



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

TEDAVİ ALTINDAKİ HİPERTİROİDİ VAKALARINDA YAN ETKİLER

Dr. Yakup DERİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA-2019



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TEDAVİ ALTINDAKİ HİPERTİROİDİ VAKALARINDA YAN
ETKİLER**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Yakup DERİN**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi Hilmi Erdem SÜMBÜL**

ADANA-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, hekimlik sanatının ve iç hastalıklarının temel ilkelerini öğrendiğim, asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Tayyibe SALER'e,

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen, yoğun çalışma temposuna rağmen her adımda yanımda olan bilgisini, deneyimini paylaşan, sabırla yardımını esirgemeyen değerli tez danışmanı hocam Dr. Öğr. Üyesi Hilmi Erdem SÜMBÜL'e,

Bilgi, birikim ve tecrübeleri ile her alanda her zaman yol gösterici ve destek olan, sıcak ve içten davranışlarıyla tanımaktan çok mutlu olduğum Dr. Öğr. Üyesi Derya DEMİRTAŞ'a,

Bilgilerini bizlerle her zaman paylaşan, tezi hazırlamamda ve takibinde desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Fettah ACIBUCU'ya,

Tezimi tamamlamamda büyük yardımları olan Uzm. Dr. Erdiñç Gülümsek'e ve manevi abim Ass. Dr. Suat ŞEN'e sevgilerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık sürecinde desteğini esirgemeyen sevgili eşim Nursima DERİN'e de bu süreçteki sabrı için minnettarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD BEZİ	3
2.1.1. Tiroid bezi anatomisi.....	3
2.1.2. Tiroid hormon sentezi ve fizyolojisi	3
2.1.3. Tiroid hormonlarının metabolik ve sistemik etkileri	6
2.1.3.1. Protein metabolizması üzerine etkiler	6
2.1.3.2. Karbonhidrat metabolizması üzerine etkiler	6
2.1.3.3. Lipid metabolizması üzerine etkiler.....	6
2.1.3.4. Sistemler üzerine etkileri.....	7
2.1.4. Tiroid fonksiyon testleri ve değerlendirilmesi	8
2.2. HİPERTİROİDİ VE TİROTOKSİKOZ.....	9
2.2.1. Tanımı	9
2.2.2. Nedenleri	9
2.2.2.1. Graves hastalığı.....	10
2.2.2.2. Toksik multinodüler guatr.....	13
2.2.2.3. Toksik adenom	14
2.2.3. Semptomları ve klinik bulguları	14
2.2.4. Laboratuvar bulguları.....	16
2.2.5. Tanısı.....	16
2.2.6. Görüntüleme yöntemleri	17
2.4. HİPERTİROİDİ TEDAVİSİ.....	18
2.4.1. Antitiroid ilaç tedavisi (ATİ)	18

2.4.1.1. ATİ tedavisinde yan etkiler	19
2.4.1.1.1. Minör yan etkiler	20
2.4.1.1.2. Agranülositoz	21
2.4.1.1.3. Hepatotoksisite	23
2.4.1.1.4. ANCA ilişkili vaskülit	25
2.4.1.1.5. İlaça bağlı miyopati	26
2.4.1.1.6. Diğer yan etkiler	26
2.4.2. Radyoaktif iyot tedavisi (RAİ)	27
2.4.3. Cerrahi tedavi	29
2.4.4. Gebelerde hipertiroidi tedavisi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. HASTA SEÇİMİ VE KULLANILAN PARAMETRELER	33
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	41
5.1. Genel Verilerin Değerlendirilmesi	41
5.2. Kullanılan Anti-Tiroid İlaça Göre Verilerinin Karşılaştırılması	41
5.3. Metimazol ve Propiltiyourasil Kullanan Hastalarda Görülen Yan Etkilerin Değerlendirilmesi	42
6. SONUÇLAR	45
7. KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANCA	: Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor
anti Tg	: Anti Tiroglobulin
anti TPO	: Anti Tiroid Peroksidaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATİ	: Antitiroid İlaç
ATP	: Adenozin Trifosfat
CRP	: C reaktif protein
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit ilişkili Antijen-4
DIT	: Diiidotironin
DTK	: Diferansiye Tiroid Kanseri
E1	: Östron
E2	: Östradiol
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi Başkanlığı
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
G-CSF	: Granülosit-Koloni Stimülan Faktör
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GH	: Growth Hormon
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GLUT-4	: Glukoz transporter-4
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
HLA	: Human Lökosit Antijen
Ig A	: İmmunglobulin A
Ig E	: İmmunglobulin E
Ig G	: İmmunglobulin G
İL-2	: İnterlökin-2
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
LH	: Luteinizan Hormon

MIT	: Monoiodotironin
MMI	: Metimazol
MNG	: Multinodüler Guatr
MTK	: Meduller Tiroid Kanseri
O2	: Oksijen
PTU	: Propiltiourasil
RAI	: Radyoaktif İyot
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin
TA	: Toksik Adenom
TBG	: Tiroksin Bağlayan Globülin
TFT	: Tiroid Fonksiyon Testleri
Tg	: Tiroglobulin
TMNG	: Toksik Multinodüler Guatr
TRAb	: TSH Reseptör Antikoru
TRH	: Tirotropin Releasing Hormon
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
USG	: Ultrasonografi
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
β	: Beta

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Hipertiroidi tedavisi avantaj ve dezavantajları	18
Tablo 2. ATİ tedavisinde yan etkiler.....	20
Tablo 3. Hastaların genel demografik verileri	35
Tablo 4. Hastaların kullandıkları ilaca göre sınıflandırılması.....	35
Tablo 5. Hastaların laboratuvar verileri	36
Tablo 6. Metimazol ve Propiltiourasil kullanan hastaların verilerinin karşılaştırılması	37
Tablo 7. Metimazol ve Propiltiourasil kullanan hastaların yan etkilerinin karşılaştırılması	38
Tablo 8. Antitiroid ilaçlarda doz miktarına göre görülen yan etki karşılaştırması	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1. Tiroid hormon biyosentezi	5
Şekil 2. TSH düzeylerine göre tiroid fonksiyon bozukluklarının ayırıcı tanısı	9
Şekil 3. Evre 1 graves oftalmopatisi	11
Şekil 4. Evre 2-3 graves oftalmopatisi	12
Şekil 5. Evre 4 graves oftalmopatisi	12
Şekil 6. Evre 6 graves oftalmopatisi	12
Şekil 7. Graves dermapatisi: pretibial miksödem	13
Şekil 8. Çalışma popülasyonunda kadın, erkek oranı	35
Şekil 9. Çalışma popülasyonunda metimazol ve propiltiourasil kullanımı.....	36
Şekil 10. Hasta popülasyonunda gözlenen yan etkilerin dağılımı	39
Şekil 11. Antitiroid ilaçlarda doz miktarına göre görülen yan etkilerin dağılımı	40

ÖZET

Tedavi Altındaki Hipertiroidi Vakalarında Yan Etkiler

Amaç: Hipertiroidi, tiroid bezinden artmış hormon sentezinden kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder. Hipertiroidi tedavisinde antitiroid ilaçlar (ATİ) sık olarak kullanılmaktadır. Başlıca ATİ'ler thionamidler olup propiltiourasil (PTU), metimazol (MMI) ve karbimazol (MMI metaboliti) bu grupta yer alır. ATİ kullanımı sırasında bazı yan etkiler görülebilir. Kaşıntı, deri döküntüsü, artralji gibi minör yan etkiler yanında; agranülositoz, toksik hepatit, kolestatik sarılık, vaskülit gibi daha önemlileri de ortaya çıkabilir. Antitiroid ilaçlara bağlı yan etkilerin sıklığı bölgesel/ ırksal farklılıklar göstermektedir. Yaptığımız bu çalışmayla antitiroid tedavinin yan etkilerinin bölgemizde literatüre göre anlamlı bir fark olup olmadığını ve tedavi gidişatı açısından hekimi yönlendirmede yardımcı olmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerinde 01.10.2017-31.12.2018 tarihleri arasında hipertiroidi tanısıyla ayaktan takip ve tedavi edilen, 18 yaş ve üzeri 1006 hastanın hastane kayıtları retrospektif olarak incelenerek yapıldı.

Bulgular: Hastaların genel olarak kullandıkları tedavileri karşılaştırıldığında; 716 hasta (%71,2) MMI, 290 hasta (%28,8) PTU kullanmaktaydı. MMI kullanan grupta kadın hasta sayısı anlamlı oranda fazlaydı ($p<0,05$). Her iki grupta laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında ise; MMI kullanan grupta alkalen fosfataz (ALP) düzeyi anlamlı oranda yüksek saptandı ($p<0,001$). Çalışmaya dahil edilen hastalardan 110 tanesinde (%10,9) yan etki tespit edildi. Bunların 22 (%2,1) tanesinde majör, 88 (%8,5) tanesinde minör yan etki saptandı. Hastalar yan etki görülme zamanı açısından değerlendirildiğinde ortalama yan etki görülme süresi $23,8\pm12,3$ gün olarak saptandı. Yan etki görülenlerden majör olanların 8 tanesi (%0,7) kolestatik hepatit, 14 tanesi (%1,3) toksik hepatit idi. Minor yan etkiler değerlendirildiğinde hastaların 56 tanesinde (%5,6) hafif karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yüksekliği, 16 tanesinde (%1,6) kaşıntı ve 16 tanesinde (%1,6) döküntü saptandı. Hastalar kullandıkları ilaca göre majör yan etkiler (toksik hepatit, kolestatik hepatit) ve minör yan etkiler (hafif KCFT yüksekliği, kaşıntı ve döküntü) açısından karşılaştırıldı. Her iki grupta da majör ve minör yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç: Antitiroid ilaçlar yan etki görülebilme potansiyeline sahip ilaçlardır. Özellikle toksik hepatit, kolestatik hepatit gibi ciddi yan etkilerde daha yakın takip edilmesi gerekebilir. Bu ilaçların tüm vücutta toksik etkileri olabileceği gibi, karaciğerde metabolize olduğu için, karaciğer enzimleri düzenli olarak takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidi, Antitiroid İlaçlar, Metimazol, Propiltiourasil

ABSTRACT

The Side Effects in Hyperthyroidism Cases Under Treatment

Objective: Hyperthyroidism refers to an excess of thyroid hormones resulting from increased hormone synthesis from the thyroid gland. Antithyroid drugs (ATI) are frequently used in the treatment of hyperthyroidism. The main ATIs are thionamides and propylthiouracil (PTU), methimazole (MMI) and carbimazole (MMI metabolite) are in this group. Some side effects may occur during ATI use. Besides minor side effects such as itching, skin rash, arthralgia; agranulocytosis, toxic hepatitis, cholestatic jaundice, and vasculitis. The frequency of side effects due to antithyroid drugs varies regionally / racially. In this study, we aimed to determine whether there is a significant difference in the side effects of antithyroid treatment in our region according to the literature and to help guide the physician in terms of treatment course.

Materials and Methods: This study was carried out retrospectively in 1006 patients aged 18 years and older who were followed-up and treated in the Internal Diseases and Endocrinology polyclinics of Health Sciences University Adana City Training and Research Hospital with the diagnosis of hyperthyroidism between 01.10.2017-31.12.2018.

Results: When the general treatments used by the patients were compared; 716 patients (71,2%) were using MMI and 290 patients (28,8%) were using PTU. The number of female patients in the MMI group was significantly higher ($p < 0.05$). When the laboratory findings were compared in both groups; Alkaline phosphatase (ALP) levels were significantly higher in MMI group ($p < 0.001$). Side effects were detected in 110 patients (10.9%). Of these, 22 (2.1%) had major side effects and 88 (8.5%) had minor side effects. The mean duration of side effects was 23.8 ± 12.3 days. Eight (0.7%) of the major adverse events were cholestatic hepatitis and 14 (1.3%) were toxic hepatitis. When mild side effects were evaluated, Elevation of liver function tests (LFT) were found in 56 (5.6%), pruritus in 16 (1.6%) and rash in 16 (1.6%). Patients were compared in terms of major side effects (toxic hepatitis, cholestatic hepatitis) and minor side effects (Elevation of liver function tests, pruritus and rash) depending on the drug they were using. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of major and minor side effects.

Conclusions: Antithyroid drugs have the potential for side effects. Particularly serious adverse events such as toxic hepatitis and cholestatic hepatitis may require close monitoring. As these drugs may have toxic effects on the whole body and are metabolized in the liver, liver enzymes should be monitored regularly.

Key Words: Hyperthyroidism, Antithyroid Drugs, Methimazole, Propylthiouracil

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tirotoksikoz, kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel bir terimdir. Hipertiroidi ise tiroid bezinden artmış hormon sentezinden kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder (1).

Hipertiroidi tedavisinde antitiroid ilaçlar (ATİ) sık olarak kullanılmaktadır. Başlıca ATİ'ler thionamidler olup propiltiourasil (PTU), metimazol (MMI) ve karbimazol (MMI metaboliti) bu grupta yer alır. ATİ, tiroid peroksidaz enzimini inhibe eder. Böylece iyodun oksidasyon ve organifikasyonunu azaltırlar (2). Antitiroid tedavi olarak ilk tercih edilen MMI ve PTU'dir. Etkisini MMI'e metabolize olarak gösteren karbimazol ise ülkemizde bulunmamaktadır. ATİ, primer tedavi olarak uzun süreli (1-1,5 yıl) kullanılabildiği gibi, remisyon için hastayı radyoaktif iyot tedavisine ve cerrahi tedaviye hazırlamak için de kullanılır (3,4).

ATİ kullanımı sırasında bazı yan etkiler görülebilir. Kaşıntı, deri döküntüsü, artralji gibi minör yan etkiler yanında; agranülositoz, toksik hepatit, kolestatik sarılık, vaskülit gibi daha önemlileri de ortaya çıkabilir. Hastalara olası yan etkiler konusunda bilgi verilmeli, bazı belirtiler için uyarılmalıdır. İlacı kullanırken boğaz ağrısı, ateş, sarılık, karın ağrısı, mide bulantısı ve idrar renginde koyulaşma olduğunda ilacını keserek hekimini araması tembih edilmelidir (3).

Antitiroid ilaçlara bağlı yan etkilerin sıklığı bölgesel/ırksal farklılıklar göstermektedir. Örneğin Tayvan'dan yapılan son bir farmakoepidemiolojik çalışma, MMI hepatotoksisitesinin genellikle kolestatik olduğu ve PTU hepatotoksisitesinin en sık hepatoselüler olduğu kavramına meydan okumaktadır. Ortanca takip süresi 196 gün olan 71.379 yeni ATİ başlanan hastalar arasında MMI, ilaca bağlı hepatit tanısı ile PTU'den (sırasıyla %0,25 ve %0,08) daha yüksek bir orana sahipken kolestaz görülme sıklığı benzer çıkmıştır (sırasıyla %0,019 ve %0,016). PTU kullanımından sonra karaciğer yetmezliği tanısı daha yaygın bulunmuştur (MMI ile tedavi edilen hastalarda %0,048'e karşılık %0,026) (7). Son zamanlarda Çin'den de benzer bildirimler bildirilmiştir (8). Amerika Birleşik Devletleri'nden gelen diğer verilere zıt olan Asya'dan gelen bu şaşırtıcı sonuçlar, küçük vaka serilerinden MMI ile ilgili hepatotoksisite ile ilgili önceki verilerin gözden geçirilmesi gerekebileceğini göstermektedir (6,9). Danimarka'da yapılan bir çalışmada hepatotoksik reaksiyonlar

kolestatik veya hepatoselüler olarak sınıflandırılmamıştır, ancak “karaciğer yetmezliği” sıklığı MMI (%0,03) ve PTU (%0,03) için benzer bulunmuştur (5). Nötropeninin ATİ’lerden kaynaklanan komplikasyon riskini arttırdığına dair hiçbir kanıt bulunmamakla birlikte ATİ tedavisine başlamadan hemogram gibi temel kan testlerinin yapılması önerilmiştir. Bu öneri, düşük lökosit sayımlarının Afrikalı Amerikalılarda yaygın olduğu için yapılmıştır (10).

Yaptığımız bu çalışmayla antitiroid tedavinin yan etkilerinin ve sıklıklarının karşılaştırılması, bölgemizde anlamlı bir fark olup olmadığı ve tedavi gidişatı açısından hekimi yönlendirmede yardımcı olması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ

2.1.1. Tiroid bezi anatomisi

Tiroid bezi yetişkinde tiroid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında, orta hatta, trakeanın sağ ve sol anterolateral bölümleri boyunca uzanan iki lob içerir. Yetişkinde 15-20 gr kadar ağırlığa sahiptir (11). Yaklaşık 4 cm uzunlukta, 2 cm genişlikte ve 1 cm kalınlıkta yumuşak kıvamlı, kelebek şeklinde bir organdır. Tiroid bezinin hacmi yaş, cinsiyet ve yaşanan bölgenin iyot durumuna göre değişmektedir. Embriyolojik gelişim sırasında dil kökünde oluşur ve orta hat boyunca aşağıya inerek yerine yerleşir. İstmustan yukarı doğru uzanan piramidal lob bir anatomik varyasyon olarak bazı kişilerde görülebilir (12).

Bez fibröz bir kapsülle çevrilidir. Tiroidin fonksiyonel ünitesi, zengin bir sempatik ve parasempatik kapiller ağ ile çevrili olan foliküllerdir. Foliküller 15-150 µm çapında, küboid epitelyal hücrelerin oluşturduğu yapılardır (13). Tiroid lümeni, tiroid hücrelerinin salgıladığı tiroglobulini depo eden kolloid ile doludur. Bu depo ortalama yüz günlük tiroid hormon ihtiyacı için yeterli doygunluktadır (14). Ayrıca bezin içerisinde folikül hücrelerinin yanında parafoliküler C hücreleri bulunur. Bu hücreler kalsitonin sekrete ederler (15). Tiroid bezi temel olarak vücudun metabolizma hızını düzenleyen triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) olarak adlandırılan iki önemli hormon sentezi yapar (16).

2.1.2. Tiroid hormon sentezi ve fizyolojisi

Tiroid bezinden T3 ve T4 sekresyonu anterior hipofizden salgılanan tiroid stimülan hormonu (TSH) kontrolü altındadır. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4'ün artışı, hipofizden TSH salınımını baskılar. TSH salınımı ise hipotalamustan salgılanan tirotropin releasing hormonu (TRH) kontrolü altındadır. TRH, hipotalamusun paraventriküler nükleuslarında bulunan parvosellüler nöronal sistemde yapılır. Aksonlar tarafından median eminesteki primer pleksusa taşınan bu hormon, daha sonra portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır. TSH'ın yapımına ve salınımına etki eden birçok faktör vardır. Bunlardan TRH, alfa reseptör

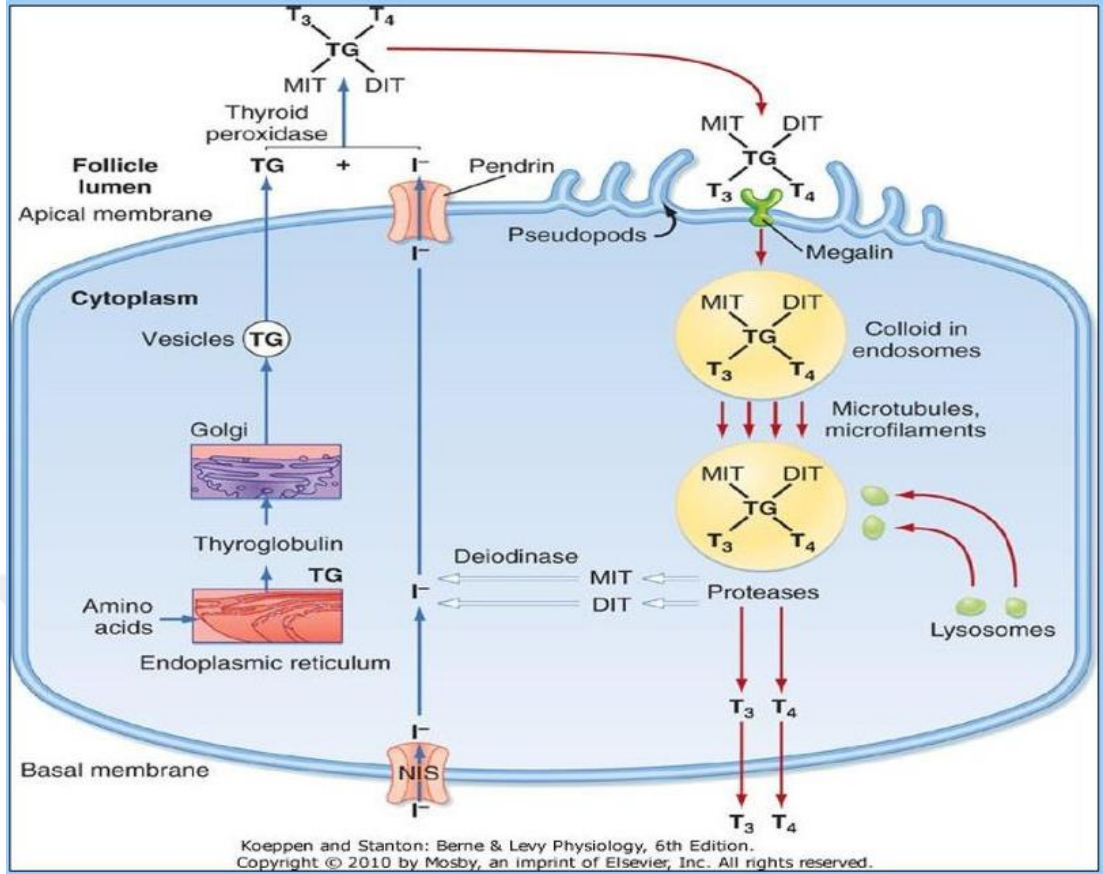
etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları ise baskılayıcı etkiye sahiptir (17,18).

Tiroid hormon biyosentezi 3 basamakta olmaktadır.

1. basamak, iyodun tiroid bezi tarafından yakalanmasıdır. Ötiroid durumun sağlanabilmesi için günlük 150 µg iyot alınmalıdır. İyotun 4/5 i idrarla atılırken 1/5 i ise Sodyum-Potasyum Adenin Trifosfataz (Na-K ATPaz) enzimi ile aktif transport yoluyla tiroid bezine alınır. Tiroid bezine iyot alımını, TSH ve tiroid foliküler hücrelerin iyota doygunluğu belirler (20).

2. basamak, tiroid bezine geçen iyottan organik iyot bileşenlerinin yapılmasıdır. Tiroid bezine geçen iyot, peroksidaz enzimi ile aktif iyoda dönüşür. Oluşan bu aktif iyot ise tiroglobulin molekülündeki aminoasitlere bağlanır. Tiroglobulin ve iyotun kovalent olarak bu bağlanma işlemine iyotun organifikasyonu denir. Bu bağlanma işleminden sorumlu enzim ise yine peroksidazdır (19).

3. basamak ise, iyotun tiroglobulinle birleşmesi sonucunda moniodotironin (MIT) ve diiodotironin (DIT) oluşmasıdır. İyotun tiroglobulin molekülündeki tirozini 3 pozisyonunda iyotlaması ile MIT, MIT'in 5 pozisyonunda tekrar iyotlanması ile de DIT oluşur. MIT ve DIT'in birleşmesi ile T3, iki adet DIT'in birleşmesi ile de T4 oluşur. T3 oluşurken ortama az miktarda reverse T3 salınır. Tiroid bezinde ortalama %23 MIT, %33 DIT, %35 T4, %7 T3 ve eser miktarda reverse T3 bulunur (21). Tiroid hormon sentezi Şekil 1'de gösterilmektedir (23).



Şekil 1. Tiroid hormon biyosentezi (23)

Tiroid hormonları tiroglobuline (Tg) bağlı olarak folikül içindeki kolloidde depolanır. T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salgılanır ve tamamına yakını plazma proteinlerine bağlı olarak bulunurlar. Bu hormonlara bağlanma eğilimi en yüksek olan taşıyıcı protein, bir glikoprotein olan tiroksin bağlayan globulin (TBG)'dir (22).

Plazmadaki tiroid hormonlarının %0,02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif formunu oluşturur. Tiroid bezinden salgılanan hormonun %90'ı T4, %10'u ise T3'tür. Bununla birlikte T4'ün önemli bir bölümü (%75-85) kanda T3'e çevrilir (T4'ün T3'e deiyodinasyonu). Bu çevrilme çok önemlidir çünkü T3 plazmada 10-20 kat daha az miktarda bulunsa da T4'ten dört kat daha aktiftir. T3'ün yarılanma ömrü 1 (bir) gün iken, T4'ün 7 (yedi) gündür (18).

Tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya Adenozin Trifosfat (ATP) bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler (18).

2.1.3. Tiroid hormonlarının metabolik ve sistemik etkileri

2.1.3.1. Protein metabolizması üzerine etkiler

Tiroid hormonlarının metabolizmayı ve ısı üretiminin uyarması sonucu bazal metabolik hızda artış, sıcak intoleransı, iştah artışı olur (24). Fakat, bazal vücut ısı nadiren yükselir (25). Artmış gıda alımına karşın, metabolizma hızı artışının derecesi ile ilişkili olarak kronik bir kalori eksikliği ve beslenme yetersizliği görülebilir. Proteinlerin hem sentezi hem de yıkımı artmıştır. Tirotoksikoz durumunda tablonun şiddetine bağlı olarak yıkım, yapımın önüne geçebilir. Doku proteinlerinin kaybı neticesinde kilo kaybı, kas kitlesinde kayıp, proksimal kas güçsüzlüğü ve hipoalbuminemi görülebilir (26,27).

2.1.3.2. Karbonhidrat metabolizması üzerine etkiler

Tiroid hormonu, hepatik glukoneogenezi ve glikojenolizi uyarır. Glukoz transportunda görevli glukoz transporter 4 (GLUT-4) ve glikolizde rol alan fosfogliserat kinaz gibi genlerinin ekspresyonunu up-regüle eder, böylece insülin ile sinerjistik etkiyle periferik dokularda glukozun kandan temizlenmesini ve dokularda kullanımını sağlar (28).

Tirotoksikozda, karaciğerden aşırı glukoz çıkışı glukoz intoleransına neden olur. Üstelik yüksek düzeylerdeki serbes T3 (sT3) düzeyleri pankreasın beta hücrelerinde apoptozu artırarak serum insülin düzeylerinin düşmesine de neden olur. Diyabetik hastalarda tirotoksikoz gelişimi diyabet kontrolünü bozar, insülin ihtiyacı artar, hatta ketoasidoz bile tetiklenebilir (28).

2.1.3.3. Lipid metabolizması üzerine etkiler

Tirotoksikoz durumunda hem lipogenez hem lipoliz artmaktadır, fakat net etki lipoliz olmaktadır. Sonuçta serum kolesterol düzeylerinde hafif düşüş olabilmektedir. Serum kolesterol düzeylerindeki düşüş lesitin-kolesterol-açıl-transferaz enzim aktivitesinin artışı ve hepatik lipogenezin uyarılmasının bir sonucudur (29,30).

2.1.3.4. Sistemler üzerine etkileri

Sempatik sistem: Tiroid hormonları kalp, iskelet kası, adipoz doku ve lenfositlerdeki Beta (β) adrenerjik reseptörleri artırır. Tirotoksikozun birçok klinik bulgusu artmış katekolamin duyarlılığını yansıtmaktadır. Bu yüzden β blokör tedavi tiroid hormon fazlalığının semptomimetik bulgularını kontrol altına almada faydalıdır (33,34).

Kardiyovasküler sistem: Tiroid hormonlarının kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etkileri vardır. Hipertiroidizmde görülen artmış adrenerjik duyarlılık artmış kalp hızı ve kontraktileteye yol açmaktadır. Tiroid hormonları aynı zamanda diyastolik ventriküler fonksiyonu etkilerler, periferik vasküler direnci azaltırlar ve intravasküler volumü artırır. Bu durum kardiyak debiyi daha da artırmaktadır (31,33,34).

Solunum Sistemi: Tiroid hormonları beyin sapındaki solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye yanıtı düzenler. Ciddi hipotiroidizm olan olgularda hipoventilasyon olabilir. Solunum kas fonksiyonları da tiroid hormonları tarafından düzenlenmekte olup hipertiroidizm durumlarında kas güçsüzlüğü ve nefes darlığı meydana gelebilmektedir (31,33,34).

Hematopoietik Sistem: Hipertiroidizm durumundaki artmış hücrel oksijen (O_2) talebi eritropoietin üretiminin artmasına ve artmış eritropoeze neden olur. Hemodilüsyon ve hızlanmış eritrosit döngüsü nedeniyle kan volümü genelde artmamaktadır. Tiroid hormonları eritrositlerdeki 2,3-difosfoglisarat içeriğini artırarak O_2 'nin hemoglobinden ayrılmasına neden olmakta, böylece dokuların O_2 kullanılabilirliğinin artmasını sağlamaktadır (32-34).

Gastrointestinal Sistem (GİS): Tiroid hormonları gastrointestinal motiliteyi artırır. Bu durum hipertiroidizmde hiperdefekasyona, hipotiroidizm durumunda ise kabızlığa yol açmaktadır (32-34).

Kas ve İskelet Sistemi: Tiroid hormonları kemik döngüsünü artırarak hem kemik rezorpsiyonunu ve hem de daha düşük düzeyde kemik yapımını uyarır. Bunun sonucunda hipertiroidizm hiperkalsiüri, hiperkalsemi ve anlamlı düzeyde kemik mineral kaybına yol açabilir (20). İskelet kası proteinlerinin artmış döngüsü ve kaybı karakteristik proksimal miyopatiye yol açabilir. Hipertiroidizmde hiperrefleksi, hipotiroidizmde ise gecikmiş derin tendon refleksleri görülmektedir.

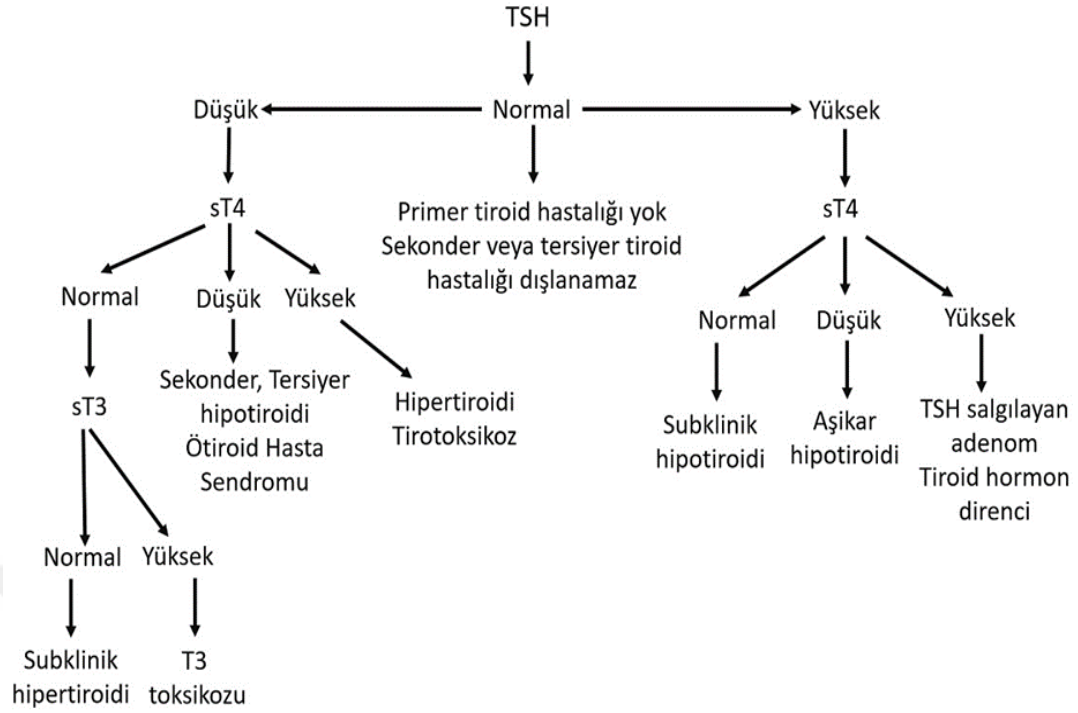
Hipertiroidizmde kas kontraksiyon ve relaksasyon hızı artmıştır. Aynı zamanda el tremoru da görülür (32-34).

Endokrin Sistem: Tiroid hormonları birçok hormonun üretimini, duyarlılığını ve atılımını değiştirmektedirler. Hipotiroidizm büyüme hormonu (GH) salınımını bozarak çocuklarda büyümeyi yavaşlatabilir. Aynı zamanda gonadotropin releasing hormon (GnRH) ve gonadotropin salgılarını bozarak puberteyi geciktirebilir. Tam ters olarak hipertiroidi puberte prekoksya neden olabilir (23). Hipotalamo-pituitar-adrenal aksın strese yanıtı hipotiroidizmde kütleşmiştir. Bu durum hipotiroidide azalmış kortizol atılımı ile kompanze edilmeye çalışılmaktadır. Hipertiroidizmde androjenlerin estrogenlere artmış aromatzasyonu ve artmış seks hormon bağlayıcı globulin jinekomafti gelişimine katkıda bulunmaktadır. Hipertiroidizm aynı zamanda GnRH ve gonadotropin regölasyonunu bozarak infertilite ve amenoreye neden olur (3,32-34).

2.1.4. Tiroid fonksiyon testleri ve değerdendirilmesi

Sistemik bir hastalık bulunmadıkça normal bir TSH konsantrasyonu, primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir. Serum tiroid hormonları ile TSH arasında, ters log-lineer ilişki vardır; yani serum tiroid hormonlarındaki çok küçük değışiklikler bile TSH' de büyük oynamalara yol açar. Bu sebeple, hassas immünometrik yöntem ile yapılan TSH ölçümleri tiroid fonksiyonunu değerdendirmede tarama testi olarak kullanılabilir (35).

Tiroid fonksiyonlarını değerdendirmede TSH tayini en hassas ve uygun maliyetli birinci basamak yaklaşımdır. Sağlıklı popölasyonun yaklaşık %95'inin serum TSH değeri 0,4 ve 2,5 mU/L aralığındadır. Bununla birlikte, TSH' ın tek başına tarama testi olarak kullanılmasının yanıltıcı olduğu durumlar da vardır; tiroid dışı hastalıkların varlığı, TSH salgılayan hipofiz adenomları, tiroid hormon direnci ve test artefaktları anormal TSH değerdelerine neden olabilir. Bu nedenle, tiroid hastalıklarının değerdendirilmesinde genellikle TSH ile birlikte serbest T4 (sT4) düzeyine de bakılmalıdır. Şekil 2'de TSH düzeyine göre tiroid fonksiyon bozukluklarının ayırıcı tanısı şematize edilmiştir (3).



Şekil 2. TSH düzeylerine göre tiroid fonksiyon bozukluklarının ayırıcı tanısı (3)

2.2. HİPERTİROİDİ VE TİROTOKSİKOZ

2.2.1. Tanımı

Tirotoksikoz, kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel bir terimdir. Hipertiroidi ise tiroid bezinden artmış hormon sentezinden kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder. Subklinik hipertiroidide baskılanmış TSH ($<0,4\text{mU/mL}$) ile birlikte normal sT3 ve serbest t4 (sT4), aşık (klinik) hipertiroidide ise baskılanmış TSH, yüksek sT4 ve/veya sT3 vardır (36).

2.2.2. Nedenleri

Normal veya Artmış Radyoaktif İyot (RAI) tutulumu ile ilişkili Tirotoksikoz

- Graves hastalığı
- Toksik multinodüler guatr (TMNG)
- Toksik adenom (TA)
- Koryonik gonadotropin hormon artışına bağlı nedenler
- Trofoblastik hastalıklar (koryokarsinom, mol hidatiform)

- Gestasyonel hipertiroidizm
- TSH salgılayan hipofiz adenomu
- Tiroid hormon direnci

Azalmış RAI tutulumu ile ilişkili Tirotoksikoz

- Sessiz tiroidit
- Hashitoksikozis
- Subakut tiroidit
- Amiodarona bağlı tiroidit
- Palpasyon tiroiditi
- İatrojenik tirotoksikoz
- Egzojen tiroid hormon kullanımı
- Struma ovarii
- Akut tiroidit
- Foliküler tiroid kanseri yaygın metastazları

2.2.2.1. Graves hastalığı

Graves hastalığı tirotoksikoz nedenleri arasında %60-80 oranında yer alır. En sık tirotoksikoz nedenidir (36). Türkiye’de sıklığı ileri yaş gruplarında %1-4 arasında, tüm nüfusta %1-2 arasındadır (37). Başlıca özellikleri diffüz guatr, oftalmopati, tirotoksikoz ve dermopatidir. Genel olarak kadınlarda erkeklerden 5-10 kat sık görülür. Yüksek tiroid otoantikor pozitifliği ve diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik tablonun otoimmün kökenli olduğunu düşündürmektedir (38). Graves hastalığı olan hastaların aile bireylerinde insidansın artması genetik faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir. Human lökosit antijen B8 (HLA-B8) ekspresyonu Graves hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre sık bulunmuştur. Sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA-4) ile Graves arasında ilişki vardır. Tiroid immunitesi kadın cinsiyet ve gebelikle ilişkilendirilmiştir. Tiroid otoimmunitisini interlökin ve interferonlar iatrojenik olarak etkileyebilirler (20). Genel kabul TSH reseptör antikoru (TRAb) stimulan aktiviteye sahip ve Graves hastalığında major patogenetik faktör olduğu yönündedir. Bir çalışmada %98 sensitivite ve %99

spesifitesi olduğu bulunmuştur (39). Diğeri önemli antikorlar antitiroid peroksidaz (anti TPO) ve antitiroglobulin (anti TG)'dir.

Graves hastalığında tiroid dokusu diffüz, yumuşak ve genellikle simetrik olarak büyümüş, damarlanma artmıştır (38).

Hastalığın karakterisitik özelliklerinden Graves oftalmopatisinde glob dışındaki orbita oluşumlarının lenfosit, mast hücreleri ve plazma hücreleri ile infiltrasyonu görülür. Oftalmopati NO SPECS sınıflaması ile derecelendirilir (45). Bu sınıflamaya göre 6 evre vardır:

Evre 1: Canlı, parlak ve dik bakış, kapak gecikmesi ve retraksiyonu (Şekil 3) (40).

Evre 2: Konjestif bulgular, periorbital ödem, konjunktivit, kemozis (Şekil 4) (40).

Evre 3: Proptozis (Şekil 4) (40).

Evre 4: Ekstraoküler kas tutulması ve buna bağlı gelişen diplopi (Şekil 5) (40).

Evre 5: Kornea ülseri

Evre 6: Optik sinir tutulması ve görme kaybı (Şekil 6) (41).

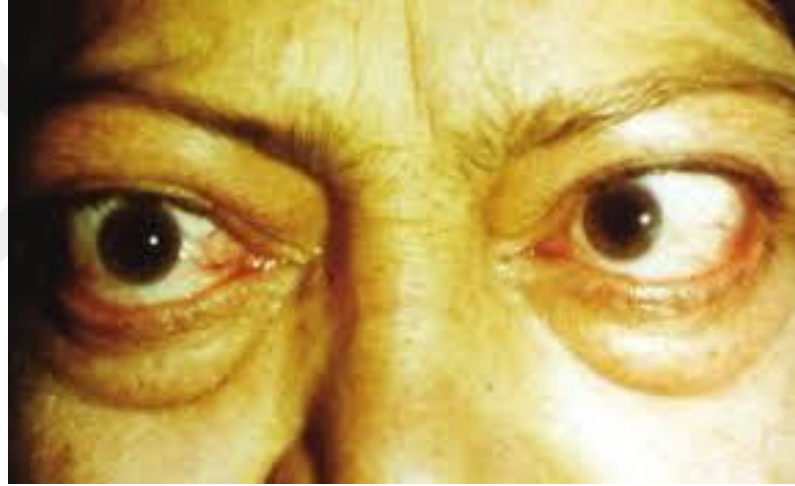
Bu sınıflandırma her ne kadar klinik pratikte faydalı olsa da hastalığın gelişim derecesini göstermez, daha da önemlisi hastalığın aktivitesi ve remisyon hakkında fikir vermez (47).



Şekil 3. Evre 1 graves oftalmopatisi (40)



Şekil 4. Evre 2-3 graves oftalmopatisi (40)

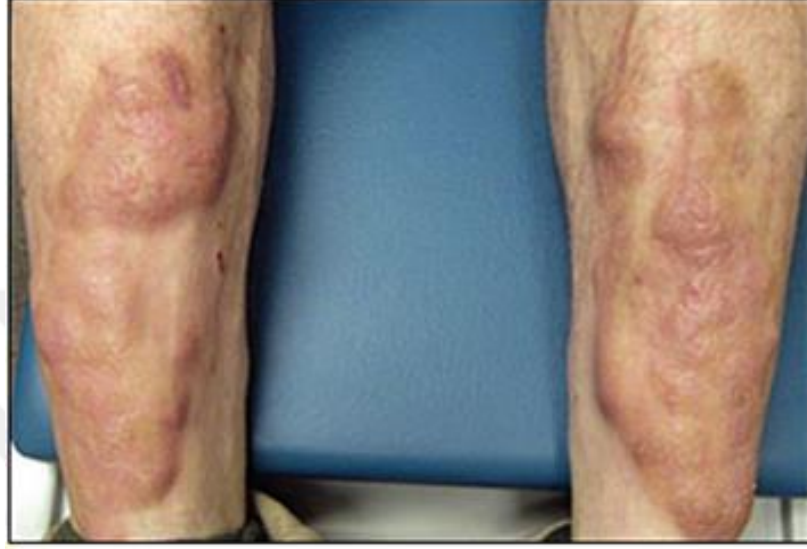


Şekil 5. Evre 4 graves oftalmopatisi (40)



Şekil 6. Evre 6 graves oftalmopatisi (41)

Bir başka karakteristik özellik olan Graves dermapatisinde dermisin lenfosit ve mukopolisakkaritlerle infiltrasyonu ile dermis kalınlaşır. Genellikle tibia önünde ve ayak sırtında görülür, pretibial miksödem ismiyle anılır (Şekil 7). Genelde %5-10 oranında görülür ve hemen her zaman oftalmopati ile birlikte görülür (42,44).



Şekil 7. Graves dermapatisi: pretibial miksödem (42)

Graves hastalığının tedavisinde antitiroid ajanlar (thionamidler, iodyd transport inhibitörleri (thiosiyonat, perklorat), iyot solüsyonları, lityum, deksametazon, beta blokörler), RAI ve cerrahi kullanılmaktadır (43).

2.2.2.2. Toksik multinodüler guatr

Genellikle iyot eksikliği olan bölgelerde görülür. TSH reseptör geninde mutasyon patogenezinde suçlanmaktadır (1). Vakaların sadece %60'ında mutasyon görülmesi başka mekanizmaların da etyopatogenezinde söz konusu olabileceğini gösterir. Özellikle uzun süreden beri multinodüler guatr öyküsü olanlarda ve 50 yaşından sonra daha sık görülür. Tirotoksikoz belirtileri ile karakterizedir. Tiroid bezinin sürekli düşük doz stimülasyonla uyarılması ile nodüller oluşur. Önceleri ötiroidi hakim iken bez büyüdükçe nodüllerin hiperaktivite kazanması ile tirotoksikoz kliniği hakim olur. Tiroid ultrasonunda dikkat çeken nodüllerin hepsi veya bir kısmı sintigrafik olarak hiperaktif olarak ortaya çıkar. Asıl tedavisi antitiroid ilaçlarla ötiroid duruma getirildikten sonra ¹³¹I RAI tedavisi ve cerrahidir (1,4).

2.2.2.3. Toksik adenom

Toksik adenom deyimi ise tiroid içinde bir veya birden fazla sayıda otonom adenomun meydana getirdiği hipertiroidizm için kullanılır. Toksik adenom gerçek foliküler adenomdur (45). Daha çok yaşlılarda görülen toksik multinodüler guatrın aksine, 3. ve 4. dekatlarda sık görülür. Patogenezinde TSH reseptör gen mutasyonu rol oynar. Nodül küçük bir odak olarak başlar, giderek büyür. İlk olarak TSH baskılanır, ardından T3 ve T4' te yükselme olur. Bazen baskılı TSH eşliğinde T4 normal kalırken, sadece T3 yüksekliği ile dikkat çeker (T3 toksikozu). Adenom büyüdükçe klinik daha belirgin olur. Ultrasonda saptanan nodülün sintigrafik görüntülemesinde hiperaktif nodül ve tiroid bezinin geri kalan kısmı baskılı olarak dikkat çeker (46). Tedavisinde ATİ, RAI veya cerrahi kullanılır. ATİ ablatif tedavi öncesi ötiroidizm sağlamak için kullanılır. Bası belirtisi gösteren büyük nodüllerde ve 20 yaşın altındaki hastalarda cerrahi tercih edilirken 20 yaşın üstünde ve 5 cm altındaki nodüllerde RAI tercih edilir (45).

2.2.3. Semptomları ve klinik bulguları

Genel olarak tirotoksikoz tüm sistemleri etkiler. Hastalığın kliniğinde tirotoksikoz belirti ve bulguları kişiden kişiye değişmektedir. Hastalarda huzursuzluk, anksiyete, irritabilite, uykusuzluk, ateş, iştah artışı, kilo kaybı gibi semptomlar yanında dermatolojik olarak hastalarda sıcak, nemli, kaygan deri, vitiligo, alopesi, onikolizis, ince kıl yapısı, saç dökülmesi, alt ekstremitelerin ön yüzünde ciltte nodüler ve diffüz kalınlaşma ile karakterize pretibial miksödem görülebilir. Bu belirtiler lokal travmalar sonrası başka bölgelerde de görülebilir (4,48).

Nöromusküler olarak ince tremor, fasikülasyonun eşlik etmediği proksimal kas güçsüzlükleri, periyodik hipokalemi paraliziler, hiperaktif refleksler izlenir (4,48).

Kemik sisteminde osteoporoz, osteopeni ve çomak parmak görülür (4,48).

Kanda hiperkalsemi, alkalen fosfataz yüksekliği, total kolesterol ve trigliserid düşüklüğü, periferik kanda normokrom normositer anemi, rölatif lökopeni ve trombosit düşüklüğü ile birlikte rölatif monositoz, lenfositoz izlenebilir (4,48).

Renal sistemde glomerüler filtrasyon hızında artma, poliüri görülebilir (4,48).

Gastrointestinal sistemde transaminazlarda yüksekliğe, intrahepatik kolestaza, direkt bilirubinde artışa, diyareye neden olabilir (4,48).

Tirotoksikoz tablosu nitrik oksiti artırır ve sonucunda düz kaslarda gevşeme ve vasküler rezistansta azalma olur. T3 sarkoplazmik retikulum miyofibrilleri kalsiyum-ATP-azı ve sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarını etkiler ve kalp ritminde değişiklik yapar. Kalbin oksijen ihtiyacı artar. Kardiyovasküler sistemde renin anjiotensin aldosteron sisteminin aktivasyonuna, buna bağlı olarak su ve tuz retansiyonuna, hipertansiyona, nabız basıncında artmaya, beta reseptör sayısında artış ile taşikardiye, ritim problemlerine ve kalp yetmezliğine neden olur. Yaşlı hastalarda özellikle hipertansiyon ve benzeri nedenlere bağlı olarak beta bloker kullanımı sonucunda hastalarda taşikardi, güçsüzlük, kilo kaybı, baş dönmesi ve hafıza kaybı gibi bulgular maskelenir ve bu tabloya apatik hipertiroidizm denir (4,48).

Kadınlarda adet düzensizliği, oligomenore, amenore olur. Adet düzensizliğinin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Ancak gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) seviyesinde artma ve ona bağlı folikül stimüle eden hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) düzeyindeki değişiklikler sonucu total östrojen artması (seks hormon bağlayıcı globülin arttığı için), östron (E1) ve östradiolun (E2) klirensi azalması ile açıklanmaktadır. Aynı nedenlerden dolayı erkek hastaların %10'unda da libido azalması görülür (47-49).

Göz bulgularının patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak TSH reseptör antikoru retroorbital bölgelerdeki TSH reseptörlerine bağlanmakta ve T hücrelerini uyarmakta, bu da fibroblastların sitokin tarafından stimüle edilmesine neden olmakta ve fibroblastlar tarafından glikozaminoglikanların üretilmesine ve orada birikmesine yol açmaktadır (4). Graves oftalmopatisi genel olarak ılımlı iken %5 hastada ciddi total görme kaybına kadar varan tabloya neden olabilir. Graves oftalmopatisi %10 hastada tirotoksikoz olmadan da izlenir (ötiroid Graves oftalmopatisi) (4,48).

Dermopati genel olarak alt ekstremitelerin ön yüzünde asimetrik, gode bırakmayan, diffüz ya da nodüler kahverengi plaklar şeklinde olabilir. Hastaların %0,5-4,3'ünde görülür. Genel olarak hiyaluronik asit ve kondroitin sülfat birikir. Hastaların %43'ü lenfatik kompresyon ve glikozaminoglikan birikimine bağlı

pretibial miksödem şeklinde, %18'i nodüler ve %27'si plak şeklinde olmaktadır. Nadir %5 oranında da lenfödem şeklinde olmaktadır (4,47,48).

Hastaların %0,1-1'inde tiroid akropatisi görülür. Dijital clubbing, el ve ayak yumuşak dokularında şişme ve periostal kemik formasyonu şeklinde dikkat çeker (4,48).

2.2.4. Laboratuvar bulguları

Tirotoksikoz nedeninden bağımsız olarak, laboratuvar bulguları da genellikle benzerdir. Tirotoksik semptomları olan hasta başvurduğunda sT4 düzeyi yüksek ve TSH düzeyi genellikle 0,1 mU/L'nin altında bulunur. Genel olarak, hipertiroidiye bağlı tirotoksikozda serum sT3 düzeyleri sT4'e göre daha çok artmıştır, ancak klinikte kesin ayırım için bu yöntem genellikle kullanılmaz. Dışarıdan tiroid hormon alımı dışlandıktan sonra, ayırıcı tanı genellikle hipertiroidi ve tiroidit arasında yapılır. Bu ayırım çoğunlukla tıbbi hikaye ve fizik muayene ile yapılabilir, fakat en önemli test radyoaktif iyot uptake testidir. Hipertiroidide sıklıkla yüksek ya da normal, tiroiditli hastalarda düşüktür (4).

TSH yüksekliğinin eşlik ettiği tirotoksikoz tablosu oldukça nadirdir ve TSH salan adenomlara bağlı olarak görülür. Graves hastalarında yanlış olarak yüksek ölçülen TSH, farklı bir laboratuvar ölçüm yöntemiyle tekrarlanmalıdır (36).

Graves hastalarında TSH reseptör stimulan, antitiroglobin ve antiperoksidaz antikorlarında pozitiflik, hipertiroidinin bir sonucu olarak hiperkalsemi, hiperglisemi, alkalen fosfataz, transaminaz ve tiroit bağlayıcı globülin düzeylerinde yükseklik, total kolesterol, trigliserid düzeylerinde düşüklük görülür. Kan sayımında normokrom normositer anemi, lökositoz, relatif monositoz, lenfositoz ve trombositopeni izlenir (48-50). Bunun yanında tiroiditli hastalarda lökositoz, sedimantasyon ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği izlenir. T3/T4>20 olması Graves ve toksik multinodüler guatrda gözlenirken, T3/T4<20 olması ise tiroiditlerde gözlenir (47,48,51).

2.2.5. Tanısı

Hipertiroidizm tanısı anamnez ve fizik muayene ile başlar. Anamnez ve fizik muayene sonrası, hipertiroidi düşündürülen bulgu ve belirtiler (halsizlik, sinirlilik,

çarpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı, oligomenore, terleme, göz belirtileri, yumuşak defekasyon veya diyare) ile başvuran bir hastada, tanıyı kesinleştirmek için ilk yapılacak laboratuvar testi TSH ve sT4 olmalıdır. sT4 normal bulunduğunda sT3 bakılmalıdır. Baskılanmış TSH ile birlikte normal sT3 ve sT4 bulunması subklinik hipertiroidiiyi, yüksek sT4 ve/veya sT3 bulunması aşikar (klinik) hipertiroidiiyi gösterir. Normal TSH ve yüksek sT4 bulunması, hipofizer TSH salgılayan adenomu veya tiroid hormon direncini düşündürür (3).

Laboratuvar olarak hipertiroidi tanısının doğrulanması sonrasında, etiyolojiye yönelik ayırıcı tanı testlerinin başında 99m-Tc tutulum veya RAI tutulumu gelmelidir. Böylece, düşük tutulumlu tirotoksikozu (tiroiditler, egzojen tiroid hormon kullanımı) normal-yüksek tutulumlu hipertiroididen (Graves hastalığı, TMNG, TA) ayırmak mümkün olabilir. Tipik laboratuvar ve klinik bulguların varlığında, sonografik bulgular da destekliyorsa (tiroid inferno paterni ve heterojen parankim), özellikle göz bulguları da varsa Graves tanısı sintigrafi veya tutulum bakılmadan da konulabilir (3).

TRAb, Graves tanısının kesin olmadığı durumlarda, özellikle sessiz tiroidit-Graves hastalığı ayırıcı tanısında yararlı olabilir. Düşük/ölçülemez Tg değerleri, ekzojen tiroid hormon kullanımına bağlı gelişen faktisyöz tirotoksikozda tanısız değer taşır (3).

Tiroid sintigrafisi, TMNG tanısında hiperaktif nodülleri göstermede yararlı olabilir. Bezde üretimin artmış olduğu durumlarda T3 daha belirgin olarak artarken, tiroiditlerde genelde T4 artışı daha belirgindir (3).

2.2.6. Görüntüleme yöntemleri

Tiroit sintigrafisi, hipertiroidi ile hipertiroidi olmayan diğer tirotoksikozların birbirinden ayrılmasında yardımcı olur. Bunun yanında hipertiroidilerin de birbirlerinden ayırt edilmesine yardımcı olur. Graves hastalığında diffüz bir dağılım izlenirken, toksik multinodüler guatrda çok sayıda nodül, toksik adenomda genelde tek nodül ve nodüllerin veya nodülün geri kalan tiroit alanları suprese olarak izlenir. Sintigrafide nodül izleniyorsa çapı genelde 15 mm üzerindedir (4,52). Ultrasonografide (USG), TMNG’da miks izoekojen görünüm, Graves hastalığında

kanlanma artışı (doppler USG’de); Hashimoto tiroiditi, sessiz tiroidit ve Graves hastalığında heterojenite ve ekonun azalması şeklinde görünüm izlenir (52).

2.4. HİPERTİROIDİ TEDAVİSİ

Hipertiroidi tedavisinde semptomatik hastalarda beta bloker tedavi kullanılabileceği gibi hormon sentezini azaltan yöntemler de (ATİ, RAİ veya cerrahi tedavi) kullanılabilmektedir (53). Hastanın yaşı, gebelik durumu, tedavi faydaları, potansiyel yan etkiler, maliyet göz önünde bulundurularak doktor ve hastanın birlikte ortak karar vermesiyle tedavi seçimi yapılmalıdır (54). Tedavi seçiminde yol gösterecek durumlar Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Hipertiroidi tedavisi avantaj ve dezavantajları (54)

Tedavi	Avantajlar	Dezavantajlar
ATİ tedavisi	❖ Kalıcı iyileşme şansı sağlanması ❖ Kalıcı hipotiroidi oluşumunun engellenmesi ❖ Düşük maliyet	❖ Hafif yan etkiler (ciltte kızarıklık, döküntü, artralji, granülositopeni, gastrointestinal semptomlar) Ciddi yan etkiler (agranülositoz, vaskülit, hepatit) ❖ Fetal guatr riski, hipotiroidi, gebelikte doğumsal defekt oluşum riski ❖ Daha sık takip gerektirmesi
RAİ tedavisi	❖ Hipertiroidinin kalıcı tedavisinin sağlanması	❖ Kalıcı hipotiroidi oluşumu ❖ RAİ tedavisi sonrası önlem amaçlı çocuklar ve gebelerden uzak durmayı gerektirmesi ❖ Graves oftalmopatisi gelişimi veya kliniğinde kötüleşme ❖ Radyasyon tiroiditi oluşumu ❖ Hastalarda radyasyonun uzun dönemde onkojenik etkisi hakkında kaygı oluşturmaları
Cerrahi Tedavi	❖ Hipertiroidinin hızlı ve kalıcı tedavisinin sağlanması	❖ Kalıcı hipotiroidi oluşumu ❖ Hipoparatiroidi, rekürren laringeal sinir hasarı riski ❖ Genel anestezi alımının riski ❖ Yüksek maliyet

ATİ: Antitiroid ilaç; **RAİ:** Radyoaktif iyot

2.4.1. Antitiroid ilaç tedavisi (ATİ)

Antitiroid ilaçlar 1940’lı yıllardan beri kullanılmaktadır. Seçilmiş hastalarda tirotoksikoz tedavisine sıklıkla bu ilaçlarla başlanır. Başlıca ATİ’ler thionamidler olup PTU, MMI ve karbimazol (MMI metaboliti) bu grupta yer alır. ATİ, tiroid peroksidaz enzimini inhibe eder. Böylece iyodun oksidasyon ve organifikasyonunu azaltırlar (54). ATİ’ler genel olarak iyodun organifikasyonunu ve iyodotrozinlerin bağlanmasını inhibe ederler ve sonuçta tiroit hormon sentezini azaltırlar. Ayrıca

PTU, T4'ün T3'e dönüşümünü azaltır. ATİ'ler interlekin-2 (İL-2) sentezini, HLA sınıf II ekspresyonunu azaltıcı özelliği ile de immünsüpresif etki gösterir (1,4,55,56).

Antitiroid tedavi olarak ilk tercih edilen MMI ve PTU'dir. Etkisini MMI'ya metabolize (10 mg / 6 mg) olarak gösteren karbimazol ise ülkemizde bulunmamaktadır. ATİ, primer tedavi olarak uzun süreli (1-1,5 yıl) kullanılabildiği gibi, remisyon için hastayı radyoaktif iyot tedavisine ve cerrahi tedaviye hazırlamak için de kullanılır. MMI ve PTU tedavisi immün sistem üzerine doğrudan etki ile uzun süreli remisyon ihtimaline katkıda bulunur. Böylece hastalar 1-2 yıl ATİ tedavisi altında ötiroid hale gelir ve otoimmun olayların azalması beklenir (1,3,4).

Propiltiourasilin yarı ömrü (1-2 saat) MMI'e göre (6-8 saat) daha kısadır. Bu nedenle PTU 6-8 saat aralıklarla günde 3 kez verilirken metimazolün yarı ömrü daha uzun olduğu için 12 saat ara ile günde iki kez verilir. Genelde PTU 300 mg/ gün, MMI 15-20 mg/gün başlanır. Altı hafta aralarla kontrol edilir. Eğer TSH normale gelirse önce dört, sonra on-on iki hafta aralarla takip edilir. Ardından doz tedrici olarak azaltılır. MMI tiroit peroksidazı irreversibl inhibe eder. Dolayısı ile PTU'den daha etkilidir ve hastaların da tedaviye daha iyi uyumu vardır (1,4,55,56).

Antitiroid ilaç ile uzun süreli tedavi edilen hastalarda ortalama ilaç kullanım süresi 1-2 yıldır. Bazı hastalarda (aktif orbitopatisi olanlar, genç hastalar (<20 yaş), yaşlı hastalar, ablatif tedaviyi kabul etmeyenler gibi) bu süre uzatılabilir. TRAb negatifleşmeden ATİ kesilmemelidir. ATİ kesildikten sonra ilk 3 ay 4-6 haftada, daha sonra 3-6 ayda tiroid hormonları (sT4 ve TSH, hipertiroidinin nüks kuşkusu olanlarda T3) takip edilmelidir. ATİ ile tedavinin en önemli dezavantajı, nüks olasılığının yüksek (%30-70) oluşudur. Yeterli süre ve dozda ATİ kullanımı sonrası nüks geliştiğinde veya ciddi yan etki çıktığında, beklemeden RAİ veya cerrahi tedavi gibi daha kesin bir tedavi yöntemi tavsiye edilmelidir (3).

2.4.1.1. ATİ tedavisinde yan etkiler

Antitiroid ilaç kullanımı sırasında bazı yan etkiler görülebilir. Kaşıntı, deri döküntüsü, artralji gibi minör yan etkiler yanında; agranülositoz, toksik hepatit, kolestatik sarılık, vaskülit gibi daha önemlileri de ortaya çıkabilir. Hastalara olası yan etkiler konusunda bilgi verilmeli, bazı belirtiler için uyarılmalıdır. İlacı kullanırken boğaz ağrısı, ateş, sarılık, karın ağrısı, mide bulantısı ve idrar renginde koyulaşma

olduğunda ilacını keserek hekimini araması tembih edilmelidir (3). ATİ'lerin yan etkileri tabloda belirtilmiştir (3).

Tablo 2. ATİ tedavisinde yan etkiler (28)

Minör Yan Etkileri	Majör Yan etkileri
Kaşıntı	Agranülositoz
Deri Döküntüsü	Toksik Hepatit
Artralji	Kolestatik Sarılık
GİS irritasyonu	ANCA Pozitif Vaskülit
Anormal tat ve koku	Miyopati
Sialadenitis	Poliartrit
	Hipoglisemi
	Hipoprotrombinemi
	Pankreatit

ANCA: Anti Nükleer Sitoplazmik Antikor, **GİS:** Gastrointestinal Sistem

2.4.1.1.1. Minör yan etkiler

Antitiroid ilaçların; %1-5 oranında, ürtiker gibi cilt reaksiyonları, tat bozukluğu, kaşıntı ve artralji gibi minör yan etkileri bildirilmiştir. Cilt lezyonları için antihistaminik ilaçlar verilebilir (47).

Bir çalışmada hastaların yüzde 13'ünde bu minör yan etkiler gözlenmiştir (5). Başka bir çalışmada, advers reaksiyonlar nedeniyle antitiroid ilaçlarını bırakan hastalar 15 mg MMI için %17, 30 mg MMI için %29, PTU için %34 olarak bulunmuştur (6).

Bir ilaç tolere edilmezse, diğer ilaç başlanabilir. Ancak hastaların yüzde 50'sinde çapraz duyarlılık vardır. Ciddi alerjik reaksiyonlara sahip hastalar için, alternatif ilacın reçete edilmesi önerilmemektedir. Kontraendikasyon yoksa bu hastalarda RAİ veya cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

Otsuka V. ve ark. 2012 yılında yaptığı bir çalışma, yan etki görülmesi durumunda bir ATİ'tan diğerine geçmenin güvenli olduğunu söylemektedir, ancak hastalar ikinci ATİ ile benzer yan etkiler geliştirebileceği uyarısında bulunmaktadır. Bu çalışmada, MMI veya PTU kullanımıyla yan etki görülen 71 hasta, ayrı ayrı belirlenen dozlarla diğer ATİ'a geçmiştir. İkinci ATİ tedavisinin ortanca dozu MMI (10- 30 mg) için 15 mg/gün ve PTU (150-450 mg) için 300 mg/gün olup, hastaların %34'ü PTU'ya, %30'u MMI'ya geçmiştir. Genellikle ilk kullanılan ATİ tedavisinde görülen tipte yan etkiler gelişmiş, kalan hastalar ikinci ATİ'yi komplikasyonsuz tolere etmiştir (6). MMI ile alerjik reaksiyonlar hastaların %10'unda görülür ve hafif

olduğunda eşzamanlı antihistaminik tedavi ile yönetilebilir. Kılavuzlar, ciddi alerjik reaksiyonlarla MMI'nın kesilmesini önermektedir. Yakın tarihli bir vaka raporunda, MMI'ya karşı döküntü, kaşıntı, dil ve boğaz şişmesinden oluşan şiddetli bir reaksiyon gelişmiştir. Antihistaminik ilaç tedavisi ile başarılı bir şekilde kontrol edilen bu vaka ancak bu genellikle anafilaksi riski nedeniyle önerilmemektedir (57). Gastrointestinal yan etkiler doza bağımlıdır. Bu nedenle yüksek dozda ATİ alan hastalarda bölünmüş dozları kullanmak tercih edilebilir. Daha sonra tolere edilirse ve doz azaldıkça günlük doza değiştirmek tercih edilebilir (58).

2.4.1.1.2. Agranülositoz

Granülosit sayısı mm³'te 500 mutlak değerinin altına düşmesi olarak tanımlanan agranülositoz, %0,1 ila 0,5 prevalansı olan, nadir fakat ciddi bir tiyonomid tedavisi komplikasyonudur. Agranülositoz riski, bu nadir komplikasyonla ilişkili diğer ilaç sınıflarına göre tiyonomidler için daha yüksektir (8). ATİ kullanımına bağlı ortaya çıkan agranülositozun mekanizması tam olarak bilinmese de direkt toksik etkilerle ve immünolojik mekanizmalara bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (59,60). Dolaşımdaki olgun nötrofiller ve kök hücreler direk toksik etki nedeniyle zarar görürken, immünglobulin E (Ig E) ilişkili hipersensitivite reaksiyonu, ilaç ilişkili immünglobulin G (Ig G) ve immünglobulin M (Ig M) cevabı ve nötrofil-ilac komplekslerinin oluşumu immünolojik hasarın nedenleri olduğu düşünülmektedir (59,60). İleri yaş (özellikle >65 yaş), nötrofil sayısının mm³'te 100 mutlak değerinin altında olması ve sepsis gelişimi kötü prognostik faktörlerdir (61).

Agranülositoz, MMI'ün yüksek dozlarında olurken PTU' in dozu ile bağlantılı değildir. Özellikle tedavinin başlangıcından itibaren üç ay içinde ortaya çıkar. Düşük doz metimazol ile karşılaştırıldığında, PTU (herhangi bir doz)'in agranülositoza neden olma ihtimalinin daha fazla olduğu görülmektedir (62). Bir çalışmada, 40 mg/günden daha yüksek dozlarda metimazol alan yaşlı hastalarda agranülositoz daha sık görülmüştür (63). Başka bir çalışmada, 20 mg/gün'den daha fazla MMI tedavisi alan vakalarda 5-15 mg/gün'e göre kıyasla agranülositoz daha sık görülmüştür (8,64). Diğer bir çalışmada 30 mg'ın altındaki metimazol dozlarında hiçbir vaka görülmemiş ve PTU ile agranülositoz prevalansı doza bağlı bulunmamış (63). Bununla birlikte, bir Japon çalışması, metimazolden agranülositoz gelişiminin; doz,

yaş, tedavi süresi veya tiyonamide ikinci maruziyetten bağımsız olduğunu bulmuştur (65). Japonya’da yapılan başka bir çalışmada, 50,000 Graves hastalığı tanılı hastanın retrospektif bir kohort analizinde 55 hastada agranülositoz gelişti, bunlardan 5’inde pansitopeni mevcuttu. Agranülositozun başlangıcına kadar geçen ortalama süre 69 gün olarak belirlenmiştir (11 ile 233 gün arası). Sadece agranülositozlu 50 hastanın tümü, granülosit koloni stimüle edici faktör, steroidler veya destekleyici bakım ile başarılı bir şekilde tedavi edildi, ancak pansitopenisi olan beş hastadan biri öldü. Bu çalışmada agranülositoz gelişimi için prediktif risk faktörü tanımlanamamıştır (67). Danimarka’dan yapılan üçüncü çalışmada, agranülositoz sıklığı PTU ile %0,27 ve MMI ile %0,11 olarak bulundu. Önceki çalışmalarda olduğu gibi, agranülositoz gelişiminden önce medyan tedavi süresi MMI ve PTU için sırasıyla 36 ve 38 gündü (62). Birleşik Krallık’ta, PTU ile bildirilen agranülositoz vakaları karbimazol ve MMI’den daha yaygın olarak raporlanmıştır (66).

Agranülositoz vakalarında tam kan sayımında lökosit sayısı, çoğu hastada 2-3 hafta içinde normal düzeye gelir. Yapılan çalışmalarda hastalara granülosit-koloni stimulan faktör (G-CSF) verilen grupla verilmeyen grup arasında düzelme zamanı açısından fark izlenmemiştir. PTU ve MMI arasında çapraz reaksiyon olduğu için agranülositoz geliştiğinde tedaviyi birbiri ile değiştirmek önerilmemektedir. Klinik şüphe olduğunda tam kan sayımı yapılması önerilmektedir. Ateş, boğaz ağrısı veya başka bir enfeksiyonun erken belirtisi olan, ATİ kullanan tirotoksikozu hastalarda agranülositoz akla gelmelidir ve ilaç kesilmelidir. En sık enfeksiyöz etken olarak psödomonas bildirilmiştir (1,55,56). Beyaz kan hücresi (WBC) sayımlarını izlemenin değeri konusunda tartışma vardır. Amerika Birleşik Devletleri’ndeki (ABD) çoğu klinisyen periyodik izleme yapmaz. Amerikan Tiroid Birliği (ATA) kılavuzları da izlemeyi önermez (7). Bununla birlikte, Japonya’dan bir çalışma, tedavinin ilk iki ayında her iki haftada bir kan sayımı kontrol edilerek, agranülositoz gelişiminden veya semptomların başlamasından önce granülositopeni vakalarının yüzde 78’ini yakalayabilmiştir (68).

Agranülositozdan iyileşme genellikle birkaç gün sürer, ancak uzayabilir ve ciddi enfeksiyonlardan dolayı hastalık ve ölüm meydana gelebilir. Bir Japon araştırmasında 754 vakanın 30’u (yüzde 4) ölümcül olmuştur (69). Randomize olmayan çalışmalarda, hematopoetik büyüme faktörlerinin WBC normalizasyonu

süresini ve hastanede kalış süresini azaltmadaki etkinliği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu tür bir tedavinin antitiroid ilaca bağlı agranülositozdan mortaliteyi etkilediğine dair kesin bir kanıt yoktur. Glukokortikoid tedavisinin etkinliği tartışmalıdır (70).

2.4.1.1.3. Hepatotoksisite

Hepatotoksisite, tiyonamid tedavisinin nadir bir komplikasyonudur. Sarılık, koyu renkli idrar, hafif dışkı, karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı veya diğer karaciğer fonksiyon bozukluğu belirtileri gelişen PTU veya metimazol alan hastalara ilacı derhal kesmeleri ve karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi için klinisyene başvurmaları önerilmektedir (7).

MMI'e bağlı hepatotoksisite kolestatik olarak karşımıza çıkar, ancak hepatoselüler hasar görülebilir (71,72). Aksine, PTU ölümcül olabilen fulminan hepatik nekroza neden olabilir; PTU alan bazı hastalarda karaciğer transplantasyonu gerekli olmuştur (73). Bu nedenle, Gıda ve İlaç İdaresi Başkanlığı (FDA), 2010 yılında PTU kullanımı konusunda bir güvenlik uyarısı yayınlamış olup, çocukların PTU'den kaynaklı hepatotoksik reaksiyonlara yetişkinlerden daha duyarlı olduklarını bildirmiştir (74).

Serum transaminaz konsantrasyonları PTU alan hastaların üçte birinde geçici olarak artar; bu anormallik karaciğer biyopsisinde fokal hepatik nekrozla ilişkili olabilir (78). 1997'de yayınlanan bir literatür taraması, 28 PTU ile ilişkili (7 ölümlü vaka) ve 21 MMI ile ilişkili (21 ölümlü vaka) hepatotoksisite vakası bildirmiştir. Bu çalışmada ölümcül sonuç ile tiyonamid tedavisinin dozu veya süresi arasında ilişki saptanmamıştır (77). PTU'ya bağlı hepatotoksisiteyi fark etmek, ilaç başlamadan önce sadece hastaların %30'u normal aminotransferaz seviyelerine sahip olduğu için zordur ve ilaç başlandıktan sonra geçici akut 1-6 kata varan artışlar olabilir. İlaç kesildikten sonrada aminotransferaz seviyelerine genellikle normal seviyelerine geriler (75). Aynı zamanda anti-tiroid tedavi almayan hipertiroidili hastalarda da asemptomatik aminotransferaz yükseklikleri vardır (73). PTU ile ilişkili hepatotoksisite alerjik bir hepatotoksisitedir ve karaciğer biyopsisinde masif ya da submasif hepatik nekroz vardır. Genellikle bu komplikasyon hastaya PTU başlandıktan ortalama 3 ay sonra ortaya çıkmaktadır. Bu komplikasyonun

tedavisinde hemen PTU kesilir ve genel destek tedavisi verilir. Bu komplikasyona bağlı mortalite her ne kadar %25-50 oranında bildirilse de bu kadar yüksek bir oran muhtemelen hafif seyirli vakaların rapor edilmemesinden kaynaklanmaktadır (76).

MMI ve karbimazol'e bağlı hepatotoksisite oldukça nadir olarak görülür ve kolestatik şeklindedir (79). Karaciğer biyopsisinde intrakanaliküler kolestatik ve hafif periportal inflamasyon vardır, ancak karaciğerin yapısı korunmuştur. Bu komplikasyon geliştikten sonra ilacın kesilmesi ile birlikte, yavaş ama tam bir iyileşme kuraldır. MMI ve karbimazol'ün hepatotoksisite mekanizması farklı olduğu için bu ilaçlara bağlı hepatotoksisite geliştiğinde alternatif bir ilaç olarak biri diğerinin yerine kullanılabilir (79,80). MMI ile ilişkili hepatotoksisite doz bağımlı iken PTU ile ilişkili hepatotoksisite doz bağımsız gibi görünmektedir. PTU'ya bağlı ortaya çıkan karaciğer hasarı genellikle daha ciddidir (81). MMI'ün indüklemiş olduğu kolestatik hepatit genellikle benign seyirlidir. Semptomlar genellikle ilaç başlandıktan 3 gün ile 5 ay sonra ortaya çıkar. Genellikle bu tablo ilacın kesilmesinden 5 gün ile 6 ay içerisinde tamamen düzelir (82). Dirençli vakalarda steroid tedavisi ve ursodeoksikolik asit tedavisi uygulanabilir (83). Karaciğer transplantasyonunu gerektirebilir ve nadiren fatal olarak da seyredebilmektedir (84). Sonuç olarak transaminaz seviyeleri (tesadüfen saptanan veya klinik olarak belirtildiği şekilde ölçülen) normal üst sınırın 3 katına ulaşırsa veya tedavi başlangıcında yükselen seviyeler daha da artarsa PTU kesilmelidir. İlacın kesilmesinden sonra, karaciğer fonksiyon testleri, iyileşme kanıtı bulununcaya kadar haftada bir izlenmelidir (7).

Metimazol, karaciğer hastalığı ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen, ABD'den gelen raporlar, bunun tipik olarak hepatoselüler inflamasyonun değil kolestatik fonksiyon bozukluğu nedeniyle olduğunu öne sürmüştü. Buna karşılık, Tayvan ve Çin'de yapılan çalışmalar, karaciğer yetmezliği riskinin daha az olmasına rağmen, ilaç dozu günlük 13 mg'ı aştığında MMI'ya bağlı hepatit riskinin PTU ile aynı veya daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Hemen hemen tüm vakalar tedavinin ilk 180 günü içinde gerçekleşmiştir (76,85,86).

PTU fulminan hepatik nekroza neden olabilir. Son 20 yılda, ABD'deki yetişkinlerde ATİ'lere bağlı 22 şiddetli hepatotoksisite vakası, 9 ölüm ve 5 karaciğer nakli ile sonuçlandı. Aynı dönemde 12 çocuk, 3 ölüm ve 6 karaciğer nakli ile

sonuçlanan karaciğer yetmezliği gelişti. Bu komplikasyonun PTU kullanan 10,000 erişkinde 1'inde meydana geldiği ve çocuklarda daha da büyük bir risk olduğu tahmin edilmektedir (2000'de 1). PTU ile ilişkili hepatotoksisite, tipik olarak ilaca başladıktan sonraki 90 gün içerisinde oluşmuştur (bir yıla kadar olan vakalar bildirilmiş olmasına rağmen) ve dozla ilişkili değildir (9,74,87).

2.4.1.1.4. ANCA ilişkili vaskülit

Metimazole bağlı vaskülit MMI tedavisinin nadir görülen bir yan etkisidir. İlk olarak 1995 yılında Kawachi ve ark. (88) MMI'e bağlı vaskülit tanımlamıştır. 1999 yılında Gunton ve ark. (89) çalışmasında 27 tane antitiroid ilaca bağlı vaskülitin sadece 1 tanesi MMI'e bağlı bildirilmiştir. MMI'e bağlı gelişen vaskülitin karakteristik özellikleri; semptom ve bulguların tedaviden sonra ortaya çıkması ve tedavi kesimi ile bulguların azalması ve kaybolmasıdır. PTU'e bağlı gelişen vaskülitlerde p-ANCA pozitifliğinin sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (90). Literatürde Graves hastalığında p-ANCA pozitifliğinin prevalansı konusunda sınırlı veri bulunmaktadır. Konu ile ilgili literatürdeki en kapsamlı çalışma; 407 Graves hastası, 200 Hashimoto tiroiditi ve 649 normal ötiroid olgunun ANCA varlığı açısından değerlendirildiği bir çalışmadır (91). Graves hastalarında ANCA pozitifliği %19,9; Hashimoto tiroiditli hastalarda %8; kontrol grubunda ise %4,6 bulunmuş ve Graves hastalığı olan gruptaki oranın kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir.

Yazarlar, ANCA pozitifliğinin hastalıktan çok tedavide kullanılan tiyonamid grubu ilaçlara bağlı olduğunu ve PTU kullanımının metimazol ve karbimazole göre ANCA gelişiminde daha etkili olduğunu belirtmektedir (91). Tiyonamide bağlı ANCA-pozitif vaskülitli hastaların çalışmalarında, PTU alan hastaların yüzde 4 ila 64'ünde ve metimazol alan hastaların yüzde 0 ila 16'sında ANCA pozitif saptandı. Bununla birlikte, ANCA pozitif hastaların sadece yaklaşık yüzde 15'i vaskülit kliniği gelişti (92). Brezilya'da yapılan prospektif bir çalışmada, metimazol alan hastaların %21'inde ANCA pozitifliği vardı, fakat hiçbirinde vaskülit gelişmedi (93). Çalışmaların yaklaşık üçte biri, tiyonamid tedavisi süresi ile ANCA pozitifliğinin başlangıcı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Çin'den gelen 16 vakanın

retrospektif bir çalışmada PTU'e bağı ANCA ile ilişkili vaskülitin ortalama başlama zamanı 36 aydı (1-193 ay) (94).

ANCA-pozitif vaskülitlerin klinik bulguları arasında ateş; eklem ağrısı; kilo kaybı; miyalji; oküler bulgular (örneğin, üveit, sklerit); genellikle kulakları ve burnu etkileyen ağrılı, nekrotik, purpurik cilt lezyonları; glomerüler hasarı yansıtan hematüri; hemoptizi; ve merkezi sinir sistemi tutulumu mevcuttur. ANCA pozitif hastaların çoğunun klinik vaskülit semptomları olmadığından, sadece olası vaskülitte uyumlu semptomları olan hastalarda ANCA düzeylerini değerlendiririz. Hipertiroidi tedavisi sırasında görülebilecek ateş, döküntü, artralji, myalji gibi klinik bulgulara tiyonamidlere bağı vaskülit açısından dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır. Vaskülit tanısı konulduktan sonra sistemik tutulum olmadan hemen tedavi kesilmeli ağır olgularda gerekirse steroid ve immünsüpresif tedavi eklenmelidir (95).

2.4.1.1.5. İlaça bağı miyopati

İlaça bağı miyopati, kas hastalıklarının sık sebeplerindendir. Doğrudan miyotoksisite, inflamatuvar miyopati, indirekt kas hasarı ya da kombine mekanizmalar sonucunda oluşmaktadır (96). MMI tedavisi sonrası gelişen kreatin kinaz yüksekliğinin nedeni tam olarak açıklanamasa da, hipertiroidi tedavisi sonrası hızla dokularda oluşan göreceli hipotiroidinin bu duruma sebep olduğu ileri sürülmektedir (97-100). Suzuki ve ark. (97) MMI tedavisine bağı kreatin kinaz yüksekliği olan dört erişkin Graves hastasında MMI dozu azaltıldıktan ve tedaviye levotiroksin ekledikten sonra şikayetlerin azaldığını tespit etmişlerdir. Ito ve ark. (98) ise, MMI'e bağı miyalji ve kreatin kinaz artışı olan bir vakada, ilaç kesildikten sonra şikayetlerin gerilediğini bildirmişlerdir.

2.4.1.1.6. Diğer yan etkiler

Tiyonamidlerin diğer nadir fakat ciddi yan etkileri arasında aplastik anemi, pankreatit ve insülin otoimmün sendromu ile ilişkili hipoglisemi bulunur (58).

MMI kaynaklı akut pankreatit nadirdir ve kolayca yanlış tanı konur. Çok sınırlı bir tecrübeye dayanarak MMI tedavisi durdurulmalıdır. MMI kaynaklı pankreatitin patogenezi bilinmemektedir. Literatürde sınırlı vaka mevcuttur. Yang M. ve ark.'nın

yayınladığı bir olguda Çin’de 18 yaşında bir kadının her MMI kullanımı sonrası 3 defa pankreatit geçirdiği tespit edilmiştir (101).

Hirata hastalığı olarak da bilinen insülin otoimmün sendromu, daha önce insülin enjekte edilmemiş bireylerde açlık hipoglisemi, yüksek serum insülin konsantrasyonları ve insülin otoantikörlerinin varlığı ile karakterize nadir bir durumdur. İnsülin otoimmün sendromunda spontan hipogliseminin mekanizması, bir glikoz yükünden birkaç saat sonra insülin otoantikör komplekslerinden salınan aşırı serbest insülinidir. Hirata ve diğ. (102) ilk kez 1970’ de eksojen insüline maruz kalma öyküsü olmayan bir hastada insülin bağlayıcı antikörlerle ilişkili bir hipoglisemi vakasını gözlemledikten sonra insülin otoimmünitesi olan spontan hipoglisemi tanımladılar (103). İnsülin otoimmün sendromu tanısı alan hastaların %50’sinden fazlası, öncesinde insülin molekülleri ile kimyasal ve immünolojik reaksiyonlar sonucunda insülin otoantikörlerinin oluşumu ile ilgili olduğu öne sürülen bir sülfhidril grubu içeren ilaçlar almıştır (104). Metimazol de bu sulfidril grubu içeren ilaçlardan biridir. Neredeyse tüm metimazol kaynaklı insülin otoimmün sendromu vakaları Doğu Asya’da, özellikle Japonya’da bildirilmiştir. Japonya’da yapılan bir çalışmada, 20’si Japon olmayan Doğu Asyalı ve 47’ si Kafkasyalı olmak üzere 330 insülin otoimmün sendromu vakası bildirilmiştir (105). Genel olarak, insülin otoimmün sendromu güçlü bir genetik yatkınlık sergiler. Bw62/Cw4/DR4’ün spesifik bir allel kombinasyonunun (DRB1 * 0406 dahil) önemli bir genetik risk faktörü olduğu bilinmektedir. İnsülin otoimmün sendromlarının yaklaşık %80’i Graves hastalığı, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarla beraber görülmektedir (106).

2.4.2. Radyoaktif iyot tedavisi (RAİ)

Radyoaktif iyot tiroid bezinde konsantre edilir ve tiroid dokusunu harap eder. ABD’de Graves hastalığı için bir tedavi seçeneğidir ve 40 yaşından büyük hastalarda multinoduler guatr ve toksik nodüllerin tedavisinde de tercih edilmektedir. ATİ tedavisi sonrası relaps görüldüğünde genellikle RAI önerilmektedir. Tek doz tedavi sonrası kür oranı %80 olup tiroid fonksiyonları 2-6 ay içinde normale dönmektedir (2). Tedavi güvenilir ve maliyet etkindir, fakat 25 yılda hastaların %82’sinde kalıcı hipotiroidiye neden olmaktadır. Toksik nodülü veya toksik multinoduler guatrı olan

hastalarda hipotiroidi insidansı düşüktür, çünkü hipertiroidi tedavi edildiğinde bezin geriye kalan kısmı fonksiyonuna normal olarak devam etmektedir (107).

Tedavi mutlak kontrendikasyonları olarak gebelik ve emzirme, tiroid malignitesi sayılmaktadır. Göreceli kontrendikasyon olarak ciddi orbitopati sayılabilir (54). RAI tedavisi verilecekse doğurganlık çağındaki kadınlarda 48 saat öncesinde gebelik testi yapılması önerilmektedir ve konsepsiyon kadınlarda ötiroidizim sağlanana kadar 4-6 ay, erkeklerde ise sperm üretim turnoveri gerçekleşene kadar 3-4 ay ertelenmelidir. Emziren kadınlarda da emzirme kesildikten 6 hafta sonraya kadar RAI tedavisi verilmez (56).

Radyoaktif iyot sonrası hipertiroidi alevlenmesinin sorun yaratacağı ve ağır hipertiroidisi bulunanlar tedaviden önce birkaç hafta ATİ ile hazırlanarak ötiroid hâle getirilir. Bu hastalara ayrıca, asemptomatik dahi olsalar profilaktik olarak β -bloker verilmelidir. Genç ve hafif hipertiroidili hastalara ATİ ile hazırlık yapılmadan RAI tedavisi verilebilir. RAI tedavisi planlanan hastalarda; PTU alıyor ise RAI tedavisinden en az 7 gün, MMI alıyor ise 48 saat önce kesilmelidir. Hastaların büyük kısmında, RAI verilmesini izleyerek bir süre daha ATİ tedavisine devam edilir. Kesilmesi riskli olduğu için ATİ'lere RAI tedavisinden ancak 48 saat önce ara verilmiş olan hastalarda, 3-7 gün sonra ATİ tedavisine başlanabilir. Düşük riskli hastalarda ise ATİ tedavisine RAI verilmesinden 5 gün sonra başlanabileceği gibi, tekrar ATİ başlanmayarak hasta takibe de alınabilir. Ötiroidi/subklinik hipotiroidi başladıktan sonra ATİ dozu azaltılarak kesilir (3). Remisyon sağlanması ve hipotiroidinin erken başlaması, hastaların uzun dönem sonuçlarının daha iyi olacağının kanıtıdır (107). RAI tedavisinin etkisi 6-8 hafta içinde görülmeye başlar. Bu nedenle, tedavinin etkinliğinin belirlenmesi için tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmesi işleminden iki ay sonra yapılmalıdır. Kalıcı hipotiroidi gerçekleşmesi ile birlikte tedaviye L-tiroksin replasmanı eklenir. Daha sonra ilk 6 ayda 6-8 haftalık aralıklarla tiroid hormon düzeylerine bakılarak hastanın dozu stabilize edilebilir. Hasta, RAI tedavisini takiben 6. ayda hâlen toksik ise ikinci doz RAI tedavisi (en erken 6 ay sonra) verilmelidir (3).

RAI'nin potansiyel komplikasyonları şunlardır;

- Radyasyon tiroiditi (hastaların %1'i): Geri dönüşlüdür, fakat geçici tirotoksikoza neden olabilir. ATİ'lerle tedavi öncesi, bu olasılığı önlemek

için kardiyak ve yaşlı hastalarda tercihen MMI kullanılabilir. İlaç, RAI tedavisinden birkaç gün önce kesilmelidir ve tedaviden bir kaç gün sonra yeniden başlanabilir (108).

- Graves oftalmopatisinin şiddetlenmesi (hastaların %15'i, özellikle de sigara kullananlar): Bu komplikasyon, tedaviden önce prednison başlanarak ve 2-3 ay süreyle devam edilerek önlenabilir. Oftalmolog ile konsültasyon yapılması önerilmektedir. Bu komplikasyon nedeniyle, endokrinologların çoğu, şiddetli Graves oftalmopatisini RAI ile tedavi etmemeyi tercih etmektedirler (109).
- Geçici boğaz ağrısı, yüzde kızarıklık ve tat duyusunda azalma

RAI sonrası hastalar 24-72 saat süre ile çocuklardan ve hamilelerden uzak durmalıdırlar ve bu süre içinde başkalarının kontamine idrar, tükürük ve feçes ile temaslarının minimuma inmesi için ellerini sık sık yıkamalıdır (108).

2.4.3. Cerrahi tedavi

Cerrahi tiroidektomi 1900'lu yıllardan beri kullanılmaktadır. Etkin bir tedavi olup hastaların %85'inde kalıcı iyileşme sağlar. Hastaların %5 - %20'sinde relaps bildirilmiştir. Relapsı daha fazla doku çıkararak azaltmak mümkündür, fakat bu yaklaşım RAI tedavisinde olduğu gibi erken hipotiroidi insidansını artırır (110,112).

Cerrahinin dezavantajı morbidite ve mortalite riskidir. Bu risk, cerrahın tecrübesi ile ilişkilidir (110). Deneyimli cerrahlara rağmen nervus rekürrens hasarında bağlı vokal kord paralizisi, geçici veya kalıcı hipoparatiroidizm, kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (111).

Graves hastalığında ATİ, RAI ve cerrahi tedaviden herhangi birinin uygulanması durumunda her 3 yöntem de 6 hafta içinde serum tiroid hormon düzeyi üzerinde eşit etki göstermektedir (113). Cerrahi tedavi, hastalar ve klinisyenin birlikte karar vererek seçilecek bir yöntemdir. Ablatif tedavi kararı verildikten sonra RAI ve cerrahi arasında bir seçim yapılır. Cerrahi seçiminin endikasyonları aşağıda verilmiştir:

- Büyük ve/veya intratorasik guatr, bası belirtisi, kanser kuşkusu
- Eşlik eden diferansiye tiroid kanseri (DTK) veya medüller tiroid kanseri (MTK)

- ATİ yan etkisi
- RAİ tedavisini reddetme
- Erken dönemde gebelik beklentisi
- Ciddi Graves oftalmopatisi (3)

Burada seçilecek tedavi total tiroidektomidir. Eşlik eden DTK veya kuvvetli şüphe varsa servikal lenf nodu diseksiyonu eklenmesi değerlendirilmelidir (3).

Cerrahi tedavi TA ve TMNG hastalarında Graves hastalığına göre daha fazla kullanılmaktadır (56). Genç ve sağlıklı erişkin, MNG, evre II-III guatrında ve intratorasik uzanımında ve/veya kanser kuşkusu ekarte edilemiyorsa ve tirotoksik durumun çabuk düzeltilmesi gereken hastalarda cerrahi tedavi seçilmesi daha uygundur (28). TMNG hastalarında totale yakın ya da total tiroidektomi tercih edilmelidir. TA varlığında diğer lobda nodül yoksa ipsilateral lobektomi de uygulanabilir. Toksik adenomda diğer lobda fonksiyone olmayan nodül var ise total tiroidektomi daha güvenilir bir tedavi seçimi olabilir. Bu durumda fonksiyone olmayan nodülden yapılacak olan ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu ile cerrahi tedavi seçimi yapılmalıdır (56).

Kalıcı hipotiroidi cerrahi tedavinin beklenen ve istenen sonucudur. Hipotiroidi rezidü dokunun boyutu ile ilgilidir. Graves tedavisinde geride bırakılan doku yeterli tiroid hormonu üretecek miktarda ise bir süre ötiroidi sağlansa bile hipertiroidinin nüks etme ihtimali yüksektir. Preoperatif olarak kalsiyum ve 25(OH) vitamin D düzeyleri belirlenmeli ve yetersizlik varsa yerine konulmalıdır. Tiroidektomiye takiben kalsiyum bakılarak veya bakılmadan rutin profilaktik olarak kalsiyum ve D vitamini verilebilir. ATİ'ler operasyonu takiben kesilmeli ve β -blokerler de azaltılarak kesilmelidir. Günde 1,2- 1,6 mcg/kg dozunda L-tiroksin başlanmalıdır. Yaşlılarda, komorbid durumların varlığında daha düşük dozlar tercih edilir. Ameliyatı takip eden 6-8 haftada TSH ve sT4 bakılarak doz ayarlaması yapılır (3).

2.4.4. Gebelerde hipertiroidi tedavisi

Gebelik sırasında hipertiroidizm MMI, karbimazol ya da PTU ile tedavi edilir. MMI kullanan gebelerde aplazia kutis ve koanal yada özefageal atrezi gibi doğum defektleri görülebileceği için, ilk trimesterde tercih edilmesi gereken ilaç PTU'dir. Bununla birlikte ilk üç ayda PTU kullanan gebelerde daha sonra MMI'e geçilmesi

önerilmektedir. Çünkü bu haftalardan sonra PTU kullanan gebelerde karaciğer yetmezliği gelişme riski konjenital anomali gelişme riskinden daha fazladır. Ancak bazı klinisyenler PTU kullanmayı tercih ederler. Çünkü PTU, T4'ün T3'e dönüşümünü kısmen inhibe eder ve plasentadan MMI'e oranla daha az geçer (114-116).

Gebelik sırasında hipertiroidizm tedavisi gören gebelerde fetüs yakından izlenmelidir. Aktif Graves hastalığı olan, RAİ ile ya da tiroidektomi ile tedavi edilen Graves hastalığı olan veya önceki çocuğunda Graves hastalığı olan gebelerde TRAb bakılmalıdır. ATİ alan, TRab düzeyleri çok yüksek olan ve hipertiroidizmi iyi kontrol edilmeyen gebelerde fetal tiroid disfonksiyonu gelişip gelişmeyeceğini belirleyebilmek için 20. gebelik haftasından sonra her ay USG yapılmalıdır. Fetal tiroid disfonksiyonundan kuşkulınlmasını fetal büyüme kısıtlanması, hidrops, guatr ve kalp yetmezliği gibi bulgular sağlar. Bu gebelerde ayrıca 32. gebelik haftasından başlamak üzere haftada bir kez antepartum testler yapılmalıdır (115,116).

Gebelik öncesi dönemde tanı almış ve uygun tedavi ile remisyona girmiş ve ATİ almadan izlenen bir hastada gebelik sırasında nüks nadirdir. Ancak postpartum dönemde nüks ve postpartum tiroidit riski normalden fazladır. Graves hastalığı genellikle gebeliğin 2. ve 3. trimesterde remisyona girme eğilimindedir. Hatta çoğu gebede ATİ'ler kesilebilir (115).

Taşikardi yakınmaları ön planda olan gebelerde düşük dozda beta blokerler kullanılabilir. Kullanımları bir kaç hafta ile sınırlandırılmalıdır. Daha uzun süre kullanımda fetal büyüme kısıtlanması ve özellikle son aylarda kullanılması durumunda yenidoğanda hipoglisemi, bradikardi ve apneye yol açabilir (115,116).

Gebelik sırasında ATİ'lerin başlangıç dozu MMI için 5-30 mg/gün, karbimazol için 10- 40 mg/gün ve PTU için 100-600 mg/gün'dür (2). PTU tedavisine 100-200 mg/gün dozunda başlanması önerilir. Tedavinin amacı sT4 düzeylerini, verilecek en düşük ATİ dozu ile normalin üst sınırında tutmaktır. Serum sT4 düzeyleri tüm gebelik boyunca 4-6 haftalık aralar ile izlenmelidir. TSH düzeylerinin uzun süre baskı altında kalabileceği bilindiği için takipte TSH kullanılmamalıdır. Gebelerin %10'unda geçici lökopeni gelişebileceği için, tiroid hormonları ile birlikte aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve hemogram takibi önerilir. Ani gelişen agranulositoz durumunda ilaç tedavisi kesilmelidir. PTU kullanan

gebelerde agranulositoz gelişmesi doz ile ilişkili değildir. Eğer gebede boğaz ağrısı ve ateş gelişecek olursa agranulositoz tetkikleri yapılınca dek tedavi kesilmelidir (116).

Tiroidektomi yapılması planlanan gebelerde en uygun operasyon zamanı ikinci trimester sonudur. Bu zamanda bile %5 erken doğum riski bulunmaktadır (116).

Radyoaktif iyot ile ablasyon yapılması gebelikte fetal tiroid bezini de tahrip edebileceği için kontraendikedir. Radyoablatif tedavi uygulanan hastalara 6 ay süre ile gebelikten kaçınmaları önerilmektedir (115,116).

Hem PTU ve hem de MMI anne sütüne geçebilir. Ancak PTU büyük oranda proteine bağlandığı için anne sütü alan bebekler için önemli bir risk oluşturmaz. MMI ise yenidoğanda tiroid disfonksiyonu oluşturacak miktarlarda anne sütünde bulunabilir. Ancak 10-20 mg/gün gibi düşük dozlarda yenidoğan için büyük bir risk oluşturmaz (116).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 06/07/2018 tarihli ve 15 no'lu karar ile izin alındı.

3.1. HASTA SEÇİMİ VE KULLANILAN PARAMETRELER

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerinde 01.10.2017-31.12.2018 tarihleri arasında hipertiroidi tanısıyla ayaktan takip ve tedavi edilen hastaların hastane kayıtları retrospektif olarak incelenerek yapıldı.

Çalışmaya laboratuvar, görüntüleme ve klinik olarak hipertiroidi tanısı konmuş olan ve kriterlerimize uygun olan 18 yaş üzeri 1006 hasta alındı. Hasta seçiminde tanı konduğunda hastanın tam kan sayımı, rutin karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal olmasına dikkat edildi. Tedavi öncesi yan etki ile karışabilecek şikayetleri olanlar, tedavi uyumsuzluğu olup ilacı düzenli ve uygun dozda kullanmayanlar çalışmaya alınmadı. Dışlama kriterleri olarak; kronik karaciğer hastalığı, malignensi, alkol, hormon içeren ilaçlar, vitamin takviyesi, bitkisel ilaç kullanımı öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hipertiroidi tanısı konan hastaların medikal tedavisi, ne zaman başlandığı, klinik takibi açısından hekim tarafından yazılan epikriz notlarından faydalandı. Önceki klinik durumu ve laboratuvar değerlerine dikkat edilerek yan etkilerin ilaç ilişkili olduğu düşünülen vakalar alındı.

Çalışmada bakılan parametreler:

Yaş, cinsiyet, serum TSH, sT4, sT3 dışında yan etki profili açısından kontrollerde bakılan hemogram, ALT, AST, Gama glutamil transferaz (GGT), Alkalen Fosfataz (ALP), üre, kreatinin değerleri, hangi medikal antitiroid tedaviye başlandığı, yan etkiler, yan etkilerin hangi dozda tedaviden ne kadar süre sonra görüldüğü, gebelik varlığı idi.

Hipertiroidi tanısı alan hastalara medikal tedavi olarak MMI ve PTU başlananlar olarak ayrıldı. Medikal tedavi başladıktan sonra görülen minör yan etkilerden hafif karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yüksekliği, kaşıntı, döküntü; majör yan etkilerden toksik hepatit ve kolestatik hepatit olarak gruplandırıldı. "Hafif

KCFT yüksekliği” ilacı kesmeye lüzum duyulmayan geçici transaminaz yüksekliği; “toksik hepatit”, medikal tedavinin geçici veya kalıcı olarak kesildiği transaminaz seviyelerinde 5 kattan fazla artış olarak belirlendi. “Kolestatik hepatit” ise ilacın kesildiği, bilirubinler, ALP ve GGT gibi kolestatik enzimlerinin seviyelerinin yükseldiği tablo olarak kabul edildi. Antitiroid tedavide yan etki tedaviye başladıktan sonra süre gün cinsinden kaydedildi. Medikal tedavide PTU için 50-150 mg/gün, düşük doz tedavi, 150 mg/gün ve üstü yüksek doz tedavi; MMI için 5-15 mg/gün düşük doz, 15 mg/gün ve üstü yüksek doz tedavi olarak belirlendi.

TSH, sT3 ve sT4 ölçümleri kemilüminesan yöntem ile (Beckman Coulter, DXI 800, Brea, CA, USA), tam kan sayımı Sysmex XN 9000 marka cihaz ile diğer biyokimya parametre ölçümleri ise Cobas C 701 marka biyokimya otoanalizeri (Roche, Almanya) ile çalışıldı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm analizler SPSS 22,0 (Chicago, IL, USA) istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Değişkenler kategorik ve sürekli olarak iki gruba ayrıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluklarına göre ortalama±ss olarak belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. Sürekli verilerden ikili grupların karşılaştırılmasında normallik varsayımı kontrol edilerek Mann Whitney-U ya da Student T testi yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ise Chi-Square (χ^2) testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olması durumunda kabul edildi.

4. BULGULAR

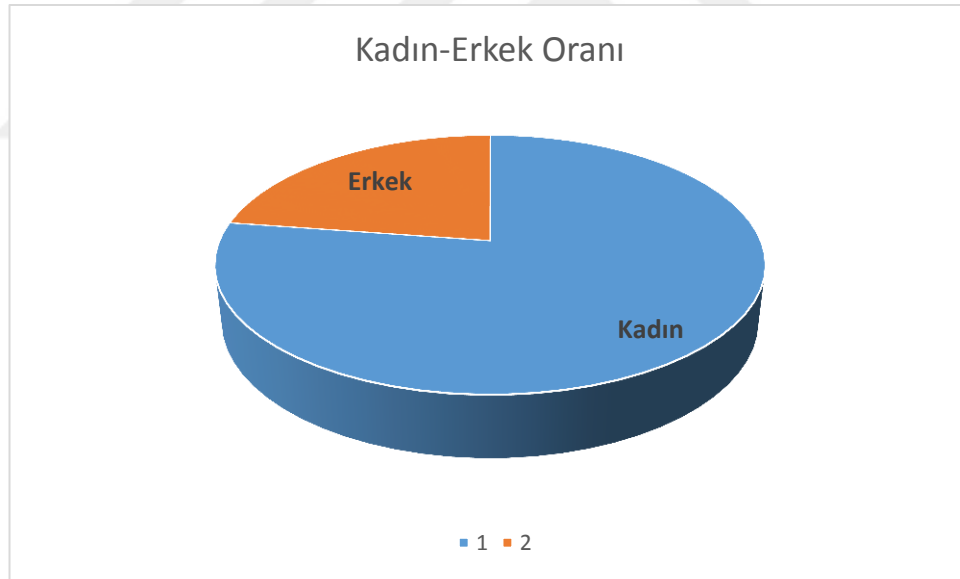
Tablo 3. Hastaların genel demografik verileri

	Hastalar n=1006
Yaş (yıl)	45,4±15,9
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	778/228
Diyabet, n (%)	96 (%9,5)
Hipertansiyon, n (%)	82 (%8,2)
Gebelik, n (%)	48 (%4,8)
Kronik böbrek hastalığı, n (%)	18 (%1,8)

Çalışmaya alınan 1006 hastanın genel demografik verileri incelendiğinde, yaş ortalaması 45,4±15,9 yılı. 778 hasta kadın (%77,8), 228 hasta (%22,6) erkekti.

Hastaların 96'sında (%9,5) diyabet öyküsü, 18 tanesinde (%1,8) kronik böbrek hastalığı, 82 tanesinde (%8,2) hipertansiyon öyküsü mevcuttu.

Hastaların 48 tanesi (%4,8) gebe idi.

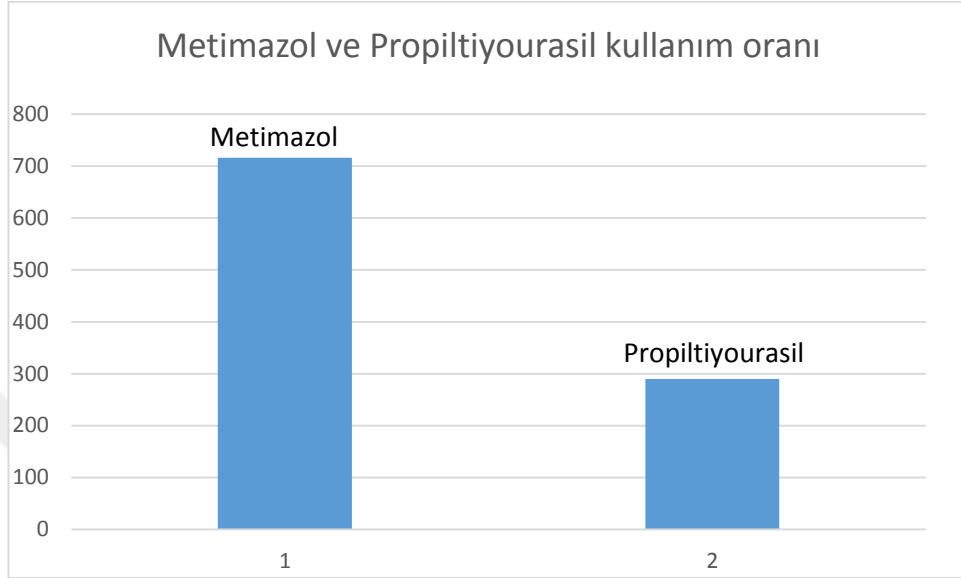


Şekil 8. Çalışma popülasyonunda kadın, erkek oranı

Tablo 4. Hastaların kullandıkları ilaca göre sınıflandırılması

	Hastalar n=1006
Metimazol (n, %)	716 (%71,2)
Propiltiourasil (n, %)	290 (%28,8)

Hastaların genel olarak kullandıkları tedavileri karşılaştırıldığında; 716 hasta (%71,2) metimazol kullanmaktaydı, 290 hasta (%28,8) propiltiourasil kullanmaktaydı.



Şekil 9. Çalışma popülasyonunda metimazol ve propiltiourasil kullanımı

Tablo 5. Hastaların laboratuvar verileri

	Hastalar n=1006
Açlık kan şekeri (mg/dL)	103,3±38,4
BUN (mg/dL)	25,9±10,5
Kreatinin (mg/dL)	0,5±0,2
ALT (U/L)	23,4±35,9
AST (U/L)	22,6±17,6
GGT (U/L)	31,8±72,1
ALP (U/L)	97,1±48,9
Beyaz kan hücresi (uL)	7300±1800
Hemogloblin (mg/dl)	13,1±1,8
Trombosit (10 ³ /uL)	276±73
Nötrofil (uL)	4502±2303
Serbest T ₃ (ng/dL)	5,27±1,41
Serbest T ₄ (ng/dL)	1,80±1,27
TSH (IU/dL)	0,027±0,078

Hastaların genel olarak laboratuvar verileri incelendiğinde; ortalama açlık kan şekeri 103,3±38,4 mg/dl olarak saptandı.

Hastaların böbrek fonksiyonlarına bakıldığında ortalama üre değeri 25,9±10,5 mg/dl, ortalama kreatinin değeri 0,5±0,2 mg/dl olarak saptandı.

Hastaların tam kan sayımlarına bakıldığında ortalama beyaz kan hücresi 7300 ± 1800 uL, ortalama hemoglobin değeri $13,1 \pm 1,8$ mg/dl, ortalama nötrofil sayısı 4502 ± 2303 uL, ortalama trombosit değeri 276 ± 73 10^3 /uL olarak saptandı.

Hastaların tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde ortalama serbest T_4 düzeyi $1,80 \pm 1,27$ ng/dl, ortalama serbest T_3 düzeyi $5,27 \pm 1,41$ ng/dl ve ortalama TSH düzeyi $0,027 \pm 0,078$ IU/dL olarak saptandı.

Tablo 6. Metimazol ve Propiltiourasil kullanan hastaların verilerinin karşılaştırılması

	Metimazol n=716	Propiltiourasil n=290	p
Yaş (yıl)	45,3 $\pm$ 15,6	45,6 $\pm$ 16,8	0,864
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	180/536	48/242	0,037
Diyabet, n (%)	66 (%9,2)	30 (%10,3)	0,697
Hipertansiyon, n (%)	68 (%9,5)	14 (%4,9)	0,86
Gebelik, n (%)	2 (%0,4)	46 (%19)	<0,001
Kronik hepatit B, n (%)	2 (%0,4)	0 (%0)	0,746
Kronik böbrek hastalığı, n (%)	12 (%1,7)	6 (%2,6)	0,722
Açlık kan şekeri (mg/dL)	103,8 $\pm$ 40,1	104,8 $\pm$ 44,1	0,866
BUN (mg/dL)	26,7 $\pm$ 10,5	25,5 $\pm$ 9,7	0,347
Kreatinin (mg/dL)	0,6 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,2	0,337
ALT (U/L)	24,7 $\pm$ 29,1	23,8 $\pm$ 32,9	0,75
AST (U/L)	23,1 $\pm$ 15,7	22,6 $\pm$ 15,5	0,773
GGT (U/L)	32,0 $\pm$ 57,1	25,7 $\pm$ 27,6	0,238
ALP (U/L)	106,2 $\pm$ 53,1	85,9 $\pm$ 52,1	<0,001
Beyaz kan hücresi (uL)	7,4 $\pm$ 2,0	7,8 $\pm$ 2,3	0,131
Hemoglobin (mg/dl)	13,3 $\pm$ 1,5	13,0 $\pm$ 1,4	0,058
Trombosit (10^3 /uL)	271 $\pm$ 79	260 $\pm$ 68	0,142
Nötrofil (fL)	4376 $\pm$ 1626	4928 $\pm$ 2473	0,078
Serbest T_3 (ng/dL)	5,17 $\pm$ 1,12	4,87 $\pm$ 1,21	0,122
Serbest T_4 (ng/dL)	2,16 $\pm$ 1,42	1,9 $\pm$ 0,86	0,058
TSH (uIU/dL)	0,14 $\pm$ 0,59	0,24 $\pm$ 0,63	0,129

Metimazol ve propiltiourasil kullanan hastaların demografik bulgular karşılaştırıldığında; metimazol kullanan grupta kadın hasta sayısı anlamlı oranda fazlaydı (p=0,037).

Propiltiourasil kullanan hasta grubunda gebe hasta sayısı anlamlı oranda fazlaydı (p<0,001).

Diğer demografik veriler her iki ilacı kullanan gruplarda benzerdi.

Her iki grupta laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında ise; metimazol kullanan grupta ALP düzeyi anlamlı oranda yüksek saptandı (p<0,001).

Propiltiourasil kullanan grupta ise nötrofil sayısı anlamlı oranda yüksek saptandı (p=0,014). Serbest T_4 değeri ise metimazol kullanan grupta anlamlı olarak

yüksek saptandı ($p<0,001$). Bunların dışındaki diğer laboratuvar verileri benzerdi (Tablo 6).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 110 tanesinde (%10,9) yan etki tespit edildi. Bunların 22 (%2,1) tanesinde major, 88 (%8,5) tanesi minor yan etki saptandı.

Yan etki görülenlerden major olanların 8 (%0,7) tanesi kolestatik hepatit, 14 tanesi (%1,3) toksik hepatit olarak saptandı.

Minor yan etkiler değerlendirildiğinde hastaların 56 tanesinde (%5,6) hafif karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, 16 tanesinde (%1,6) kaşıntı ve 16 tanesinde (%1,6) döküntü saptandı.

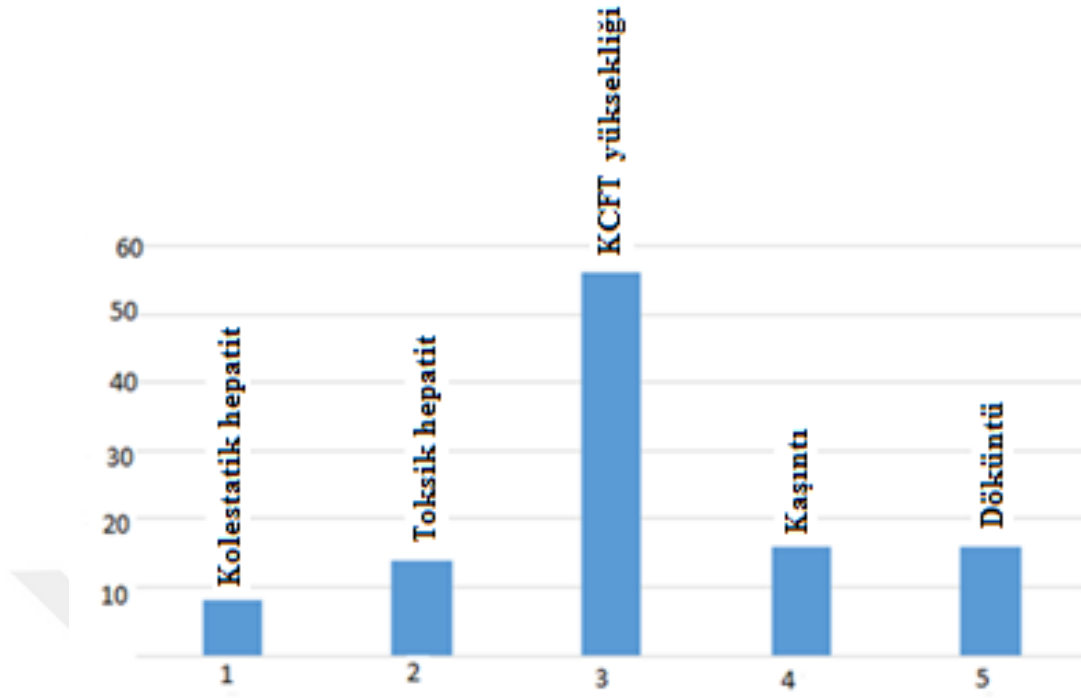
Hastalar yan etki görülme zamanı açısından değerlendirildiğinde ortalama yan etki görülme süresi $23,8\pm12,3$ gün olarak saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Metimazol ve Propiltiourasil kullanan hastaların yan etkilerinin karşılaştırılması

	Metimazol n=358	Propiltiourasil n=145	p
Yan etki görülmeyen, n (%)	636 (88,8)	260 (89,7)	0,785
Hafif KCFT yüksekliği, n (%)	34 (4,7)	22 (7,6)	0,342
Kaşıntı, n (%)	14 (2)	2 (0,7)	0,056
Döküntü, n (%)	14 (2)	2 (0,7)	0,056
Toksik hepatit, n (%)	10 (1,4)	4 (1,3)	1
Kolestatik hepatit, n (%)	8 (1,1)	0 (0)	0,745
Yan etki görülme süresi (gün)	$22,4\pm11,1$	$27,7\pm14,8$	0,156

Hastalar yan etkiler açısından değerlendirildiğinde metimazol kullanan hastaların 636'sında (%88,8) ve propiltiourasil kullanan hastaların 260'ında (%89,7) herhangi bir yan etki saptanmadı.

Hastalar kullandıkları ilaca göre major yan etkiler (toksik hepatit, kolestatik hepatit) ve minor yan etkiler (hafif KCFT yüksekliği, kaşıntı ve döküntü) açısından karşılaştırıldı. Her iki grupta da major ve minor yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

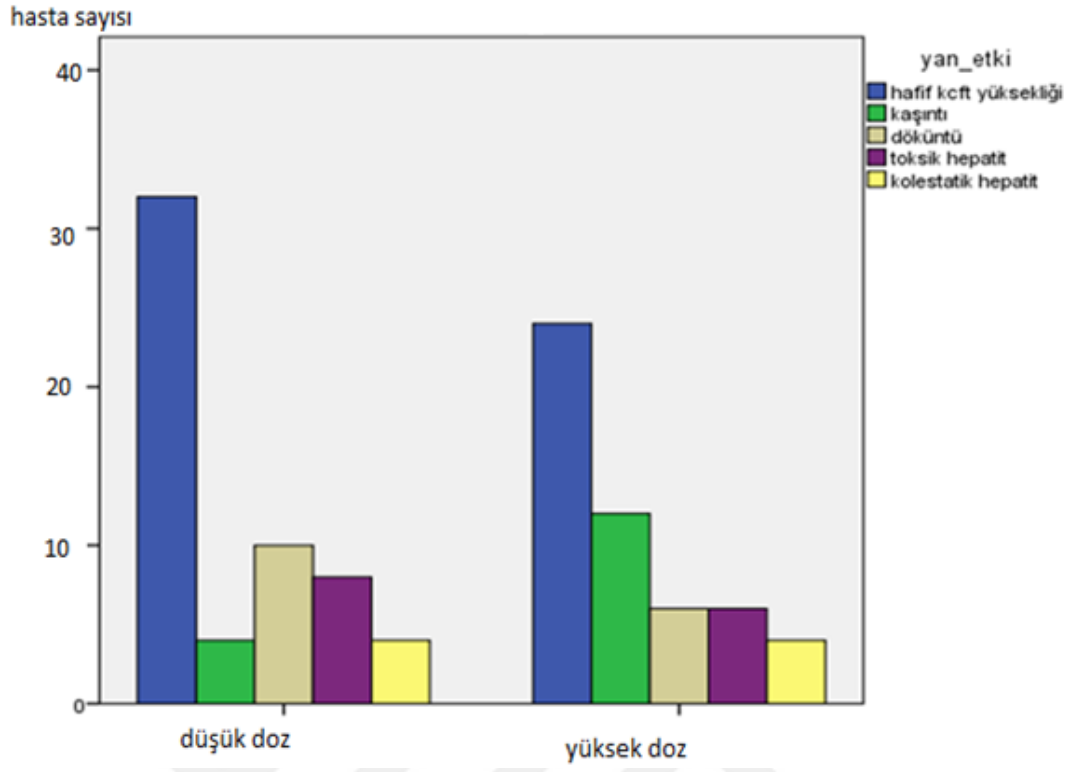


Şekil 10. Hasta popülasyonunda gözlenen yan etkilerin dağılımı

Tablo 8. Antitiroid ilaçlarda doz miktarına göre görülen yan etki karşılaştırması

	Hafif KCFT yüksekliği	Kaşıntı	Döküntü	Toksik Hepatit	Kolestatik Hepatit	Toplam	P değeri
Düşük doz ATİ (%)	32 (%29)	4 (%0,03)	10 (%0,09)	8 (%0,07)	4 (%0,03)	58 (%0,52)	0,548
Yüksek Doz ATİ (%)	24 (%21)	12 (%0,1)	6 (%0,05)	6 (%0,05)	4 (%0,03)	52 (%0,47)	
Toplam(%)	56 (%50)	16 (%0,14)	16 (%0,14)	14 (%0,12)	8 (%0,07)	110 (%100)	

Yan etki görülen hastalarda MMI ve PTU ayırımı yapılmaksızın düşük ve yüksek doz ATİ tedavisi alan hastalar karşılaştırıldı (Tablo 8). Düşük doz tedavi alan hasta sayısında yan etki görülen hasta sayısı 58 iken, yüksek doz alanlarda 52 idi. Yüksek veya düşük doz tedavi alanlarda yan etki açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p:0,548).



Şekil 11. Antitiroid ilaçlarda doz miktarına göre görülen yan etkilerin dağılımı

5. TARTIŞMA

5.1. Genel Verilerin Değerlendirilmesi

Kadınların otoimmün sisteminin erkeklere göre daha aktif olması sebebiyle, kadın cinsiyette otoimmün hastalıklar daha sık görülmekte ve tiroid bezi daha sık etkilenmektedir. Bunun yanında gebelik sonrası, tiroid bezinin otoimmün harabiyetine bağlı olarak tiroid bezi hastalıkları görülebilmektedir (114). 2015 yılında Danimarka’da yapılan bir çalışmada, yaklaşık 5 milyon hastanın kayıtları taranmış, 28 bin antitiroid ilaç kullanan hasta tespit edilmiş ve bu hastaların %81’inin kadın olduğu saptanmıştır (62). 2014 yılında ABD ve Tayvan ortak merkezli yapılan, antitiroid ilaç ilişkili hepatotoksisiteyi inceleyen bir kohort çalışmasında da, kadın hasta sayısı MMI kullananlarda %76, PTU kullananlarda %81 olarak bulunmuştur (86). Bizim çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak antitiroid ilaç kullanan hastaların belirgin biçimde kadın (%77,7) olduğu görülmüştür.

5.2. Kullanılan Anti-Tiroid İlaça Göre Verilerinin Karşılaştırılması

Uzun yıllardır MMI ve PTU, hipertiroidi tedavisi için tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (54). Danimarka’da yapılan ATİ tedavisi başlanan 2 milyon hastayı içeren çalışmada (62) ve dünya genelinde yapılan, 12 büyük çalışmanın incelendiği, Azizi F. ve ark. yapmış olduğu meta-analizde (121), antitiroid tedavisi MMI ve PTU olarak ayrılmamıştır. Her iki ilaç da tek grupta antitiroid ilaç olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ATİ tedavisi PTU ve MMI olmak üzere ayrı gruplarda incelenmiş olup, çalışmamızı daha özgün kılmaktadır.

Tüm tiyonomidler hipertiroidizm için etkili olmasına rağmen, MMI’nın PTU’ya göre bir takım avantajları vardır. MMI, hipertiroidi tedavisinde öncelikli olarak tercih edilir (117-119). PTU, yan etki profili daha çok olduğu için gebeler dışında daha az tercih edilmektedir (62). Wang M. ve ark. İngiltere’de yaptığı bir çalışmada yaklaşık 71 bin hastanın kayıtları incelenmiş, MMI kullanan hastaların, PTU kullananlardan iki kat fazla olduğu bulunmuştur (86). Bizim çalışmamızda da metimazol kullanımının (%71) daha fazla olduğu görülmektedir.

Hem metimazol, hem propiltiourasil karaciğerde metabolize olmaktadır (86). Hipertiroidili hastalarda ALP izoenzimlerinin incelendiği bir çalışmada, 36 hipertiroidi hastasının 15'inde, ATİ tedavisinden sonra, serum ALP seviyelerinde anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,05$). ATİ tedavisi başlatıldığında, izoenzim paternleri belirgin şekilde değişmiştir. T4 seviyeleri düştükçe ve toplam ALP arttıkça serumda artan miktarlarda kemik kaynaklı ALP yükselmiştir (120). Bizim çalışmamızda MMI kullanan hastalarda, hem GGT hem ALP değerleri daha yüksek çıkmasına rağmen, sadece ALP yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$). Bu bulgular MMI kullanan hasta grubunda kolestaz eğiliminin daha fazla olabileceğini düşündürmekle birlikte, kemik kaynaklı bir artış da dikkatten kaçmamalıdır.

5.3. Metimazol ve Propiltiourasil Kullanan Hastalarda Görülen Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

MMI veya PTU alan 449 Graves hastasını içeren bir çalışmada, hastaların %24'ünde alerjik kütanöz reaksiyon, %3,8'inde normalin 3 katından fazla transaminaz yüksekliği, %0,7'sinde agranülositoz (mutlak nötrofil sayısı <500) saptanmıştır (6). Chen ve ark. hipertiroidili hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada ise, 460 hastanın 28'inde yan etki görülmüş, bunların 16'sında deri döküntüsü, 5'inde karaciğer hasarı, 7'sinde ise agranülositoz tespit edilmiştir (124). Yapılan bu iki çalışmada iki ilaç arasında ayırım yapılmamıştır. 2008'de İtalya'da 384 hasta ile yapılmış retrospektif bir çalışmada sadece MMI incelenmiş, 33 haftalık takip sonrasında sekiz hastada ürtiker rapor edilmiştir (122). İran'da 2012'de yapılan RAI ve MMI tedavisinin uzun süreli karşılaştırıldığı bir çalışmada ise sadece metimazol kullanan hastalar on dört yıl boyunca takip edilmiş ve yan etkiler kayıt altına alınmıştır. Bu hastalarda minör semptomlar (döküntü, kaşıntı) harici herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir (123). Sundares V. ve ark. 2013 yılında yaptığı sekiz çalışmanın meta-analizinde, hastaların %13'ünde yan etki görülmüştür. Bunlardan minör alerjik reaksiyonlar, MMI alan hastaların %6'sında, PTU alan hastaların %3'ünde saptanmıştır. İlaça bağlı hepatotoksisite ise, PTU alan hastaların %2,7'sinde ve MMI alan hastaların %0,4'ünde meydana gelmiştir (5). Bizim çalışmamızda toplamda 110 hastada majör ve minör yan etkiler görülmüş olup, bunların %11,2'ini MMI kullanan, %10,3'ünü ise PTU kullanan hastalar

oluşturmaktadır. Literatürdeki birçok çalışmadan farklı olarak yan etki görülme oranı yüksek saptanmıştır. Hasta kayıtlarımızın görece olarak daha iyi tutulması, hasta vizitlerinin sık olması, hastaların hekime ulaşabilirliğinin kolay olması bu yüksek oranı yakalamamızın sebebi olabilir.

Otsuka ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise kütanöz reaksiyonlar, düşük doz MMI (15 mg / gün) ile karşılaştırıldığında, PTU veya daha yüksek doz MMI (30 mg / gün) ile daha yaygın olarak görülmüştür (6). Mashio ve ark. yapmış olduğu, günde 3 kez 10 mg ve günde tek doz 10 mg alan hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, günde tek doz kullanan hastalarda daha az yan etki görüldüğü rapor edilmiştir (125). Bizim çalışmamızda ise yan etki görülen hastalarda düşük doz ve yüksek doz ATİ tedavisi karşılaştırılmış olup, istatistiksel yeterlilik sağlanmadığı için ilaç ayrımı yapılamamıştır. Yüksek ve düşük doz tedavide yan etkiler açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p < 0,05$).

Azizi F. ve ark. yaptığı bir metaanalizde ATİ tedavisinin yan etkileri, zaman açısından değerlendirilmiştir. Majör ve minör yan etkileri ayırt edilmeksizin en fazla yan etki ilacın başlandığı ilk ayda gözlenmiştir (121). Cooper DS ve ark. yaptığı bir çalışma ise PTU'ya bağlı hepatotoksisitenin, tedavinin başlamasından sonraki ortalama ilk 120 gün içinde meydana geldiği saptanmıştır (9). Nakamura H. ve ark. Japonya'da ATİ tedavisi alan 754 hasta ile yaptığı başka bir çalışmada ise ilk 60 günde %72 hastada, ilk 90 günde %85 hastada agranülositoz geliştiği görülmüştür (69). Otsuka ve ark 2012'de yapmış olduğu başka bir çalışmada transaminaz yükselmelerinin ilk 28 günde, kütanöz reaksiyonların ise anlamlı derecede erken olarak, 18 ila 22 gün arasında ortaya çıktığı saptanmıştır (6). Bizim çalışmamızda da yan etkilerin görülme süresi MMI için $22,4 \pm 11,1$ gün, PTU için $27,7 \pm 14,8$ gün olarak bulunmuştur. Yan etkilerin görülme süresinin her bir yan etki için ayrı ayrı değerlendirilmemesi ise çalışmamızın kısıtlılığıdır.

Tayvan'dan yapılan bir çalışmada, yeni ATİ tedavisi başlanan 71.379 hasta arasında, ilaca bağlı hepatit MMI'da (%0,25), PTU'dan (%0,08) daha yüksek bir orana sahipken; kolestaz görülme sıklığı benzer çıkmıştır (MMI'da %0,019 ve PTU'da %0,016) (86). Yang J. ve ark. Çin'de 2014 yılında yapmış olduğu diğer bir çalışmada 13 yıl boyunca hastalar izlenmiş olup, toksik hepatit oranları, MMI ve PTU grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p = 0.188$). MMI grubunda

kolestatik tipin sıklığı (%35.3), PTU grubundakinden (%17.9) daha yüksek saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (85). Danimarka’da yapılan bir çalışmada hepatotoksik reaksiyonlar kolestatik veya hepatoselüler olarak sınıflandırılmamıştır, ancak hepatotoksisite sıklığı MMI (%0,03) ve PTU (%0,03) için benzer bulunmuştur (62). Bizim çalışmamızda PTU kullanan hastalarda hafif KCFT yüksekliği daha yüksek oranda saptanmış olmasına rağmen (PTU’da %7,6; MMI’de %4,7), istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,342). MMI ve PTU kullanan hastalarda toksik hepatit görülme oranlarının benzer olması (MMI’de %1,4; PTU’da 1,3), yapılan son çalışmalarla uyumlu olsa bile istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

6. SONUÇLAR

Antitiroid ilaçlar yan etki görülebilme potansiyeline sahip ilaçlardır. Bu ilaçların tüm vucutta toksik etkileri olabileceği gibi, karaciğerde metabolize olduğu için, karaciğer enzimleri düzenli olarak takip edilmelidir. Toksik hepatit, kolestatik hepatit gibi ciddi yan etkilerde daha yakın takip edilmesi gerekebilir. Ciddi yan etki görülen hastaları yakın takip etmek ve gerekirse ilacı kesmek gerekebilir.



7. KAYNAKLAR

1. **Nayak B, Hodak SP.** Hypertiroidizm. *Endocrinol. Metab. Clin. North.* **2007**; 36:617-656.
2. **Cooper DS.** Hyperthyroidism. *Lancet*, **2003**; 362:459-468.
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Nisan **2019**:54-66.
4. **Gündoğdu AS, Kabalak T, Kamel N, Erdoğan G.** *Tiroid hastalıkları.* İç Hastalıkları, 1. Baskı, Ç. Erol, ed. MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, **2008**:3708- 3776.
5. **Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, et al.** Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, **2013**; 98:3671.
6. **Otsuka F, Noh JY, Chino T, et al.** Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **2012**; 77:310.
7. **Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al.** 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, **2016**; 26:1343.
8. **Van Staa TP, Boulton F, Cooper C, et al.** Neutropenia and agranulocytosis in England and Wales: incidence and risk factors. *Am J Hematol*, **2003**; 72:248.
9. **Cooper DS, Rivkees SA.** Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab*, **2009**; 94:1881-1882.
10. **Reed WW, Diehl LF.** Leukopenia, neutropenia, and reduced hemoglobin levels in healthy American blacks. *Arch Intern Med*, **1991**; 151:501-505.
11. **Goldman L, Ausiello D.** (çeviri: S. Ünal) Cecil Medicine (Türkçe) 23. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; **2011**:1698-703.
12. **Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM.** Williams Textbook of Endocrinology. 13th edition, Canada, Elsevier, **2016**.
13. **Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG.** Thyroid function, activities of daily living and survival in extreme old age: the 'Leiden 85-plus Study'. *Ned Tijdschr Geneesk*, **2006**; 150(2):90-6.

14. **Gussekløo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG.** Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*, **2004**; 292(21):2591-9.
15. **Woeber KA.** Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med*, **1992**; 327(2):94-8.
16. **Ayres J, Rees J, Clark TJ, Maisey MN.** Thyrotoxicosis and dyspnoea. *Clin Endocrinol*, **1982**; 16(1):65-71.
17. **Sadler GP, Clark OH.** *Thyroid and Parathyroid*. Schwartz, S.I.; Shires, G.T.; Spencer, F.C. Principles of surgery, 7th Ed. McGraw-Hill. NewYork. **1999**:36:1661-1687.
18. **Kaynaroglu ZV.** *Tiroid Fizyolojisi ve Fonksiyon Testleri*. Sayek, İ. Temel Cerrahi 4. Baskı. Güneş Kitabevi. Ankara. **2013**:167:1871-1876.
19. **Guyton AC, Hall JE.** *Medikal Physiology* (9 nd ed). W B Saunders Philadelphia **1996**:944-954.
20. **Kayaalp O.** *Tıbbi Farmakoloji*. 6. baskı Feryal Matbaacılık, Ankara, **1993**:2626-2663.
21. **Ganong WF.** *Medikal Physiology* (16) Appleton and Lange San Francisco **1993**:344-361.
22. **İşgör A.** *Anatomi. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. İşgör, A. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. **2000**:515-540.
23. Koeppen&Stanston: Berne and Levy Physiology, 6th Edition, ss 729.
24. **Freake HC, Oppenheimer JH.** Thermogenesis and thyroid function. *Annu Rev Nutr*, **1995**; 15:263-291.
25. **Silva JE.** The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann Intern Med*, **2003**; 139:205-213.
26. **Ruff RL, Weissmann J.** Endocrine myopathies. *Neurol Clin*, **1988**; 6:575-592.
27. **Iglesias P, Devora O, Garcia J, Tajada P, Garcia-Arevalo C, Diez JJ.** Severe hyperthyroidism: aetiology, clinical features and treatment outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **2009**; 72:551-557.
28. **Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT.** Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr Pract*, **2009**; 15:254-262.
29. **Cachefo A, Boucher P, Vidon C, Dusserre E, Diraison F, Beylot M.** Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*, **2001**; 86:5353-5357.

30. **Ribeiro MO.** Effects of thyroid hormone analogs on lipid metabolism and thermogenesis. *Thyroid*, **2008**; 18:197-203.
31. **Glinoe D.** Pregnancy and iodine. *Thyroid*. **2001**; 11(5):471-81.
32. **Yen PM.** Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. **2001**; 81(3):1097-142.
33. **Zhang J, Lazar MA.** The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol*. **2000**; 62:439-66.
34. **Wrutniak-Cabello C, Casas F, Cabello GJ.** Thyroid hormone action in mitochondria, *J Mol Endocrinol*. **2001**; 26(1):67-77.
35. *Ankara Medical Journal*, **2012**; 12(3):136-139.
36. **Fauci SA, Braunwald E, Kasper LD, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL et al. (Eds.)** *Disorders of the Thyroid Gland*, Harrison's Principles of Internal Medicine. 17 th ed. New York: Mc Graw Hill Medical, **2008**:2233.
37. **Hatemi HH.** *Hipertiroidizm Tirotoksikoz*. Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H (editörler). Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, **2012**:1349.
38. **Adalar N.** *Tiroid hastalıkları*. Yasavul Ü (editör). Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; **2003**:427.
39. **Paunkovic N, Paunkovic J.** The Diagnostic Criteria Of Graves Disease And Especially The Thyrotropin Receptor Antibody, Our Own Experience. *Hell J. Nucl Med*. **2007**; 10(2):89-94.
40. *Tiroid Oftalmopati*, *Turk J Ophthalmol*, **2017**; 47:94-105.
41. <http://www.tiroidcerrahisi.net/sayfa.asp?kod=alt139>
42. **Bloomquist L, Cho S.** Patient with Plaques on Lower Extremities and Systemic Symptoms. *Am Fam Physician*. **2011**; 84(10):1157-1159.
43. **Davies TF, Larsen PR.** Thyrotoxicosis. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (Eds.) *Williams Textbook of Endocrinology*. 11 th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; **2008**:349-52.
44. www.nejm.org

45. **Koloğlu S, Erdoğan G, Tiroid Alagöl MF.** *Tirotoksikoz.* Erdoğan G(editör). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel; **2005**;159, 230-8.
46. **Hatemi HH.** *Hipertiroidizm tirotoksikoz. Cerrahpaşa İç Hastalıkları*, 1. Baskı, H. Yazıcı, V. Hamuryudan, A. Sonsuz, eds. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, **2007**;1068-1070.
47. **Kuta E, Atmaca H.** Tirotoksikoz. *J. Exp. Clin. Med.*, **2012**; 29:309-314.
48. **Uğur B.** Endokrinolojide tiroid bezi. Endokrinolojide Temel ve Klinik bilgiler, 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, **2011**;39-99.
49. **Mandel SJ, Lersen PR, Davies TF.** Thyrotoxicosis. In Williams Textbook of Endocrinology, 12th. Ed. S. Melmed, K.S., Polonsky, P.R., Larsen, H.N., Kronenberg, eds. Saunders Elsevier, Philadelphia, **2011**;362-404.
50. **Pearce EN, Hennessey JV, McDermott MT.** New American thyroid association and American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for thyrotoxicosis and other forms of hyperthyroidism: Significant Progress For The Clinician and A Guide To Future Research. *Thyroid*. **2011**; 21:573-576.
51. **Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I.** Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **2009**; 23:597-606.
52. **Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L.** The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologist guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: A European perspective. *Thyroid*, **2011**; 21:585-591.
53. **Abraham P, Achayra S.** Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. *Ther Clin Risk Manag*, **2010**; 6:29-40.
54. **Burch HB, Burman KD, Cooper DS.** A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, **2012**; 97:4549-4558.
55. **Hegedüs L.** Treatment of Grave's hyperthyroidism: Evidence-based and emerging modalities. *Endocrin. Metab. Clin.* **2009**; 38:355-371.
56. **Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al.** Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American thyroid association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. **2011**; 21:593-646.
57. **Toderian AB, Lawson ML.** Use of antihistamines after serious allergic reaction to methimazole in pediatric Graves' disease. *Pediatrics*, **2014**; 133:1401-1404.
58. www.uptodate.com

59. **Sun MT, Tsai CH, Shih KC.** Antithyroid drug-induced agranulocytosis. *J Chin Med Assoc*, **2009**; 72:438-441.
60. **Wall JR, Fang SL, Kuroki T, Ingbar SH, Braverman LE.** In vitro immunoreactivity to propylthiouracil, methimazole, and carbimazole in patients with Graves' disease: a possible cause of antithyroid drug-induced agranulocytosis. *J Clin Endocrinol Metab*, **1984**; 58:868-872.
61. **Andre's E, Maloisel F, Kurtz JE, et al.** Modern management of non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: a monocentric cohort study of 90 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med*, **2002**; 13:324-328.
62. **Andersen SL, Olsen J, Laurberg P.** Antithyroid Drug Side Effects in the Population and in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, **2016**; 101:1606.
63. **Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, et al.** Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med*, **1983**; 98:26.
64. **Takata K, Kubota S, Fukata S, et al.** Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily. *Thyroid*, **2009**; 19:559.
65. **Tamai H, Takaichi Y, Morita T, et al.** Methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **1989**; 30:525.
66. **Pearce SH.** Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **2004**; 61:589.
67. **Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al.** Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, **2012**; 97:49.
68. **Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N.** Antithyroid drug-induced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring. *Arch Intern Med*, **1990**; 150:621.
69. **Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J.** Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*, **2013**; 98:4776.
70. **Andrès E, Zimmer J, Mecili M, et al.** Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. *Expert Rev Hematol*, **2011**; 4:143.
71. **Vilchez FJ, Torres I, Garcia-Valero A, Lopez-Tinoco C, de Los Santos A, Aguilar-Diosdado M.** Concomitant agranulocytosis and hepatotoxicity after treatment with carbimazole. *Ann Pharmacother*, **2006**; 40:2059-2063.
72. **Woeber KA.** Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract*, **2002**; 8:222-224.

73. **Ruiz JK, Rossi GV, Vallejos HA, Brenet RW, Lopez IB, Escribano AA.** Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil. *Ann Pharmacother*, **2003**; 37:224-228.
74. **Rivkees SA, Szarfman A.** Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab*, **2010**; 95:3260-3267.
75. **Gurlek A, Cobaukara V, Bayraktar M.** Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. *J Clin Gastroenterol*, **1997**; 24(3):180-3.
76. **Arab DM, Malatjalian DA, Rittmaster RS.** Severe cholestatic jaundice in uncomplicated hyperthyroidism treated with methimazole. *J Clin Endocrinol Metab*, **1995**; 80(4):1083-5.
77. **Williams KV, Nayak S, Becker D, et al.** Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab*, **1997**; 82:1727.
78. **Liaw YF, Huang MJ, Fan KD, et al.** Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. A cohort study. *Ann Intern Med*, **1993**; 118:424.
79. **Parker WA.** Propylthiouracil-induced hepatotoxicity. *Clin Pharm*, **1982**; 1(5):471-4.
80. **Ozenirler S, Tuncer C, Boztepe U, et al.** Propylthiouracil-induced hepatic damage. *Ann Pharmacother*, **1996**; 30(9):960-3.
81. **Mikhail NE.** Methimazole-induced cholestatic jaundice. *South Med J*, **2004**; 97(2):178-82.
82. **Aydin B, Aksu O, Koroglu B.** Methimazole Induced Cholestatic Hepatitis: Case Report. *J Clin Anal Med*, **2014**; 5(3):321-3.
83. **Zhang M, Zhou H, He R, Di F, Yang L, Yang T.** Steroids for the treatment of methimazole-induced severe cholestatic jaundice in a 74-year-old woman with type 2 diabetes. *Endocrine*, **2010**; 37(2):241-3.
84. **Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P.** Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl*, **2004**; 10(8):1018-23.
85. **Yang J, Li LF, Xu Q, et al.** Analysis of 90 cases of antithyroid drug-induced severe hepatotoxicity over 13 years in China. *Thyroid*, **2015**; 25:278.
86. **Wang MT, Lee WJ, Huang TY, et al.** Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*, **2014**; 78:619.

87. **Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, 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**; 19:673.
88. **Kawachi Y, Nukaga H, Hoshino M, Iwata M, Otsuka F.** ANCA associated vasculitis and lupus like syndrome caused by methimazole. *Clin Exp Dermatol*, **1995**; 20:345-7.
89. **Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ, Mc Elduff A.** Clinical case seminar: Anti-thyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. A case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* **1999**; 84:13-6.
90. **Kitahara T, Hiromura K, Maezawa A, Ono K, Narahara N, Yano S.** Case of propylthiouracil- induced vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA); review of the literature. *Clin Nephrology*, **1997**; 47:336-40.
91. **Harper L, Chin L, Daykin J, et al.** Propylthiouracil and carbimazole associated-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol*, **2004**; 60:671-5.
92. **Balavoine AS, Glinoeur D, Dubucquoi S, Wémeau JL.** Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Positive Small-Vessel Vasculitis Associated with Antithyroid Drug Therapy: How Significant Is the Clinical Problem? *Thyroid*, **2015**; 25:1273.
93. **Andrade GC, Maia FCP, Mourão GF, et al.** Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients treated with methimazole: a prospective Brazilian study. *Braz J Otorhinolaryngol*, **2019**; 85:636.
94. **Yang J, Yao LP, Dong MJ, et al.** Clinical Characteristics and Outcomes of Propylthiouracil-Induced Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in Patients with Graves' Disease: A Median 38-Month Retrospective Cohort Study from a Single Institution in China. *Thyroid*, **2017**; 27:1469.
95. **Bulus D, Yagli E, Buyukkaragöz B.** Vasculitis Caused by Methimazole in an Adolescent Patient with Hashitoxicosis. *Turkish J Pediatr Dis*, **2018**; 1:57-59.
96. **Sieb JP, Gillesen T.** Iatrogenic and toxic myopathies. *Muscle Nerve*. **2003**; 27:142.
97. **Suzuki S, et al.** Elevation of serum creatine kinase during treatment with anti-thyroid drugs in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease. A novel side effect of anti-thyroid drugs. *Arch Intern Med*. **1997**; 157:693-6.
98. **Ito T, et al.** A case of elevation of serum creatine kinase with anti-thyroid medications for Graves' disease. *J Endocrinol Metab*. **2012**; 2:244-7.
99. **Mizuno H, et al.** Elevation of serum creatine kinase in response to medical treatment of Graves' disease in children. *Acta Paediatr*, **2006**; 243-5.

100. **Kim H, et al.** Elevation of serum creatinine kinase during methimazole treatment of Graves' disease in a 13-year-old girl and a literature review of similar cases. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, **2015**; 20:106-9.
101. **Yang M, Qu H, Deng HC.** Acute pancreatitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. *Thyroid*, **2012**; 22(1):94-6.
102. **Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N, Motomura S, Abe M, Hara Y, et al.** Insulin autoimmunity in a case with spontaneous hypoglycemia. *J Jpn Diabetes Soc*, **1970**; 13:312-20.
103. **Hirata Y, Tominaga M, Ito JI, Noguchi A.** Spontaneous hypoglycemia with insulin autoimmunity in Graves' disease. *Ann Intern Med*, **1974**; 81:214-8.
104. **Ichihara K, Shima K, Saito Y, Nonaka K, Tarui S.** Mechanism of hypoglycemia observed in a patient with insulin autoimmune syndrome. *Diabetes*, **1977**; 26:500-6.
105. **Eisenbarth GS.** Immunoendocrinology: scientific and clinical aspects. Totowa: Springer Science+Business Media; Chapter 21. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease), **2011**:343-67.
106. **Uchigata Y, Hirata Y, Omori Y, Iwamoto Y, Tokunaga K.** Worldwide differences in the incidence of insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) with respect to the evolution of HLA-DR4 alleles. *Hum Immunol*, **2000**; 61:154-7.
107. **Metso S, Jaatinen P, Huhtala H.** Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol*. **2004**; 51:641-648.
108. **Reid JR, Wheeler SF.** Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. **2005**; 72:623-630.
109. **Weetman AP.** Controversy in thyroid disease. *J R Coll Physicians Lond*. **2000**; 34(4):374-380.
110. **Tuttle RM, Becker DV, Hurley JR.** Radioiodine treatment of thyroid disease. Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Wackers FJ, Gottssalk A, eds. *Diagnostic Nuclear Medicine*, 4th edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, PA, USA, **2003**:653-670.
111. **Erem C, Kandemir N, Hacıhasanoglu A, Ersoz HO, Ukinc K, Kocak M.** Radioiodine treatment of hyperthyroidism: prognostic factors affecting outcome. *Endocrine*, **2004**; 25:55-60.
112. **Bonnema SJ, Bartalena L, Toft AD, Hegedüs L.** Controversies in radioiodine therapy: relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goitres. *Eur J Endocrinol*, **2002**; 147:1-11.

113. **Törning O, Tallsted L, Wallin G.** Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine--a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, **1996**; 81:2986-2993.
114. **Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al.** Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. **2017**; 27(3):315-389.
115. **Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017.** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Türkiye Klinikleri Yayın Seri No:157. **2017**.
116. **Casey BM, Leveno KJ.** Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. **2006**; 108(5):1283-1292.
117. **He CT, Hsieh AT, Pei D, et al.** Comparison of single daily dose of methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **2004**; 60:676.
118. **Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, et al.** Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, **1998**; 83:685.
119. **Santos RB, Romaldini JH, Ward LS.** Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid*, **2004**; 14:525.
120. **Cooper DS, Kaplan MM, Ridgway EC.** Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. *Ann Intern Med*. **1979**; 90(2):164-8.
121. **Azizi F, Malboosbaf R.** Safety of long-term antithyroid drug treatment? A systematic review. *Journal of Endocrinological Investigation*, **2019**; 42:1273-1283.
122. **Mazza E, et al.** Long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study. *J Endocrinol Invest*, **2008**; 31:866-872.
123. **Azizi F, et al.** Long-term continuous methimazole or radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Arch Iran Med*, **2012**; 15:477-484.
124. **Chen DY, et al.** Comparison of the long-term efficacy of low dose 131I versus antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism. *Nucl Med Commun*, **2009**; 30:160-168.
125. **Mashio Y, et al.** Treatment of hyperthyroidism with a small single daily dose of methimazole: a prospective long-term followup study. *Endocr J*, **1997**; 44:553-558.