



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BASEDOW-GRAVES HASTALIĞININ KLİNİK SEYRİ VE TEDAVİ
SONUÇLARI

Dr. Gözde Nezahat GENÇ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**BASEDOW-GRAVES HASTALIĞININ KLİNİK SEYRİ VE TEDAVİ
SONUÇLARI**

Dr. Gözde Nezahat GENÇ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdülbaki KUMBASAR, Prof. Dr. Mehmet HURŞİTOĞLU, Prof. Dr. Aliye SOYLU, Prof. Dr. Süheyla APAYDIN, , Prof. Dr. Mürvet YILMAZ, Prof. Dr. Cemal BES, Doç. Dr. Serkan İPEK, Doç. Dr. İtir DEMİRİZ, Doç. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN, Doç. Dr. Selda ÇELİK, Doç. Dr. Meral MERT'e

Tez çalışma sürecimde desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen, süreci her anlamda kolaylaştıran tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Sema ÇİFTÇİ'ye,

Uzmanlık eğitimimde klinik tecrübelerinden faydalandığım Uzm. Dr. İsmet BAHTİYAR, Uzm. Dr. Ezgi ŞAHİN, Uzm. Dr. Deniz YILMAZ, Uzm. Dr. Faruk KARANDERE, Uzm. Dr. Ozan Cemal İÇAÇAN, Uzm. Dr. Osman Serdal ÇAKMAK, Uzm. Dr. Hamide PİŞKİNPAŞA ve tüm uzmanlarıma,

Başladığımız günden itibaren bana her zaman iyi ki onlar eş kıdemlerim dedirten, dört senemi sayelerinde eğlenceli, verimli, sevgi dolu geçirdiğim canım eş kıdemlerim Dr. Esra KAYA, Dr. Kübra SAYIM, Dr. Melis ÖZYAZANLAR KASAPOĞLU, Dr. Ahmet Doğukan KANSU'ya,

Tez sürecimde yardımlarını eksik etmeyen ve ilk günümünden beri bana yol gösteren saygıdeğer Uzm. Dr. Emre AKAR, beraber çalışmaktan zevk aldığım Dr. Sercan KAMALI'ya ve beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, varlıklarından ne kadar mutlu olduğumu kelimelerle ifade edemeyeceğim canım ailem Turan GENÇ, Sibel GENÇ ve Gizem GENÇ'e,

Bütün kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Gözde Nezahat GENÇ

İstanbul/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. GRAVES HASTALIĞI	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Patogenez	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etyoloji.....	4
2.1.4.1. Genetik yatkınlık.....	4
2.1.4.2. Enfeksiyon.	4
2.1.4.3. Cinsiyet.	4
2.1.4.4. Mikrobiyota.....	4
2.1.4.5. Sigara	4
2.1.4.6. Gebelik.....	4
2.1.4.7. İlaçlar.	5
2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular	5
2.1.5.2. Deri Bulguları.	6
2.1.5.3. Kardiyovasküler Sistem Bulguları	6
2.1.5.4. Gastrointestinal Sistem Bulguları.	6
2.1.5.5. Endokrin Sistem Bulguları ve Metabolik Etkiler.....	6
2.1.5.6. Hematopoetik Sistem Bulguları.	7
2.1.5.7. Sinir Sistemi Bulguları.....	7
2.1.5.8. Genitoüriner Sistem Bulguları.	7
2.1.5.9. İskelet Sistemi Bulguları.....	7
2.1.5.10. Timik Hiperplazi.....	7
2.1.6. Graves Oftalmopatisi	8
2.1.7. Laboratuar Testleri, Görüntüleme Yöntemleri ve Tanı.....	9

2.1.8. Tedavi	10
2.1.8.1. Semptom Kontrolü.....	10
2.1.8.2. Tionamidler.....	10
2.1.8.3. Radyoaktif İyot (RAİ) Tedavisi.....	12
2.1.7.4. Cerrahi Tedavi.....	13
2.1.8.5. Hipertiroidide Diğer Tedaviler.....	14
2.1.9. Graves Hastalığında Nüks ve Remisyon ile İlişkili Faktörler.....	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. İstatistik.....	18
4.BULGULAR.....	18
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	32
6.KAYNAKLAR.....	37

KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AF: Atrial Fibrilasyon

ANCA: Antinötrofil Sitoplazmik Antikor

anti-TPO: Anti-tiroperoksidaz Antikoru

anti-TG: Anti-tiroglobulin Antikoru

ATA: Amerikan Tiroid Birliği

ATİ: Antitiroid İlaç

c-AMP: Siklik Adenozin Monofosfat

GAG: Glikozaminoglikan

GH: Graves Hastalığı

GO: Graves Oftalmopatisi

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

KAS: Klinik Aktivite Skoru

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri

LT4: Levotiroksin

MMZ: Metimazol

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

PP: Periyodik Paralizi

PTU: Propiltiourasil

RAİ: Radyoaktif İyot

SSKİ: Doymuş Potasyum İyodür Çözeltisi

sT3: Serbest Triiodotironin

sT4: Serbest Tetraiodotironin

TİİAB: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

TRAB: Bazal TSH Reseptör Antikor

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

TSHR: Tiroid Uyarıcı Hormon Reseptörü

TSI: Tiroid Stimülan Antikorları

USG: Ultrasonografi

vWF: von Willebrand Faktör

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hastaların Tanımlayıcı Ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Tablo 2: Başvurudaki Ölçümler

Tablo 3: Tiroid Bezi Ultrason Bulguları

Tablo 4: Graves Oftalmopatisi ile İlişkili Veriler

Tablo 5: MMZ Tedavisine İlişkin Veriler

Tablo 6: Görülen Yan Etkilerin Dağılımı

Tablo 7: ATİ Tedavisi Kesildiği Dönemdeki Ölçümler

Tablo 8: Remisyona Giren ve Girmeyen Hasta Grubunda Bazal ve İlaç Kesildiği Dönem Ölçülen TRAB Değerlerinin Karşılaştırması

Tablo 9: Lojistik Regresyon Analizinde Değerlendirilen Parametreler

Tablo 10: Remisyona Giren ve Girmeyen Hasta Grubunda GO Görülme Oranının Karşılaştırması

Tablo 11: Remisyona Giren ve Girmeyen Hasta Grubundaki Özelliklerin ve Laboratuar Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Tablo 12: Cerrahi Tedavi Uygulanan Hastaların Patoloji Sonuçları ve Hipoparatiroidi Sıklığı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Eşlik Eden Otoimmün Hastalıkların Dağılımı

Şekil 2: Klinik Aktivite Skor Dağılımı

Şekil 3: Hastaların Remisyona Girme Açısından Dağılımı

Şekil 4: RAİ Tedavisi Uygulanan Hastalarda Remisyonda Olma Durumu



ÖZET

Giriş ve Amaç: Graves hastalığı, tiroid bezinin aşırı miktarda tiroid hormonu üretmesine neden olan organa özgü, ancak sistemik bulguları da olan remisyon ve nükslerle seyreden otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışmada Graves Hastalarının başvuru anındaki klinik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikleriyle birlikte remisyon oranlarını ve remisyonu etkileyen faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, hastanemiz Endokrinoloji polikliniğine başvuran Graves Hastalığı tanısı konulan 287 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmadır. Hastalar hastane kayıtları üzerinden değerlendirilerek demografik verileri, klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları, görüntüleme bulguları, remisyon olma durumları, remisyon olmayan hastalarda tercih edilen tedavi yöntemleri ve tedavi sonuçları kaydedildi. Remisyon olan ve olmayan hasta gruplarında bu faktörler karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastalarımızın (210 kadın, 77 erkek) yaş ortalaması 39 ± 11 'di. Tüm hastalarımızın %2'sinde eşlik eden en az bir otoimmün hastalık vardı. Laboratuvarında tanı anında serbest triiodotironin ve serbest tetraiodotironin 2 kat artmıştı, %53 hastada ultrasonografide tiroid bezi boyutu normaldi, %39'unda nodül saptandı, %34 hastada Graves oftalmopatisi eşlik etmekteydi. Tedaviye 245 hastada metimazol ile, 41 hastada propiltiourasil ile başlandı. Hastaların toplam ilaç kullanma süreleri ise ortalama 20 aydı. Remisyon değerlendirebildiğimiz hasta grubunun %47'sinde remisyon sağlanmıştı. Remisyon sağlanan hasta grubunda tedavi başında ve sonunda ölçülen tiroid stimüle edici hormon reseptör antikoru istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ve Graves oftalmopatisi daha az görülmüştü.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları Graves hastalarında antiroid ilaçlar ile iyi sonuçlar elde edildiğini göstermektedir. Hastanın tedavi başında ve sonunda ölçülen tiroid stimüle edici hormon reseptör antikoru düzeyi remisyonla ilişkili en önemli faktördür.

Anahtar Kelimeler: Basedow Graves hastalığı, Tiroid reseptör antikoru, Hipertiroidi

ABSTRACT

Aim: Graves' disease is an organ-specific autoimmune disease that causes the thyroid gland to produce excessive amounts of thyroid hormone, but with remissions and relapses with systemic findings. In this study, we aimed to evaluate the clinical, laboratory and ultrasonographic characteristics of Graves' patients at the time of admission, as well as the remission rates and the factors affecting remission.

Materials and Methods: Our study is a retrospective study that included 287 patients diagnosed with Graves' Disease who applied to the Endocrinology outpatient clinic of our hospital. The patients were evaluated through hospital records, and their demographic data, clinical features, laboratory results, imaging findings, status of being in remission, treatment methods preferred in patients not in remission, and treatment results were recorded. These factors were compared in patient groups with and without remission.

Results: The mean age of our patients (210 females, 77 males) was 39 ± 11 years. 2% of all our patients had at least one accompanying autoimmune disease. At the time of diagnosis in the laboratory, free triiodothyronine and free tetraiodothyronine were increased by 2 times, thyroid gland size was normal in 53% of patients, nodules were detected in 39%, Graves' ophthalmopathy was accompanied in 34% of patients. Treatment was started with methimazole in 245 patients and propylthiouracil in 41 patients. The mean duration of drug use by the patients was 20 months. Remission was achieved in 47% of the patient group that we could evaluate. Thyroid stimulating hormone receptor antibody measured at the beginning and end of the treatment was statistically significantly lower in the remission group, and Graves' ophthalmopathy was less common.

Conclusion: The results of our study show that good results are obtained with antithyroid drugs in Graves' patients. The patient's thyroid stimulating hormone receptor antibody level measured at the beginning and end of treatment is the most important factor associated with remission.

Keywords: Basedow Graves' disease, Thyroid receptor antibody, Hyperthyroidism



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Graves hastalığı (GH) ilk olarak Robert James Graves tarafından 1835'te guatr, çarpıntı ve egzoftalmusla karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır (1). Tiroid folliküler hücrelerindeki tirotropin reseptörüne (tiroid uyarıcı hormon reseptörü –TSHR) karşı oluşan antikörlerin sorumlu olduğu bilinmektedir (2). Tiroid stimülan antikörlerin (TSI) bu reseptöre bağlanmasıyla başlayan uyarı, aşırı hormon yapımı ile sonuçlanır (3). GH, günümüzde hipertiroidizmin en sık nedenidir (4).

Graves Hastalığı'nda görülen belirti ve bulgular tiroid bezinin büyümesi ile ilgili bulgular, tirotoksikoz tablosu ve bunlar dışında kalan belirti ve bulgular (infiltratif oftalmopati, pretibial miksödem, tiroid akropakisi) olmak üzere üç grupta incelenebilir (5).

Graves Hastalığı otoimmün bir hastalık olduğundan nüks ve remisyonlarla seyreder. Önceden hastalığın seyri için tahmin yapmak güçtür (6). Antiroid tedavi kesildikten sonra nüks etme ihtimali vardır (7). Ancak hastalığın nüks ve remisyonu ile ilişkili olabilecek faktörler çeşitli çalışmalarda farklı olarak verilmiştir.

Çalışmamızda hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri, hastalık başlangıcında ve takibindeki laboratuvar parametreleri, görüntüleme tetkikleri ve tercih edilen tedavi yöntemleri retrospektif olarak incelenmiştir. Olgulara uygun doz ve sürede antitiroid tedavi (ATİ) verildikten sonra remisyon durumu değerlendirilmiştir. Remisyona giren ve girmeyen hasta gruplarında bakılan parametreler karşılaştırılarak remisyon ile ilişkili olan faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. GRAVES HASTALIĞI

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Graves hastalığı; diffüz guatr, tirotoksikoz, infiltratif oftalmopati ve nadiren infiltratif dermopati ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (8). Tarihte ilk defa diffüz guatr ile oftalmopati arasındaki ilişki 12.yüzyılda Seyyid İsmail Al-Jurjani tarafından bahsedilmiş, sonrasında 1786'da Caleb Hillier Parry ve 1835'te Robert James Graves tarafından ilk vakalar kayıt altına alınmıştır. 1840 yılında Carl von Basedow bu üçlü bulgunun tanımını yapmış ve hastalık bu hekimlere ithafen Basedow-Graves Hastalığı ismini almıştır.

2.1.2. Patogenez

Graves Hastalığı'nda major otoantijen tiroid epitel hücreleri üzerinde eksprese olan TSHR'dir. TSHR, 7 transmembran parçacıklı, sinyal iletiminde siklik adenosin monofosfat (c-AMP) ve fosfotidilinositol yolunu kullanan G proteini bağlı bir membran glikoproteinidir (9,10). Tiroid stimulan hormon (TSH) bu reseptör üzerinden tiroid büyümesini, tiroid hormon üretimini ve sekresyonunu düzenler. TSHR dimerizasyon, intramolekuler bölünme gibi kompleks posttranslasyonel işlemlere uğrar. Bu işlemlerin her biri reseptör antijenitesini etkileyebilir. Ancak yine de TSHR'nin bağışıklık sistemine antijen olarak sunulmasına neden olan faktörler tam olarak anlaşılammış olsa da immüntoleransta azalma ile birlikte genetik yatkınlık zemininde gelişmiş olabileceği düşünülmektedir. Bu durumda TSHR self toleranstan sorumlu timik epitel hücrelerine değişken şekilde eksprese olabilmektedir (11,12,13).

Tetiklenen bu otoimmün süreçle birlikte tiroid bezi genellikle büyümüştür. Tiroid bezinin histolojisinde foliküler hiperplazi, intraselüler kolloid damlacıkları, hücrelerde testere-tarak benzeri görünüm, foliküler kolloidde azalma, multifokal yamasal lenfoid infiltrasyonları içeren değişiklikler görülür. İntratiroidal T lenfositleri baskın olmakla birlikte çok sayıda B lenfositleri bulunabilir (14,15,16).

Graves hastalarının tiroid dokusundaki lenfositlerin tiroid hormon reseptörünü uyaran TSH reseptör stimulan antikor (TRAB) dahil olmak üzere tiroid otoantikörleri sekrete ettiği bilinmektedir (17). TRAB; Graves hastalığına özgüdür ve hassas yöntemlerle hemen her Graves hastasında saptanabilir. Ancak hastalığın başında TRAB serum konsantrasyonları nispeten düşüktür (18,19). Antitiroid tedavi başladıktan sonra da düşme eğilimindedir. RAİ tedavisi sonrası TRAB yıllarca saptanabilir. Tiroidektomiden sonra ise ekstratiroidal dokulardaki TSHR antijenik hedef olabilmesine rağmen 18 ayda %70-80 hastada TRAB negatifleşir (20,21).

Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditinde tiroide lenfosit infiltrasyonu ile birlikte hücrel apoptoz alanlarının görülmesi, anti tiroidperoksidaz (anti-TPO), anti tiroglobulin (anti-TG) ve TRAB pozitifliği saptanması, benzer insan lökosit antijeni (HLA) genlerinin olması iki hastalıkta da bazı mekanizmaların benzer olduğunu düşündürmektedir. Bu durum ayrıca Graves hastalığı seyrinde oluşabilen kronik otoimmün tiroidit ve hipotiroidi gelişimini, aynı aile üyelerinin birinde Graves hastalığı olurken bir diğerinde kronik otoimmün tiroidit gelişmesini de açıklamaktadır (22,23).

2.1.3. Epidemiyoloji

Graves Hastalığı her yaş ve cinsiyette görülebilir. Ancak en sık 20-40 yaş arası kadınlarda görülmektedir (24). Yıllık insidansı diyetdeki iyot miktarıyla ilişkilidir. İyot fazlalığı olan bölgelerde, iyot yetersiz bölgelere göre insidans daha yüksektir (25). GH, iyot yeterli bölgelerde hipertiroidizmin en sık nedenidir. Yıllık insidans 14-50/100.000'dir. Hastalığın yaşam boyu gelişme riski kadınlarda erkeklere göre 6 kat daha yüksektir. İlkbahar ve sonbahar aylarında görülme sıklığı artar (26,27).

2.1.4. Etyoloji

2.1.4.1. Genetik yatkınlık: Hastalığın ailelerde kümelenmesi, kadınlarda sık görülmesi, monozigotik ikizlerde konkordans göstermesi, otoimmün hastalıklarda sık görülen genlerin bulunması (CTLA-4, HLA-DRB1*08 ve DRB3*0202 gibi) hastalığın genetik yatkınlık zemininde geliştiğini düşündürmektedir (28,29).

2.1.4.2. Enfeksiyon: Otoimmün tiroidit deney hayvanlarında viral enfeksiyonlarla indüklenebilmektedir. Ancak yine de otoimmün tiroiditin direkt bir viral enfeksiyona bağlı olabileceği net olarak söylenememektedir (30).

2.1.4.3. Cinsiyet: Graves hastalığı kadınlarda daha sık görülür (31). Östrojen hormonunun immünolojik reaktiviteyi arttırdığına dair kanıtlar olsa da menopozdan sonra da yatkınlığın sürmesi X kromozomunun da yatkınlıkta rol aldığını düşündürmektedir (32,33).

2.1.4.4. Mikrobiyota: Bağırsak mikrobiyotası immün sistemin olgunlaşması ve tolerans indüksiyonu için gereklidir. Bakteriyel çeşitlilikler muhtemelen otoimmün hastalıklara katkıda bulunmaktadır. Farelerde yapılan çalışmalarda yaşamın erken evrelerindeki mikrobiyal maruziyetin seks hormonu seviyelerini etkileyerek otoimmüniteye yatkınlık oluşturabileceğini düşündürmektedir (34). Graves Hastalığı'nda da mikrobiyota ile ilgili çalışmalar yapılmakta olup kesin sonuçlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (35,36).

2.1.4.5. Sigara: Sigara kullanımı Graves hastalığı ve Graves oftalmopatisi (GO) için bir risk faktörüdür. Graves hastalığı gelişme riskini normal topluma göre iki kat artırdığı gözlenmiştir (37,38). Ancak irritasyonun belirgin etkisi dışında mekanizma halen tam olarak bilinmemektedir (39).

2.1.4.6. Gebelik: Hipertiroidizm fertilizasyonda azalma ve abortuslarda artış yaptığından hipertiroidi aktifken GH nadirdir. Gebelikte immüsupresyon olduğundan hastalık gebelikte düzelmeye eğilimindedir (40,41). Postpartum dönemde immüsupresyondan çıkılmasıyla immün reaktivasyon gelişir ve Graves hastalığı sık görülür (42).

2.1.4.7. İlaçlar: Amiodaron ve kontrast maddeler gibi iyot içeren ilaçlar Graves hastalığını ve nüks riskini arttırmaktadır (43). İnterferon-alfa, T lenfosit antijeni CD52'ye karşı monoklonal antikor olan alemtuzumab ve immün kontrol nokta inhibitörleri (CTLA-4 ve PD-1/PD-L1 inhibitörleri vb.) Graves hastalığı ile ilişkili olabilecek diğer ilaçlardır (44,45).

2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Graves hastalığında görülen belirtiler en sık hipertiroidizm şeklindedir. Hastaların çoğunda bu belirtiler ortaktır. Ancak Graves hastalığında diğer hipertiroidi nedenlerinde olmayan oftalmopati, infiltratif dermopati gibi bazı belirti ve bulgular da mevcuttur. Klinik semptomlar tirotoksikozun şiddeti, hastalığın süresi, tiroid hormon düzeyi, bireysel duyarlılık ve hasta yaşına göre değişkenlik gösterebilir (46,47).

2.1.5.1. Tiroid Bezi Bulguları: Vaskülarite artışına bağlı olarak tiroid bezi üzerinde palpasyonla thrill hissedilebilir, üfürüm duyulabilir. Tiroid bezi genellikle hafif ve orta derecede diffüz olarak büyümüştür. Nadiren boyutları normal de kalabilir. Uzun süreli Graves hastalığında nodülerite gelişebilir, bu durum toksik nodüler guatr ile tanıda karışıklığa neden olabilir (5,48). Tiroid nodüllerinin varlığında artmış tiroid kanseri riski vardır ve papiller tiroid kanserinin agresif varyantları olan alt tiplerinin görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (49). Tiroid bezinde nodül saptandığında benign/malign ayrımı yapılabilmesi için en uygun, ucuz ve güvenilir tanı yöntemi tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisidir (TİİAB). Tiroid nodülünün sitolojisi Bethesda Sınıflaması'na göre kategorize edilmektedir. Böylece tiroid nodülü saptandığında ortak bir dil kullanılmasıyla beraber takip ve tedavi yöntemlerinin standardize edilmesi de sağlanmış olur (50).

2.1.5.2. Deri Bulguları: Hipertiroidiye bağlı olarak cilt sıcak, nemli ve incedir. Tırnaklarda yumuşama ve onikoliz, sağlarda incelme ve kolay dökölme görölabilir. GH'nda aşırı terleme ve sıcak intoleransı vardır. Kortizol metabolizmasındaki artışla birlikte adrenokortikotropik hormon (ACTH) fazlalığı hiperpigmentasyona, otoimmün zemin ise ürtiker ve vitiligoya neden olabilir (25,27). GH'na spesifik olan infiltratif dermopati ise sıklıkla tibianın anterior ve lateralinde yerleşik inflame olmayan, pempe veya mor renkli ve portakal kabuğu görünümüne sahip endüre bir plaktır (51).

2.1.5.3. Kardiyovasküler Sistem Bulguları: Graves hastalığında kardiyak debi artar. Bu artışla birlikte sıçrayıcı nabız, nabız basıncında artma görülür, sistolik ejeksiyon üfürümü ve üçüncü kalp sesi duyulabilir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun egzersiz sırasında uygun şekilde yükselmemesi hipertiroidizme bağlı kardiyomyopatiyi düşündürür (47,52). Palpitasyonla birlikte sıklıkla sinüs taşikardisi bazen de atriyal fibrilasyon (AF) görölabilir. Trombüs oluşumu için bir risk faktörü olan sol atriyal genişleme, atriyal fibrilasyonlu hipertiroidili hastaların yaklaşık %90'ında mevcuttur. AF varlığında antikoagulasyon düşünölmelidir çünkü yapılan birçok çalışmada hipertiroidi ve AF'si olan hastaların %10-40 oranda arteryel emboli geliştiği gösterilmiştir (53,54).

2.1.5.4. Gastrointestinal Sistem Bulguları: Diyare ve nadiren hafif steatore, kilo kaybı bazen de iştah artışına da bağlı kilo artışı görölabilir. Çölyak hastalığı sıklığı Graves hastalığında artmıştır. Guatra bağlı disfaji, kusma, karaciğer fonksiyon testinde bozulma nadiren kolestaz görölabilir (46,55).

2.1.5.5. Endokrin Sistem Bulguları ve Metabolik Etkiler: Hipertiroidide total kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesi düşüktür. Bozulmuş glikoz toleransı ile birlikte hiperglisemi görölabilir (56). Kortizol bağlayıcı globulin seviyeleri azaldığından kortikotropin uyarı testine kortizol cevabında hatalı sonuçlar görölabilir (57).

2.1.5.6. Hematopoetik Sistem Bulguları: Eritrosit kitlesi artar ancak plazma hacmi daha çok arttığından normokrom normositer anemi görülebilir, ferritin konsantrasyonu yüksek olabilir (58). İdiopatik immün trombositopeni, pernisiyöz anemi gibi otoimmün hematolojik hastalıklar ile beraber görülebilir. Yapılan çalışmalarda hipertiroidinin faktör VIII, IX, fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeylerinde artış yaparak tromboza eğilim oluşturduğunu gösterilmiştir (59).

2.1.5.7. Sinir Sistemi Bulguları: Depresyon, ajitasyon ve psikoz gibi davranışsal bozukluklar, kişilik değişiklikleri, konsantrasyon ve dikkat eksikliği, zayıf oryantasyon, konfüzyon, yakın hatırlama bozukları görülebilir. Uykusuzluk siktir. Tendon refleksleri canlıdır. Tremor yaygın bir semptom olup düşük amplitüdü, yüksek frekanslı ve daha çok üst ekstremitelerde görülür. Tedavi almamış hastaların yaklaşık %80'inde myalji, kas güçsüzlüğü, miyopati, bulber ve solunum kaslarını da içerebilen kuadrupleji ile akut tirotoksik miyopati görülebilir. Edinsel bir hipokalemi formu olan tirotoksik periyodik paralizi (PP) generalize kas güçsüzlüğü atakları ile karakterizedir (60,61).

2.1.5.8. Genitoüriner Sistem Bulguları: Poliüri, noktüri, pollaküri görülebilir. Kadında oligomenore ve anovuluar infertilite; erkekte jinekomasti, azalmış libido ve erektil disfonksiyon görülebilir (62,63).

2.1.5.9. İskelet Sistemi Bulguları: Kemik rezorpsiyonunda artış ve serum kalsiyum düzeyinde yükselme ile birlikte parathormon ve kalsidiolün kalsitriole dönüşümü azalır. Osteoporoz ve kırık riskinde artış görülür (64). Clubbing, metakarp ve falanklarda yeni periostal kemik oluşumu ile karakterize tiroid akropakisi görülebilir. Tiroid akropakisi sıklıkla sigara kullananlarda clubbing, oftalmopati ve dermopati ile birlikte bulunur (65,66).

2.1.5.10. Timik Hiperplazi: Graves hastalığı dışındaki hipertiroidilerde görülmeyen timüs büyümesi olasılıkla otoimmünite, hipertiroidiye bağlı artmış anjiogenez ve tiroid uyarıcı immunglobulinlerle uyarılan timüs hücrelerinde proliferasyona bağlanmaktadır. Graves hastalığının tedavisi ile çoğunlukla regresyon görülür (67,68).

2.1.6. Graves Oftalmopatisi

Graves oftalmopatisi; retro-okuler dokuların otoimmün bir hastalığıdır. Patogeneizde otoantikorlar ve T lenfositleri retrooküler fibroblast ve adipositlerdeki uyararak inflamasyonu başlatır. Ekstraoküler kaslarda ve retrooküler bağ dokusunda hidrofilik glikozaminoglikanların (GAG) birikmesiyle hastalığa özgü bulgular ortaya çıkar (69,70). Graves hastalarının yaklaşık %20-25'inde belirgin oftalmopati görülmektedir (71). Graves hastalarında genetik, kadın cinsiyet, sigara kullanımı, yüksek TRAB ve serum T3 düzeyi, RAİ gibi faktörler oftalmopati riskini arttırmaktadır (72). Hastalarda görülen semptom ve belirtiler; gözde yabancı cisim hissi, soğuk havaya, rüzgara veya parlak ışığa maruz kalma nedeniyle genellikle daha da kötüleşen aşırı gözyaşı salgılanması, göz veya retrooküler acı veya ağrı, bulanık görüş, diplopi, renkli görmede kayıp, ağır vakalarda görme kaybı şeklinde sıralanabilir. Proptozis (ekzoftalmus) ve periorbital ödem karakteristik bulgulardır. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için Klinik Aktivite Skoru (KAS) kullanılmaktadır. Bu skora ile son dört hafta içinde orbita arkasında ağrı, son dört hafta göz hareketlerinde ağrı, göz kapaklarında kızarıklık, konjonktivada kızarıklık, göz kapaklarında şişlik, kemozis (konjonktiva ödemi), karunkülde şişlik, proptoziste artış (≥ 2 mm), azalan göz hareketleri (≥ 5 derece), görme keskinliğinde azalma (Snellen göz çizelgesinde ≥ 1 çizgi) şeklinde on parametre değerlendirilir ve her birine 1 puan verilir, son 3 parametre hastalığın progresyonunu gösterdiğinden aktivite hesaplanmasında kullanılmaz. Klinik aktivite skoru üç veya daha fazla olan hastalar aktif hastalığa sahip olarak sınıflandırılır (27).

Graves oftalmopatisinde ilk hedef ötiroidinin sağlanmasıdır. Sigaranın bırakılması önemlidir. Hafif semptomları olan hastalar için lokal tedaviler yeterli olup, orta/şiddetli veya ilerleyici semptomları olan hastalar için glukokortikoid tedavi önerilmektedir (73,74).

2.1.7. Laboratuvar Testleri, Görüntüleme Yöntemleri ve Tanı

Graves hastalığında tanı klinik semptom, bulgular ve laboratuvar sonuçları ile konulmaktadır. Laboratuvarında TSH düzeyi baskılı, total ve serbest tiroid hormon düzeyleri artmıştır. Hastaların %2-5'inde sadece serbest triiodotironin (sT3) artmıştır (T3 tirotoksikozu). Bu durum iyot alımının sınırlı olduğu bölgelerde görülür. Bunun tersi bir durum da serbest tetraiodotironin (sT4) ve total T4 düzeylerinin artmış, T3 düzeylerinin normal olduğu T4 toksikozu ise, iyot fazlalığının neden olduğu hipertiroidizmde görülür. TPO antikorlarının ölçümü klinik şüphe varlığında ayırıcı tanı açısından yarar sağlar. Anti-TPO, GH' de %60- 90 oranında pozitifdir (50,51,75). Klinik belirtileri belirgin olmayan hipertiroidi hastalarında etyolojiyi belirlemek için TRAB de ölçümü kullanılabilir. Hassas yöntemlerle ölçülen TRAB pozitifliği Graves hastalığı tanısında %97-99 oranında sensitivite ve spesifiteye sahip olduğundan TRAB pozitifliğinde Graves hastalığını düşünmek mantıklıdır (76,77,78).

Laboratuvar olarak hipertiroidi tanısının doğrulanması sonrasında etyolojiye yönelik ayırıcı tanı testlerinin başında tiroid sintigrafisi ve RAİ tutulumu gelmelidir. İyot-131 uptake 10 miliküri (mC) oral olarak verilir. 2. saat ve 24. saatte tiroid loju aktivitesi bir gamma sayıcı ile sayılır. % kaçının tiroid glandında tutulduğu hesaplanır. Graves hastalığında sintigrafik görünümünde diffüz bir tutulma, homojenite ya da hafif heterojenite görülebilir. RAİ tutulumu ise GH'de artmıştır (50).

Tiroid ultrasonografide (USG) ise genelde tiroid boyutları artmış, eko dağılımı homojen ya da hafif-orta derecede ekojenite göstermektedir. Doppler USG'de tiroid kanlanması artmıştır. Klasik olan nodül olmaması, diffüz guatr varlığıdır. Ancak milimetrik boyutta nodüllerin varlığı da nadir değildir. Bununla beraber büyük nodül ya da nodüllerin olması Graves hastalığını ekarte ettirmemektedir (48).

2.1.8. Tedavi

Graves hastalığına bağlı hipertiroidizmin tedavisi hem semptomların kontrol altına alınmasına hem de tiroid hormonu üretiminin azaltılmasına yöneliktir. Graves hastalığı için antitiroid ilaçlar, RAİ ve tiroidektomi dahil olmak üzere üç tedavi seçeneği mevcuttur. Her tedavi seçeneğinin avantaj ve dezavantajları mevcut olup hastalara bunlar ayrıntılı şekilde açıklanmalıdır. En iyi tedavi konusunda bir fikir birliği olmadığından, Amerikan Tiroid Birliği (ATA) kılavuzu bir tedavi planına karar vermeden önce seçenekleri hastalarla tam olarak tartışmanın ve tercihlerini göz önünde bulundurmanın önemini vurgulamaktadır (27,79).

Günümüzde GH'de önerilen bir immünoterapi protokolü yoktur fakat gelecekte bir seçenek olabilir. Tirotropin reseptör peptitleri ile antijene özgü immünoterapinin kullanıldığı faz 1 aşamasında olan bir çalışmada hastaların %70'inde hipertiroidizm düzelmiştir (80).

2.1.8.1. Semptom Kontrolü: Herhangi bir kontrendikasyon yoksa hipertiroidi tanısı konduktan sonra semptom kontrolü amacıyla beta bloker başlanmalıdır. Beta bloker ilaçlar beta adrenerjik deşarjın neden olduğu çarpıntı, taşikardi, titreme, anksiyete ve sıcak intoleransı gibi semptomları iyileştirir (81,82).

2.1.8.2. Tionamidler: Tionamid bileşikleri 1943 senesinde bulunmuştur. ATİ olarak bilinen bu ilaçlar propiltiourasil (PTU), karbimazol ve onun aktif metaboliti metimazoldür (MMZ). Karbimazol in vivo metimazole dönüşerek etkisini gösterir ancak ülkemizde bulunmamaktadır. TPO enzimini inhibe ederek tiroid hormonu sentezini bloke ederler. PTU, metimazolün aksine periferik dokularda T4-T3 dönüşümünü de azaltır. PTU, bu ilave etkisi sayesinde, ağır tirotoksikoz bulgularının daha çabuk düzelmesini sağlayabilir (27,50).

Metimazolün yarı ömrü 4-6 saat, PTU'nun yarı ömrü 75-90 dakikadır. Metimazol yarı ömrü uzun olduğundan günde tek doz ile tedaviye olanak sağlar ve bu durum hasta uyumunu artırır. Metimazol ile tedavide ötiroid olma süresi PTU ile karşılaştırıldığında daha kısadır (83). Doz ilişkili toksisite MMZ tedavisinde daha nadir görülür. Bu nedenle FDA, PTU'nun kullanımını hamileliğin ilk üç ayı, tiroid

fırtınası ve metimazol ile tedavide minör yan etki gelişmesi olarak üç durum ile kısıtlamıştır. Bunların dışında çocuk ve erişkinlerde ilk tercih edilecek ATİ MMZ'dir (84).

Antitiroid ilaç tedavisine başlamadan önce tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yapılmalıdır. Nötrofil sayısının <1000/ mcL veya karaciğer transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının beş katından fazlaysa alternatif tedaviler değerlendirilmelidir (27).

İlaç dozları hastalık şiddetine göre ayarlanır. Küçük guatr ve hafif hipertiroidisi (sT4 normalin üst sınırının 1 ila 1,5 katı) olan hastalarda genellikle 5-10 mg/gün metimazol ile tedaviye başlanır. Orta derecede hipertiroidizm (sT4 normalin üst sınırının 1,5 ila 2 katı) olan hastalarda, 10-20 mg/gün metimazol ile tedaviye başlanır. Daha büyük guatr ve daha şiddetli hipertiroidizmi (sT4 normalin üst sınırının 2 ila 3 katı) olan hastalara 20-40 mg/gün başlanmalıdır. MMZ'nin yüksek dozda başlandığı bu hastalarda tiroid fonksiyonunu daha hızlı bir şekilde normalleştirmek ve gastrointestinal yan etkileri en aza indirmek için başlangıçta bölünmüş dozlarda uygulanır. Tionamid tedavisinde hedef, 3 ila 8 hafta içinde ötiroidizmi sağlamaktır. Ötiroidizm sağlandıktan sonra da doz idame seviyelerine (5-10 mg / gün) çekilebilir. Propiltiourasil dozu ise, her 6-8 saatte bir 100–200 mg olarak bölünmüş olarak verilir. Takipte sT3 ve sT4 hormon düzeyleri kullanılırken TSH genelde ilk birkaç ay baskılı kaldığından tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmaz (85).

Antitiroid ilaç tedavisine bağlı görülen yan etkiler majör ve minör yan etkiler olarak ayrılabilir. Minör yan etkilerden kaşıntı, döküntü, ürtiker, ateş, artralji, artrit, anormal tat alma, bulantı ve kusma sık görülmektedir (%1-5 hasta) (85). Döküntüler antihistaminik tedaviyle genelde geriler. Gastrointestinal yan etkiler doza bağımlı olduğundan yüksek doz metimazol (≥ 20 mg) alan hastalarda tedavi bölünmüş dozlarda verilmelidir. Majör yan etkiler daha az sıklıkta görülür (%1). Başlıca hepatit (özellikle propiltiourasil), kolestaz (metimazol ve karbimazol), vaskülit ve en önemlisi agranülositoz görülmektedir. Hastaya boğaz ağrısı, ateş, ağız ülseri vb. şikayetleri olduğunda olası agranülositoz ekarte edilene kadar ilacı kesmesi gerektiği mutlaka söylenmelidir. MMZ, karbimazol ve PTU'dan herhangi birine karşı majör

yan etki gelişirse çapraz reaktivasyon gelişebileceğinden antitiroid tedavi hemen kesilmeli ve tekrar başlanmamalıdır. PTU kullanımı ile ilişkili olarak antinötrofil sitoplazmik antikör (ANCA) pozitif vaskülit vakaları görülebilmektedir (27).

Antitiroid ilaç ile tedavi ortalama 12-24 aydır. TRAB negatifleşmeden tedavi kesilmemelidir. Bazı hastalarda (aktif oftalmopatisi olanlar, 20 yaşından genç hastalar, yaşlı hastalar gibi) bu süre uzatılabilir. Tedavi bittikten sonra ilk 3 ay 4-6 haftada, daha sonra 3-6 ayda tiroid hormonları 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 beklenmeden RAİ veya cerrahi gibi bir tedavi yöntemi tavsiye edilmelidir (22,53).

2.1.8.3. Radyoaktif İyot (RAİ) Tedavisi: Radyoiyodin, tiroid bezinde konsantre edilen oral sodyum-131 çözeltisi olarak uygulanmaktadır. Gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde emilerek 6-18 hafta içinde tiroid ablasyonu ile sonuçlanan geniş doku hasarı oluşurmaktadır. GH tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. İlk tercih olarak veya ATİ ile tedavi sonrası gelişebilen relaps için kullanılabilir. Cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığında daha ucuz ve daha az komplikasyona neden olan bir tedavi yöntemidir (27,86,87).

Gebelik ve laktasyon RAİ tedavisinin mutlak kontrendikasyonlarıdır. Ancak hastalar tedaviden 6 ay sonra güvenle gebe kalabilirler. Oftalmopati, büyük guatr, intratoraksik guatr veya mutlak cerrahi gerektiren durumlar (malignite kuşkusu) ise RAİ'nin tercih edilmesinin önerilmediği diğeri durumlardır (79).

Uygulanacak RAİ dozu hipertiroidinin şiddeti, guatr boyutu ve iyot uptake'ine göre hesaplanır. Uygulanan I¹³¹ dozu 370 MBq (10 mCi) ve 555 MBq (15 mCi) arasında değişmektedir (27). RAİ tedavisinin etkisi 6-8 hafta içinde görülmeye başlanır. Bu süre zarfında hipertiroidi sürebileceğinden beta bloker ve/veya ATİ tedavisine devam edilebilir.

Hastaların %10-20'sinde ilk RAİ tedavisi yeterli olmamaktadır. Bu hastalarda 2. veya daha çok doz RAİ verilmesi gerekebilmektedir. RAİ tedavisi sonrasında tirotoksik kriz görülebilmekle birlikte tedavi öncesinde en az 1 ay olmak üzere ATİ ile hazırlık yapılması bu riski azaltmaktadır. Tedaviden 1-2 hafta sonra ağrı ve şişliğe

neden olan radyasyon tiroiditi nadir de olsa görülebilmektedir. Bu durumda antiinflamatuvar ilaçlar ve gereklilik halinde kortikosteroid kullanılabilir. Erişkinlerde RAİ tedavisi sonrası malignite riski artmamaktadır. Birçok klinisyen teorik malignite riski nedeniyle çocuk ve ergenlerde bu tedaviden kaçınsa da kanıtlar RAİ'in büyük çocuklarda da güvenle kullanılabilirliğini göstermektedir (85).

2.1.7.4. Cerrahi Tedavi: Graves hastalığı için ablative tedavi kararı verildikten sonra RAİ ya da cerrahi tedavi seçimi yapılmaktadır. Cerrahi tedavinin ön planda düşünüldüğü durumlar aşağıdaki gibi sıralanabilir (88);

- Çok büyük guatrı (≥ 80 g) olup, guatrın asimetric ve sınırlı küçülmesine neden olabilecek birden fazla RAİ dozu gereken hastalar,
- Guatrı üst solunum yolu obstruksiyonu veya ciddi disfajiye neden olan hastalar,
- Antitiroid ilaçlara alerjisi veya ilaca uyumu zayıf olan ve RAİ'yi reddeden hastalar,
- Paratiroidektomi için cerrahi aday olan ve ameliyatın hipertiroidi ve hiperparatiroidiyi tedavi edebileceği hiperparatiroidi hastaları,
- RAİ'ye göre ameliyatın tercih edildiği orta-şiddetli oftalmopati hastalar,
- Antitiroid ilacı ve RAİ ile tedaviye rağmen persistan hipertiroidisi olan hastalar,
- Antitiroid ilaçlara alerjisi olan ve hipertiroidizmi tolere edemeyen gebe kadınların cerrahi dışında bir alternatifi yoktur.

Preoperatif ATİ ile hastalarda ötiroidi sağlanmalıdır. Tedaviye beta bloker de eklenmelidir. Herhangi bir nedenle ATİ verilemeyen hipertiroidik hastalarda beta blokerler, doymuş potasyum iyodür çözeltisi (SSKİ), kortikosteroid ve kolestiramin ile acil cerrahi operasyona hazırlanabilir. Hipertiroidinin çok ağır olduğu hastalarda ise preoperatif plazmaferez yapılarak operasyona gidebilir (50,89,90).

Günümüzde total veya totale yakın tiroidektominin en uygun prosedür olarak kabul edilmektedir (27). Postoperatif ATİ tedavisi hemen beta bloker tedavi ise azaltılarak kesilmelidir. Günde 1,2- 1,6 mcg/kg dozunda levotiroksin (LT4) başlanmalıdır. Yaşlılarda veya komorbiditesi olan hastalarda replasman dozu düşürülebilir. Ameliyattan 6-8 hafta sonra bakılan sT4 ve TSH düzeyine göre doz titre edilmektedir (50). Postoperatif ilk 24 saatte geçici hipokalsemi sık görülebilmekle beraber kalıcı hipoparatiroidizm nadir görülmektedir (91). Anesteziye bağlı olarak akut dönemde kanama, geçici veya kalıcı hipoparatiroidi, nervus laryngeus rekurrens hasarlanması görülebilmekle beraber bu komplikasyonlar sıklıkla cerrahi teknikle ilgilidir (50).

2.1.8.5. Hipertiroidide Diğer Tedaviler: İyotlu kontrast ajanlar sodyum iodat ve iopanoik asit, T4'ün T3'e periferik dönüşümünü inhibe ederler. MMZ ile birlikte kullanıldığında şiddetli hipertiroidisi olan hastaları hızlıca iyileştirebilir ve cerrahi hazırlığında kullanılabilir (27).

Doymuş potasyum iyodür çözeltisi tiroid bezi vaskülaritesini azaltmak için kullanılabilir (27,92).

Glukokortikoidler periferik T4'ü T3'e dönüşümünü engeller ve Graves hastalığı olan hastalarda tiroid sekresyonunu azaltır. Şiddetli hipertiroidizm ve tiroid fırtınası olan hastalarda kullanılır (27).

Kolestiramin, (günde 4 g) serum T4 ve T3 konsantrasyonlarını düşürmede yardımcı tedavi olarak kullanılabilir. Lityum, tiroid hormonu salınımını bloke eder ancak toksik etkileri nedeni ile kullanımı yaygın değildir (27,93).

Periferik B lenfosit sayısını düşüren monoklonal bir antikor olan Rituksimab, Graves hastalığı ve düşük TRAB seviyeleri olan hastalarda kalıcı bir remisyon sağlayabilir (27,94).

2.1.9. Graves Hastalığında Nüks ve Remisyon ile İlişkili Faktörler

Graves hastalığında ATİ tedavisiyle hedef kısa dönemde hastayı ötiroid hale getirmek, uzun dönemde de remisyonun sağlanmasıdır (9). ATİ ile tedavi sonrası

hastaların yaklaşık %30-50'sinde uzun süreli remisyon elde edilmektedir (10). ATİ ile tedavinin dozu ve süresinin ne kadar olacağı önemlidir. Tedavi boyunca ATİ dozunun nispeten yüksek verildiği hastalarda remisyonun daha uzun sürdüğü düşünüldüğü için tedavi süresi en az 1 yıl kabul edilmektedir (9,95). Yapılan farklı çalışmalarda sT3/sT4 oranının yüksek olması, erkek cinsiyet, oftalmopatinin varlığı, sigara kullanılması uzun süreli remisyonla ulaşma olasılığını düşürmektedir. TRAB pozitifliği persiste edenlerde remisyon olasılığı TRAB seviyesi düşen hastalara göre daha düşüktür (96,97,98,99).

ATİ ile tedavinin öncelikle problemi tedaviyle ötiroid hali sağlandıktan ve yeterli süre ilaç kullanıldıktan sonra hastalığın 1-2 yıl içinde nüks edebilmesidir. Farklı çalışmalarda nüks oranının 1-2 yıl içinde %30-50, başka bir çalışmada ise 5 yıl içinde nüks oranının %50 olduğu sonucuna varılmıştır (1,100,101). Genç hastalar (<40 yaş), erkekler, sigara içenler, alerji öyküsü, şiddetli hipertiroidi, ciddi oftalmopatisi veya büyük guatrı olan hastalarda tedavi sonrası nüks daha sıktır. Tüm hastalar tedavi kesildikten sonra ilk 2 yıl nüks açısından takip edilmelidir (85).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde takip ve tedavi edilen, kayıtlar üzerinden yeterli klinik veri sağlanabilen, 01.03.2017-01.03.2021 tarihleri arasında Basedow-Graves Hastalığı tanısı koyulan 18 yaşından büyük hastalar dahil edilmiştir. 18 yaşından küçük olan hastalar, Basedow-Graves Hastalığı dışındaki hipertiroidi tanısı olan hastalar (toksik multinodüler guatr, toksik adenom, akut tiroidit, subakut tiroidit, TSH salgılayan hipofiz adenomu, tiroid hormon direnci, hashitoksikozis, gebeliğin geçici tirotoksikozu), yeterli klinik veri elde edilemeyen hastalar ve onam vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bu çalışma T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (Karar No: 2021-08-15 Tarih: 19.04.2021) alındıktan sonra retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir (EK-1).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar kayıtları üzerinden değerlendirilerek demografik özellikleri kaydedildi. Bu özellikler yaş, tanı yaşı, cinsiyet, eşlik eden otoimmün hastalık (tip 1 diabetes mellitus, vitiligo, romatolojik hastalıklar gibi), sigara kullanımı, tanı anında/seyirde gebelik durumuydu.

Hastalar Graves oftalmopasi açısından alanında tecrübeli göz hekimleri tarafından muayene edilerek oftalmopati varlığı, oftalmopati saptanması halinde Klinik Aktivite Skorları ve tedavide kortikosteroid kullanımları kaydedildi.

Hastaların bazal sT3 ve laboratuvar üst sınırından kaç kat yüksek olduğu, bazal sT4 ve laboratuvar üst sınırından kaç kat yüksek olduğu, sT3/sT4 oranı, bazal TSH, bazal TRAB, bazal anti-TPO ve laboratuvar üst sınırından kaç kat yüksek olduğu, bazal anti-TG ve laboratuvar üst sınırından kaç kat yüksek olduğu kaydedildi.

Tiroid bezi radyoloji hekimlerince ultrasonla değerlendirildi. Ön-arka ve latero-medial boyutları 20 mm'nin üstündeyse boyutları artmış olarak kabul edildi (102). Tiroid bezi parankim ekosuna göre homojen veya heterojen olarak değerlendirildi. Ultrasonografide nodül saptanma durumu, saptandıysa tiroid bezi parankim ekosuna göre hipoekoik, izoekoik, hiperekoik, heterojen ve solid olarak sınıflandırıldı. Soliter nodül saptanan hastalarda mevcut nodülün, multinodüler nodül saptanan hastalarda dominant nodülün çapı kaydedildi. 1 cm üstündeki nodüllere TİİAB yapıldı. Patoloji rapor sonuçları Bethesda Kategorisine göre sınıflandırıldı.

Hastalarda tercih edilen başlangıç/idame ATİ tercihi ve kullanım miktarları, ötiroid (sT3, sT4 ve TSH laboratuvar normal sınırlarında olması) olana kadar kullanılan günlük maksimum ilaç dozu, ötiroid olma ve TSH normale dönme süreleri, tedavi kesilene kadar geçen süre ve toplam ilaç kullanım miktarı, tedavi bitimine kadar günlük kullanılan minimum ilaç dozları kaydedildi. İlaç kullanımı süresince yan etki varlığı (alerjik döküntü, bulantı-kusma, karaciğer fonksiyon test

yüksekliği gibi) kaydedildi. Karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği laboratuvar üst sınırının üstünde olması olarak kabul edildi.

Tedavi başlangıcından itibaren kliniğimizden takip edilen Graves hastalarını remisyon durumuna göre gruplandırıldığında;

Remisyon Grubu: En az 12 ay ATİ tedavisi alan ve ötiroidi elde edilen hastaların ATİ tedavisi kesildikten sonra en az 3 ay klinik ve laboratuvar olarak ötiroid kalan hasta grubu.

Remisyona Girmeyen Hasta Grubu: ATİ tedavisi kesildikten sonra herhangi bir sürede klinik ve laboratuvar olarak tekrar tirotoksikoz gelişen hasta grubu (nüks hasta grubu), ATİ tedavisini en az 12 ay alan fakat klinik ve laboratuvar olarak ilaç kesilmesi denenememiş ve kalıcı tedaviye yönlendirilmiş hasta grubu ile birlikte remisyona girmeyen hasta grubu.

Antitiroid ilaç tedavi süresini tamamlamamış, tedavi süresini tamamlamış ancak tedavi bitiminden itibaren 3 ay geçmediği için remisyon değerlendirilemeyen hastalar bu grupların dışında bırakılmıştır. Remisyona girme ve girmeme durumu MMZ alan hastalarda değerlendirilmiştir.

Remisyon ve remisyona girmeyen hasta gruplarında yaş, tanı yaşı, cinsiyet, otoimmün hastalık, sigara kullanımı, oftalmopati varlığı, GO kortikosteroid kullanımı, hastalık başlangıcında ve tedavi bitiminde ölçülen sT3, sT4, TRAB, anti TPO, anti TG değerleri ve üst sınırdan kaç kat yüksek oldukları, sT3/sT4 oranı, TSH değerleri, tiroid ultrasonografi bulguları (boyut, parankim özelliği, nodülerite, nodül özelliği, TİİAB yapılma durumu), tedavi başlangıcında ve bitiminde kullanılan günlük MMZ dozu karşılaştırılmıştır. Ayrıca remisyona girmeyen hasta grubunda tercih edilen tedavi yöntemleri, cerrahi tedavi tercih edilen hastalarda cerrahi tedavi sonrası patoloji sonuçları, cerrahi tedavi sonrası hipoparatiroidi gelişme durumu, RAİ tedavisi tercih edilen hastalarda remisyon durumuna bakılmıştır.

Hastaların yaş, bazal sT3, sT4, TRAB ve ilaç kesildiği dönem sT3, TRAB faktörleri nüksü öngörme açısından lojistik regresyon analiziyle değerlendirilmiştir.

3.1. İstatistik

İstatistiksel analizler SPSS (v.23) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin ve logaritmik transformasyon uygulanması sonrası elde edilen sayısal değişkenlerin dağılımları; Kolmogorov-Smirnov ve Skewness-Kurtosis testleri ile histogram, steam-leaf plot, normal ve detrended Q-Q plotlar incelenerek değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin dağılım özelliklerine göre dikotomik analizlerde bağımsız gruplar T-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorisel verilen değerlendirilmesi gruplar arası çapraz tablolar üzerinden ki-kare veya Fisher testleri kullanılarak yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak nüksü öngörmedeki bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuç olarak değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmamız 01.03.2017-01.03.2021 tarihleri arasında T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve Graves Hastalığı tanısı konulup takip edilen %73,2'si (n=210) kadın, %26,8'i (n=77) erkek olmak üzere toplamda 287 olguyla yapılmıştır.

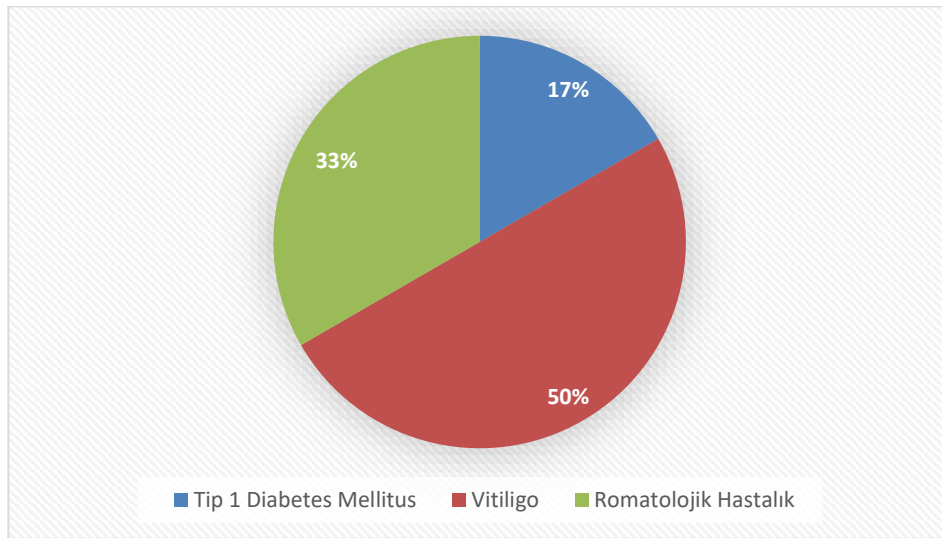
Çalışmaya katılan olguların yaşları 19 ile 71 arasında değişmekte olup, ortalama $42,09 \pm 11,55$ yaş olarak saptanmıştır. Araştırmaya katılan olguların tanı yaşları ise 13 ile 69 yaş arasında değişmekte olup, ortalama tanı yaşı $39,03 \pm 11,62$ 'dir. Olguların %65,1'i (n=99) sigara kullanmaktadır. 135 hastanın sigara kullanma bilgisine ulaşılammıştır. Olguların %22,7'si (n=5) gebelikte tanı konmuşken; %77,3'ü (n=17) seyirde gebe kalmıştır. Hastaların tanımlayıcı ve klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların Tanımlayıcı Ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

	% veya Ort±Ss	N veya Aralık
Kadın	73,2	210
Erkek	26,8	77
Yaş	42,09±11,55	19-71
Tanı Yaşı	39,03±11,62	13-69
Sigara Kullanan	65,1	99
Sigara Kullanmayan	34,9	53

Olguların %2,11'inde (n=6) eşlik eden otoimmün hastalık vardır. Otoimmün hastalıkların dağılımı Şekil 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Şekil 1: Eşlik Eden Otoimmün Hastalıkların Dağılımı



Hastaların başvurusundaki tiroid fonksiyon testleri, laboratuvar üst sınırından kaç kat yüksek oldukları, sT3/sT4 oranı, otoantikör ölçümleri ve laboratuvar üst sınırından kaç kat yüksek oldukları Tablo 2’te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 2: Başvurudaki Ölçümler

		Ort±Ss	Aralık
sT3	Bazal Değeri	9,63±7,34	2,33-32,5
	Üst Sınır Oranı	2,34±1,72	0,52-7,69
sT4	Bazal Değeri	2,71±2,27	0,45-27,9
	Üst Sınır Oranı	2,01±1,19	0,32-5,18
Anti TPO	Bazal Değeri	305,92±356,13	0,3-1155
	Üst Sınır Oranı	21,21±34,07	0,01-128,3
Anti TG	Bazal Değeri	224,29±531,47	0,1-4000
	Üst Sınır Oranı	19,22±72,38	0,01-616
Bazal TSH		0,03±0,11	0,01-1,59
sT3/sT4 Oranı		3,73±1,36	1,21-15,1
Bazal TRAB		8,36±10,98	0,02-81,6

Olguların tiroid bezi ultrason bulgularına ilişkin dağılım Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Tiroid Bezi Ultrason Bulguları

		%	N
Tiroid Bezi Ultrason Boyutu	Normal	53,1	145
	Artmış	46,9	128
Parankim Özelliği	Homojen	8,6	24
	Heterojen	91,4	253
Tiroid Bezinde Nodül	Var	39,3	109
	Yok	60,7	168

Tiroid bezinde nodül olan hastaların %51,3'ü (n=56) multinodüler, %48,7'si (n=53) soliterdir. Dominant nodüllerin boyut ortalaması $10,76 \pm 7,23$ (3-42) mm'dir. Saptanan nodüllerin ultrasonografik değerlendirilmesinde %39,4'ü hipoekoik, %27,8'i (n=29) izoekoik, %22,1'i hiperekoik, %7,6'sı (n=8), %1,9'u (n=2) heterojen ve %0,9'u (n=1) solid olarak raporlanmıştır.

Tiroid bezinde nodül saptanan 109 hastanın 44'üne (%40,36) TİİAB yapılmıştır. TİİAB patoloji sonuçları Bethesda sınıflamasına göre sınıflanmıştır. Olguların %4,54'ü (n=2) kategori 1, %86,63'ü (n=39) kategori 2, %2,27'si (n=1) kategori 3, %2,27'si (n=1) kategori 4, %2,27'si (n=1) kategori 6 olarak raporlanmıştır.

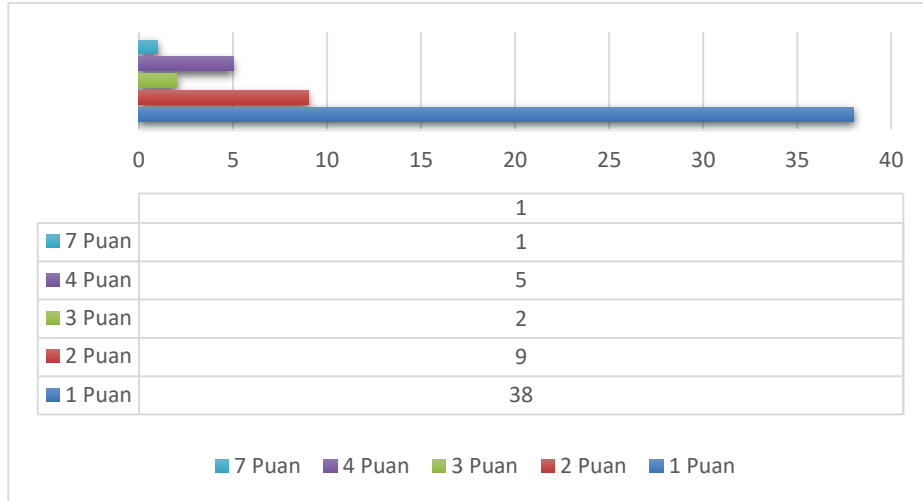
Çalışmaya katılan olguların 170'i oftalmolog tarafından değerlendirilmiştir. Bu olgulardaki oftalmopati sıklığı, klinik aktivite skoru ortalaması, oftalmopati saptanan hastalarda kortikosteroid kullanma oranları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Graves Oftalmopatisi ile İlişkili Veriler

	% veya Ort±Ss	N veya Aralık
Graves Oftalmopatisi Saptanan	34,7	59
Graves Oftalmopatisi Saptanmayan	65,3	111
Oftalmopati Klinik Aktivite Skoru	0,53±1,06	0-7
GO Saptananlarda Kortikosteroid Kullanılanlar	26,22	16
GO Saptananlarda Kortikosteroid Kullanılmayanlar	73,78	45

Oftalmopati klinik aktivite skor ortalaması 0,53 olup skor dağılımı Şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 2: Klinik Aktivite Skor Dağılımı



Tedavi başlangıcındaki hastaların 41'inde tedaviye PTU ile başlanmıştır. Ancak takiplerde sadece 17 hastada idame ilaç olarak PTU kullanılmıştır. Hastalarda ötiroidizm sağlanma, remisyona girme ve girmeme etme durumları MMZ'ye göre değerlendirilmiştir. Olguların başlangıç MMZ dozları, MMZ tedavisi altında TSH normale gelme ve ötiroid olma süreleri, bu dönemlere kadar günlük kullanılan maksimum ve minimum MMZ dozları ile birlikte TSH normale gelene kadar ve hasta ötiroid olana kadar kullanılan kümülatif MMZ dozları Tablo 5'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 5: MMZ Tedavisine İlişkin Veriler

	% veya Ort±Ss	N veya Aralık
Sadece MMZ Alanlar/Başlangıçta PTU alıp İdamede MMZ ile Devam Edilenler	85,7 /14.3	245 / 41
Başlangıç Dozu (mg)	11,69±6,57	2,5-200
Ötiroid Olma Süresi (ay)	6,83±5,35	1-36
TSH Normale Gelme Süresi (ay)	6,33±5,31	1-39
Ötiroid Olana Kadar Kullanılan Kümülatif MMZ Dozu (mg)	2079,44±2080,36	150-16500
Ötiroid Olana Kadar Günlük Aldığı Maksimum MMZ Dozu (mg)	13,78±7,06	5-50
Tedavi Sonlandırılırken Verilen Minimum Doz (mg)	4,32±3,79	1,25-15
Toplam İlaç Kullanma Süresi (ay)	20,06±9,52	1-55

Araştırmaya katılan olguların 19’unda (%6,62) yan etki görülmüştür. Görülen yan etkilerin dağılımı Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Görülen Yan Etkilerin Dağılımı

	%	N
MMZ’ye Bağlı Görülen Yan Etkiler		
• Alerjik Döküntü	3,48	10
• Karaciğer Fonksiyon Testleri	3,13	9
• Yüksekliği	1,39	4
• Bulantı-Kusma		
PTU’ya Bağlı Görülen Yan Etkiler		
• Alerjik Döküntü	0,69	2
• Karaciğer Fonksiyon Testleri	0,69	2
• Yüksekliği		

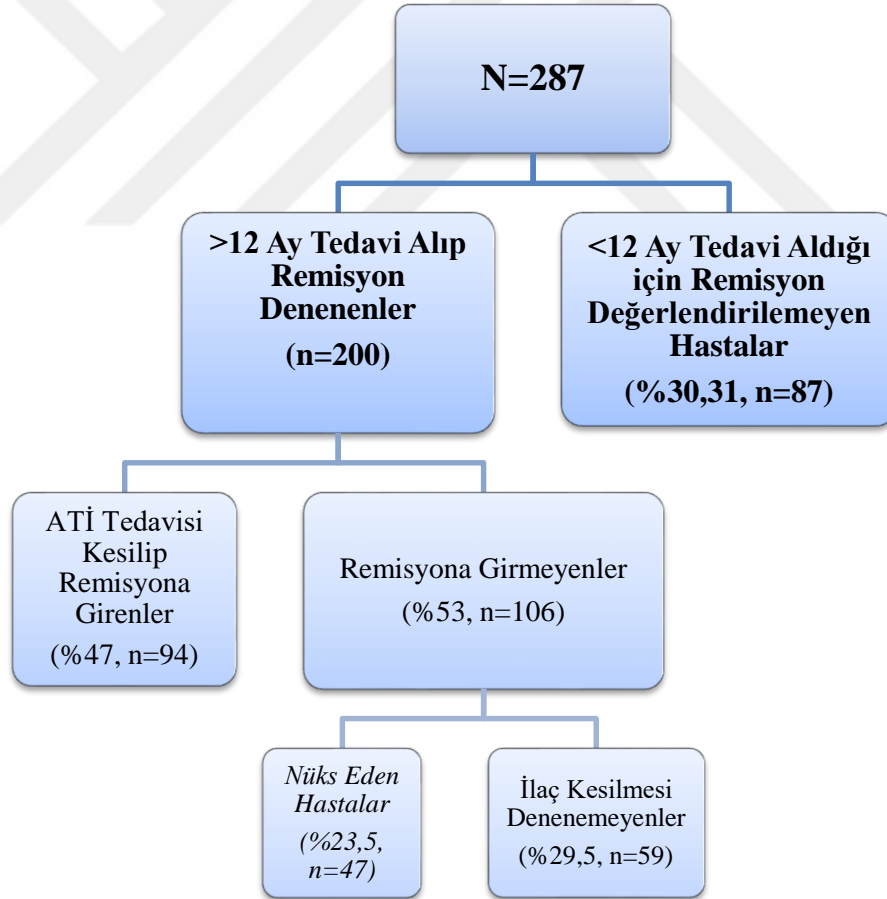
Metimazol tedavisinin kesildiği dönem hastaların ölçülen laborotuar değerleri tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: ATİ Tedavisi Kesildiği Dönemdeki Ölçümler

	Ort±Ss	Aralık
İlaç Kesildiği Dönem sT3	3,36±0,46	1,53-4,99
İlaç Kesildiği Dönem sT4	0,92±0,25	0,01-1,85
İlaç Kesildiği Dönem TSH	3,68±7,99	0,02-73,5
İlaç Kesildiği Dönem TRAB	1,97±2,91	0,1-12,1

Toplamda GH tanısı koyulan ve kliniğimizde takip edilen 287 hasta incelenmiştir. Olguların %30,31'inde (n=87) 12 aylık tedavi süresi tamamlanmadığından remisyona değerlendirilmemiştir. Bu hastalar dışlandığında hastaların % 47'sinde (n=94) yeterli süre tedavi verildikten sonra ATİ tedavisi kesilmiş ve tedavi kesildikten sonra en az 3 ay remisyona sağlanmıştır, olguların %53'ü (n=106) ise remisyona girmemiştir. Olguların %23,5'inde (n=47) tedavi süresi tamamlanmıştır ancak hastalık nüks etmiştir, %29,5'inde (n=59) ise tedavi süresinden bağımsız olarak ilaç dozu azaltılmadığından ATİ tedavisi kesilememiştir. Çalışmamızdaki hastaların remisyona girme açısından dağılımı Şekil 3'te verilmiştir.

Şekil 3: Hastaların Remisyona Girme Açısından Dağılımı



Remisyona giren hastaların ortalama remisyonda kalma süreleri 3 ile 66 ay değişmekte olup ortalama $15,27 \pm 8,12$ aydır.

Remisyona giren olguların bazal TRAB ve ilaç kesildiği dönemde ölçülen TRAB değerleri, remisyona girmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır ($p=0,043$; $p=0,037$; $p<0,05$). Bazal ve ilaç kesildiği dönem ölçülen TRAB değerlerinin dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Remisyona Giren ve Girmeyen Hasta Grubunda Bazal ve İlaç Kesildiği Dönem Ölçülen TRAB Değerlerinin Karşılaştırması

	Remisyona Giren Hasta Grubu		Remisyona Girmeyen Hasta Grubu		p
	Ort±Ss	Min-Maks	Ort±Ss	Min-Maks	
Bazal TRAB	6,38±7,11	0,1-40	11,31±14,9	0,1-81,6	^a 0,043
İlaç Kesildiği Dönem TRAB	0,81±1,09	0,1-4,54	3,58±3,91	0,1-12,1	^a 0,037

^aMann Whitney-U Test

Lojistik regresyon analizinde ise ilaç kesilme zamanı bakılan TRAB değerinin nüksü öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (RR=2.812, %95 CI:1.079-7.329, p=0.034). Lojistik regresyon analizinde değerlendirilen parametreler Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: Lojistik Regresyon Analizinde Değerlendirilen Parametreler

Risk Faktörü	RR*	%95 Güven Aralığı	P değeri
Yaş	0,969	(0,863-1,088)	0,595
Bazal sT3 Kat Yükseliği	5,081	(0,553-46,706)	0,151
Bazal sT4 Kat Yükseliği	0,162	(0,005-5,268)	0,306
Bazal TRAB	0,886	(0,728-1,079)	0,228
MMZ Kesildiği Dönem sT3	18,125	(0,569-577,517)	0,101
MMZ Kesildiği Dönem TRAB	2,812	(1,079-7,329)	0,034

*RR: odds oranı ile gösterilen tahmini rölatif risk

Remisyona giren ve girmeyen olgularda GO saptanma oranı remisyona girmeyen hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p=0,011; p<0,05). GO gruplara göre saptanma oranı dağılımı Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: Remisyona Giren ve Girmeyen Hasta Grubunda GO Görülme Oranının Karşılaştırması

		Remisyona Giren Hasta Grubu		Remisyona Girmeyen Hasta Grubu		p
		n	%	n	%	
Graves Oftalmopatisi	Var	10	8,2	31	25,6	<i>0,011</i>
	Yok	40	33,05	40	33,05	

^a Fisher's Exact Test

Remisyona giren hasta grubuyla remisyona girmeyen hasta grubu karşılaştırıldığında TİİAB yapılma oranı remisyona giren hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır ($p=0,023$; $p<0,05$).

Cinsiyet, yaş, tanı yaşı, otoimmün hastalık varlığı, sigara kullanımı, GO steroid kullanımı, USG bulguları (tiroid bezi boyutu, parankim özelliği, nodül varlığı, nodül özelliği), bazal sT3 ve üst sınıra göre kat yüksekliği, bazal sT4 ve üst sınıra göre kat yüksekliği, bazal TSH, sT3/sT4 oranı, anti TPO ve üst sınıra göre kat yüksekliği, anti TG ve üst sınıra göre kat yüksekliği; ilaç kesildiği dönem ölçülen sT3, sT4, TSH, hastaların başlangıçta kullanılan MMZ dozları remisyona giren ve girmeyen hasta gruplarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Remisyona giren ve girmeyen hasta gruplarında bu faktörlerin karşılaştırılmasına ilişkin bilgiler Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: Remisyona Giren ve Girmeyen Hasta Grubundaki Özelliklerin ve Laboratuvar Ölçümlerinin Karşılaştırılması

		Remisyona Giren Hasta Grubu		Remisyona Girmeyen Hasta Grubu		p
		% Ort±Ss veya	N veya Aralık	% Ort±Ss veya	N veya Aralık	
Yaş		40,53±11,47	16-69	39,1±11,87	13-68	0,41 ^b
Cinsiyet	Kadın	36	72	36	72	0,2 ^a
	Erkek	11	22	17	34	
Sigara	Var	30,4	31	40,2	41	0,66 ^a
	Yok	14,7	15	14,7	15	
USG Boyut	Artmış	18,8	36	27,2	52	0,14 ^a
	Normal	28,3	54	25,7	49	
Bazal sT3		8,96±6,88	2,8-30	10,46±8,65	2,3-32,5	0,45 ^b
Bazal sT3 Kat Yüksekliği		2,14±1,62	0,64-7,69	2,51±2	0,52-7,69	0,46 ^b
Bazal sT4		2,48±1,74	0,71-7,77	2,81±1,91	0,45-7,77	0,13 ^b
Bazal sT4 Kat Yüksekliği		1,89±1,22	0,62-5,18	2,06±1,23	0,32-4,66	0,2 ^b
Bazal TSH		0,048±0,18	0,001-1,59	0,031±0,056	0,001-0,29	0,85 ^b
sT3/ sT4		3,62±0,95	1,55-5,76	3,84±1,86	1,21-15,1	0,82 ^b
Bazal Anti TPO		288,1±330,7	0,5-1155	337,79±395,27	0,3-1155	0,97 ^b
Anti TPO Kat Yüksekliği		19,86±30,93	0,02-128,3	28,05±42,62	0,01-128,3	0,95 ^b
Bazal Anti TG		234,82±612,4	0,1-4000	241,25±503,81	0,1-2253	0,93 ^b
İlaç Kesildiği Dönem sT3		3,34±0,47	1,53-4,99	3,43±0,44	2,17-4,63	0,1 ^b
İlaç Kesildiği Dönem sT4		0,91±0,23	0,04-1,71	0,87±0,26	0,01-1,85	0,31 ^b
İlaç Kesildiği Dönem TSH		3,23±5,35	0,31-48	5,28±12,86	0,02-73,5	0,36 ^b

^a Fisher's Exact Test, ^bMann Whitney-U Test

Remisyona girmeyen hasta grubunun %53,3'ünde (n=56) cerrahi tedavi, %10,4'ünde (n=11) RAİ uygulanmış, %36,1'inde ATİ ile tedaviye devam edilmiştir. Remisyona giren hasta grubunda ortalama remisyonda kalma ayları 15,2±11,80'dir.

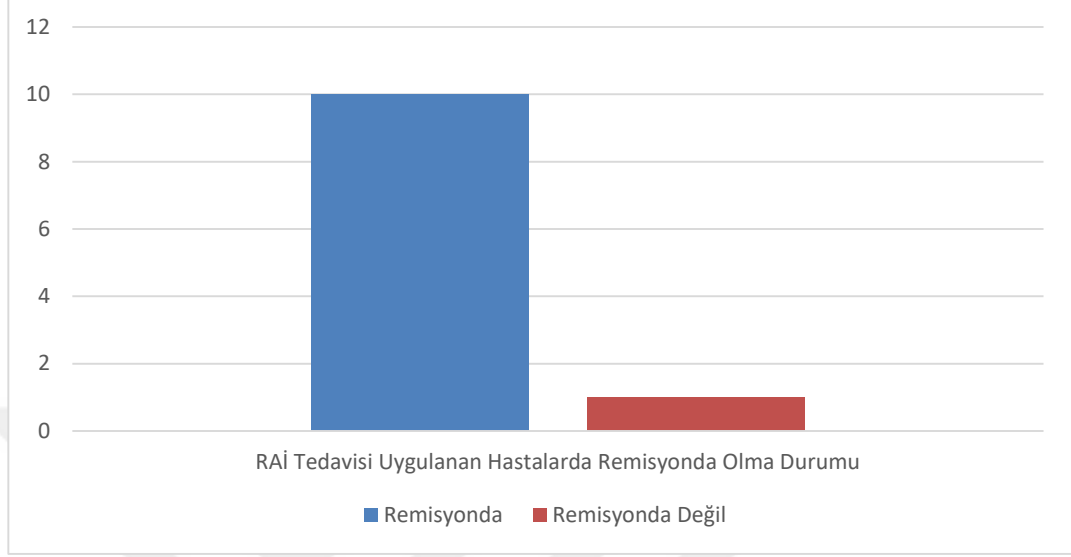
Cerrahi tedavi uygulanan hastaların patoloji sonuçlarının dağılımı ve postoperatif hipoparatiroidi gelişme sıklığı Tablo 12'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 12: Cerrahi Tedavi Uygulanan Hastaların Patoloji Sonuçları ve Hipoparatiroidi Sıklığı

CERRAHİ SONRASI PATOLOJİ	Diffüz Hiperplazi	12 (%21,4)
	Kronik Lenfositik Tiroidit	12 (%21,4)
	Papiller Tiroid Kanseri	6 (%10,7)
	Diffüz Hiperplazi + Kronik Lenfositik Tiroidit	7 (%12,5)
	Nodüler Hiperplazi + Kronik Lenfositik Tiroidit	12 (%21,4)
	Toksik Nodüler Guatr	7 (%12,5)
POSTOPERATİF HİPOPARATİROİDİ	Var	14 (%25)
	Yok	42 (%75)

RAİ tedavisi uygulanan hastaların remisyon durumu Şekil 4'te verilmiştir.

Şekil 4: RAİ Tedavisi Uygulanan Hastalarda Remisyon Olma Durumu



5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda Graves hastalığı tanısı konan ve kliniğimizde takip edilen hastaların çoğunluğu 4.dekattaydı, kadın hastalar yaklaşık 3 kat daha fazlaydı, hastalarımızın çoğunda TRAB ölçümleri üst sınırdan yüksekti, neredeyse üçte birinde oftalmopati klinik tabloya eşlik etmekteydi, ultrasonografide çoğunluğunda nodül olmamakla birlikte tiroid bezi boyutu artmıştı, olguların neredeyse yarısında yeterli süre ATİ tedavisi verilip tedavi kesildikten sonra en az 3 aylık remisyon sağlanmıştı.

Çalışmamızda Graves hastalığı tanısı konulan hastalarımızın ortalama tanı yaşı 38,7'ydi. Literatürde de GH 30-50 yaşları arasında sık görülmekle birlikte (104,105), yapılan çalışmalarda da ortalama tanı yaşları bizim çalışmamızla benzerdi (105,106). Çalışmamızda hastalarımızın %73'ü kadındı, literatürde de kadın hastaların çoğunlukta olduğu gösterilmiş hatta 6 kata varan yükseklikler de bildirilmiştir (1).

Bir hastada bir otoimmün hastalık varsa diğer otoimmün hastalıklar da buna eşlik edebilmektedir (103). Hatta bu hastalıklar poliglandüler otoimmün sendromların komponentleri de olabilir. Bizim serimizde hastalarımızın %2'sinde eşlik eden en az bir otoimmün hastalık vardı ve en sık eşlik eden otoimmün hastalık vitiligoydu. Otoimmün tiroid hastalığının varlığı başka otoimmün hastalıkların da olabileceği açısından uyarıcı olmalı ve birden fazla otoimmün hastalığın varlığı otoimmün poliglandüler sendromları akla getirmelidir, gerekli durumlarda otoimmün poliglandüler sendromlar açısından tarama testleri yapılmalıdır.

Bilindiği gibi Graves hastalığı TSH reseptörüne karşı antikörlerin varlığı ile karakterizedir (107). Bizim çalışmamızda ise TRAB hastalarımızın %77'sinde pozitiflikti. Literatürde ise genelde %80'in üzerinde pozitiflik bildirilmiştir (108,109). Zaten bir meta-analizde üçüncü nesil TRAB ölçümünün spesifite ve sensitivitesinin oldukça yüksek olduğu saptanmıştır (110). Gerek bu meta-analizde gerekse bu çalışmalarda üçüncü nesil TRAB ölçümü kullanılmıştır, üçüncü nesil TRAB ölçümü bizim laboratuvarımızda kullanılan ikinci nesil TRAB ölçümüne göre daha hassastır. TRAB, TSH reseptörünün membran dışı parçasına bağlanarak c-AMP yolağı üzerinden hem tiroid bezi büyümesi hem de artmış tiroid hormon sentezine neden

olmaktadır (58). Bu otoantikörün üçüncü nesil ölçümü hem ayırıcı tanıda hem tedavi yanıtında hem de nüks tahmininde kullanılması önem taşımaktadır.

Çalışmamızda olgularımızda sT3, sT4'e göre daha yüksekti, sT3 laboratuvar üst sınırına göre yaklaşık 2,5 kat, sT4 ise 2 kat kadar yüksek saptanmıştı. Hastalarımızın büyük çoğunluğunda TSH baskılıydı, anti TPO hastalarımızın %74,6'sında, anti TG ise %49,9'unda pozitif saptanmıştı. Yapılan yayınlarda da benzer oranlarda pozitiflik bildirilmiştir (108,111).

Tiroid bezinde nodul varlığı tüm populasyon içinde yaklaşık %35'tir (112). GH'nda ise bu oran %10-35 arasında değişmektedir (113,114,115). Bizim çalışmamızda da hastaların %39'unda ultrasonografide nodul saptanmış olup literatürle uyumlu bulunmuştur. GH'de nodul varlığında tiroid malignitesi riskinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (116,117,118). Bizim çalışmamızda ise nodul saptanan hastaların yaklaşık yarısına TİİAB yapılmıştır ve patoloji sonucu %90 benign karakterde gelmiştir (Bethesda sınıflamasına göre kategori 2).

Çalışmamızda olguların %34'ünde Graves oftalmopatisi saptanmıştı zaten literatürde de oftalmopati sıklığı %25-50 arasında olup çalışmamıza benzer şekilde verilmiştir (2,119). Hastalarımızın üçte birinde oftalmopati saptanmasına rağmen bu hastaların çoğunluğunda klinik aktivite skoru<1'di, kortikosteroid tedavisi gerekecek şiddette oftalmopatisi olan hastalar ise tüm oftalmopati hastalarımızın %26'sıydı. Zaten literatürde de oftalmopatinin çoğunlukla hafif şiddette olduğu gösterilmiştir (71,120).

Antitiroid ilaçla kliniğimizde takip edilen hastalarımızda tercih edilen primer tedavi metimazoldü ki kılavuzlarda da ilk tercih metimazoldür (84). Hastalarımızın 41'inde tedaviye PTU ile başlanmıştır, bunlardan sadece 17'sinde idame ilaç olarak PTU kullanılmıştır. PTU tercih edilme sebepleri hastanın gebe olması, MMZ'yi tolere edememesi veya hasta tercihiydi. MMZ için günlük ortalama kullandığımız başlangıç dozu 11,6 mg'dı. Tedavi bitiminde kullanılan günlük ortalama MMZ dozu ise 4,2 mg'dı. Literatürde de düşük doz ATİ ile yapılan çalışmalarda kullanılan ilaç dozlarıyla benzerdi (121,122). Olgularımızda ortalama 6,8 ayda ötiroidi sağlandı. Zaten GH'de ötiroidizm çoğunlukla hızlıca sağlanır (123). Biz çalışmamızda ayrıca ötiroidi sağlanana kadar kullanılan kümülatif MMZ dozlarını da hesapladık. Ötiroidi

sağlanana kadar ortalama kümülatif MMZ dozu 2079,4 mg'dı. Literatürde bununla ilgili veriye bildiğimiz kadarıyla rastlamadık.

Antitiroid ilaç olarak kullanılan metimazol ve propiltiurasil kullanımına bağlı yan etkiler alerjik döküntü, karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği, bulantı-kusma, lupus benzeri sendrom ve agranülositoz olarak sıralanabilir. Olgularımızın %6'sında herhangi bir yan etki görülmüştür. Tedaviye metimazolle başlananların %3'ünde alerjik döküntü, %3'ünde KCFT yüksekliği, %2'sinde bulantı-kusma görülmüşken; tedaviye propiltiurasil ile başlanan hastaların %1'inde alerjik döküntü, %1'inde KCFT yüksekliği saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada ATİ'lere bağlı yan etki görülme sıklığı %13 olarak bulunmuştur ve MMZ'ye bağlı en sık yan etki %6 ile alerjik döküntü, PTU'ya bağlı en sık yan etki %3 ile KCFT yüksekliği olarak bildirilmiştir (124). Başka bir çalışmada antitiroid ilaç yan etkilerinin % 3-5 civarında olduğu (125), bir başka çalışmada ise antitiroid ilaçların minör yan etkilerinin (alerjik reaksiyon, artralji gibi) insidansını % 13; major yan etkilerinin (agranülositoz, hepatotoksisite) insidansını % 0,2-0,5 olarak verilmiştir (126). Bu oranlar da çalışmamızla benzerdir.

Graves hastalığında kalıcı çözüm için, öncelikli tedavi uzun dönem ATİ ile remisyon aranmasıdır. ATİ içinde de MMZ'nin PTU'ya üstünlüğü vardır. MMZ ile uzun dönem remisyon oranları PTU'dan daha yüksektir (127). Bizim serimizde de MMZ ile remisyon %47'ydı. Bu oran literatüre göre biraz yüksekti (124,128). Biz bunun nedeni olarak öncelikle 12 aydan daha uzun süre MMZ vermemizi düşündük. Çünkü literatürde de 12 aydan daha uzun süre MMZ verilenlerde artmış remisyonlar bildirilmiştir (121,129,130). Bizim de tedavi süresi ortalamamız yaklaşık 20 aydır. Bir diğer etken ise biz çalışmaya tedavi kesildikten sonraki en az 3 aylık takibi olanları dahil etmiştik. Her ne kadar tedavi kesilmesi sonrası remisyonda kalma süresi ortalamamız 15 ay olsa da henüz 3. ayda olanlar belki de ileride nüks edecektir.

Çalışmamızda remisyonla ilişkili olabilecek faktörleri de değerlendirdik. Buna göre remisyona giren grupta beklendiği gibi tedavi öncesinde ölçülen TRAB düzeyleri düşüktü. Bu literatürle gayet uyumluydu (131,132). Ayrıca ATİ tedavisinin immün sistem üzerindeki düzenleyici etkisi nedeniyle TRAB seviyesinin tedaviyle birlikte düştüğü de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (133,134,135). Bizim çalışmamızda da tedavi sonunda ölçülen TRAB düzeyi düşük olan hastalarda nüks

daha az saptanmıştır. Benzer şekilde lojistik regresyon analizinde de tedavi sonunda ölçülen TRAB düzeyi nüks riskini göstermede anlamlıydı. Buradan yola çıkarak ATİ tedavisi kesilmeden önce TRAB düzeyinin ölçülmesinin faydalı olacağını öneren kılavuzlarla birlikte biz de göstermiş olduk. TRAB düzeyi ölçümünün daha hassas yöntemlerle yapılmasıyla birlikte hem tedavi başında hem de bitiminde ölçülen TRAB düzeyleri remisyona açısından yol göstericidir ve hastanın erken dönemde kalıcı tedaviye yönlendirilmesinde yardımcı olabilir. Ayrıca beklediğimiz gibi remisyona girmeyen hasta grubunda GO daha fazlaydı. Her iki durumda da altta yatan mekanizmanın benzer olması bunun nedeni olabilir. Çünkü GO'de de en önemli faktör TRAB pozitifliğidir (136).

TRAB dışında literatürde remisyona ilişkili olarak yaş, cinsiyet, sT3, sT4, sT3/ sT4, bazal TSH, anti TPO ve tiroid boyutu anlamlı saptanmıştır (137,138,139). Bizim çalışmamızda ise bu faktörler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmamıştı. Ancak literatürle uyumlu olarak kadınlarda remisyona daha sıklıkla ve sT3, sT4, sT3/ sT4 ve anti TPO düzeyleri remisyona girmeyen grupta daha yüksekti ve tiroid bezi boyutu artmış olanlarda remisyona girmeyen grupta daha azdı. Daha geniş kapsamlı çalışmalarda bu faktörlerin remisyona öngörmede anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Metimazol ile remisyona girmeyen hastalarda kalıcı çözüm olarak kullanılan diğer yöntemler RAİ ve cerrahidir. Bunların uygulanmadığı hastalarda da bazen düşük doz ATİ ile de tedaviye devam edilebilir. Bizim serimizde olguların yaklaşık yarısında tercih edilen kalıcı tedavi cerrahiydi. RAİ oranları ise literatüre göre daha düşüktü (140). Hastanemizde nükleer tıp biriminde tedavi dozunda radyoaktif iyot verilmemesi nedeniyle hastalarımızı RAİ için başka merkeze yönlendirsek de çoğunluğunun bunu tercih etmemesi bunun nedeni olabilir. Bizim çalışmamızda cerrahi sonrası %10 hastada malignite saptanmıştı. Graves zeminindeki nodüllerde artmış malignite riski zaten bilinmekte olup bu oran literatürle benzerdi (141).

Sonuç olarak biz çalışmamızda MMZ ile iyi bir tedavi sonucu aldık. Remisyona ilişkili olan en önemli faktörün de TRAB olduğunu gördük. GO de bununla ilişkili olarak remisyona girmeyenlerde daha fazla görülmekteydi. GO olan ve/veya tanı anında/tedavi bitiminde TRAB düzeyi yüksek saptanan hastalarda ATİ tedavisi ile remisyona sağlamak zor gibi görünmektedir. Bu nedenle hasta bazında

değerlendirmeler yapılarak daha erken kalıcı tedavi seçeneği düşünülebilir. Bunu kolaylaştırmak için GO ve bazal TRAB düzeyinin derecelendirilerek gruplandırılmasıyla birlikte remisyonu öngörmeye etkili olabilecek diğer faktörleri de içeren skorlama sistemleri oluşturulabilir. Hastada erken ve uygun tedavi seçiminin yapılması sağlanabilir.



6.KAYNAKLAR

1. Weetman AP. Graves' disease. N Eng J Med. 2000;343(17):1236-48.
2. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: Current concepts regarding pathogenesis and management. Endocr Rev 1993; 14(6): 747–93. doi: 10.1210/edrv-14-6-747.
3. O'Donnell AL. Hyperthyroidizm: Systemic Effects and Differential Diagnosis. Falk SE Thyroid Disease. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997; 14: 241 -252.
4. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2594-605.
5. Büyüköztürk K., Molvalılar S.,Tiroid Hastalıkları. İç hastalıkları 2007 S: 374- 379.
6. Burch H. B. ,Bahn R. 2006 Graves ophtalmopathy. Lesile De Groot & J. Larry Jameson. Endocrinology 5. ed. S:2029.
7. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Universitas Indonesia – Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia. Acta Med Indones - Indones J Intern Med.Vol 50, Number 2, April 2018.
8. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. Williams Textbook of Endocrinology 10th edition. PR Larsen et al (eds). WB Saunders, Philadelphia. 2003;374-422.
9. Davies TF, Ando T, Lin RY, et al. Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease. J Clin Invest 2005; 115:1972.
10. Latif R, Morshed SA, Zaidi M, Davies TF. The thyroid-stimulating hormone receptor: impact of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on multimerization, cleavage, and signaling. Endocrinol Metab Clin North Am 2009; 38:319.

11. Chazenbalk GD, Pichurin P, Chen CR, et al. Thyroid-stimulating autoantibodies in Graves disease preferentially recognize the free A subunit, not the thyrotropin holoreceptor. *J Clin Invest* 2002; 110:209.
12. Colobran R, Armengol Mdel P, Faner R, et al. Association of an SNP with intrathymic transcription of TSHR and Graves' disease: a role for defective thymic tolerance. *Hum Mol Genet* 2011; 20:3415.
13. Stefan M, Wei C, Lombardi A, et al. Genetic-epigenetic dysregulation of thymic TSH receptor gene expression triggers thyroid autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111:12562.
14. Qian L, Bin Wang, Kaida Mu, Jin An Zhan. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes – Cytokines circuits beyond the Th1–Th2 paradigm. 5 May 2009. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0423>.
15. H. Zeliha. Autoimmunity in Graves' Disease. *Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2010;3(2):24-33.
16. Ulla Feldt-Rasmussen, Sofie Bliddal, and Claus H Nielsen. Thyroid Autoimmunity. Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark. 28 Sep 2017, 6(F1000 Faculty Rev):1776 (doi: 10.12688/f1000research.11535.1).
17. McLachlan SM, Pegg CA, Atherton MC, et al. TSH receptor antibody synthesis by thyroid lymphocytes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 24:223.
18. Davies TF, Yeo PP, Evered DC, et al. Value of thyroid-stimulating-antibody determinations in predicting short-term thyrotoxic relapse in Graves' disease. *Lancet* 1977; 1:1181.
19. Davies TF, Roti E, Braverman LE, DeGroot LJ. Thyroid controversy--stimulating antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3777.
20. Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, et al. Long-term effects of radioiodine on thyrotrophin receptor antibodies in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42:517.

21. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, et al. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158:69.
22. Tamai H, Kasagi K, Takaichi Y, et al. Development of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease treated with antithyroidal drugs: clinical, immunological, and histological findings in 26 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:49.
23. Kraiem Z, Baron E, Kahana L, et al. Changes in stimulating and blocking TSH receptor antibodies in a patient undergoing three cycles of transition from hypo to hyperthyroidism and back to hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36:211.
24. Alagöl MF. Tirotoksikoz. *Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik*. Editor Erdoğan G. Medikal ve Nobel, ikinci baskı 2005:4E: 229-241.
25. Metin ÖZATA. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet* 2011.
26. Irene Campi, Italy Mario Salvi. Graves' Disease. Italy; University of Milan, Milan, Italy. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 2nd Edition <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.98495-2>.
27. Douglas S. Ross, Henry B. Burch, David S. Cooper, M. Carol Greenlee, Peter Laurberg, Ana Luiza Maia, Scott A. Rivkees, Mary Samuels, Julie Ann Sosa, Marius N. Stan, Martin A. Walter. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis.
28. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003; 24:694.
29. Heward JM, Allahabadia A, Armitage M, et al. The development of Graves' disease and the CTLA-4 gene on chromosome 2q33. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2398.
30. Menconi F, Hasham A, Tomer Y. Environmental triggers of thyroiditis: hepatitis C and interferon- α . *J Endocrinol Invest* 2011; 34:78.

31. Paavonen T. Hormonal regulation of immune responses. *Ann Med* 1994; 26:255.
32. Da Silva JA. Sex hormones, glucocorticoids and autoimmunity: facts and hypotheses. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:6.
33. Yin X, Latif R, Tomer Y, Davies TF. Thyroid epigenetics: X chromosome inactivation in patients with autoimmune thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110:193.
34. Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science* 2013; 339:1084.
35. Su X, Yin X, Liu Y, et al. Gut Dysbiosis Contributes to the Imbalance of Treg and Th17 Cells in Graves' Disease Patients by Propionic Acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105.
36. Docimo G, Cangiano A, Romano RM, et al. The Human Microbiota in Endocrinology: Implications for Pathophysiology, Treatment, and Prognosis in Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11:586529.
37. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269:479.
45- Holm IA, Manson JE, Michels KB, et al. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005; 165:1606.
38. Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009; 360:994.
39. Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2010; 20:777.
40. Fainboim L, Arruvito L. Mechanisms involved in the expansion of Tregs during pregnancy: role of IL-2/STAT5 signalling. *J Reprod Immunol* 2011; 88:93.
41. Weetman AP. Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:311.

42. Jansson R, Dahlberg PA, Winsa B, et al. The postpartum period constitutes an important risk for the development of clinical Graves' disease in young women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 116:321.
43. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56:23.
44. Aranha AA, Amer S, Reda ES, et al. Autoimmune thyroid disease in the use of alemtuzumab for multiple sclerosis: a review. *Endocr Pract* 2013; 19:821.
45. de Filette J, Andreescu CE, Cools F, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res* 2019; 51:145.
46. Anthony P. Weetman, M.D, D.S.C. Graves Disease. *The New England Journal of Medicine*. October 26, 2000.
47. Harrison's Principles of Internal Medicine Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo.
48. Braverman L.E., Uriger R.D., The Thyroid. Lipincott Williams and Wilkins 2000.
49. MacFarland SP, Bauer AJ, Adzick NS, Surrey LF, Noyes J, Kazahaya K, et al. Disease burden and outcome in children and young adults with concurrent Graves disease and differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(8): 2918–25. doi: 10.1210/jc.2018-00026.
50. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu 2017.
51. Braunwald E., Fauci A., Kasper D., Hauser S., Longo D., Jameson L., Harrison İç Hastalıkları Prensipleri S: 2069-2078.
52. Forfar JC, Muir AL, Sawers SA, Toft AD. Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism: evidence for a possible reversible cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1982;307(19):1165.

53. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, Momotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. *Am J Med.* 1982;72(6):903.
54. Bar-Sela S, Ehrenfeld M, Eliakim M. Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.*1981;141(9):1191.
55. Lin TY, Shekar AO, Li N, et al. Incidence of abnormal liver biochemical tests in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(5):755. Epub 2017 Mar 9.
56. Andersen OO, Friis T, Ottesen B. Glucose tolerance and insulin secretion in hyperthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1977;84(3):576.
57. Mishra SK, Gupta N, Goswami R. Plasma adrenocorticotropin (ACTH) values and cortisol response to 250 and 1 microg ACTH stimulation in patients with hyperthyroidism before and after carbimazole therapy: case-control comparative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1693. Epub 2007 Feb 27.
58. Nightingale S, Vitek PJ, Himsworth RL. The haematology of hyperthyroidism. *Q J Med.* 1978;47(185):35.
59. Stuijver DJ, van Zaane B, Romualdi E, et al. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and metaanalysis. *Thromb Haemost.* 2012;108(6):1077.
60. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, et al. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(6):750.
61. Havard CW, Campbell ED, Ross HB, et al. Electromyographic and histological findings in the muscles of patients with thyrotoxicosis. *Q J Med.* 1963;32:145.
62. Ridgway EC, Maloof F, Longcope. Androgen and oestrogen dynamics in hyperthyroidism. *J Endocrinol.* 1982;95(1):105.

63. Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6472. Epub 2005 Oct 4.
64. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid.* 1994;4(3):319.
65. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest.* Epub 2017 Aug 29. 2018;41(1):99.
66. Fatourechi V, Ahmed DD, Schwartz KM. Thyroid acropachy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5435.
67. Huang W, Molitch ME. Enlarged thymus in a patient with dyspnea and weight loss. *JAMA.* 2015 Jun;313(21):2174-5.
68. Dalla Costa M, Mangano FA, Betterle C. Thymic hyperplasia in patients with Graves' disease. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(12):1175.
69. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3464–70. doi: 10.1210/jc.2005-2813.
70. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362(8): 726–38. doi:10.1056/NEJMra0905750.
71. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;98(4):1443-9. Epub 2013 Feb 13.
72. Khong JJ, Finch S, De Silva C, Rylander S, Craig JE, Selva D, et al. Risk factors for graves' orbitopathy; The Australian thyroid-associated orbitopathy research (ATOR) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(7): 2711–20. doi: 10.1210/jc.2015-4294.
73. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the

- Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5(1): 9–26. doi: 10.1159/000443828.
74. Xu N, Cui Y, Xie T, Zheng M. Comparative Efficacy of Medical Treatments for Thyroid Eye Disease: A Network Meta-Analysis. *J Ophthalmol* 2018; 2018: 7184163. doi: 10.1155/2018/7184163.
75. Klee & Hay 1997. Biochemical testing of thyroid function. *Endocrinol and. Metab. Clinics North America* 26-4: 763.
76. Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2247.
77. Lytton SD, Kahaly GJ. Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update. *Autoimmun Rev* 2010; 10:116.
78. Vos XG, Smit N, Endert E, et al. Frequency and characteristics of TBII-seronegative patients in a population with untreated Graves' hyperthyroidism: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:311.
79. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine--a prospective, randomized study. *Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(8): 2986–93. doi:10.1210/jcem.81.8.8768863.
80. Pearce SHS, Dayan C, Wraith DC, et al. Antigen-Specific Immunotherapy with Thyrotropin Receptor Peptides in Graves' Hyperthyroidism: A Phase I Study. *Thyroid* 2019; 29:1003.
81. Geffner DL, Hershman JM. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med* 1992; 93:61.
82. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, et al. Short-term effects of β -adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med* 2012; 51:2285.

83. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2157.
84. 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.
85. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Twentieth Edition.
86. Alexander EK, Larsen PR. High Dose 131 I Therapy for the Treatment of Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 1073–7. doi: 10.1210/jcem.87.3.8333.
87. Boelaert K, Syed AA, Manji N, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, et al. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving 131 I for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(1): 129–38. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03291.x.
88. 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.
89. Adlerberth A, Stenström G, Hasselgren PO. The selective beta 1-blocking agent metoprolol compared with antithyroid drug and thyroxine as preoperative treatment of patients with hyperthyroidism. Results from a prospective, randomized study. *Ann Surg* 1987; 205:182.
90. Feek CM, Sawers JS, Irvine WJ, et al. Combination of potassium iodide and propranolol in preparation of patients with Graves' disease for thyroid surgery. *N Engl J Med* 1980; 302:883.
91. Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res* 2000; 90:161.

92. Emerson CH, Anderson AJ, Howard WJ, Utiger RD. Serum thyroxine and triiodothyronine concentrations during iodide treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40(1):33.
93. Solomon BL, Wartofsky L, Burman K. Adjunctive cholestyramine therapy for thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993 Jan;38(1):39-43.
94. El Fassi D, Nielsen CH, Bonnema SJ, Hasselbalch HC, Hegedüs L. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* Epub 2007 Feb 6. 2007;92(5):1769.
95. Kamel A.N.: *Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıklarında Tedavi.* Ed.: Aral Yalçın, Ünüvar Necdet; Sayfa:60-65 Ankara (1998).
96. Takamatsu J, Hosoya T, Naito N, et al. Enhanced thyroid iodine metabolism in patients with triiodothyronine-predominant Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:147.
97. G.A. Brent, Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 358, 2594–2605 (2008).
98. D. Glinoeer, P. de Nayer, M. Bex, Belgian Collaborative Study Group on Graves' Disease, Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a doubleblind prospective randomized study. *Eur. J. Endocrinol.* 144, 475–483 (2001).
99. H. Cinemre, C. Bilir, F. Gokosmanoglu, N. Akdemir, B. Erdogmus, R. Buyukkaya, Predictors of time to remission and treatment failure in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil. *Clin. Invest. Med.* 32, E199–E205 (2009).
100. Berglund J, Christensen SB, Dymling JF, et al. The incidence of recurrence and hypothyroidism following treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine in all patients with thyrotoxicosis in Malmo during the period 1970-1974. *J Intern Med;* 229:435, (1991).
101. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fioer E, Rocchi R, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment; *Thyroid;* 7: 369-375, (1997).

102. Koischwitz D, Gritzmann N. Ultrasound of the neck. *Radiol Clin North Am* 2000;38:1029-1045. [http://dx.doi.org/10.1016/S0033-8389\(05\)70219-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0033-8389(05)70219-0).
103. Ando T, Davies TF. Clinical Review 160: Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2965.
104. Sarfo-Kantanka O, Sarfo FS, Ansah EO, Kyei I. Graves Disease in Central Ghana: Clinical Characteristics and Associated Factors. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2018;11:1179551418759076.
105. Jurecka-Lubieniecka B, Bednarczuk T, Ploski R, et al. Differences in gene-gene interactions in Graves' disease patients stratified by the age of onset *PLoS One* 2016; 11:e0150307.
106. Lanas A, Diaz P, Eugenin D, et al. [Clinical features of patients with Basedow Graves disease seen at a university hospital]. *Rev Med Chil* 2017;145:436-40.
107. Bartalena L (2013) Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 9:724–734.
108. Zingrillo M, D'Aloiso L, Ghiggi MR, Di Cerbo A, Chiodini I, Torlontano M et al. Thyroid Hypoecogenicity after methimazole Withdrawal in Graves' disease: a useful index for predicting recurrence? *Clin Endocrinol* 1996; 45(2):201-6.
109. Gauna A, Segura G, Sartorio G, Soto R, Segal-Eiras A. Immunological aspects of Graves's disease patients in different clinical stages. *J Endocrinol Invest* 1989; 12(10):671-7.
110. Theodoraki A, Jones G, Parker J, Woolman E, Martin N, Perera S, et al. Performance of a third-generation TSH-receptor antibody in a UK clinic. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Jul; 75(1): 127–33.
111. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid Peroxidase Autoantibodies in Thyroid Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(3):661-9.

112. Guth S, Theune U, Aberle J, et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39:699-706.
113. Tam AA, Kaya C, Kilic FB, et al. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58:933-8.
114. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidental thyroid carcinoma in patients with Graves' disease. *Am J Surg.* 2008;195:292- 7; discussion 7.
115. Pellegriti G, Mannarino C, Russo M, et al. Increased mortality in patients with differentiated thyroid cancer associated with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1014-21.
116. Ergin AB, Saralaya S, Olansky L. Incidental papillary thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic factors among patients with Graves' disease and euthyroid goiter, Cleveland Clinic experience. *Am J Otolaryngol.* 2014;35:784-90.
117. Gerenova J, Buysschaert M, de Burbure CY, Daumerie C. Prevalence of thyroid cancer in Graves' disease: a retrospective study of a cohort of 103 patients treated surgically. *European Journal of Internal Medicine.* 2003;14:321-5.
118. Ren M, Wu MC, Shang CZ, et al. Predictive factors of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *World J Surg.* 2014;38:80-7. 12. Staniforth JU, Erdirman S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2016;27:118-25.
119. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003;24(6):802–35.
120. Laurberg P, Berman DC, Pedersen IB, Andersen S, Carle A. Incidence and clinical presentation of moderate to severe Graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(7): 2325-32. doi: 10.1210/jc.2012-1275.
121. Allanic H, Fauchet R, Origazzi J, et al. Antithyroid Drugs and Graves' Disease: A Prospective Randomized Evaluation of the Efficacy Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*; 70: 675-679, (1990).

122. Meng W, Meng S, Mannchen E, et al. Effect of Therapy Duration and Low and High Dosed Thiamazole Treatment of Basedow-Graves' Disease. *Exp Clin Endocrinol*: 97: 257-260, (1991).
123. Bing RF, Rosenthal FD. Early Remission in Thyrotoxicosis Produced by Short Courses of Treatment. *Acta Endocrinol*; 100:221, (1992).
124. 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(9):3671-7.
125. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Adverse effects of thyroid hormone preparations and antithyroid drugs. *Drug Saf*. 1996; 15(1):53-63.
126. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease *CMAJ* 2003; 168(5):575-85.
127. Comparison of single daily dose of methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02032.x.
128. Mohlin E, Filipsson Nyström H, Eliasson M. Long-term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000-2010. *Eur J Endocrinol*. 2014 Feb 4;170(3):419-27. doi: 10.1530/EJE-13-0811. Print 2014 Mar.
129. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA: Hyperthyroidism in Children Treated with Long Term Medical Therapy: Twenty-Five Percent Remission Every Two Years. *J Clin Endocrinol Metab*; 64: 1241-1245, (1987).
130. Tamai H, Nakagawa t, Fukio O, et al. Thionamide Therapy in Graves' Disease: Relation of Relapse Rate to Duration of Therapy. *Ann Intern Med*. : 488-490, (1980).
131. Ulla Feldt Rasmussen, Karine Bech, John Date, Klaus Johansen, A prospective study of the differential changes in serum thyroglobin and its autoantibodies during propylthiuracil or radioiodine therapy of patients with Graves' disease. *Acta Endocrinologica* 99: 379-385 (1982).
132. Wilson R., Fraser W.D., et al. The prognostic value of TSH receptor binding and thyroid stimulating antibodies following drug treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinologica (Copenh)*; 121: 666-670, (1989).

133. McGregor AM, Petersen MM, McLachlan SM, Rooke P, Smith BR, Hall R. Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. *N Engl J Med.* 1980;303:302 e307.
134. Aoki N, Pinnamaneni KM, DeGroot LJ. Studies on suppressor cell function in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48:803e810.
135. Hallengren B, Forsgren A, Melander A. Effects of antithyroid drugs on lymphocyte function in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:298e301.
136. Nishikawa M, Yoshimura M, Toyoda N, Masaki H, Yonemoto T, Gondou A et al. Correlation of orbital muscle changes evaluated by magnetic resonance imaging and thyroid stimulating antibody in patients with Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol* 1993; 129(3):213-9.
137. Khanna CM, Shankar LR, Jaggi CB, et al. Predictor of outcome of hyperthyroidism due to Graves' disease: serum triiodothyronine/thyroxine ratio. *J Assoc Physicians India.* Feb: 44 (2): 98-101; (1996).
138. Struja T, Kaeslin M, Boesiger F, et al. External validation of the GREAT score to predict relapse risk in Graves' disease: results from a multicenter, retrospective study with 741 patients. *Eur J Endocrinol.* 2017;176:413e419.
139. Young ET, Steel NR, Taylor JJ, et al. Prediction of remission after antithyroid drug treatment in Graves' disease. *Q J Med.* 1988;66:175e189.
140. Azizi F, Ataie L, Hedayati M, Mehrabi Y, Sheikholeslami F 2005 Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. *Eur J Endocrinol* 152:695-701.
141. Cohen JI, Salter KD. Thyroid disorders: Evaluation and Management of Thyroid Nodules. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008; 20(3):431-43.