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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GRAVES HASTALIĞI TANISI İLE İZLENEN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Hakan FELEK

EDİRNE 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimi kazanmamda emeği geçen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Betül ACUNAŞ'a, tez hocam Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ'ye, hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALİHOĞLU'na, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU'na, Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK'e, Prof. Dr. Rıdvan DURAN'a, Prof. Dr. Emine Neşe ÖZKAYIN'a, Dr. Öğr. Üyesi Yasemin KARAL'a, Dr. Öğr. Üyesi Nükhet ALADAĞ ÇİFTDEMİR'e, Dr. Öğr. Üyesi Tuba EREN'e, Dr. Öğr. Üyesi Murat DEVECİ'ye, Dr. Öğr. Üyesi Pınar GÖKMİRZA ÖZDEMİR'e, uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, tüm çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniği çalışanlarına ve bu zorlu süreçte bana sevgi ve gücüyle destek olan sevgili annem ve değerli aileme tüm yüreğimle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 2

- **TİROİD BEZİ** 2
- **TİROİD HORMONLARININ SENTEZİ VE METABOLİZMASI** 3
- **TİROİD İŞLEVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ** 6
- **TİROTOKSİKOZ VE HİPERTİROİDİZM** 8
- **GRAVES HASTALIĞI** 9

GEREÇ VE YÖNTEMLER 18

BULGULAR 21

TARTIŞMA 30

SONUÇLAR 40

ÖZET 42

SUMMARY 44

KAYNAKLAR 46

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ALT :Alanin aminotransferaz
Anti-Tg :Tiroglobulin antikoru
Anti-TPO :Tiroid peroksidaz antikoru
AST :Aspartat aminotransferaz
DEXA :Dual enerji x-ray absorbsiyometri
DİT :Diiyodotirozin
GH :Graves hastalığı
KMY: :Kemik mineral yoğunluğu
MİT :Monoiyodotirozin
MTZ :Metimazol
PTU :Propiltiyourasil
RAI :Radyoaktif iyot
SDS :Standart deviasyon skoru
sT3 :Serbest triiyodotironin
sT4 :Serbest tiroksin
T3 :Triiyodotironin
T4 :Tetraiyodotironin
TBG :Tiroksin bağlayıcı globulin
Tg :Tiroglobulin

TPO :Tiroid peroksidaz

TRH :Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH :Tiroid stimule edici hormon

TSHR :TSH reseptörü

TSHRAb :TSH reseptör antikoru

TT3 :Total triiyodotironin

TT4 :Total tiroksin

USG :Ultrasonografi

VKİ :Vücut kitle indeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı ve adölesan döneminde hipertiroidizmin en sık (%95) nedenini oluşturan Graves Hastalığı (GH) aynı zamanda büyüme ve gelişme üzerine de önemli etkileri olan endokrin bir sorundur (1). Çocukluk çağında görülme sıklığı 1/10000 olan GH tiroid bezinin tiroid reseptörüne karşı gelişen antikorlar aracılığıyla uyarılması sonrası oluşur (2,3). Çocukluk çağındaki tiroid hastalıklarının %15'inden sorumlu olan GH'nin diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi ile oluştuğu düşünülmektedir (4,5). GH kız çocuklarda daha fazla görülür ve ergenlikte pik yapar (6).

Çocukluk çağında gelişen hipertiroidizm; artmış fiziksel aktivite, tremor, taşikardi, çarpıntı, kilo kaybı, hızlı boy uzaması, azalmış kemik mineralizasyonu ve okul başarısında azalma gibi semptomlara neden olduğundan tedavi edilmesi çok önemlidir (7). GH'nin tedavisiz düzelme sıklığı oldukça düşük olduğu için hipertiroidizmin tedavisinin yanı sıra uzun dönem izlemi gerekir (2). Erişkinde olduğu gibi tedavi seçenekleri antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot ve cerrahidir. Ancak bu tedavilerin çocukluk çağına özgü riskleri ve yan etkilerinin yanı sıra tedavi başarı oranının erişkinlerden daha düşük olması nedeniyle halen çocukluk çağında GH'nin optimal tedavisi tartışmalıdır (8).

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniği'nde GH tanısı ile izlenen olguların demografik özellikleri, antropometrik, klinik ve laboratuvar bulguları ile izlem ve tedaviye yanıt sürelerinin yanı sıra tedavi yanıtına etki eden etmenlerin geriye dönük olarak araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİ

Tiroid Bezi ve Gelişimi

Tiroid bezi trakeanın hemen altında, larinksin önünde bulunan iki loblu bir endokrin bez olup erişkinlerde 10-20 gramı bulan ağırlığıyla ve 7-10 ml hacmiyle en büyük endokrin bezlerden biridir (9-11). Tiroid bezinin ultrasonografi (USG) ile ölçülen hacmi erkeklerde kadınlara oranla biraz daha büyük olup; yaş ve vücut ağırlığı arttıkça artarken, fazla iyot tüketimiyle azalmaktadır (12).

Ön bağırsağın dil kökünde yaptığı çıkıntıdan köken alır ve erişkindeki normal yerine gestasyonun 8-10. haftasında yerleşir. Tiroid bezi 7. haftada normal iki loblu şeklini alırken, 10. haftada karakteristik tiroid folikül hücresi ve kolloid düzeni artık oluşmuştur. Tiroglobulin (Tg) sentezi 4. haftada başlarken; 8-10. haftalarda iyot tutulumu, 12. haftada ise az da olsa tiroid hormon sentezi başlar (9,13).

Tiroid Bezi Histolojisi

Tiroid parankimi 3 farklı tip epitel hücre topluluğundan oluşur:

1. Folikül hücreleri: Tiroid hormonu sentezinden esas sorumlu olan hücrelerdir
2. Parafoliküler C hücreleri: Kalsitonin sentez ve salınımında görev alır.
3. Ultimobrankial cisim artıklarından oluşan esas görevi tiroid bezini normal lokalizasyonuna getirmek olan ve artık görevini yitirmiş epitel hücreleridir (9,14).

Tiroid bezinin esas fonksiyonel birimi iki tip hücreden oluşan foliküllerdir. Tiroid hormonları tiroid foliküllerinde sentezlenir ve salınır. Folikül hücreleri, içerisinde kolloid

bulunan bir lümeni çevreler ve parafoliküler C hücreleri bu folikül hücreleri arasına serpiştirilmiştir. Foliküller ise kendisini etrafındaki kan ve lenf damarlarından ve sinir hücrelerinden ayıran bir bazal membran ile çevrilidir (13,15,16).

Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Tiroid bezinin temel fonksiyonu tiroid hormonları olan triiyodotironin (T3), tetraiyodotironin (T4) sentez ve sekresyonudur. İyotun bilinen tek fizyolojik rolü bu hormonların sentezinde yer almasıdır. Tiroid hormonlarının sekresyonu ön hipofiz bezinden salgılanan bir glikoprotein olan Tiroid stimüle edici hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (13).

Tiroid hormonları:

1. Bazal metabolizmayı ve oksijen tüketim hızını artırır.
2. Vücut sıcaklığını düzenler ve adenozin trifosfat (ATP) hidroliz hızını artırır.
3. Protein ve yağ metabolizması üzerine etkilidir.
4. Glukozun hücre içine girmesi, glukoneogenez ve glikojenolizin uyarılmasında etkilidir.
5. Kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve üreme sistemi üzerinde etkilere sahiptir.
6. Büyüme ve gelişme üzerinde etkilidir.
7. Fetal ve neonatal beyin gelişiminde rol oynar (9,13,15).

TİROİD HORMONLARININ SENTEZİ VE METABOLİZMASI

İyot Metabolizması

Kimyasal formuna bakılmaksızın diyetle alınan iyot bağırsakta -1 değerlikli iyon hali olan iyodüre çevrilir. Foliküler hücrelerin bazal yüzeyinde bulunan aktif transport mekanizması nedeniyle tiroid bezinin iyoda afinitesi yüksek olup iyotun plazmadaki konsantrasyonu 1µg/dl'den az iken, tiroid bezinde plazma düzeyinden 20-40 kat daha fazla iyot bulunur. Dolaşımdan aktif transport mekanizmasıyla foliküler hücre içerisine alınan iyodür apikal yüzeydeki pendrin adı verilen taşıyıcı protein yardımıyla kolloid içerisinde birikir (13,15,16).

İyot renal yolla vücuttan atılır. Renal iyot klirensi 30-50 ml plazma/dk olup, glomerüler filtrasyon hızı iyot için en önemli renal klirens belirleyicisidir. Diyet ile alınan iyot miktarı arttıkça tiroiddeki iyot klirensi artar (17).

Tiroglobulin

Tiroid kolloidin başlıca bileşeni foliküler hücrelerde sentezlenen ve tiroid hormonlarının sentezlenmesinde çok önemli görev alan tiroglobulindir (Tg). Tg 138 tirozin molekülünden meydana gelir ve ortalama ağırlığı 660 kDa kadardır. Tg iyodinize olabilen büyük bir dimerik glikoprotein olup, bir tiroid hormon prekürsörü olarak görev alır. Ayrıca iyodür ve iyodinize tirozil rezidülerinin depolanmasına olanak sağlar. Tg foliküler hücrelerde sentezlendikten sonra tersiyer ve quarternal halini almak üzere post-translasyonel değişikliğe uğrar ve tiroid hormon sentezinin temelini oluşturmak üzere ekzositoz ile folikül lümenine salınır (13,15,16).

Triiyodotironin (T3) ve Tetraiyodotironin (T4)

Tiroid folikül lümeninde hapsedilen iyodun Tg'deki tirozin ile reaksiyona girebilmesi için okside edilmesi gerekli olup bu reaksiyondan tiroid peroksidaz (TPO) sorumludur ve reaksiyonun gerçekleşebilmesi için dual oksidaz 2 (DUOX2) enzimi tarafınca üretilen hidrojen peroksit (H2O2) gereklidir. Eksositoz ile kolloid lümene salınan Tg, foliküler hücrenin apikal membranında bulunan TPO yanındaki yerini alır. Tg'deki 138 tirozin molekülünden yaklaşık 14 tanesi yukarıda anlatılan reaksiyon aracılığıyla burada iyodinize edilir ve ortaya monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) ortaya çıkar. Bir DİT ve bir MİT molekülü birleşince T3, iki DİT molekülü birleşince ise T4 oluşur (13,15,16).

T3 ve T4 oluşunca salgılanana kadar Tg'nin bir parçası şeklinde kolloid lümende depo edilir. Depolanan T3 ve T4'ün dolaşıma salınması birkaç adımda olur. Önce foliküler hücrenin apikal yüzeyinde kolloid ve Tg endositoz ile hücre içine alınır. Bu vezikül proteaz ve peptidaz enzimleri içeren lizozomlarla birleşerek fagolizozomlar oluşur. Bu fagolizozomlar içinde Tg hidrolize edilerek T3 ve T4 serbestleşir. Bu süreçte Tg'den ayrılan MİT ve DİT deiyodinaz enzimiyle deiyodinize edilir ve yeni hormon yapımı için tekrardan iyot havuzuna katılır (13,15,16).

Tiroid hormon salınımı yetişkinlerde günde 85 µg T4, 6-7 µg T3 şeklindedir. Dolaşımda bulunan T3'ün ise sadece %20 kadarı tiroid bezinden salgılanır. Geri kalanı tiroid dışı dokularda bulunan iyodotirozin deiyodinaz enzimleriyle (Tip 1 ve tip 2) T4'ten çevrilen T3'tür. Dolaşımda bulunan T3 miktarı T4'ün 1/50'si kadar olsa da T3'ün tiroid hormon reseptörüne olan afinitesi T4'ten 10-15 kat daha fazla olduğundan T3 aktif tiroid hormonu olarak kabul edilir (13).

Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG)

Dolaşımdaki tiroid hormonlarının çok büyük kısmı proteinlere bağlı olup bu proteinler karaciğerde sentezlenir. Kandaki T4'ün %70'i Tiroksin bağlayıcı globulin'e (TBG) bağlı olarak taşınırken geri kalan kısmı da albümin ve prealbümine bağlı olup sadece %0.03'ü serbest haldedir. Dolaşan T3'ün ise yaklaşık %50'si TBG'ye %50'si de albümine bağlı iken sadece %0,3'lük kısmı serbest haldedir (13,15,16).

Tiroid Hormonlarının Hücre İçindeki Yolculuğu

T4 ve T3'ün hücre içine alınması spesifik tiroid hormon taşıyıcı proteinleriyle gerçekleşmekte olup Monokarboksilat transportör 8 (MCT 8) bu taşıyıcı proteinlerin en önemlisidir. Hücre içerisine alınan T4 deiyodinaz tip 1 (D1) veya tip 2 (D2) ile T3'e dönüştürülür. İntraselüler T3 de hücre çekirdeğine giderek buradaki tiroid hormon reseptörüne bağlanır. Tiroid hormon reseptörleri steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesidir. T3 tiroid hormon reseptörüne bağlanınca doku spesifik yanıt başlar (13,15).

Tiroid İşlevlerinin Düzenlenmesi

Tiroid işlevlerinin başlıca düzenleyicisi tiroid stimüle edici hormon (TSH) olup TSH salınımı, hipotalamusta üretilen ve hipofiz portal vasküler sistemi aracılığıyla hipofize gelen tirotropin salgılatıcı hormonun (TRH) etkisi altındadır. TSH ise hipotalamus ve hipofiz düzeyinde etki gösteren tiroid hormonları ile negatif geri etkileşim içerisindedir. Dopamin, somatostatin ve yüksek doz kortikosteroidler TSH salınımını baskılar. Çevre veya vücut sıcaklığı düştüğünde TRH salınımı artar. TSH tiroid bezindeki bazal membranda bulunan reseptörüne bağlanarak bezin fonksiyonunu yapmasını ve büyümesini sağlar (16).

Tiroid fonksiyonlarının fizyolojik düzeyde olması için diyetle yeterli iyot alınması da çok önemlidir. Bir erişkinin günlük alması gereken iyot miktarı 150 mg iken hamileler için 200 mg, bebek ve çocuklar için 90 mg, prematür yenidoğanlar için ise 45 mg günlük iyot gereksinimi vardır (16).

İyot eksikliği durumunda tiroid bezinde iyot hapsi artar ve artmış TSH düzeyi tirositlerin proliferasyonunu arttırır ve hormonogenez artar. Tg sekresyonu artarken, iyot eksikliği olduğu için DİT'e kıyasla MİT yapımı tercih edilir ve T4'e kıyasla T3 yapımı artar. İyot eksikliğinde ayrıca periferde T4'ün T3'e dönüşümü de artar (16).

İyotun fazla alınması durumunda ise iyotun organifikasyonu inhibe olur ve buna bağlı hormon yapımı da inhibe edilmiş olur. Buna Wolff-Chaikoff etkisi denir. Sağlıklı kişilerde iyot fazlalığına bağlı inhibisyon geçicidir ve hormonogenez bir süre sonra normale döner (16).

Tiroid Hormon Metabolizması

T3 ve T4 bir iç ve bir dış halkadan oluşan tironin molekülleridir. T4'ün dış halkası deiyodinize olursa T3, iç halkası deiyodinize olursa metabolik olarak inaktif olan reverse T3 (rT3-inaktif T3) oluşur. T4'ün T3'e dönüşümü başlıca deiyodinaz 1 (D1) ve deiyodinaz 2 (D2) enzimleri ile gerçekleşir. D1 karaciğer, böbrek ve tiroid dokusunda mevcut olup, periferde T4'ün T3'e dönüşümünden sorumludur. D1 az miktarda da olsa rT3 oluşturabilir. D2 hipofiz, santral sinir sistemi ve iskelet kasında bulunan ve T4'ten T3 üreten (zorunlu dış halka deiyodinazı) enzimdir. D3 beyin, plasenta, uterus ve çeşitli fetal dokularda bulunan ve T4 ve T3'ün iç halka monodeiyodinasyonuyla rT3 üretilmesinden sorumlu enzimdir. D1, D2 ve D3 enzimleri selenoprotein yapısında olduğundan tiroid hormonlarının sentezi ve metabolizmasında iki önemli eser element iyot ve selenyum çok önemlidir (13,16).

TİROİD İŞLEVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Plazmada bulunan total T4 (TT4) ve serbest T4 (sT4), total T3 (TT3) ve serbest T3 (sT3), TSH, Tg, TBG düzeylerini ölçmek mümkündür.

Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH)

Serum TSH düzeyleri primer tiroid fonksiyonunu göstermedeki en önemli parametredir. Primer hipotiroidizmde TSH yükselirken, hipertiroidizmde TSH baskılanır. Santral hipotiroidizmde ise düşük TT4 ve sT4 düzeylerine rağmen TSH düşük veya normal aralıklarda saptanır. Doğumda TSH akut olarak yükselir ve matür yenidoğanda serum konsantrasyonları doğumdan sonraki 30 dakika içerisinde 70-100 mIU/L'ya kadar çıkabilir. İlk 24 saatte daha hızlı bir düşüş görülür ve yaklaşık 5 günde <10 mIU/L altına iner Yenidoğan döneminden sonra normal TSH düzeyi <5 mIU/L'dir (18).

Triiyodotironin (T3) ve Tetraiyodotironin (T4)

Serum sT4 düzeylerini ölçmek için yöntemler geliştirilmiş olup sağlıklı hastalarda güvenilir sonuçlar alınmaktadır. Ancak akut hastalık durumunda tiroid hormonlarının proteinlere bağlanmasındaki anormallikler nedeniyle sT4 düzeylerini değerlendirirken dikkatli

olmak gerekir. Serbest T3 ölçüm yöntemlerinin çoğu ise iyi standardize edilmemiş olup klinik önemleri sınırlıdır. Tüm tiroid hormon test sonuçlarını değerlendirirken yaş mutlaka dikkate alınmalıdır. Fetal T4 ve sT4 düzeyleri fetal yaşamın ortalarında yükselmeye başlar. Fetal T3 düzeyleri 20. Haftada düşükken doğumda yükselir. rT3 ise 3. Trimesterde yüksekken doğuma yaklaştıkça düşer. Maternal T4'ün yaklaşık 1/3'ü plasentadan geçer ve fetal tiroid hormonu sentezi başlamadan önce beyin gelişimi için çok önemli rol oynar. Doğumda akut TSH yükselmesi sonrasında TT4 ve TT3 yükselirken 1-2 hafta içerisinde düşüş gözlenir. Dolaşımda tiroid hormonlarının metabolik olarak aktif halleri serbest tiroid hormonlarıdır. Bu nedenle genellikle tiroid fonksiyonları değerlendirilirken sT3 ve sT4 ölçülür. Genel olarak hipertiroidizmde yükselirken, hipotiroidizmde düşük saptanır ancak her iki durumda da normal saptanabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle tiroid fonksiyon testlerini değerlendiriken TSH ile birlikte değerlendirme yapılmalıdır (16,18).

Tiroksin Bağlayıcı Globülin (TBG)

Tiroid hormonları plazmada TBG'ye bağlanarak taşınır. TBG karaciğerde sentezlenir. Hormonların TBG'ye bağlanması birçok klinik durumda değişebilir. TBG T4'ün yaklaşık %70'ini, T3'ün yaklaşık %50'sini bağlar. TBG seviyeleri gebelik, yenidoğan dönemi, hepatit, östrojen kullanımı, selektif östrojen modülatörleri, eroin, metadon, mitotan ve 5-florourasil kullanımı gibi nedenlerle artar. Androjenler, anabolik steroidler, glukokortikoidler, nikotinik asit ve L-asparajinaz TBG seviyelerini düşürür. Hepatoselüler hastalıklar, bağırsak ve idrardan protein kaybettiren durumlar nedeniyle de TBG düzeyleri azalabilir. Furosemid, salisilatlar, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, heparin ve yağ asitleri T4 ve T3'ün TBG'ye bağlanmasını azaltabilir. Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve rifampin gibi ilaçlar da karaciğerde T4'ün konjugasyonunu ve ekskresyonunu arttırdıkları için T4 seviyelerini düşürebilir (16,18).

Tiroid Ultrasonografi

Tiroid Ultrasonografisi tiroid bezinin yeri, boyutu ve şeklini değerlendirmede kullanılabilir. Şüpheli tiroid disgenezisi durumunda kullanılabilir ancak ektopik tiroid dokusunu değerlendirmede yeterli değildir. Tiroglossal duktus kistinden şüphelenilen çocuklarda tiroid bezinin yerini göstermede kullanılabilir. Otoimmün tiroiditten şüphelenilen çocuklarda heterojenitenin gösterilmesinde yararlı olabilir. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde tiroid ultrasonografisi kullanılabilir (18).

Radyonüklid Çalışmalar

Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede sensitivitesi yüksek testlerin yaygınlaşmasıyla spesifik durumlar dışında radyoaktif iyot ile yapılan görüntülemelerin oranı azalmıştır. Teknesyum (^{99m}Tc) iyoda kıyasla tiroid bezinde hapis edilebilmesi ancak organifiye edilmemesi ve yarı ömrü sadece 6 saat olması nedeniyle çocuklarda kullanımı güvenli olan bir radyoizotoptur. Radyonüklid çalışmalar olası tiroid disgenezisini belirlemek, ektopik tiroid dokusunu saptamak ve otonom (sıcak) tiroid nodüllerini değerlendirmek için faydalı olabilir. Graves hipertiroidili ve diferansiye tiroid kanserli çocuk hastalarda radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi kullanılabilir. RAİ tedavisinde yarı ömrü 8 gün olup sitotoksik etkileri daha fazla olan İyot-131 (^{131}I) radyoizotopu kullanılır (18).

TİROTOKSİKOZ VE HİPERTİROİDİZM

Literatürde tirotoksikoz ve hipertiroidizm genellikle birbirinin yerine kullanılsa da aynı anlama gelmemektedir. Tirotoksikoz herhangi bir nedenle dolaşımdaki tiroid hormonlarında artış olması (ve bunların kliniğe yansıması) anlamına gelirken hipertiroidizm ise tiroid bezinden hormon yapımının ve salınımının artmasıdır. Tiroid hormon yüksekliğinin nedenine göre tedavi yaklaşımı değişeceğinden bu ayrımı bilmek önemlidir (19). Tirotoksikoz semptom ve bulguları Tablo 1'de, tirotoksikoz nedenleri Tablo 2'de verilmiştir (20).

Tablo 1. Tirotoksikoz semptom ve bulguları (19,20)

	Semptom	Bulgu
Yapısal	İştah artışına rağmen ağırlık kaybı, sıcağa tahammülsüzlük, terleme, polidipsi	Ağırlık kaybı
Nöromüsküler	Ellerde titreme, sinirlilik, heyecan, halsizlik, yorgunluk, uyku bozukluğu, dikkat eksikliği	Ekstremitelerde tremor, hiperaktivite, kas güçsüzlüğü
Kardiyovasküler	Çarpıntı	Taşikardi, sistolik hipertansiyon
Pulmoner	Solunum güçlüğü	Takipne
Gastrointestinal	İshal, bulantı, kusma	Abdominal gerginlik
Deri	Terleme artışı	Sıcak ve nemli cilt
Üreme sistemi	Adet düzensizliği	Menstrüel düzensizlikler
Oküler (Graves hastalığı)	Çift görme, gözlerde yanma ve/veya batma hissi, göz kapaklarında şişme, göz çevresinde ağrı, gözlerde belirginleşme	Propitozis, göz kapaklarında çekilme, periorbital ödem, konjonktival kemozis, oftalmopleji

Tablo 2. Tirotoksikoz nedenleri (19,20)

TİROTOKSİKOZ NEDENİ	
Tirotoksikoz (Hipertiroidizm ile birlikte)	
Tiroid stimulan etkilerle birlikte	
TSH reseptör antikoru	Graves hastalığı
Uygunsuz TSH sekresyonu	TSH salgılayan hipofiz adenomu, tiroid hormonuna hipofiz direnci
Aşırı HCG sekresyonu	Trofoblastik tümörler (koryokarsinom, molar gebelik), hiperemezis gravidarum
Otonom tiroid fonksiyonu	
TSH reseptör veya G_s α protein mutasyonu	Soliter hiperfonksiyone adenom, multinodüler guatr, ailevi nonotoimmün hipertiroidizm
Tirotoksikoz (Hipertiroidizm olmadan)	
İnflamasyon ve depolanan hormonun salınımı	
Tiroid bezinin otoimmün hasarı	Sessiz tiroidit, postpartum tiroidit
Viral enfeksiyon	Subakut tiroidit (de Quervain tiroidit)
Toksik ilaçlar	İlaçla indüklenen tiroidit (amiodaron, lityum, interferon-α)
Bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar	Akut süpüratif tiroidit
Radyasyon	Radyasyon tiroiditi
Ekstratiroidal kaynaklı hormon	
Tiroid hormonunun aşırı alımı	Aşırı ekzojen tiroid hormonu alımı (iyatrojenik veya yapay)
Ektopik hipertiroidizm	Struma ovarii, fonksiyonel tiroid kanser metastazları
Kontamine besin alımı	Hamburger tirotoksikozu
Aşırı doz iyot	
Jod-Basedow etkisi	

TSH: Tiroid stimüle edici hormon; **HCG:** İnsan koryonik gonadotropin.

GRAVES HASTALIĞI

Graves hastalığı (GH) çocuk ve ergenlerde görülen tiroid hastalıklarının %10-15'inden sorumlu olup bu yaş grubundaki hipertiroidizmin en sık nedenidir (21,22). Çocukluk çağında

GH'nin görülme sıklığı 1/10000 olup hastalık genellikle kızlarda ve 11-15 yaş grubunda ortaya çıkar (8,23). Kızlarda erkeklere oranla 5-6 kat daha fazla görülürken 5 yaş altında nadirdir (6).

Etyoloji

Graves hastalığı otoimmün bir hastalıktır ve çevresel ve genetik faktörlerin hastalığın gelişmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. GH tanılı çocukların büyük kısmında ailede otoimmün tiroid hastalığı mevcuttur (16,19).

Timusta genişleme, splenomegali, lenfadenopati, periferik lenfositoz, tiroid bezi ve periorbital dokuların lenfositoz ve plazma hücreleri tarafınca infiltrasyonu GH'nin iyi bilinen histopatolojik bulgularıdır. Tam olarak anlaşılamayan bir nedenle T süpresör hücrelerindeki bir yetersizlik sonucunda yardımcı T (T-helper) hücrelerinin TSH'ya duyarlılık geliştirdiği ve sonrasında B hücreleriyle etkileşerek bu hücrelerde TSH reseptör antikoru (TSHRAb) üretimine neden olduğu düşünülmektedir (24,25). TSHRAb'ler stimule edici (TRSAb) ve bloke edici (TRBAb) olmak üzere iki çeşittir. TRSAb TSH reseptörüne bağlanarak siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretimine neden olur ve böylece tiroid hiperplazisi ve kontrolsüz tiroid hormon sentezi başlar (24). TSH reseptör stimulan antikoru gibi TSH reseptör blokan antikorlar (TRBAb) da oluşabilir ve genellikle kronik otoimmün tiroiditli hastalarda görülse de GH'de de olabilir. Antikorlar arasındaki denge hipertiroidizmin seyrini ve şiddetini belirler (19,24).

Graves hastalığındaki oftalmopatinin tiroid ve retro-orbital dokularda bulunan benzer antijenler nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Retro-orbital adipositlerde de TSHR saptanmış olup antikorlar için bir hedef olabileceği düşünülmektedir. TRSAB'ler ekstraoküler kaslara ve orbital fibroblastlara bağlanarak glikozaminoglikan ve sitokin yapımına neden olurlar. GH tanılı çocukların %50-75'inde göz bulguları olsa da oftalmopati yetişkinlerdekinden çok daha hafif seyreder (19).

Graves hastalığı human lökosit antijen (HLA) B8 ve HLA-DR3 ile ilişkilendirilmiş olup HLA-DR3 bulunan bireylerde GH riski 7 kat fazladır. GH diğer HLA-D3 ilişkili hastalıklar olan Addison hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus, miyastenia gravis ve çölyak hastalığı ile de ilişkilendirilmiştir. GH tanılı çocuklarda ayrıca sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, vitiligo, idiyopatik trombositopenik purpura ve pernisyöz anemi gibi hastalıklar da belirlenmiştir. Aile bireylerinde GH ile ilişkilendirilen en sık hastalık ise otoimmün tiroiddittir (16,19).

Klinik

Graves hastalığında hipertiroidinin başlangıcı genellikle sinsidir. Çocukluk çağındaki GH'de klinik çok çeşitli olup remisyon için daha uzun süre gereklidir. En erken bulgular davranış değişiklikleri, hiperaktivite, okul başarısında azalma, duygusal değişiklikler gibi nonspesifik bulgular olabildiğinden tanı gözden kaçabilir. Hatta hipertiroidili çocukların birçoğu dikkat eksikliği ve hareket bozukluğu nedeniyle değerlendirilmektedir. Çocuklardaki GH bulguları genel olarak erişkinlerdekiyle aynı olup klasik bulgularını sinirlilik, çarpıntı, terleme, ellerde titreme, kas güçsüzlüğü, halsizlik, uykusuzluk, iştah artışına rağmen kilo kaybı oluşturmaktadır (19).

Çocukluk çağındaki GH'de fizik muayenede genellikle guatr vardır. Tiroid bezi diffüz büyümüş, yumuşak ve ağrısız olarak saptanır. Tiroid bezindeki kan akımının artması nedeniyle trill saptanabilir veya stetoskopla üfürüm duyulabilir. Taşikardi, artmış sistolik kan basıncı, nabız basıncında artış, ellerde titreme, sıcak ve nemli cilt, proksimal kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinde artış görülebilir. Ayrıca hastalarda boyun hızlı uzaması ve kemik yaşında ilerleme de saptanabilir. Hipertiroidizm erken başlangıçlı ise büyüme üzerindeki etkisi daha belirgin olabilir. Tedavi ile büyüme paterni normale yakın hale gelir (24,26). Hastaların çoğunda oftalmolojik anormallikler mevcuttur. Göz aşağı doğru baktığında üst göz kapağında takipte gecikme, konverjans bozukluğu, üst göz kapağında retraksiyon bulunabilir. Genellikle yetişkinlerdekine kıyasla daha hafif klinikte olsa da ekzoftalmus çoğu hastada farkedilir (19,24).

Hipertiroidizmin ergenliğin başlama zamanını değiştirdiği yönünde bulgu olmasa da menarşal kızlarda sekonder amenore görülebilir. Tiroid hormonlarının androjenlerin östrojene aromatizasyonunu arttırdığı bilinse de erkeklerde jinekomasti gelişmez (19).

Tiroid hormonları kemik rezorbsiyonunu arttırdığından kronik hipertiroidizmli hastalarda düşük kemik dansitesi ve kırıklara yatkınlık görülebilir. Bu durum da tedaviyle normale döner. Komorbid otoimmün hastalık riski bu hastalarda artmış olabileceğinden tip 1 diyabet, çölyak ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları semptomları varsa düşünülmelidir (19).

Laboratuvar Bulguları

Graves hastalığında serum TSH düzeyi baskılanmış, serum serbest T3 ve T4 düzeyleri ise artmıştır. Yeni tanı alan GH hastalarının çoğunda TSHRAb genellikle tanı anında pozitif bulunur ve tanıya yardımcıdır. TSHRAb, TSHR'yı uyarıcı veya baskılayıcı olabilir. Uyarıcı antikorlar baskın gelirse hipertiroidi, baskılayıcı antikorlar baskın gelirse hipotiroidi gözlenir.

TSHRAb iki yöntemle ölçülebilir. Bunlardan ilki TSHR'ye bağlanan bütün antikorların ölçüldüğü tirotropin bağlayıcı inhibitör immün globülin (TBİİ) yöntemidir. İkinci yöntem ise TSHR'ye bağlanıp aktivitesini etkileyebilen antikorların neden olduğu TSHR aracılı cAMP üretiminin ölçüldüğü Tiroid stimulan immunglobulin (TSI) yöntemidir. Bu yöntem, TSHRAb 'lerin TSHR aktivitesini uyarma veya inhibe etme kapasitesini ölçebildiğinden fonksiyonel bir ölçümdür. GH için her iki yöntemin duyarlılığı %96-97 iken özgünlüğü %99 olup benzerdir. Serumda ölçülebilen diğer iki antikor anti-tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin antikoru (anti-Tg) olup bu antikorlar GH için özgün değildir ve genellikle kronik otoimmün tiroiditi olan hastalarda daha yüksek saptanır (19).

Görüntüleme Yöntemleri

Graves hastalığında tiroid USG'nin duyarlılığı ve özgünlüğü düşük olduğu için tanı için gerekli olmayıp bez boyutlarını göstermede ve ayırıcı tanıda kullanılabilir (27,28). Ultrasonografide tiroid bezi genellikle diffüz büyümüş ve homojen saptansa da özellikle kronik hastalıkta heterojen ve nodüler görünüm olabilir. Parankim ekojenitesi normal olabilir veya tiroiditte olduğu gibi hipoekojenite saptanabilir (27).

Anamnez, muayene ve laboratuvar tetkikleriyle tanı konulamadığında RAI (radyoaktif iyot) uptake ölçümü yapılabilir. Radyoaktif iyot tutulumu GH'de artmışken tirotoksikozun diğer nedenlerinde azalmıştır. Eğer sintigrafi yapılmışsa GH'de diffüz tutulum saptanırken, hiperfonksiyone tiroid nodüllerinde fokal tutulum gözlenir (19).

Ayırıcı Tanı

Tirotoksikoz tanısı tanıdan şüphelenildiğinde kolayca konulabilir. TSH baskılı sT4 ve sT3 yüksek saptanması tirotoksikoz tanısı koydurur. Diffüz guatr ve uzamış tirotoksikoz (> 8 hafta) birlikteliğinin sebebi hemen her zaman GH olup TSHRAb veya karakteristik göz veya deri bulgularının mevcudiyeti tanı koydurucudur (19).

Etyolojinin belirlenemediği tirotoksikoz olgularında RAI görüntüleme ile hipertirodizmin (artmış iyot tutulumu) diğer tirotoksikoz nedenlerinden ayrımı saptanabilir. Eğer bir nodul palpe ediliyorsa, sintigrafi yapılarak olası hiperfonksiyone tiroid nodülü açısından değerlendirilmelidir. Toksik multinodüler guatr tanılı çocukların bazılarında bir TSH reseptör aktivatör mutasyonu veya McCune-Albright sendromu olabilir. Eğer puberte prekoks, poliostotik fibröz displazi veya cafe-au-lait lekeleri varsa McCune-Albright sendromu tanısı daha olasıdır (19,25).

Tiroid hormon direnci olan hastalarda sT4 ve sT3 seviyeleri artmışken, TSH seviyeleri beklenin aksine normal veya yüksektir ancak bu hastaların TSH salgılayan hipofiz tümörleri açısından değerlendirilmesi çok önemlidir. Serum T4 seviyelerindeki artışın diğer nedenleri çok nadir görülse de yanlış tanıya neden olabilir. Artmış TBG seviyeleri olan hastalarda veya ailevi disalbuminemik hipertiroksinemi hastalarında serum TT4 düzeyi artmış, sT4 ve TSH seviyeleri ise normal olup hastalar ötiroiddir (19).

Tirotoksikoz ekzojen tiroid hormon alımı nedenli ise sT4 ve TSH seviyeleri GH ile benzer olmasına karşın tiroid boyutu normal, hem Tg düzeyi hem de radyoaktif iyot tutulumu düşüktür (19).

Tedavi

Çocukluk çağı GH'de birinci basamak tedavi antirioid ilaç tedavisi olmasına karşın, son yıllarda özellikle 10 yaş üstü ve tedaviye uyumsuz GH hastalarında RAİ tedavisi de kabul kullanılmaktadır. Kullanılan tedavilerin olumlu etkilerinin yanı sıra yan etkileri de vardır (19). GH'de tedavi seçenekleri Tablo 3'te verilmiştir (19).

Tablo 3. Graves hastalığı'nda tedavi seçenekleri (19)

Tedavi	Avantaj	Dezavantaj	
Antitiroid ilaçlar	Noninvazif Düşük maliyetli Kalıcı hipotiroidi riski yok Remisyon olası	Remisyon oranı %30-50 (uzun dönem tedavi ile) İlaç yan etkileri Tedaviye uyum problemi	Çocuk ve adolesan ve hamilelerde ilk sıra tedavi Ciddi vaka ve preoperatif hazırlıkta ilk yöntem
Radyoaktif iyot	Hipertiroidizmde kalıcı iyileşme En maliyet etkin	Kalıcı hipotiroidizm Oftalmopatide olası ilerleme Hamilelik 6-12 ay ertelenmeli, anne emziremez Hipertiroidizmde düşük de olsa artış riski	Güncel önerilen dozlarda kullanıldığında infertilite, doğumsal defektler ve sekonder kanser riski yönünden artış gösteren bilimsel kanıt yok
Cerrahi	Hızlı ve etkin (özellikle guatr olan çocuklarda)	En invazif tedavi Komplikasyonlar (rekürren laringeal sinir hasarı, hipoparatiroidizm) Maliyeti en yüksek Ağrı, ameliyat skarı	Hamilelikte antitiroid ilaçlara yan etki gelişirse kullanılabilir Masif tiromegali veya şüpheli nodül birlikteliğinde etkili Radyoiyot istemeyen hastalarda seçenek

Antitiroid İlaçlar

Antitiroid tedavide kullanılan tiyonamidler basit moleküller olup propiltiyourasil (PTU), metimazol (MTZ) ve karbimazolü içermektedir (29). Antitiroid ilaçlar tiroid hormon yapımı için gerekli olan iyotun organifikasyonunu baskılar. Bu grup ilaçlardan bazıları iyodotirozinlerin birleşerek T3 ve T4 oluşumunu da engeller. Tiroid bezinin iyodu konsantre etme kapasitesi ve depolanmış tiroid hormonlarının dolaşıma salınması üzerine etkileri olmamakla birlikte bu ilaçların immün sistemi dolaylı olarak etkilediği ve bu nedenle hastalığın sınırlandırılmasında da yardımcı olabileceği düşünülmektedir (29-31).

Antitiroid ilaçların (MTZ ve PTU) birbirlerine üstün oldukları bazı özellikleri vardır. MTZ; yarı ömrü 6-8 saat olan ve etkisi 40 saat süren bir ilaç olduğu için doz aralığı uzundur. Bu nedenle günde 1 – 2 doz verilebilmesi hastaların tedaviye uyumunu kolaylaştırması açısından önemlidir (30). PTU ise yarı ömrü 1-2 saat olan, etkisi 24 saat süren ve MTZ 'den farklı olarak periferde T4'ün aktif izomer olan T3'e dönüşümünü de engellediğinden şiddetli tirotoksikozda avantaj sağlayan bir antitiroid ilaçtır (30,32). Serumda serbest halde bulunan MTZ 'nin aksine PTU'nun %80-90'ı serumda proteine bağlı halde bulunduğundan plasentayı geçme kapasitesi daha azdır ve anne sütüne daha az geçer (30,32). Bu nedenle teorik olarak PTU hamilelik ve emziren annelerde tercih edilen ilaçtır. Uzun yıllar antitiroid tedavide bu iki ilaç kullanılmış olmasına karşın son yıllarda özellikle çocukluk çağı GH'de PTU ile tedavi edilen olgularda ciddi karaciğer hastalığı, karaciğer nakli gereksinimi ve olası ölümcül yan etkiler bildirildiğinden 2009 yılından itibaren çocuklarda antitiroid ilaç olarak sadece MTZ kullanımı önerilmektedir (33,34).

MTZ'nin başlangıç dozu 0.5 – 1 mg/kg/gün günde 1-2 doz, PTU 'un ise 5 – 10 mg/kg/gün günde üç doz, olacak şekildedir (35). Erken çocuklukta da MTZ aynı başlangıç dozunda kullanılabilir. Tedavi başlanınca hasta takibi dikkatli yapılmalıdır. Serum TSH seviyelerinin normalden daha fazla artması doz azaltımı gerektirir ve antitiroid ilaç dozu kararı hastanın T3 ve T4 düzeyini normal sınırlarda tutacak şekilde verilir (19).

Antitiroid ilaca bağlı klinik yanıt ortalama 3 – 6 haftada ortaya çıkar ve 3 ─ 4 ay içinde yeterli kontrol sağlanır (19). Antitiroid ilaç tedavisinde doz titrasyonu rejimi ve *'block and replace'* (blokaj+replasman, durdurma ve yerine koyma) rejimi olmak üzere iki tip yaklaşım vardır. Doz titrasyonu rejiminde başlangıçtaki yüksek antitiroid ilaç dozları ötiroid durumu sağlayacak minimal düzeye azaltılırken, blokaj+replasman rejiminde antitiroid ilaçlar yüksek dozda verilerek tiroid hormon sentezi büyük ölçüde baskılanır ve ötiroidiyi sağlamak için tedaviye levotiroksin eklenir (31). Hastalığın kontrolü açısından iki yöntemin birbirine

üstünlüğü yokken blokaj+replasman yönteminde antitiroid ilaç dozu yüksek olduğu için yan etkiler daha fazla görülmektedir (31).

Tiroid hormonları katekolaminlerin etkilerini arttırır. Kardiyak semptomları kontrol altına almak için β-bloker ilaçlar kullanılabilir (18). En sık kullanılan ilaç propranolol 0.5 – 2 mg/kg/gün olarak verilmelidir. Antitiroid ilaçlar önceden sentezlenmiş ve depolanmış tiroid hormonları üzerinde etkili değildir. β-bloker ilaçlar depolanmış tiroid hormonların etkisi geçinceye kadar (6 – 12 hafta) kullanılabilir (35).

Tiroid hormonları normal düzeylere getirildikten sonra hastalar 3 – 6 ay aralar ile izleme alınır. En uygun tedavi süresi net olarak bilinmemektedir. Genelde tedavinin en az 2 yıl süre ile yapıldığı ancak günümüzde uzun süreli tedavi ile remisyon oranlarının arttığı belirtilmektedir (22). Antitiroid ilaç tedavisinin, hastayı ötiroid halde tutmak için gereken en düşük doza inildiğinde (örneğin MTZ 5 – 10 mg/gün), kesilmesi denenebilir. TSHRAb'nin düzeyi veya varlığına göre tedavinin devamına karar vermek doğru olmamakla birlikte tedavi kesimi sırasında TSHRAb halen pozitif olan hastaların %100'ünde hipertiroidizmin tekrarladığı, TSHRAb negatif olan hastaların %78'inin ötiroid kalmaya devam ettiği gösterilmiştir (22). İlaç tedavisi kesildikten 6-12 ay sonra relaps gelişebilir. Bu durumda antitiroid ilaçlar tekrar başlanabileceği gibi radyoiyot veya cerrahi tedavi denenebilir (19).

Antitiroid İlaç Tedavisine Bağlı Yan Etkiler

Antitiroid ilaçlarla gelişen yan etkilerin çoğu hafif olmakla birlikte bir kısmı hayatı tehdit edici olabilir. Hastaların %10-20'sinde hafif yan etkiler görülürken %2-5'inde ciddi yan etkiler gelişebilir. Genellikle tedavinin ilk 3 ayında olmak üzere herhangi bir dönemde yan etki görülebilir. En sık görülen yan etki geçici ürtikeryal döküntü olup antihistaminikler veya kısa süreli tedavi kesimi ile kontrol altına alınabilir. Hastaların %0,1-0,5'inde görülen ciddi bir yan etki olan agranülositoz ise ölümcül enfeksiyonlara neden olabilir. Bu nedenle MTZ tedavisi alan hastalarda yüksek ateş, farenjit veya oral ülser atakları gelişirse mutlaka tedavi kesilip tam kan sayımı yapılmalıdır. GH'de sık görülen ve bulgu vermeyen granülositopeni durumunda tedavinin kesilmesine gerek yoktur. Diğer ciddi yan etkiler arasında hepatit (%0,2-1), lupus benzeri poliartrit sendromu, glomerulonefrit, antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif vaskülit sayılabilir. PTU ile ciddi karaciğer hastalığı hatta transplantasyon gerektiren karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir. MTZ ile ilişkilendirilmiş en sık karaciğer hastalığı kolestatik sarılık olup tedavi kesilince düzelir. İlaca bağlı ciddi yan etki gelişen hastalarda radyoiyot veya cerrahi tedavi düşünülebilir. Hem MTZ hem de PTU in utero ilaç maruziyeti olan fetüste

konjenital malformasyonlara neden olabilmektedir. MTZ ile aplasia cutis, omfalosel, koanal atrezi ve üriner sistem malformasyonları, PTU'ya bağlı ise baş, boyun ve üriner sistem malformasyonları gelişebilir (19).

Radyoaktif İyot Tedavisi (RAI)

Tıbbi veya cerrahi tiroid ablasyon tedavisi genellikle antitiroid ilaçların etkisiz olduğu, ilaca karşı ciddi yan etkilerin geliştiği veya hastanın ilaç tedavisine uyumsuz olduğu durumlarda tercih edilir (19). Bu tedavinin en önemli olumlu yanı uygulama kolaylığı, tıbbi izlemin daha az sıklıkla yapılması ve uzun dönem yan etkilerinin az olmasıdır. Tiroid bezinin ablasyonu yapıldığından RAİ tedavisi sonrası hipotiroidi gelişimini önlemek için tiroksin tedavisi verilmelidir (16).

Radyoaktif iyotun tiroid dokusundaki hücreler üzerindeki proliferatif etkisi küçük çocuklarda daha fazla olduğundan RAI 10 yaş altı çocuklarda, özellikle 5 yaş altında dikkatli kullanılmalıdır. Hesaplanan ortalama tiroid bezi gramı başına 50-200 µci ^{131}I önerilse de küçük çocuklarda tiroid bezinin total ablasyonunu sağlayarak ileride gelişebilecek olası neoplazileri önlemek için yüksek doz tercih edilmelidir (16).

Tedaviden 4-10 gün sonra tiroid hormon seviyelerinde artış görülebilir. Bu nedenle beta blokörler kullanılabilir. Radyasyon tiroiditi nedeniyle gelişebilecek olası ağrı/huzursuzluk için analjezikler kullanılabilir. Ortalama 6 hafta – 3 ay içinde kür sağlanır (16,19).

RAİ tedavisi alan Graves tanılı çocukların takiplerinde tiroid kanseri veya çocuklarında konjenital anomali gelişme riskinde artış saptanmamıştır. Ancak GH tedavisi olarak RAİ alan ve takip edilen küçük yaş çocuk olgu sayısının az olduğu unutulmamalıdır (16).

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, GH'deki en eski tedavi yöntemidir. Subtotal tiroidektomi ile relaps oranı daha yüksek olduğu için genellikle GH için total tiroidektomi tercih edilir. Tıbbi tedavide yanıt alınamayan, çok büyük guatrı olan, RAI tedavisi almayı reddeden veya sayısı az da olsa ağır oftalmopati nedeni ile RAI tedavisi uygulanamayan hastalarda cerrahi tedavi tercih edilir. Tedavinin olumlu yönü hipertiroidizm kliniğinin tedavi sonrasında hızla düzelmesidir (36). Hastaların operasyon sırasında tirotoksikoz krizine (tiroid fırtınası) girmemesi için cerrahi öncesi antitiroid ilaçlar ile ötiroid hale getirilmesi önemlidir. Ayrıca operasyondan 10 – 14 gün önce tiroid bezinin vaskülaritesini azaltmak amacı ile iyot tedavisi veya β-bloker kullanımı önerilmektedir (37).

Cerrahi tedaviye bağlı akut komplikasyonlar hipokalsemi, hematom ve larengeal sinir parezisi, uzun dönem komplikasyonlar ise, kalıcı hipoparatiroidi, rekürren larengeal sinir hasarıdır. Komplikasyon oranı cerrahi ekibin bu tip ameliyatlardaki tecrübesi ile ilişkili olup tecrübeli merkezlerde yapılan operasyonlarda kalıcı hipoparatiroidi ve larengeal sinir hasarı sırasıyla %2 ve %1 'in altında bulunmuştur (37). Tedavi sonrasında hipotiroidi gelişimini önlemek amacıyla tiroid hormon yerine koyma tedavisinin ömür boyu uygulanması gerekir. Nadiren tedavi başarısızlığına bağlı hipertiroidizm kliniği devam edebilir (16).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde GH tanısı ile izlenen olguların demografik özellikleri ile antropometrik, klinik ve laboratuvar bulgularının belirlenmesi, izlem ve tedaviye yanıt sürelerinin yanı sıra tedavi yanıtına etki eden etmenlerin geriye dönük olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde 2006 – 2019 yılları arasında hipertiroidi tanısı ile izlenen 65 olgunun dosya kayıtları geriye yönelik olarak incelendi. Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar etik Kurulu'ndan 12.10.2020 tarihli 16/20 sayılı, TÜTF-BAEK 2020/211 protokol numarası ile onay alındı (Ek 1). Poliklinik izlem dosyalarından olguların cinsiyeti, tanı anındaki ve çalışma sonundaki yaşları, başvuru yakınmaları, ailede tiroid hastalığı öyküsü, başvuru sırasındaki fizik muayene ve laboratuvar bulguları, görüntüleme incelemeleri, uygulanan tedavi yöntemi ve tedavi yanıtları geriye dönük incelendi. Dosya verileri yetersiz veya GH dışındaki nedenlere bağlı hipertiroidizm tanısı alan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 37 olgu alındı.

Olguların başvuru sırasındaki vücut ağırlığı 100 gr duyarlılığı olan SECA (GMBH & CO KG Hamburg, Germany) tartısı ile, boy uzunluğu 0,1 cm duyarlıklı Harpenden stadiometresi (Holtain Limited, Crymych, Dyfed, U.K) ile ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının kilogram cinsinden değerinin boyun metre cinsinden değerinin karesine bölünmesi ile hesaplandı. Vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS, ve VKİ SDS değerlerinin hesaplanmasında sağlıklı Türk çocukları verileri kullanıldı (38).

Olguların başvuru sırasındaki şikayetleri (çarpıntı, terleme, sinirlilik, zayıflama, boyunda şişlik, gözlerde belirginleşme, sıcağa tahammülsüzlük, nefes darlığı ve saç dökülmesi gibi) fizik muayene (kalp tepe atımı, sistolik ve diastolik kan basıncı, guatr ve egzoftalmi varlığı, tremor) ve puberte bulguları hasta dosyalarından kaydedildi. Puberte durumu Tanner evrelemesine göre değerlendirildi (39). Kalp tepe atımı ile sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri yaş, cins ve boya göre belirlenen normal referans veriler ile değerlendirildi (40,41). Kan basıncı değerinin yaş, cins ve boya göre belirlenen normal değerlerin 95. persentilin üzeri olması hipertansiyon olarak kabul edildi (40). Kalp tepe atımının yaşa göre belirlenen normal değerlerin 90. persentilin üzerinde olması taşikardi olarak tanımlandı (41). Olgular oftalmopati açısından Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı tarafından değerlendirildi ve muayene bulguları dosyalarına kaydedildi.

Olgularda hipertiroidizmin klinik tablosu başvuru anındaki klinik bulgulara dayanılarak 2 alt grupta sınıflandırıldı. Dört klinik bulgudan (taşikardi, hipertansiyon, ≥1 kg ağırlık kaybı ve egzoftalmi) en az ikisine sahip olan olgular ağır hipertiroidizm, en fazla bir bulgusu olan olgular ise ağır olmayan hipertiroidizm kliniği olarak tanımlandı (22).

Tanı anında bakılan tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid hormon düzeyleri (sT3, sT4, TSH), tiroid otoantikorları, tiroid reseptör antikor düzeyleri hasta dosyalarından kaydedildi. Serum aspartat aminotransferaz (AST)'ın ve/veya alanin aminotransferaz (ALT)'ın referans değerin üst sınırının 3 katının üzerinde olması transaminaz yüksekliği, nötrofil sayısının 1000/mm^3'in altında olması nötropeni olarak kabul edildi (42). Lökosit sayısının 4000/mm^3'nin altında olması lökopeni olarak kabul edildi (43). Tiroid hormon düzeyleri merkezimizde kimyasal immunoassay yöntemi ile ADVIA Centaur XP Immunoassay System cihaz ile çalışıldı. Serum sT3 için referans değeri 1,4 – 5 pg/ml, sT4 için referans değeri 0,6 – 1,62 ng/dl, TSH için referans değeri 0,3 – 5,33 μIU/ml idi. Ölçülen anti-TPO, anti-Tg ve TSHRab değerlerinin normal değer aralığının üst normal değerinden yüksek saptanması durumunda pozitif kabul edildi.

Hipertiroidi tanısı serum sT3 ve/veya sT4 düzeylerinde artış ile birlikte TSH'nın baskılanması ve/veya hipertiroidi klinik bulgularının varlığı olarak tanımlandı (19). Graves hastalığı hipertiroidizmin klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte artmış TSHRAb düzeyi olarak tanımlandı (19,35). TSHRAb negatif olgularda ise GH tanısı GH düşündüren bulguların (örn. tiroid oftamopatisi, sintigrafide diffüz artmış aktivite vb) varlığı ile konuldu (19,35).

Radyolojik incelemede tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi boyutları ve parankim ekojenitesi değerlendirildi. Ultrasonografi yapılmış ve ultrasonografide tiroid bezi boyutları

verilmiş olan olgularda tiroid bezi hacmi ÇEDD çözüm yazılımı kullanılarak hesaplandı ve tiroid hacminin +2 SDS üzerinde olması tiromegali olarak kabul edildi (44,45). Ultrasonografide tiroid bezi boyutları verilmemiş olgularda ise radyoloji raporunda tiroid bezi hacim artışının belirtilmesi tiromegali olarak yorumlandı. Tiroid sintigrafisi yapılan olguların sonuçları kaydedildi. Sintigrafide diffüz artmış aktivite varlığı GH lehine yorumlandı (46).

Hipertiroidi kliniğinin kemik mineral yoğunluğuna olan etkisini değerlendirmek için dual enerji x-ray absorbsiyometri (DEXA) yöntemi ile yapılan kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri kaydedildi. Yaşa ve cinsiyete göre değerleri gösteren z skor değeri lomber omurga (L_1-L_4) için -2 ve altında olması 'düşük kemik kütlesi veya osteoporoz' olarak tanımlandı (47-49).

GH'nin tedavi sürecinde klinik durum remisyon, relaps ve remisyona girmeme olarak 3 şekilde tanımlandı. Anti-tiroid ilaç tedavisi kesildikten sonra en az bir yıl klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidi durumunda olma ve klinik izlem süresince relaps olmaksızın ötiroidi durumun devam etmesi GH için remisyon olarak kabul edildi (23). En az bir yıl düzenli antitiroid tedavi aldıktan sonra ilaç azaltımı veya kesimi yapılan hastalarda serum TSH düzeyinde baskılanma ile birlikte sT4 ve/veya sT3 düzeylerinde artış ve TSHRAb düzeyinin pozitifleşmesi ise relaps olarak tanımlandı (23). Remisyona girmeme durumu ise tiroid hormonlarının normal düzeyde tutulması için ilaç tedavisinin zorunlu olması veya ilaçsız ötiroidi durumunun 1 yıldan daha kısa süre devam etmesi olarak tanımlandı.

Tıbbi tedavi olarak kullanılan antitiroid ilaçlar (MTZ veya PTU) ve dozları, yan etkileri, kullanım süresi ve hastaların ilaç tedavisine yanıtları ile birlikte anti-tiroid ilaç tedavi yöntemi (doz titrasyonu veya blokaj+replasman) ve ek tedavi olarak uygulanan β-bloker (propronalol) tedavisi kaydedildi. Doz titrasyonu yöntemi başlangıçta yüksek dozda kullanılan antitiroid ilacın ötiroid durumu sağlayacak en düşük doz miktarına kademeli olarak azaltılması, blokaj+replasman yöntemi ise tiroid hormon sentezini baskılamak amacıyla yüksek doz verilen antitiroid ilaca iyatrojenik hipotiroidiyi önlemek için levotiroksin tedavisinin eklenmesi olarak tanımlandı. Tıbbi tedavi dışında cerrahi tedavi veya RAİ alan olgularda tedavi gerekçeleri, uygulanan yöntem (total, totale yakın veya subtotal tiroidektomi, RAİ dozu vb.), bu tedavi sonrası gelişen sorunlar ve olguların remisyon/relaps durumları dosyalarından kaydedildi.

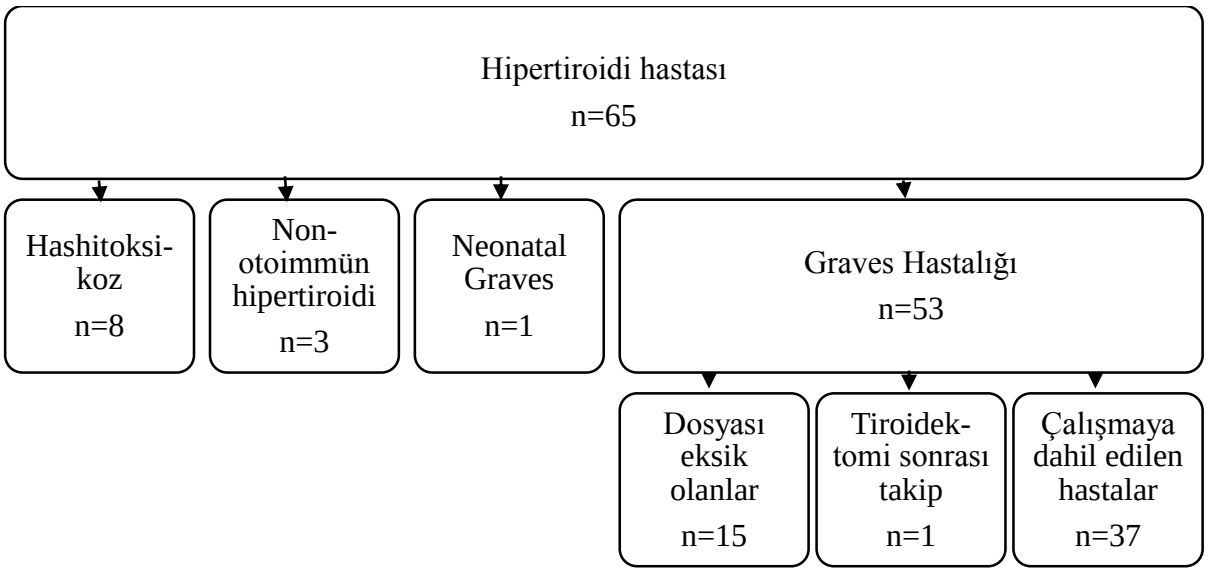
Çalışmada remisyona giren ve girmeyen olgular yaş, cinsiyet, puberte durumu, başvuru sırasındaki VKİ SDS, serum sT3 ve sT4 düzeyleri, TSHRAb pozitifliği ve tiromegali açısından karşılaştırıldı. Olgular başvuru anındaki klinik tablonun ağırlığına göre ağır hipertiroidizm ve ağır olmayan hipertiroidizm olarak iki gruba ayrılarak tiromegali sıklığı,

serum sT4 düzeyinin normale dönme süresi ile remisyona girme sıklığı ve süresi açısından karşılaştırıldı. Olgular kullandıkları antitiroid ilaca göre (MTZ ve PTU) iki gruba ayrılarak tedavi şekli, serum sT4 düzeyinin normale dönme süresi, remisyona girme sıklığı ve süresi ile relaps sıklığı açısından karşılaştırıldı.

Çalışmamızda istatistik analiz programı olarak SPSS versiyon 19.0 lisans no: 10240642 kullanıldı. Numerik değişkenler ortalamaları ve standart sapmalarıyla birlikte verildi. Değişken verilerin normal dağılımda olup olmadığını saptamak amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Normal dağılım gösteren veriler için Bağımsız Örnek t – testi, normal dağılım göstermeyen veriler için nonparametrik testler olan Mann-Whitney-U testi uygulandı. Kategorik verilerin arasında ilişki olup olmadığını saptamak için Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Tüm testlerde $p<0,05$ olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde tirotoksikoz tanısıyla takip edilen 65 olgunun dosyası geriye dönük olarak incelendiğinde 8 olgunun (%12,3) hashitoksikoz, 3 olgunun (%4,6) non-otoimmün hipertiroidi, 1 olgunun (%1,6) neonatal graves ve 53 olgunun (%81,5) ise Graves hastalığı (GH) tanısı aldığı saptandı. GH tanısı alan 53 olgunun 15'i dosya eksikliği ve 1 olgu ise dış merkezde tiroidektomi yapıldıktan sonra merkezimize başvurması nedeniyle çalışma dışı bırakılarak 37 olgu çalışmaya alındı (Şekil 1).



Şekil 1. Geriye dönük olarak incelenen tirotoksikoz olgularının tanıya göre dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen 37 GH tanılı olgunun 32'si (%86,5) kız, 5'i (%13,5) erkek ve kız/erkek oranı 6,4/1 idi. Çalışma anında olguların ortalama yaşı 20,3±4,2 yıl, ortalama tanı

yaşı ise 13,8±2,6 yıl idi. Tanı anında olguların %89,2'sinin (33 olgu) pubertal, %10,8'inin (4 olgu) ise prepubertal olduğu saptandı. Olguların %62,2'sinde (23 olgu) ailede tiroid hastalığı öyküsü pozitif idi.

Tanı anındaki antropometrik bulguları değerlendirildiğinde olguların ortalama vücut ağırlığı SDS -0,04±1,02, ortalama boy SDS 0,3±0,92 ve ortalama VKİ SDS -0,31±1,1 idi. Olguların demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 4'te verilmiştir

Tablo 4. Graves hastalığı tanılı olguların genel özellikleri

Özellik	**n=37**
Çalışma anında yaş (yıl) ort.±SD	20,3±4,2
Tanı anında yaş (yıl) ort.±SD	13,8±2,6
Cinsiyet	
Kız n (%)	32 (86,5)
Erkek n (%)	5 (13,5)
Kız/Erkek oranı	6,4/1
Puberte durumu	
Pubertal n (%)	33 (89,2)
Prepubertal n (%)	4 (10,8)
Ailede tiroid hastalığı öyküsü olan olgular n (%)	23 (62,2)
Vücut ağırlığı SDS (ort.±SD)	-0,04±1,02
Boy SDS (ort.±SD)	0,3±0,92
VKİ SDS (ort.±SD)	-0,31±1,1

Ort: Ortalama; **SD:** Standart deviasyon; **VKİ:** Vücut kitle indeksi; **SDS:** Standart deviasyon skoru.

Tanı anında olguların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde; en sık şikayet %59,5 ile çarpıntı olup, bunu terleme (%51,4), ağırlık kaybı (%35,1), titreme (%32,4), boyunda şişlik (%29,7), sinirlilik (%27,0), saç dökülmesi (%21,6) ve daha az sıklıkla sıcağa tahammülsüzlük (%16,2), gözlerde belirginleşme (%8,1) ve nefes darlığı (%5,4) izledi. Olguların başvuru şikayetleri Tablo 5'te verilmiştir.

Başvuru anındaki fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde; en sık bulgu %89,2 ile guatr olup, bunu taşikardi (%61,1), tremor (%54,1), egzoftalmi (%32,4) ve hipertansiyon (%21,6) izledi. Olguların yalnızca %8,1'inde üfürüm saptanırken, trill hiçbir olguda yoktu. Hipertiroidizm kliniği açısından olgular değerlendirildiğinde %54,1'i (20 olgu) ağır olmayan

hipertiroidizm, %45,9'u (17 olgu) ise ağır klinik hipertiroidizm tablosunda idi. Olguların GH bulguları ve sıklığı ile klinik ağırlık durumu Tablo 6'da yer almaktadır.

Tablo 5. Graves hastalığı tanılı olguların başvuru şikayetleri

Başvuru Şikayeti	**n**	**(%)**
Çarpıntı	22	(59,5)
Terleme	19	(51,4)
Tartı kaybı (≥ 1 kg)	13	(35,1)
Titreme	12	(32,4)
Boyunda şişlik	11	(29,7)
Sinirlilik	10	(27,0)
Saç dökülmesi	8	(21,6)
Sıcağa tahammülsüzlük	6	(16,2)
Gözlerde Belirginleşme	3	(8,1)
Nefes Darlığı	2	(5,4)

Tablo 6. Graves hastalığı tanılı olguların tanı anındaki klinik bulguları ve klinik ağırlığı

Klinik Bulgu	**n**	**(%)**
Guatr	33	(89,2)
Taşikardi*	22	(61,1)
Ellerde Tremor	20	(54,1)
Egzoftalmi/oftalmopati	12	(32,4)
Hipertansiyon	8	(21,6)
Üfürüm	3	(8,1)
Hipertiroidizm kliniği **Ağır olmayan** **Ağır**	 20 17	 (54,1) (45,9)

(*): Bir olgunun dosyasında nabız bilgisi verisi yoktu; **GH:** Graves hastalığı.

Başvuruda olguların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; tiroid fonksiyon testleri açısından ortalama sT_3 düzeyi 15,57±7,8 pg/ml, ortalama sT_4 düzeyi 3,89±1,85 ng/dl, ortalama TSH düzeyi 0,06±0,24 µIU/ml idi. Tiroid otoantikorları açısından incelendiğinde; anti-TPO olguların tümüne bakılmış olup %89,2'sinde (33 olgu) pozitif saptanmıştı. Buna karşın anti-Tg yalnızca 33 olguda bakılmış ve %84,8'inde (28 olgu) pozitif bulunmuştu. TSHRAb düzeyi tüm

olgularda bakılmış ve %83,8 (31 olgu) sıklıkla pozitif saptanmıştı. TSHRAb negatif olan 6 olgudan 4'ünün tiroid sintigrafi sonuçlarına göre, 2 olgunun ise klinik tabloya göre GH tanısı aldığı belirlendi. Tanı anında bakılan tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildiğinde olguların hiçbirinde ALT, AST yüksekliği saptanmazken, yalnızca 1 olguda nötropeni olmaksızın lökopeni mevcuttu. Tablo 7'de GH tanısı alan olguların tanı anındaki tiroid hormon sonuçları, tiroid otoantikorları ve TSHRAb pozitiflik sıklığı ile diğer laboratuvar bulguları yer almaktadır.

Tablo 7. Graves hastalığı tanılı olguların tanı anındaki laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	**Ort.±SD.**
sT_3 (pg/ml)	15,57±7,8
sT_4 (ng/dl)	3,89±1,85
TSH (µIU/ml)	0,06±0,24
Tiroid otoantikorları	**n (%)**
Anti-TPO pozitifliği	33 (89,2)
Anti-Tg pozitifliği (n=33)	28 (84,8)
TSHRAb pozitifliği	31(83,8)
Diğer laboratuvar bulguları	**n (%)**
Lökopeni	1 (2,7)
Nötropeni	0 (0)
Transaminaz artışı	0 (0)

Ort: Ortalama; **SD:** Standart deviasyon; **sT3:** Serbest triiyodotironin; **sT4:** Serbest tiroksin; **TSH:** Tiroid stimüle edici hormon; **Anti-TPO:** Tiroid peroksidaz antikoru; **Anti-Tg:** Tiroglobulin antikoru; **TSHRAb:** TSH reseptör antikoru.

Olguların başvuru anındaki görüntüleme yöntemleri değerlendirildiğinde 35 olguya tiroid USG yapılmıştı. Bu olguların 31'inde (%88,6) USG'de tiroid parankiminde heterojenite ve 29'unda (%82,9) ise USG'de tiroid boyutlarında artış saptanmıştı. TSHRAb negatif olan olguların 4'ünde tiroid sintigrafisi yapılmıştı ve bu olgularda sintigrafide diffüz artmış aktivite olduğu belirtilmişti. Tanı anında DEXA görüntülemesi yapılan 28 olgunun yalnızca 2'sinde (%7,1) L_1-L_4 KMY z skoru ≤-2 olup yaşa göre düşük kemik kütlesi veya osteoporoz mevcuttu. Graves Hastalığı tanılı olguların görüntüleme bulguları Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Graves hastalığı tanılı olguların görüntüleme bulguları

Tiroid USG (n=35)	
Parankim heterojenitesi n (%)	31 (88,6)
Tiromegali n (%)	29 (82,9)
Tiroid Sintigrafisi (n=4)	
Diffüz artmış aktivite n (%)	4 (100)
Kemik Dansitometrisi (n=28)	
Yaşa göre düşük KMY veya osteoporoz n (%)	2 (7,1)

USG: Ultrasonografi.

Tanı anında olguların tümüne birinci basamak tedavi olarak antitiroid ilaç başlandığı belirlendi. Bu olguların %83,8'ine (31 olgu) MTZ, %16,2'sine (6 olgu) PTU başlanmıştı. Ancak izlem sırasında MTZ'ye karşı reaksiyon gelişen 4 olguda ve gebelik gelişen 1 olguda MTZ yerine PTU'ya geçildiği, buna karşın 1 olguda ise 2009 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Birliği'nin önerisi nedeniyle PTU tedavisinden MTZ'ye geçildiği saptandı. Bu nedenle izlem sırasında olguların aldığı antitiroid ilaç tedavisi değerlendirildiğinde %73'ünün (27 olgu) MTZ, %27'sinin (10 olgu) ise PTU aldığı belirlendi.

Olguların %75,7'sinin (28 olgu) doz titrasyonu yöntemi, %24,3'ünün (9 olgu) ise blokaj+replasman yöntemi şeklinde antitiroid tedavi aldığı saptandı. Ayrıca tedavi başlangıcında olguların %73'üne (27 olgu) β-bloker tedavisi başlanmıştı.

Antiroid tedaviye bağlı yan etkiler 4 (%10,8) olguda gözlendi. Bu olguların 2'sinde ürtiker-anjioödem, 1'inde döküntü, 1 olguda da kaşıntı yan etkisi gelişmişti. Yan etki gelişen olguların tümü MTZ kullanmakta olup, antitiroid ilaç PTU olarak değiştirilmişti. MTZ yan etkisi olarak ürtiker-anjioödem gelişen 1 hastada ise PTU tedavisi sonrasında transaminaz yüksekliği saptanması üzerine cerrahi tedavi olarak total tiroidektomi yapıldığı belirlendi.

Radyoaktif iyot tedavisi alan olgu olmamasına karşın, yalnızca 2 olguya (%5,4) total tiroidektomi şeklinde cerrahi tedavi uygulanmıştı. GH tanılı olguların tedavi şekilleri Tablo 9'da verilmiştir.

Antitiroid ilaç tedavisi alan 37 olgunun 13'ü (%35,1) remisyona girmişti. Çalışma anında remisyona giren olguların 2'sinde (%15,4) relaps geliştiği 11 olgunun (%84,6) ise hala remisyonda olduğu saptandı.

Remisyona etki eden faktörleri değerlendirmek amacıyla olgular remisyona giren (13 olgu) ve remisyona girmeyen (24 olgu) şeklinde iki alt gruba ayrılarak yaş, cinsiyet, puberte

durumu, başvuru sırasındaki VKİ SDS, serum sT3 ve sT4 düzeyleri, TSHRAb pozitifliği ve tiromegali açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında tedavi başlangıcında aldığı ilaç dozu, tedavi süreleri ve tedavi yöntemi (doz titrasyonu/blokaj+replasman) açısından da anlamlı fark bulunmadı. Remisyona giren ve girmeyen GH tanılı olguların demografik, antropometrik ve laboratuvar bulgularının yanı sıra antitiroid tedavi açısından karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 9. Graves hastalığı tanılı olguların tedavi yönetimi

İlaç Tedavisi	
İlaç Tedavisi Yöntemi	
Blokaj+replasman n(%)	9 (24,3)
Doz Titrasyonu n(%)	28 (75,7)
Kullanılan antitiroid ilaç	
Tedavi devamında	
MTZ n(%)	31 (83,8)
PTU n(%)	6 (16,2)
Tedavi devamında	
MTZ n(%)	27 (73,0)
PTU n(%)	10 (27,0)
Tanıda başlangıcında ek ilaç	
Propranolol n(%)	27 (73,0)
İlaç Yan etkisi n(%)	4 (10,8)
MTZ yan etkisi n(%)	4 (12,5)
Ürtiker-anjioödem n(%)	2 (6,3)
Döküntü n(%)	1 (3,1)
Kaşıntı n(%)	1 (3,1)
PTU yan etkisi n(%)	1 (9,1)
Transaminaz yüksekliği n(%)	1(9,1)
Radyoaktif İyot Tedavisi n(%)	0 (0,0)
Cerrahi Tedavi	
Total Tiroidektomi n(%)	2 (5,4)

PTU: Propiltiyourasil; **ort:** Ortalama; **SD:** Standart deviasyon; **MTZ:** Metimazol.

Tablo 10. Graves hastalığı tanılı olguların remisyon durumuna göre karşılaştırılması

Özellik	Remisyona giren olgular (n=13)	Remisyona girmeyen olgular (n=24)	P
Tanı yaşı (yıl) ort. ± SD	13,31±2,43	14,15±2,63	0,259
Cinsiyet (K/E)	10/3	22/2	0,321
Pubertal n(%)	11 (84,6)	22 (91,7)	0,602
Tanı anındaki VKİ SDS (ort. ± SD)	-0,32±1,20	-0,31±1,08	0,949
sT3 (pg/ml) ort. ± SD	13,34±6,16	16,78±8,44	0,215
sT4 (ng/dl) ort. ± SD	3,94±1,86	3,87±1,89	0,849
TSHRAb pozitifliği n(%)	10 (76,9)	21 (87,5)	0,643
Tiromegali n(%)	10 (76,9)	19 (79,2)	0,434
Antitiroid ilaç			
PTU (n)	6	4	
İlaç dozu (mg/kg/gün) ort. ± SD	4,33±0,87	3,5±0,57	0,135
Tedavi süresi (ay) ort. ± SD	28,33±13,57	12,75±13,60	0,086
MTZ (n)	7	20	
İlaç dozu (mg/kg/gün) ort. ± SD	0,36±0,13	0,65±0,92	0,174
Tedavi süresi (ay) ort. ± SD	27,14±11,38	27,25±20,62	0,542
Tedavi şekli (doz titrasyon/blokaj+replasman)	9/4	19/5	0,691

Mann-Whitney U Testi; **ort:** Ortalama; **SD:** Standart deviasyon; **K:** Kız; **E:** Erkek; **VKİ:** Vücut kitle indeksi; **SDS:** Standart deviasyon skoru; **sT3:** Serbest triiyodotironin; **sT4:** Serbest tiroksin; **TSHRAb:** TSH reseptör antikoru; **PTU:** Propiltiyourasil; **MTZ:** Metimazol.

Olgular başvuru anındaki klinik tablonun ağırlığına göre ağır hipertiroidizm (17 olgu) ve ağır olmayan hipertiroidizm (20 olgu) olarak iki gruba ayrılarak tiromegali sıklığı, serum sT4 düzeyinin normale dönme süresi ile remisyona girme sıklığı ve süresi açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı. GH tanılı olguların başvuru anındaki hipertiroidizm kliniğine göre karşılaştırılması Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Başvuruda hipertiroidizmin klinik ağırlığına göre GH tanılı olguların karşılaştırılması

Özellik	Ağır olmayan klinik (n=20)	Ağır klinik (n=17)	P değeri
Tiromegali n(%)	14 (77,8)	15 (88,2)	0,658*
sT4 normale dönme süresi (ay) ort. ± SD **Ortanca**	4,43±3,82 2,5	6,42±6,37 6	0,498**
Remisyon n(%)	5 (25,0)	8 (47,1)	0,188*
Remisyona girme süresi (ay) ort. ± SD **Ortanca**	18,40±10,24 18	29,88±15,74 33	0,164**

(*): Ki-Kare Testi; (**): *Mann-Whitney U* Testi; **USG:** Ultrasonografi; **sT4:** Serbest tiroksin; **ort:** Ortalama; **SD:** Standart deviasyon.

GH tanılı olgularda antitiroid ilaç tedavisinin tedaviye etkinliğini değerlendirmek amacıyla MTZ ve PTU alan olgular iki gruba ayrılarak tedavi şekli, serum sT4 düzeyinin normale dönme süresi, remisyona girme sıklığı ve süresi ve relaps sıklığı açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı. MTZ ve PTU tedavisi alan GH tanılı olguların aldığı antitiroid ilaç tedavisine göre karşılaştırılması Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Graves hastalığı tanılı olguların aldıkları antitiroid ilaç tedavisine göre karşılaştırılması

Özellik	MTZ tedavisi alan hastalar (n=27)	PTU tedavisi alan hastalar (n=10)	P
Blokaj+replasman/doz titrasyonu (n)	5/22	4/6	0,215*
sT4 normale dönme süresi (ay) ort.±SD. **Ortanca**	5,76±5,57 5	3,60±2,41 3	0,553**
Remisyon n(%)	7 (25,9)	6 (60,0)	0,118*
Remisyona girme süresi (ay) ort.±SD. **Ortanca**	25,14±14,31 24	25,83±16,25 25	0,936**
Relaps n(%)	1 (3,7)	1 (10,0)	0,473*

(*): Bağımsız Örnek t-Testi; (**): *Mann-Whitney U* Testi; **sT4:** Serbest tiroksin; **ort:** Ortalama; **SD:** Standart deviasyon.

Çalışma anında olguların klinik durumu değerlendirildiğinde, 11 (%29,7) olgunun remisyonda olduğu, relaps olan 2 olgu da dahil olmak üzere 8 (%21,6) olgunun halen tedavi almakta olduğu ve 2 (%5,4) olgunun ise tedavisinin kesilerek izlendiği saptandı. Diğer 16 olgunun 7'sinin (%18,9) takibi bıraktığı, 7'sinin (%18,9) tedavi altında erişkin endokrinoloji birimine devredildiği, 2 (%5,4) olgunun da cerrahi tedavi sonrası LT4 tedavisiyle takibe devam ettiği saptandı. Çalışmaya dahil edilen olguların çalışma anındaki son durumları Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Çalışmaya dahil edilen olguların çalışma anındaki son durumları

Çalışma anındaki durum	**n(%)**
Remisyon	11(29,7)
Tedavi ile izleniyor	8(21,6)
Erişkin Endokrinoloji'ye tedavi ile devir	7(18,9)
Tedavi alırken takibi bırakmış	7(18,9)
Tedavi kesilmiş izleniyor	2(5,4)
Total tiroidektomi	2(5,4)

TARTIŞMA

Çocukluk çağındaki tiroid hastalıklarının %10-15'ini oluşturan GH bu dönemde hipertiroidizmin en sık nedenidir (6). Otoimmün bir hastalık olan GH'nin gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (19).

GH'nin görülme sıklığı çocuk ve ergenlerde 1/10000 olup, kızlarda daha sık görülür (6,8,21,22). Kaguelidou ve ark. (22) GH tanılı 154 olguyu değerlendirdikleri çalışmada olguların %77'sini kız, %23'ünü erkek ve kız/erkek oranını 3,3/1 olarak saptamıştır. Ülkemizde Tunç ve ark. (23) tarafından yapılan tek merkezli çalışmada olguların %80'i kız %20'si erkek ve kız/erkek oranı 4/1 bulunmuştur. Esen ve ark. (50)'ın yaptığı 375 GH tanılı olgunun değerlendirildiği çok merkezli çalışmada olguların %75,7'si kız, %24,3'ü erkek ve kız/erkek oranı 3,1/1 olarak saptanmıştır. Işık ve ark (51)'ın çalışmasında ise GH tanılı 63 olgunun %72,6'sı kız olup kız/erkek oranı 2,6/1 saptanmıştır. Çalışmamızda 37 GH tanılı olgunun %86,5'i kız, %13,5'i erkek olup kız/erkek oranı 6,4/1 olarak bulundu. Literatürde çalışmamızdan daha yüksek kız/erkek oranı olan çalışmalar (52) olmakla birlikte bu çalışmalarda çalışmamızda olduğu gibi olgu sayısı azdır. Olgu sayısı artışının oranı değiştirebileceği görülmektedir (22,50).

Çocukluk çağında GH özellikle 10-14 yaş grubunu kapsayan ergenlik döneminde daha sık görülür ve 5 yaş altında nadirdir (1). Rabon ve ark. (5) 291 GH tanılı olgunun değerlendirildiği çalışmada ortalama tanı yaşını 12,3±3,8 yıl, Jevalikar ve ark. (53) ise 65 olgulu bir çalışmada ortanca tanı yaşı değerini 13 yıl olarak saptamıştır. Ülkemizde Bayramoğlu ve ark. (54)'ın yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 13±2,9 yıl, puberte sıklığı ise %83.3 bulunmuştur. Tunç ve ark. (23)'ın yaptığı çalışmada ise olguların yaş ortanca değeri 12,5 yıl saptanmış olup, %71'i pubertaldi. Poyrazoğlu ve ark. (55) olguların %62'sinin pubertal olduğunu saptamıştır. Esen ve ark. (50)'ın çalışmasında ise GH olgularının ortalama tanı yaşı

12,6±3,6 yıl bulunmuştur. Işık ve ark (51)'ın çalışmasında ise tanı anında olguların %62,9'u pubertal ve ortalama tanı yaşı 11,59±3,65 yıl olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda olguların %89,2'si pubertal olup, ortalama tanı yaşı 13,8±2,6 yıl bulundu. Bu bulgular literatür verileri ile uyumluydu.

Otoimmün bir hastalık olan GH'nin gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir (18,26,56). Bu nedenle olguların ailelerinde otoimmün tiroid hastalığı öyküsü bulunabilir. Gastaldi ve ark. (57)'ın yaptığı çalışmada 108 olgunun %55'6'sında tiroid hastalığı açısından aile öyküsü pozitif bulunmuştur. Glaser ve ark. (58)'ın çalışmasında ise olguların %56'sının ailesinde tiroid hastalığı öyküsü pozitif saptanmıştır. Ülkemizde Tunç ve ark. (23)'ın yaptığı çalışmada olguların %72'sinde aile öyküsünün pozitif olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda GH tanılı olguların %62,2'sinde tiroid hastalığı açısından aile öyküsü pozitif saptandı ve bu oran literatür ile uyumlu bulundu.

Çocukluk çağında GH ağırlık kaybı, ve boyda uzama artışı şeklinde klinik bulgu verebilir (28,59). Ülkemizde Esen ve ark. (50)'ın yaptığı çalışmada ortalama boy SDS 0,07±1,24, ortalama ağırlık SDS -0,29±1,37 ve ortalama VKİ SDS -0,44±1,34 saptanmıştır. Genel olarak literatürde antropometrik verilerin değerlendirildiği çalışmalarda boy SDS değerleri ortalama değerlerin üzerinde iken, ağırlık SDS ve VKİ SDS değerlerinin ortalama değerlerin altında olduğu bildirilmektedir (23,58,60). Çalışmamızda ortalama boy SDS 0,3±0,92, ortalama ağırlık SDS -0.04±1,02 ve ortalama VKİ SDS -0,31±1,1 olup bu bulgular literatür ile uyumlu bulundu.

GH'nin en sık başvuru şikayetleri çarpıntı, terleme, sinirlilik, ağırlık kaybı gibi hipertiroidizm bulgularıdır (18,26). Literatürde GH tanılı olgularda ağırlık kaybı ve sık dışkılamanın daha çok prepubertal çocuklarda görüldüğü, sinirlilik, halsizlik, çarpıntı, sıcağa tahammülsüzlük, ellerde titreme ve guatr gibi hipertiroidi bulgularının ise ergenlik döneminde ortaya çıktığı bildirilmektedir (61). Ancak bu hipertiroidi bulgularının puberte durumundan bağımsız olarak bireysel değişiklik gösterebileceği de düşünülmektedir (55). Kaguelidou ve ark. (22)'ın yaptığı çalışmada olgularda en sık taşikardi (%83) ve ağırlık kaybı (%59) saptanmış olup, hipertansiyon sıklığı ise %17 bulunmuştur. Lazar ve ark (61)'ın çalışmasında pubertal olguların %86'sında çarpıntı, %62'sinde sıcağa tahammülsüzlük %50'sinde ağırlık kaybı, %50'sinde terleme bildirilmiştir. Ülkemizde Esen ve ark. (50)'ın yaptığı çok merkezli çalışmada GH'li çocuk ve ergenlerde rastlanan en sık bulgular sırasıyla taşikardi/çarpıntı (%45,1), ağırlık kaybı (%28,3) ve aşırı terleme (%28) idi. Poyrazoğlu ve ark (55)'ın çalışmasında ise pubertal olgularda en sık başvuru şikayetlerinin çarpıntı (%73,3), terleme artışı

(%69,9), ağırlık kaybı (%61) ve ellerde titreme (%47,8) olduğu, prepubertal ve pubertal olgular arasında başvuru şikayetleri açısından anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda GH tanılı olguların başvuru sırasındaki şikayetleri değerlendirildiğinde en sık görülen şikayet %59,5 ile çarpıntı olup, bunu terleme (%51,4), ağırlık kaybı (%35,1) ve ellerde titreme (%32,4) izledi. Çalışmamızdaki olgularda saptanan klinik bulgular açısından taşikardi olguların %61,1'inde saptanırken, hipertansiyon hastaların %21,1'inde mevcuttu. Çalışmamızdaki bulgular literatürdeki bazı çalışmalardan farklı olmasına karşın ülkemizde yapılan çalışmalarla uyumlu bulundu.

GH hipertiroidizm, diffüz guatr ve oftalmopati ile karakterize bir hastalıktır (53). Literatürde GH tanılı olgularda guatr sıklığı %90-95 olarak bildirilmektedir (53,58,61). GH tanılı olgularda Graves oftalmopatisi orbital dokuların enflamasyonu nedeniyle oluşmaktadır (62). Çocukluk çağındaki GH olgularında graves oftalmopatisinin değerlendirildiği bir derlemede oftalmopati sıklığı %17-68 arasında bildirilmiştir (62). Lee ve ark. (63)'ın 80 GH tanılı olguda yaptığı çalışmada guatr sıklığı %65, oftalmopati sıklığı ise %39 saptanmıştır. Kaguelidou ve ark. (22) yaptığı çalışmada guatr sıklığı %90, oftalmopati sıklığı ise %59 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde Poyrazoğlu ve ark. (55)'ın GH tanılı olgularda yaptıkları çalışmada olgular prepubertal ve pubertal olarak ayrılarak guatr sıklığı ve oftalmopati açısından değerlendirilmiş ve prepubertal olgularda guatr sıklığı %95,9, ekzoftalmi %52,1 saptanırken pubertal olgularda guatr sıklığı %82,2, ekzoftalmi ise %54,9 sıklıkta bulunmuştur. Tunç ve ark. (23)'ın çalışmasında olgularda guatr sıklığı belirtilmemiş, ancak oftalmopati sıklığı %24,4 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda GH tanılı olgularda guatr sıklığı %89,2 oftalmopati sıklığı ise %32,4 ile literatür verilerine benzer bulundu.

GH TSH reseptörünün TSH reseptör antikorları (TSHRAb) ile aktive edilmesi sonucu oluşur (57). Organ spesifik otoimmün bir hastalık olan GH'nin tanısında sıklıkla kullanılan TSHRAb, GH için özgün bir tanısal belirteçtir (64). Kaguelidou ve ark. (22)'ın çalışmasında 147 GH tanılı olgunun 129'unda (%88) TSHRAb pozitif saptanmıştır. Aynı zamanda bu çalışmada GH'nin ağır klinik tablosu ile başvuran olgularda TSHRAb düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Buna bağlı olarak başlangıçtaki ve/veya tedavi sonrasındaki TSHRAb düzeylerinin GH'nin prognozunda bir değerlendirme faktörü olarak kullanılabileceği ve bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (22). Rahhal ve ark. (65)'ın çalışmasında ise 75 GH tanılı çocuk olgunun %43'ünde TSHRAb negatif saptanmış ve çocukluk çağında TSHRAb negatiflik oranının yüksek olabileceği bildirilmiştir. Ülkemizde Işık ve ark. (51)'ın çalışmasında GH tanılı prepubertal olgularda TSHRAb pozitifliği oranı

%100, pubertal olgularda ise %92,3 sıklıkta bulunmuştur. Bu oran Esen ve ark. (50)'ın yaptığı çalışmada %81, Tunç ve ark. (23)'ın çalışmasında ise %68 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 37 GH tanılı olgunun 31'inde (%83,8) TSHRAb pozitif, 6 olguda (%16,2) ise TSHRAb negatif idi. Bu oran ülkemizdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında Işık ve ark. çalışmasından daha düşük olmasına karşın Tunç ve ark. çalışmasından daha yüksekti. Çok merkezli ve aynı zamanda geniş bir olgu sayısına sahip olan Esen ve ark.'ın çalışması ile ise benzer bulundu. GH etyopatogenezi açısından düşünüldüğünde TSHRAb değerlerinin pozitif olması beklenmesine karşın bazı ölçüm yöntemlerinin duyarlılığının değişken olması nedeniyle TSHRAb negatif saptanabilir. Çalışmamızda GH tanılı 6 olguda TSHRAb negatif idi. Bu olgulardaki TSHRAb negatifliği laboratuvar ölçüm yöntemine bağlı gelişen bir negatif sonuç olabileceği gibi gerçek bir negatif sonuç da olabilir. TSHRAb negatif 6 olguda diğer tiroid otoantikorları ise pozitif bulundu. Bu olgulardan 4'üne tiroid sintigrafisi yapılabilmişti ve tümünde sintigrafide tiroid bezinde artmış diffüz tutulum saptanması üzerine GH tanısı konulmuştu. Sintigrafi yapılamayan 2 olgunun birinde hipertiroidizmin laboratuvar bulguları ile birlikte klinik oftalmopatinin olması, diğer olguda ise hipertiroidizm bulgularının 8 haftadan uzun sürmesi ve antitiroid ilaç ile klinik yanıt elde edilmesi üzerine GH tanısı konulmuştu.

GH'de tiroid bezi sıklıkla büyümüştür (27,53). Ultrasonografide genellikle tiroid bezinin diffüz, heterojen ve hipoekojen olarak boyutunun artmış olduğu saptanır (66,67). Renkli doppler incelemede ise tiroid bezinin kanlanmasında artış görülür (66,67). Ancak duyarlılığının ve özgünlüğünün düşük olması nedeniyle tiroid USG, GH tanısı için gerekli olan bir tetkik değildir (27). Bununla birlikte tiroid USG tiroid bezi boyutlarının saptanmasının yanı sıra GH ayırıcı tanısında toksik nodül açısından nodül varlığının değerlendirilmesi için önemlidir (28). Çalışmamızda 37 olgunun 35'ine tiroid USG yapılmış olup bu olguların 31'inde (%88,6) artmış parankim heterojenitesinin yanı sıra 29'unda (%82,9) da tiroid boyutunda artış olduğu saptanmıştır.

Uzun süren ve tedavisiz kalan hipertiroidi durumunda kemik mineral yoğunluğunda azalma ve sekonder osteoporoz gelişebileceği bilinmektedir (68). GH'de tanı anında kemik mineral yoğunluğunda azalma (L_1-L_4 KMY z skor < -2.0) görülebilmekle birlikte çocukluk çağındaki GH tanılı olguların osteopeni sıklığı bilinmemektedir (68). Lee ve ark. (48)'ın yaptığı GH tanılı çocuk olgularda hipertiroidizmin kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkilerini değerlendiren çalışmada 41 GH tanılı olgunun %26,8'sinde (11 olgu) lomber omurga kemik mineral yoğunluğunda azalma saptanmıştır. Lucidarme ve ark. (68)'ın çalışmasında ise 26 GH tanılı olgunun %42'sinde (11 olgu) kemik mineral yoğunluğunda belirgin kayıp saptanmış ve 1

yıllık antitiroid tedavi sonrasında olguların tamamına yakınında kemik mineral yoğunluğunda belirgin düzelme bildirilmiştir. Çalışmamızda GH tanılı olguların 28'ine tanı anında DEXA görüntüleme yapıldığı, 2 olguda (%7,1) osteoporoz saptandığı ve tedavinin birinci yılında kontrol DEXA görüntülemelerin normale döndüğü belirlendi. Çalışmamızdaki osteoporoz oranı özellikle Lucidarme ve ark. (68)'ın çalışmasına kıyasla düşüktür. Ancak Lucidarme ve ark. (68)'ın çalışmasında lomber omurga veya femur başı KMY z skoru değerlerinden en az birinin -2 altında olması KMY'de kayıp olarak tanımlanmış olup, çalışmaya alınan 26 olgudan yalnızca 4'ünün (%15,4) lomber omurga KMY z skoru değerleri -2 altında saptanmıştır. Çalışmamızdaki osteoporoz oranının düşük olmasının nedeni genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra erken dönemde başvuru ve dolayısıyla tedavisiz hipertiroidi döneminin kısa süreli olmasına bağlı olabilir.

Çocukluk çağında GH'nin tedavi yöntemleri yetişkinlerde olduğu gibi antitiroid ilaçlar, RAI tedavisi ve tiroidektomi olmasına karşın, bu tedavi yöntemlerinin kendine özgü riskleri ve yan etkileri bulunmaktadır (69). GH tedavisinde birinci basamak tedavi olarak ilaç tedavisi önerilmektedir. Ancak GH tanılı çocuklarda antitiroid tedavi ile tam remisyon yetişkinlere göre daha uzun zaman almakta ve remisyona girme oranı daha düşük olmaktadır (6,22,28). Çocukluk çağında GH tedavisinde 50 yıldan daha uzun süredir kullanılan başlıca antitiroid ilaçlar PTU ve MTZ olup, bu ilaçların çeşitli yan etkileri bulunmaktadır (7). Antitiroid ilaçlardan PTU, karaciğer hücrelerinde hasara bağlı karaciğer yetmezliğine yol açmaktadır. Biyokimyasal olarak karaciğer işlev testlerinin rutin takibi de bu ölümcül yan etkiyi önlemede yardımcı değildir (33). Bu nedenle Amerikan Gıda ve İlaç Birliği PTU'nun çocuklarda kullanılmasını önermemektedir (70,71). Ancak tiroidektomi veya RAİ seçeneklerinin olmadığı ve/veya bu tedavi seçeneklerinin kabul edilmediği durumlarda ya da MTZ'ye bağlı yan etkilerin geliştiği durumlarda PTU'nun sınırlı olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (8). PTU ayrıca MTZ'nin potansiyel teratojenik etkileri nedeniyle gebelikte birinci trimesterde ilk sırada önerilen antitiroid ilaçtır (72,73). Literatürde MTZ'nin yan etkilerine bakıldığında en sık kaşıntı ve döküntü, kas-eklem ağrısı, nötropeni ve eozinofili gibi bulgular bildirilmiş olup nadir de olsa Steven-Johnson's sendromu ve kolestatik karaciğer hasarı gibi yan etkiler de saptanmıştır (74). Rabon ve ark. (5)'ın çalışmasında MTZ alan 251 GH tanılı olgunun %21'inde (53 olgu) en az bir yan etki gelişmiş olup bu yan etkilerin sıklıkla döküntü (29 olgu), artralji (12 olgu), transaminaz artışı (10 olgu) ve nötropeni (9 olgu) olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde Bayramoğlu ve ark. (54)'ın çalışmasında MTZ ile tedavi edilen 48 GH tanılı olgunun %22,9'unda (11 olgu) yan etki saptanmış olup bu yan etkiler ciddi döküntü (2 olgu), ilaç kesilmesini gerektirmeyen

hafif transaminaz artışı (5 olgu) ve hafif nötropeni (4 olgu) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda birinci basamak tedavi olarak antitiroid ilaç başlanan 37 olgunun %10,8 'inde (4 olgu) yan etki geliştiği saptandı. Yan etki gelişen olguların tümü MTZ kullanmaktaydı. Yan etki olarak 2 olguda ürtiker-anjioödem, 1 olguda döküntü ve 1 olguda da kaşıntının geliştiği ve tüm olgularda MTZ kesilerek antitiroid ilaç olarak PTU başlandığı belirlendi. PTU başlanmasının ardından transaminaz yüksekliği gelişen 1 olguda ise ilaç tedavisi kesilerek cerrahi tedavi basamağına geçildiği belirlendi. MTZ'den PTU tedavisine geçilen olguların birinde yan etki olmaksızın yalnızca gebelik nedeniyle PTU'ya geçildiği ve hem anne hem de bebekte yan etki saptanmadığı belirlendi. Çalışmamızda yan etki saptanan olgu sayısının daha düşük olması bu olgularda yalnızca yan etkiler açısından klinik bulgu verenlerin belirlenmiş olmasından kaynaklanmış olabilir. Tedavi başlangıcında tüm olgularda tam kan sayımı ve transaminaz düzeyleri bakılmış olmasına karşın, izlem sırasında bu tetkikler rutin olarak yapılmamıştır. Dolayısıyla bulgu vermeyen lökopeni veya hafif transaminaz artışı olan olgular saptanmamış olabilir. Yan etki sıklığının düşük olması, bu olasılıkların dışında genetik ve etnik nedenlere de bağlı olabilir. Çocukluk çağında GH tedavisinde, yalnızca antitiroid tedavi öncesinde hemogram ve transaminaz düzeyleri bakılması önerilmekte, izlem sırasında bu tetkiklerin rutin olarak yapılması önerilmemektedir. Bunun nedeni GH'de hastalığa bağlı olarak hafif nötropeni ve transaminaz yüksekliği gelişebilmesi ve yanı sıra ilaca bağlı karaciğer hasarının nadir oluşudur (28). Tedavi sırasında ateş ve anjina gelişmesi durumunda acil olarak tam kan sayımı, sarılık, sindirim sorunları ve kaşıntı gibi durumlarda ise karaciğer enzimleri bakılması önerilmektedir (28).

Çocuklarda GH tedavisinde kullanılan antitiroid ilaçlar iki şekilde kullanılabilir. Bunlardan biri doz titrasyonu yöntemi, diğeri ise blokaj ve replasman (durdurma-yerine koyma) yöntemidir. Doz titrasyonu yönteminde tiroid fonksiyon testleri normale döndüğünde 4-8 haftada bir doz azaltımı yapılarak en uygun dozda ötiroidi sağlanması hedeflenir. Buna karşın blokaj ve replasman yönteminde ise antiroid ilaç dozu değiştirilmediği için gelişebilecek hipotiroidiyi önlemek amacıyla antitiroid ilaca ek olarak tedaviye tiroksin eklenir (75). Ancak bu yaklaşım antiroid ilacın yüksek dozda kullanılması ve yan etkilerin daha fazla görülmesi nedeniyle çocukluk çağında önerilmemektedir (8,28,75). Yakın zamanda Vigone ve ark. (76)'ın yaptığı çalışmada GH tanılı çocuklarda blokaj ve replasman tedavisinin tekli antitiroid tedaviye kıyasla remisyon oranını arttırmadığı ancak tekli tedavinin başarılı olmadığı durumlarda orta doz MTZ ile birlikte levotiroksin kullanılmasının güvenli olabileceği bildirilmiştir. Antitiroid tedavi şeklinin tedaviye etkisini değerlendirmek amacıyla Wood ve ark. (77)'ın 2020 yılında

yaptığı randomize çalışmada doz titrasyonu ile blokaj ve replasman yöntemleri karşılaştırılmış ve her iki tedavi şeklinin biyokimyasal ötiroidiyi sağlamada birbirine üstünlük oluşturmadığı gösterilmiştir. Buna karşın blokaj ve replasman yönteminde yan etki görülme sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır (77). Çalışmamızda 37 GH tanılı olgunun 28'i (%75,7) doz titrasyonu, 9'u (%24,3) ise blokaj ve replasman şeklinde tedavi almaktaydı. Remisyona giren ve girmeyen olgular ilaç tedavi yöntemi açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmamış olup bu bulgu literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu idi (76,77).

İlaç tedavisi ile başarı sağlanamadığı, antiroid ilaca bağlı ciddi yan etki geliştiği, tedaviye uyum sorunlarının olduğu, uzun süreli tedaviye rağmen relaps geliştiği durumlarda veya aile/hasta isteği durumunda cerrahi ve RAİ tedavi yöntemleri uygulanabilir (28,78). Beş yaş altı çocuklarda sekonder tiroid kanseri riski nedeniyle RAİ önerilmemektedir (79). Bu yaş grubu çocuklarda ve yaşa bakılmaksızın çok büyük, nodüler veya bası yapan guatr varlığında cerrahi seçenek ön plana çıkmaktadır. Ancak komplikasyonları önleme açısından cerrahi işlemin tecrübeli bir merkezde yapılması çok önemlidir (37). Gastaldi ve ark.(57)'ın çalışmasında remisyona girmeyen 77 GH tanılı olgunun %56'sı iki yıldan uzun süreli anti-tiroid ilaç tedavisine devam ederken, %25 'inin cerrahi tedavi, %19 'unun ise RAİ tedavisi aldığını bildirilmiştir. Esen ve ark. (50)'ın çalışmasında 375 GH tanılı olgunun %7,3'üne (27 olgu) ikinci basamak tedavi uygulanmış olup 17 olguya cerrahi tedavi, 10 olguya da RAİ tedavisi yapılmıştır. Çalışmamızda RAI tedavisi alan GH tanılı olgu yoktu. Buna karşın 1 olguda masif guatr, 1 olguda da antitiroid ilaç yan etkisi nedeniyle yalnızca 2 (%5,4) olguya total tiroidektomi şeklinde cerrahi tedavi uygulandığı saptandı. Çalışmamızda ikinci basamak tedavi uygulanan olgu sayısı diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur. Daha önceki yıllarda çocukluk çağı GH tedavisinde 2 yıllık antitiroid ilaç tedavisi sonrası remisyon gelişmeyen olgularda diğer tedavi seçeneklerinin düşünülmesi önerilirken, günümüzde antitiroid ilaç tedavisinin remisyon açısından uzun süre devam edebileceği görüşü benimsenmiştir (60,79). Çalışmamızda ikinci basamak tedavi seçeneklerinin daha az kullanılması, GH tanılı olgularda antitiroid ilaç tedavi süresinin uzatılmasına bağlı olabilir.

Literatürde çocukluk çağında GH'nin 1-2 yıllık antitiroid ilaç tedavisi sonrasında remisyon oranı sıklıkla %15-30 arasında bildirilmesine (6,53,58,69,79,80) karşın %40'a varan remisyon oranları da bulunmaktadır (60). Ülkemizde Tunç ve ark. (23)'ın çalışmasında 45 olgunun %53'ünde remisyon, %47'sinde relaps bildirilmiştir. Aynı çalışmada uzun süreli antitiroid ilaç tedavisinin remisyon oranını arttırabileceği, RAİ ve cerrahi gibi ikinci basamak tedavilerin geciktirilebileceği vurgulanmıştır. Esen ve ark. (50)'ın yaptığı çok merkezli

çalışmada toplam remisyon oranı %17,6 saptanmış olup, antitiroid ilaç kesimi denenen 112 hastadan 47'sinde relaps bildirilmiştir. Kaguelidou ve ark. (22)'ın yaptığı prospektif çalışmada 1. yıl relaps oranı %59, 2. yıl relaps oranı %68 bulunmuştur. Çalışmamızda antitiroid ilaç tedavisi sonrasında remisyon gelişimi %35,1 sıklıkla literatür ile uyumlu bulundu. Remisyon gelişen 13 hastanın %15,4'ünde (2 olgu) relaps gelişmiş olup, bu oran literatüre göre düşük bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalarda remisyon ve relaps tanımları arasında farklılıklar olup, bu durum gerek çalışmamızdaki gerekse diğer araştırmalardaki remisyon ve relaps oranlarının değişkenliğini açıklayabilir.

Birçok çalışmada çocukluk çağında GH için remisyon açısından öngörü belirteçleri değerlendirilmiş olmasına karşın farklı sonuçlar bildirilmiştir. Glaser ve ark. (81)'ın yaptığı geriye dönük çalışmada tanı anında hastaların daha küçük guatrlı olması ve VKİ SDS değerinin normale yakın olması (>-0,5) erken remisyon için anlamlı bulunmuştur. Glaser ve ark. (58)'ın yaptığı ileriye dönük çalışmada ise 2 yıllık antitiroid ilaç tedavisi sonrasında remisyona giren ve girmeyen olgular arasında yaş, cinsiyet, aile öyküsü, ekzoftalmi varlığı, VKI SDS ve guatr evresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak remisyon grubunda başvuru anındaki sT4 ve sT3 değerleri remisyona girmeyen gruba göre anlamlı düşük, 3 aylık PTU tedavisi sonrasında ötiroid olma sıklığı ise anlamlı yüksek bulunmuştur. Bunun yanı sıra remisyon grubunda yaş ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da remisyon olmayan gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuca dayanılarak tanı yaşı >14-15 yaş olan GH olgularında ikinci basamak tedavi (cerrahi veya RAİ) düşünülmeden önce antitiroid ilaç tedavi süresinin uzatılabileceği önerilmiştir. Leger ve ark. (60)'ın çocukluk yaş grubunda GH tanılı olgularda antitiroid ilaç tedavisinin uzun dönem etkilerini inceleyen ileriye dönük çalışmasında tanı anındaki düşük sT4 düzeylerinin remisyon için pozitif belirleyici olduğu ve tedavi süresi uzadıkça remisyon oranlarının arttığı belirlenmiştir. Buna karşın remisyona girme öngörü belirteci olarak tanı yaşının ve tanı anındaki TSHRAb düzeyinin anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Çalışmamızda remisyona giren ve girmeyen olgular tanı yaşı, cinsiyet, puberte durumu, VKİ SDS, tanı anındaki sT3, sT4 düzeyleri ve TSHRAb pozitifliği, tiroid USG'de tiroid boyutu artışı ve antitiroid ilaç tedavi şekli, başlangıç dozu ve süresi açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Glaser ve ark. (81)'ın geriye dönük çalışmasında remisyona giren ve girmeyen gruplar arasında guatr boyutu ve VKİ SDS açısından anlamlı fark saptanmış olmasına rağmen çalışmamızda bu ölçütler açısından anlamlı fark bulunmadı. Glaser ve ark. (58)'ın ileriye dönük çalışmasında ise tedavi başlangıcında sT3 ve sT4 düzeylerinin remisyon grubunda daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda Glaser

ve ark (58)'ın çalışmasından farklı olarak remisyona giren ve girmeyen grupların sT3 ve sT4 düzeylerinin benzer olduğu bulunmuştur. Bu sonuç olgu sayımızın az olmasına bağlı olabileceği gibi, tanı anındaki sT3 ve sT4 düzeylerinin remisyona girme durumunu etkilemeyebileceği şeklinde de yorumlanabilir.

Antitiroid ilaçlardan PTU'nun çocuklarda kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Birliği tarafından önerilmemektedir (70,71). Bununla birlikte tiroidektomi veya RAİ seçeneklerinin olmadığı ya da bu seçeneklerin kabul edilmediği ve MTZ'ye bağlı yan etkilerin geliştiği durumlarda PTU'nun sınırlı olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (8). Sato ve ark.'ın (82) GH tanılı çocuk ve ergenlerde antitiroid tedavi olarak PTU ve MTZ'yi karşılaştırdıkları çalışmada iki ilaç arasında sT4 düzeylerinin normale dönme süresi ve remisyon açısından anlamlı fark olmamasına karşın, PTU grubunda yan etkilerin daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışmamızda yer alan olgulara 2009'dan sonra Amerikan Gıda ve İlaç Birliği'nin önerisiyle yalnızca MTZ başlanmıştır. Ancak 2009'dan önce antitiroid tedavi olarak PTU başlanan veya MTZ'ye karşı yan etki gelişip PTU'ya geçilen olgular PTU grubu olarak tanımlanıp, MTZ grubuyla sT4 normale dönme süresi, remisyona girme süresi ve sıklığı ve relaps sıklığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Günümüzde çocukluk çağı GH tedavisinde önerilen tek ilaç MTZ'dir (83).

GH çocukluk çağında hipertiroidizmin en sık nedeni olmakla birlikte başvuru kliniği oldukça değişkendir (84). Kaguelidou ve ark. (22)'ın çalışmasında taşikardi, hipertansiyon, ≥1 kg tartı kaybı ve egzoftalmi bulgularından en az ikisi olan olgular ağır hipertiroidizm, en fazla bir bulgu taşıyanlar ise ağır olmayan hipertiroidizm kliniği şeklinde iki alt gruba ayrıldığında kliniği ağır olan olgularda TSHRAb düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuş ve relaps gelişimi açısından ağır klinik bulgu bir öngörü belirteci olarak saptanmıştır. Çalışmamızda GH tanılı olgular başvuru anındaki hipertiroidizmin klinik ağırlığına göre ağır klinik hipertiroidizm ve ağır olmayan klinik hipertiroidizm olarak iki alt gruba ayrılarak tanı anında USG'de tiroid boyutlarında artış, antitiroid tedavi ile serum sT4 düzeyinin normale dönme süresi ile remisyona girme süresi ve sıklığı açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Ancak çalışmamızda olgularda TSHRAb düzeylerinin farklı laboratuvarlarda çalışılması nedeniyle kantitatif olarak TSHRAb düzeyleri değil, yalnızca TSHRAb pozitifliği çalışmaya alındığından, hipertiroidizm kliniği ile TSHRAb düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak GH tanılı olguların tanı yaşı, cinsiyeti, başvuru şikayeti ve tanı anındaki klinik bulguları literatürdeki veriler ile uyumlu idi. Kliniğimizde izlenen GH olgularında

çocukluk çağı GH tedavisinde önerilen antitiroid ilaç yöntemi başlangıç tedavi olarak kullanılmış ve ilaç tedavisinin uzun süreli kullanımı tercih edilmişti. Olgularda ilaca bağlı yan etki nadir görülmekle birlikte az sayıda da olsa ciddi yan etki gelişen olgu bulunmaktaydı. Remisyona girme durumu açısından belirleyici bir ölçüt saptanmamasına karşın, bu sonucun olgu sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Diğer endokrin hastalıklara göre görülme sıklığı daha az olmasına rağmen ciddi klinik sorunlara yol açan çocukluk çağı GH tedavisinde antitiroid tedavi ile remisyon gelişimine etki eden etmenlerin değerlendirildiği geniş serili ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

SONUÇLAR

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde 2006 – 2019 yılları arasında GH tanısı ile izlenen ve çalışma ölçütlerine uyan olguların hasta dosyalarının geriye dönük incelenmesi ile yapıldı. Çalışmada GH tanısı ile izlenen olguların demografik özellikleri, antropometrik, klinik ve laboratuvar bulguları ile tedaviye yanıt ve izlem sürelerinin yanı sıra bu yanıta etki eden etmenlerin araştırılması amaçlandı.

1. GH tanılı 37 olgu çalışmaya alındı. Olguların 32'si (%86,5) kız, 5'i (%13,5) erkek ve kız/erkek oranı 6,4/1 idi.
2. Olguların ortalama tanı yaşı 13,8±2,6 yıl, çalışma anında ortalama yaş 20,3±4,2 yıl idi.
3. Olguların %89,2'si (33 olgu) pubertal, %10,8'i (4 olgu) ise prepubertaldi
4. Aile öyküsünde tiroid hastalığı öyküsü olma sıklığı %62,2 (23 olgu) idi.
5. Tanı anında olguların ortalama vücut ağırlığı SDS -0,04±1,02, ortalama boy SDS 0,3±0,92, ortalama VKİ SDS -0,31±1,1 idi.
6. Başvuru anında en sık şikayet %59,5 ile çarpıntı olup bunu terleme (%51,4), ağırlık kaybı (%35,1), titreme (%32,4), boyunda şişlik (%29,7), sinirlilik (%27,0) ve saç dökülmesi (%21,6) izledi. Başvuru anında en sık saptanan fizik muayene bulgusu ise %89,2 sıklıkla guatr olup bunu taşikardi (%61,1), tremor (%54,1), egzoftalmi (%32,4) ve hipertansiyon (%21,6) izledi.
7. Tanı anında 31 olguda (%83,8) TSHRAb pozitif, 6 olguda (%16,2) ise TSHRAb negatif idi. TSHRAb negatif 4 olguda GH tanısının sintigrafi bulgularına dayanılarak, 2 olguda ise klinik bulgulara dayanılarak konulduğu saptandı.

8. DEXA görüntülemesi yapılan 28 olgunun 2'sinde (%7,1) yaşa göre düşük kemik kütlesi veya osteoporoz mevcuttu. Bu bulgu literatür verilerine göre düşüktü.
9. GH tanısı alan olguların tümü başlangıç tedavi olarak antitiroid ilaç almasına karşın, izlemde 2 (%5,4) olguya total tiroidektomi yapıldığı saptandı.
10. Tanı anında olguların %83,8'ine (31 olgu) MTZ, %16,2'sine (6 olgu) PTU başlanmıştı. İzlem sırasında olguların %73'ünün (27 olgu) MTZ, %27'sinin (10 olgu) ise PTU aldığı belirlendi.
11. Antitiroid tedaviye bağlı 4 olguda (%10,8) yan etki gelişmişti ve hepsi MTZ kullanmaktaydı.
12. Antitiroid ilaç tedavisi alan 37 olgudan 13'ü (%35,1) remisyona girmişti. Çalışma anında olguların 2'sinde (%15,4) relaps geliştiği, 11 olgunun (%84,6) ise hala remisyonda olduğu saptandı.
13. Remisyona etki eden faktörleri değerlendirmek amacıyla remisyon grubu (13 olgu) ve remisyona girmeyen grup (24 olgu) karşılaştırıldığında aralarında yaş, cinsiyet, puberte durumu, başvuru sırasındaki VKİ SDS, serum sT3 ve sT4 düzeyleri, TSHRAb pozitifliği, tiromegali, tedavi başlangıcında aldığı ilaç dozu, tedavi süresi ve tedavi yöntemi açısından anlamlı fark bulunmadı.
14. Başvuru anındaki hipertiroidizm kliniğine göre ağır ve ağır olmayan hipertiroidizm olguları arasında tiromegali sıklığı, serum sT4 düzeyinin normale dönme süresi ile remisyona girme sıklığı ve süresi açısından anlamlı fark bulunmadı.
15. MTZ ve PTU alan olgular iki gruba ayrılarak tedavi şekli, serum sT4 düzeyinin normale dönme süresi, remisyona girme sıklığı ve süresi ve relaps sıklığı açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı

ÖZET

Graves Hastalığı (GH) çocukluk çağı ve ergenlik döneminde hipertiroidizmin en sık nedeni olmasının yanı sıra bu yaş grubunda büyüme ve gelişme üzerine de önemli etkileri olan bir endokrin hastalıktır. GH kız çocuklarında daha fazla görülür ve ergenlikte pik yapar. Çocukluk çağı GH tedavisinde antitiroid ilaç tedavisi öncelikli tedavi olmasına karşın, halen tedavi süresi ve etkinliğini belirleyen etmenler net değildir. Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniği'nde 2006-2019 yılları arasında GH tanısı ile izlenen olguların demografik özellikleri, antropometrik, klinik ve laboratuvar bulguları, izlem ve tedaviye yanıt sürelerinin yanı sıra bu yanıta etki eden etmenlerin geriye dönük olarak araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya alınan 37 GH tanılı olgunun 32'si (%86,5) kız ve kız/erkek oranı 6,4/1 idi. Çalışma anında olguların ortalama yaşı 20,3±4,2 yıl, ortalama tanı yaşı ise 13,8±2,6 yıl idi. Tanı anında olguların %89,2'si (33 olgu) pubertal idi. Olguların %62,2'sinde (23 olgu) tiroid hastalığı açısından aile öyküsü pozitif idi. Olguların tanı anındaki ortalama vücut ağırlığı SDS -0,04±1,02, ortalama boy SDS 0,3±0,92, ortalama VKİ SDS -0,31±1,1 olarak saptandı. En sık başvuru şikayeti %59,5 ile çarpıntı olup, bunu terleme (%51,4), ağırlık kaybı (%35,1), titreme (%32,4), boyunda şişlik (%29,7), sinirlilik (%27,0) izlemekteydi. Başvuru muayenesinde belirlenen en sık bulgu %89,2 ile guatr olup, bunu taşikardi (%61,1), tremor (%54,1), egzoftalmi (%32,4) ve hipertansiyon (%21,6) izledi. Olguların %83,8'inde (31 olgu) TSHRAb pozitif idi. TSHRAb negatif olan 6 olgunun 4'ü tiroid sintigrafi bulgularıyla, 2 olgu ise klinik bulgulara dayanılarak tanı almıştı. DEXA görüntülemesi yapılan 28 olgunun 2'sinde (%7,1) yaşa göre düşük kemik kütlesi veya osteoporoz mevcuttu. İzlemde olguların %73'ünün (27

olgu) MTZ, %27'sinin (10 olgu) PTU aldığı saptandı. Antitiroid ilaç tedavisi alan 37 olgudan 13'ü (%35,1) remisyona girmişti. Çalışma anında remisyona giren olguların 2'sinde (%15,4) relaps geliştiği, 11 olgunun (%84,6) ise hala remisyonda olduğu saptandı. Radyoaktif iyot tedavisi alan olgu olmamasına karşın, yalnızca 2 olguya (%5,4) total tiroidektomi şeklinde cerrahi tedavi uygulanmıştı.

Remisyona etki eden faktörleri değerlendirmek amacıyla remisyona giren (13 olgu) ve remisyona girmeyen (24 olgu) olgular, yaş, cinsiyet, puberte durumu, başvuruda VKİ SDS, serum sT3 ve sT4 düzeyleri, TSHRAb pozitifliği, tiromegali, tedavi başlangıcında aldığı ilaç dozu, tedavi süresi ve tedavi yöntemi açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Olgular başvuru anındaki klinik tablonun ağırlığına göre ağır ve ağır olmayan olarak iki gruba ayrıldığında, tiromegali, serum sT4 düzeyinin normale dönme süresi ile remisyona girme sıklığı ve süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Antitiroid ilaç tedavisinin tedaviye etkinliğini değerlendirmek amacıyla MTZ ve PTU alan olgular iki gruba ayrılarak tedavi şekli, serum sT4 düzeyinin normale dönme süresi, remisyona girme sıklığı ve süresi ve relaps sıklığı açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak GH tanılı olgularımızın demografik özellikleri ile antropometrik, klinik ve laboratuvar bulguları literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. Olgularda birinci basamak tedavi olan antitiroid ilaç tedavisinin uzun süreli kullanımı tercih edilmiştir. Remisyona girme durumu açısından belirleyici bir ölçüt saptanmamasına karşın, bu durum olgu sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Özellikle GH olgularında antitiroid tedavi ile remisyon gelişimine etki eden etmenlerin değerlendirildiği geniş serili ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Graves hastalığı, hipertiroidizm, antitiroid ilaç, çocuk

EVALUATION OF THE CASES FOLLOWED WITH THE DIAGNOSIS OF GRAVES DISEASE IN CHILDHOOD

SUMMARY

Graves Disease (GD) is the most common cause of hyperthyroidism in childhood and adolescence with important consequences on growth and development in this age group. GD is more common in girls and peaks in adolescence. Although the first line of treatment for GD in childhood is antithyroid drug therapy, duration of treatment or the parameters affecting treatment outcome are not clear. In this retrospective study we aimed to determine the demographic properties and anthropometric, clinical and laboratory parameters of the cases followed with the diagnosis of GD in Trakya University Medical Faculty Pediatric Department, Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic between 2006 and 2019 and to evaluate their follow-up period, response to treatment and possible factors affecting this response.

Of the 37 GD cases included in the study 32 (86,5%) were female and the female/male ratio was 6,4/1. The mean age was 20,3±4,2 years at the time of this study and 13,8±2,6 years at the time of admission. During admission 89,2% (n=33) of the cases were in pubertal stage. Familial history for thyroid disease was positive in 62,2% (n=23) of the cases. Initial mean body weight SDS was -0,04±1,02, height SDS was 0,3±0,92 and body mass index (BMI) SDS was -0,31±1,1. The most common symptom was palpitation (59,5%) followed by sweating (51,4%), weight loss (35,1%), tremor (32,4%), swelling of the neck (29,7%) and nervousness (27,0%) respectively. The most common sign at diagnosis was goitr (89,2%) followed by tachycardia (61,1%), tremor (54,1%), exophtalmia (32,4%) and hypertension (21,6%)

respectively. TSHRAb was positive in 83,3% (n=31) of the cases. In 4 out of 6 TSHRAb-negative cases diagnosis was based on scintigraphy results and the remaining 2 cases were diagnosed based on clinical findings. Bone mineral density (BMD) of the lumbar spine was measured with dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) in 28 cases and 2 (%7,1) of the 28 cases had low bone mineral density according to age or osteoporosis. During follow-up %73 (n=27) of the cases received MMI therapy and %27 (n=10) received PTU therapy. Remission was achieved in 13 (%35,1) cases out of 37. Relapse was observed in 2 (%15,4) cases while 11 (%84,6) remained in remission at the time of the study. Total thyroidectomy was performed on 2 (%5,4) cases while none received RAI therapy.

To determine the factors affecting remission, cases that achieved remission (13 cases) and cases that did not achieve remission (24 cases) were compared according to age, gender, puberty, BMI index at diagnosis, fT3 and fT4 levels, TSHRAb positivity, thyromegaly, initial antithyroid drug dosage, duration of treatment and treatment method and no significant difference was found between the two groups. When assessed for severity of clinical presentation and divided into two groups as severe and not severe, there was no significant difference between them when compared according to thyromegaly, fT4 normalization time, remission status and remission time. To evaluate the efficacy of antithyroid drug therapy, cases who received MMI and PTU were divided into two groups and no significant difference was found between them when compared according to treatment method, fT4 normalization time, remission status and time and relapse status.

In conclusion, demographic properties and anthropometric, clinical and laboratory parameters of our cases with GD were consistent with previous studies. Antithyroid drug therapy was the first line of treatment preferred with a prolonged treatment period. There was no parameter found to be affecting remission which could be due to the limited number of cases in the study. Prospective and widescale studies on factors affecting remission in cases with GD are needed.

Key words: Graves disease, hyperthyroidism, antithyroid drug, child

KAYNAKLAR

1. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. Clin Endocrinol 2010;72(3):358-63.
2. Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: management in the post-propylthiouracil Era. Int J Pediatr Endocrinol 2014;2014(1):1-10.
3. Smith J, Brown RS. Persistence of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in children and adolescents with Graves' disease treated using antithyroid medication. Thyroid 2007;17(11):1103-7.
4. Okawa ER, Grant FD, Smith JR. Pediatric Graves' disease: decisions regarding therapy. Curr Opin Pediatr 2015;27(4):442-7.
5. Rabon S, Burton AM, White PC. Graves' disease in children: long- term outcomes of medical therapy. Clin Endocrinol 2016;85(4):632-5.
6. Kaguelidou F, Carel JC, Léger J. Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. Horm Res Paediatr 2009;71(6):310-7.
7. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab 1998;83(11):3767-76.
8. Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: controversies in management. Horm Res Paediatr 2010;74(5):305-11.
9. Rotando F, Kovacs K, Horvath E. Anatomy and pathology of the thyrotrophs. In: Braverman LE, Cooper D (Eds.). Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2013. 24-31.
10. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. Health Physics 1985;49(6):1097-103.
11. Berghout A, Wiersinga W, Smits N, Touber J. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non- iodine deficient area. Clin Endocrinol 1987;26(3):273-80.

12. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. Dan Med Bull 1990;37(3):249-63.

13. LaFranchi SH, Huang SA. Thyroid Development and Physiology. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF (Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. 2663-4.

14. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid gland: Anatomy and development. In: Jameson J, De Groot L (Eds.). Endocrinology Adult and Pediatric. Philadelphia: Saumders; 2001. 1268-89.

15. Kirsten D. The thyroid gland: physiology and pathophysiology. Neonatal Netw 2000;19(8):11-26.

16. Brook CG, Brown RS. Handbook of clinical pediatric endocrinology. 1st ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2008. 84-98 p.

17. Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland. Biochim Biophys Acta 1993;1154(1):65-82.

18. Wassner AJ, Smith JR. Thyroid Hormone Studies. In: Kliegman R, St. Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al. (Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. 2913-4.

19. Smith JR, Wassner AJ. Thyrotoxicosis. In: Kliegman R, St. Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al. (Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. 2928-33.

20. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet 2016;388(10047):906-18.

21. Hung W, Sarlis NJ. Autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism in pediatric patients: a review and personal commentary on management. Pediatr Endocrinol Rev 2004;2(1):21-38.

22. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny M-A, Czernichow P, Léger J, et al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(10):3817-26.

23. Tunç S, Köprülü Ö, Ortaç H, Nalbantoğlu Ö, Dizdarer C, Demir K, et al. Long-term monitoring of Graves' disease in children and adolescents: a single-center experience. Turk J Med Sci 2019;49(2):464-71.

24. Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2):226-37.

25. Léger J, Carel JC. Hyperthyroidism in childhood: causes, when and how to treat. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013;5(1):50-6.

26. Weetman AP. Graves' disease. N Engl J Med 2000;343(17):1236-48.

27. Hegedüs L. Thyroid ultrasound. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30(2):339-60.

28. Léger J, Oliver I, Rodrigue D, Lambert AS, Coutant R. Graves' disease in children. Ann Endocrinol 2018;79(6):647-55.

29. Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med 2005;352(9):905-17.

30. Fumarola A, Di Fiore A, Dainelli M, Grani G, Calvanese A. Medical treatment of hyperthyroidism: state of the art. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010;118(10):678-84.

31. Abraham P, Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. Ther Clin Risk Manag 2010;6:29-40.

32. Streetman DD, Khanderia U. Diagnosis and treatment of Graves disease. Ann Pharmacother 2003;37(7-8):1100-9.

33. Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. N Engl J Med 2009;360(15):1574-5.

34. Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) hepatoxicity in children and recommendations for discontinuation of use. Int J Pediatr Endocrinol 2009;2009:1-8.

35. Dötsch J, Rascher W, Dörr HG. Graves Disease in Childhood. Pediatr Drugs 2003;5(2):95-102.

36. Sugino K, Ito K, Mimura T, Fukunari N, Nagahama M, Ito K. Surgical treatment of Graves' disease in children. Thyroid 2004;14(6):447-52.

37. Elfenbein DM, Katz M, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Thyroidectomy for Graves' disease in children: Indications and complications. J Pediatr Surg 2016;51(10):1680-3.

38. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2015;7(4):280-93.

39. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. Arch Dis Child 1976;51(3):170-9.

40. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2017;140(3):e20171904.

41. Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. Lancet 2011;377(9770):1011-8.

42. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016;26(10):1343-421.

43. Lo SF. Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF (Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. 3464-73.

44. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A comprehensive online calculator for pediatric endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS metrics. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2017;9(2):182-4.

45. Aydıner Ö, Aydıner EK, Akpınar İ, Turan S, Bereket A. Normative data of thyroid volume-ultrasonographic evaluation of 422 subjects aged 0-55 years. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2015;7(2):98-101.

46. Okosieme OE, Chan D, Price S, Lazarus JH, Premawardhana LD. The utility of radioiodine uptake and thyroid scintigraphy in the diagnosis and management of hyperthyroidism. Clin Endocrinol 2010;72(1):122-7.

47. Laine CM, Laine T. Diagnosis of osteoporosis in children and adolescents. Eur Endocrinol 2013;9(2):141-4.

48. Lee HS, Rho JG, Kum CD, Lim JS, Hwang JS. Low Bone Mineral Density at Initial Diagnosis in Children and Adolescents with Graves' Disease. J Clin Densitom 2020;24(2):275-80.

49. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. Bone 2007;41(4):486-95.

50. Esen İ, Bayramoğlu E, Yıldız M, Aydın M, Özturhan EK, Aycan Z, et al. Management of Thyrotoxicosis in Children and Adolescents: A Turkish Multi-center Experience. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2019;11(2):164-72.

51. Işık E. Çocuk ve Adölesan Yas Grubundaki Hipertiroidili Olguların Değerlendirmesi ve Uzun Süreli Izlemi (tez). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.

52. Barrio R, López- Capapé M, Martinez- Badás I, Carrillo A, Moreno JC, Alonso M. Graves' disease in children and adolescents: Response to long- term treatment. Acta Paediatr 2005;94(11):1583-9.

53. Jevalikar G, Solis J, Zacharin M. Long-term outcomes of pediatric Graves' disease. J Pediatr Endocrinol Metabol 2014;27(11-12):1131-6.

54. Bayramoğlu E, Elmaogulları S, Sagsak E, Aycan Z. Evaluation of long-term follow-up and methimazole therapy outcomes of pediatric Graves' disease: a single-center experience. J Pediatr Endocrinol Metabol 2019;32(4):341-6.

55. Poyrazoğlu Ş, Saka N, Bas F, Isguven P, Dogu A, Turan S, et al. Evaluation of diagnosis and treatment results in children with Graves' disease with emphasis on the pubertal status of patients. J Pediatr Endocrinol Metabol 2008;21(8):745-52.

56. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. Immunol Res 2012;54(1-3):204-13.

57. Gastaldi R, Poggi E, Mussa A, Weber G, Vigone MC, Salerno M, et al. Graves disease in children: thyroid-stimulating hormone receptor antibodies as remission markers. J Pediatr 2014;164(5):1189-94.

58. Glaser NS, Styne DM. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. Pediatrics 2008;121(3):e481-e8.

59. Bauer AJ. Approach to the pediatric patient with Graves' disease: when is definitive therapy warranted? J Clin Endocrinol Metab 2011;96(3):580-8.

60. Léger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C, Group FCGDS. 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 2012;97(1):110-9.

61. Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzelan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(10):3678-82.

62. Szczapa-Jagustyn J, Gotz-Więckowska A, Kocięcki J. An update on thyroid-associated ophthalmopathy in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2016;29(10):1115-22.

63. Lee JH, Park SH, Koh DG, Suh BK. Thyroid peroxidase antibody positivity and triiodothyronine levels are associated with pediatric Graves' ophthalmopathy. World J Pediatr 2014;10(2):155-9.

64. Zöphel K, Roggenbuck D, Schott M. Clinical review about TRAb assay's history. Autoimmun Rev 2010;9(10):695-700.

65. Rahhal SN, Eugster EA. Thyroid stimulating immunoglobulin is often negative in children with Graves' disease. J Pediatr Endocrinol Metab 2008;21(11):1085-8.

66. Chang YW, Hong HS, Choi DL. Sonography of the pediatric thyroid: a pictorial essay. J Clin Ultrasound 2009;37(3):149-57.

67. Babcock DS. Thyroid disease in the pediatric patient: emphasizing imaging with sonography. Pediatr Radiol 2006;36(4):299-308.

68. Lucidarme N, Ruiz JC, Czernichow P, Léger J. Reduced bone mineral density at diagnosis and bone mineral recovery during treatment in children with Graves' disease. J Pediatr 2000;137(1):56-62.

69. Ohye H, Minagawa A, Noh JY, Mukasa K, Kunii Y, Watanabe N, et al. Antithyroid drug treatment for graves' disease in children: a long-term retrospective study at a single institution. Thyroid 2014;24(2):200-7.

70. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(7):3260-7.

71. Rivkees SA. 63 Years and 715 Days to the" Boxed Warning": Unmasking of the Propylthiouracil Problem. Int J Pediatr Endocrinol 2010;2010(1):1-3.

72. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, et al. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. Thyroid 2009;19(7):673-4.

73. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(8):2543-65.

74. Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children. Int J Pediatr Endocrinol 2010;2010:1-4.

75. John M, Sundrarajan R, Gomadam SS. Anti-thyroid drugs in pediatric Graves' disease. Indian J Endocrinol Metab 2015;19(3):340-6.

76. Vigone M, Peroni E, Di Frenna M, Mora S, Barera G, Weber G. "Block-and-replace" treatment in Graves' disease: experience in a cohort of pediatric patients. J Endocrinol Invest 2020;43:595–600.

77. Wood CL, Cole M, Donaldson M, Dunger DB, Wood R, Morrison N, et al. Randomised trial of block and replace vs dose titration thionamide in young people with thyrotoxicosis. Eur J Endocrinol 2020;183(6):637-45.

78. Lee JA, Grumbach MM, Clark OH. The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(3):801-3.

79. Rivkees S. Controversies in the management of Graves' disease in children. J Endocrinol Invest 2016;39(11):1247-57.

80. Kjær RH, Andersen MS, Hansen D. Increasing incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark: a nationwide study, 1998-2012. Horm Res Paediatr 2015;84(2):102-7.

81. Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(6):1719-26.

82. Sato H, Minagawa M, Sasaki N, Sugihara S, Kazukawa I, Minamitani K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in the management of children and adolescents with Graves' disease: efficacy and adverse reactions during initial treatment and long-term outcome. J Clin Endocrinol Metab 2011;24(5-6):257-63.

83. Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(6):1881-2.

84. Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino AM. Special features of Graves' disease in early childhood. Thyroid 1999;9(9):871-7.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-BAEK 2020/211	
	PROTOKOL ADI	Çocukluk Çağında Graves Hastalığı Tanısı ile İzlenen Olguların Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 16/20**	**Tarih:12.10.2020**	
	Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Filiz TUTUNCÜLER KÖKENLİ'nin sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Hakan FELEK'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvanı/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Işık GÖRKER Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Serhat OĞUZ Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet