



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALINA BAŞVURAN VE
HİPERTİROİDİ TANISI ALAN OLGULARIN BAŞVURU VE
İZLEM ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Ceren YÜCEER PELİOĞLU

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR**

**ANKARA
2023**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALINA BAŞVURAN VE
HİPERTİROİDİ TANISI ALAN OLGULARIN BAŞVURU VE
İZLEM ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Ceren YÜCEER PELİOĞLU

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR

ANKARA
2023

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalına Başvuran ve Hipertiroidi Tanısı Alan Olguların Başvuru ve İzlem Özelliklerinin Belirlenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 26.10.2021 tarihinde, İ9-604-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Ceren YÜCEER PELİOĞLU

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Ceren Yüceer Peliöğlu
Ödev başlığı: Ceren Yüceer Tez
Gönderi Başlığı: ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ...
Dosya adı: CEREN_YU_CEER_TEZ_27_eylu_l.docx
Dosya boyutu: 797.07K
Sayfa sayısı: 96
Kelime sayısı: 27,708
Karakter sayısı: 187,559
Gönderim Tarihi: 26-Eyl-2023 10:51ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2177802723



ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BÖLÜMÜNE BAŞVURAN VE HİPERTİROİDİ TANISI ALAN OLGULARIN BAŞVURU VE İZLEM ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **10** EN
BENZERLİK ENDEKSİ

% **7**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **9**
YAYINLAR

% **4**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Ceren YÜCEER PELİOĞLU	Sınav tarihi: 11 / 10 / 2023
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalına Başvuran ve Hipertiroidi Tanısı Alan Olguların Başvuru ve İzlem Özelliklerinin Belirlenmesi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne	ile karar verilmiştir.
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu	

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Merih BERBEROĞLU

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Zehra AYCAN

ÖNSÖZ

Öğrencilik ve asistanlık sürecimde hekimliğini, öğretmenliğini, çalışma ahlakını ve insanlığını yakından izlediğim, örnek aldığım; ihtiyacım olan her an bana kapısını açan, bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveriyle paylaşan; birlikte çalışabilme fırsatı bulduğum için büyük mutluluk, onur duyduğum; danışmanım Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR'a,

Çocuk hekimliğine dair kendilerinden çok şey öğrendiğim, tezime büyük katkıları olan Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Merih BERBEROĞLU, Prof. Dr. Zehra AYCAN ve Doç. Dr. Elif ÖZSU'ya,

Mesleki bilgi, beceri, deneyim ve ahlakına dair her birinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Verilerimi toplama sürecinde büyük yardımı olan başta Uz. Dr. Ayşegül CERAN olmak üzere Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Yan Dal Asistanlarına,

Kimi zaman yoğun ve yıpratıcı olan bu süreci daha kolay ve eğlenceli hale getiren; onları tanımaktan dolayı büyük mutluluk ve şans hissettiğim eş kıdemlerime,

Yanımda, içimde hissettiğim babama; en büyük şansım ablama ve en büyük destekçim anneme,

Sevgisini, anlayışını, desteğini, ilgisini hep hissettiğim canım eşime,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkür ile...

Dr. Ceren YÜCEER PELİOĞLU

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul Onay Sayfası	iii
Önsöz	iv
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Tiroid Bezinin Gelişimi ve Fizyolojisi	7
4.2. Hipertiroidi	8
4.2.1. Hipertiroidinin Epidemiyolojisi	8
4.2.2. Hipertiroidinin Belirti ve Bulguları	8
4.2.3. Hipertiroidinin Etyolojisi	9
4.2.4. Hipertiroidi ile Başvuran Hastalarda Ayırıcı Tanı	10
4.3. Graves Hastalığı	12
4.3.1. Graves Hastalığının Patogenezi	12
4.3.2. Graves Hastalığının Epidemiyolojisi	13
4.3.3. Graves Hastalığının Klinik Belirti ve Bulguları	14
4.3.4. Graves Hastalığında Laboratuvar Bulguları	15
4.3.5. Graves Hastalığında Görüntüleme Bulguları	16
4.4. Diğer Hipertiroidi Nedenleri	16
4.4.1. Kronik Lenfositik Tiroidit İlişkili Hipertiroidi (Haşitoksikoz)	16
4.4.2. Sessiz (Ağrısız) Tiroidit	17
4.4.3. Akut (Süpüratif) Tiroidit	17
4.4.4. Subakut Tiroidit (de Quervain Tiroiditi)	18
4.4.5. İyot İlişkili Hipertiroidi	18
4.4.6. Sitokin ile İndüklenen Tirotoksikoz	18
4.4.7. Amiodaron İlişkili Tirotoksikoz	18

4.4.8. Otonom Tiroid Nodülü (Hiperfonksiyone Tiroid Nodülü, Toksik Adenom)	19
4.4.9. Familial Nonotoimmün Hipertiroidi	20
4.4.10. McCune-Albright Sendromu ve Hipertiroidi	21
4.5. Hipertiroidinin Tedavisi ve Yönetimi	22
4.5.1. Graves Hastalığında Medikal Tedavi ve İzlem	22
4.5.2. Graves Hastalığında Radyoaktif İyot Tedavisi	25
4.5.3. Graves Hastalığında Cerrahi Tedavi	26
5. GEREÇ VE YÖNTEM	28
5.1. Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi	28
5.2. Fizik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi	28
5.3. Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	29
5.3.1. Tiroid Otoantikorlarının Değerlendirilmesi	30
5.4. Tiroid Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi	31
5.5. Etiyolojik Tanılar ve Tanımlamalar	31
5.6. Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemlerinin Değerlendirilmesi	32
5.6.1. Medikal Tedavi	32
5.6.2. Cerrahi Tedavi	32
5.7. Hastaların İzlem Özelliklerinin Değerlendirilmesi	33
5.8. İstatistiksel Analiz	33
6. BULGULAR	34
6.1. Hipertiroidi ile Başvuran Olguların Özellikleri	34
6.1.1. Hipertiroidi ile Başvuran Olguların Etiyolojilerinin İncelenmesi	35
6.1.2. Hipertiroidi ile Başvuran Olguların Başvuru Yakınmaları	36
6.1.3. Graves Hastalığı ile İzlenen Hastaların Özellikleri ve Başvuru Yakınmaları	38
6.1.4. Haşitoksikozis ile İzlenen Hastaların Özellikleri ve Başvuru Yakınmaları	39
6.1.5. Haşitoksikozis ve Graves Hastalığı ile İzlenen Olguların Özelliklerinin Karşılaştırılması	39
6.2. Hipertiroidi ile Başvuran Olguların Başvurudaki Fizik Muayene Bulguları	40
6.2.1. Graves Hastalığı ile İzlenen Hastaların Başvuru Fizik Muayene Bulguları	41
6.2.2. Haşitoksikozis ile İzlenen Hastaların Başvuru Fizik Muayene Bulguları	41

6.2.3. Haşitoksikozis ve Graves Hastalığı ile İzlenen Olguların Başvuru Fizik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması	41
6.3. Hipertiroidi ile Başvuran Olguların Başvurudaki Laboratuvar Bulguları	42
6.3.1. Graves Hastalığı ile İzlenen Hastaların Başvuru Laboratuvar Bulguları	43
6.3.2. Haşitoksikozis ile İzlenen Hastaların Başvuru Laboratuvar Bulguları ve Graves Hastalığı ile İzlenen Olgular ile Karşılaştırılması	44
6.4. Hipertiroidi ile Başvuran Olguların Radyolojik Bulgularının Değerlendirilmesi	45
6.4.1. Tiroid Bezinin Ultrasonografik Değerlendirme Bulguları	45
6.4.2. Tiroid Bezinin Sintigrafik Değerlendirme Bulguları	46
6.4.3. Tiroid Bezinin 24 Saatlik Radyoaktif İyot Tutulum (RAIU) Testi ile Değerlendirme Bulguları	47
6.5. Hipertiroidi ile Başvuran Hastalarda Tedavi ve İzlem Özellikleri	47
6.5.1. Hipertiroidi ile Başvuran Hastalarda Medikal Tedavi Seçimi	47
6.5.2. Hipertiroidi ile Başvuran ve Metimazole Bağlı Yan Etki Gelişen Hastaların Özellikleri	48
6.5.3. Hipertiroidi ile Başvuran Olgularda Antitiroid Tedavi Yanında LT4 Verilen Olguların Özellikleri	48
6.5.4. Hipertiroidi ile Başvuran ve Tedavisiz İzlenen Olguların Özellikleri	49
6.5.5. Hipertiroidi ile Başvuran Hastalarda Antitiroid İlaç ile Tedavi ve İzlem Süresi	50
6.5.6. Hipertiroidi ile Başvuran ve Başvuru Laboratuvar İncelemelerinde T3 Toksikozu Saptanan Hastaların Tedavi ve İzlem Özellikleri	51
6.6. Graves Hastalığı ile İzlenen Hastaların Tedavi ve İzlem Özellikleri	51
6.6.1. Graves Hastalığı ile İzlenen ve İzlemleri Sırasında Relaps Saptanan Hastaların Özellikleri	52
6.6.2. Graves Hastalığı ile İzlenen Olgulardan Birden Fazla Relaps Görülen Hastaların Özellikleri	53
6.6.3. Graves Hastalığına Eşlik Eden Hastalığı Olan Olguların Özellikleri	54
6.7. Hipertiroidi ile Başvuran Hastalarda Cerrahi Tedavi	55
6.7.1. Graves Hastalığı Tanısı ile İzlenen ve Cerrahi Tedavi Uygulanan Hastaların Özellikleri	56

6.7.2. Graves Hastalığı ile İzlenen ve Tiroidektomi Yapılan Hastaların Diğer Graves Hastalığı Olguları ile Karşılaştırılması	57
6.8. Familial Nonotoimmün Hipertiroidi ile İzlenen Hastaların Özellikleri	59
6.9. Toksik Tiroid Adenomu ile İzlenen Hastaların Özellikleri	60
6.10. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan ve İzlemleri Sırasında Hipertiroidi Saptanan Hastaların Özellikleri	61
6.11. Hipertiroidi ile İzlenen Olguların Mevcut Durumu	62
7. TARTIŞMA	65
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	77
9. KAYNAKLAR	79



SİMGELER VE KISALTMALAR

α	: Alfa
β	: Beta
ALCAPA	: Sol koroner arterin pulmoner arterden çıkış anomalisi
ANCA	: Antinötrofil sitoplazmik antikor
Anti-TG	: Anti Tiroglobulin Antikor
Anti-TPO	: Tiroid Peroksidaz Antikoru
ATİ	: Antitiroid ilaç
AÜTF	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
CTLA-4	: Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4
DIT	: Diiodotirozin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECLIA	: ElectroChemiLuminescence ImmunoAssay
EKO	: Ekokardiyografi
FDA	: Food and Drug Administration, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
GD	: Graves disease
G_sα	: G protein alfa subünit
GVHD	: Graft-versus-host disease, Graft-versus-host hastalığı
hCG	: Human chorionic gonadotropin, insan koryonik gonadotropin
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HLA	: Human leukocyte antigen, insan lökosit antijeni
HLH	: Hemofagositik lenfhistiyositoz
IFN-α	: İnterferon- α
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
İTP	: İdiopatik trombositopenik purpura
İViG	: İntravenöz immünoglobulin
KML	: Kronik myeloid lösemi
LT4	: Levotiroksin
MAS	: McCune-Albright Sendromu
MIS-C	: Multisystem inflammatory syndrome in children, çocuklarda multisistem inflamatuvar sendromu
MIT	: Monoiodotirozin

MMZ	: Metimazol
Ort	: Ortalama
PTPN22	: Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22
PTU	: Propiltiourasil
RAİ	: Radyoaktif iyot
RAIU	: Radyoaktif iyot uptake
RDUS	: Renkli doppler ultrasonografi
RIA	: Radioimmunoassay
SDS	: Standart deviasyon skoru
SS	: Standart sapma
sT4	: Serbest tiroksin
sT3	: Serbest triiyodotironin
THRB	: Tiroid hormon reseptörü-β
TRAb	: TSH reseptör antikoru
TRH	: Thyrotropin-releasing hormone, Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Thyroid-stimulating hormone, tiroid uyarıcı hormon
TSHR	: Thyroid-stimulating hormone receptor, tiroid uyarıcı hormon reseptörü
TPO	: Tiroid Peroksidaz
US	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VSD	: Ventriküler septal defekt

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 6.1. Dahil Edilen Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	34
Şekil 6.2. Hipertiroidi ile Başvuran Olguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	35
Şekil 6.3. Hipertiroidi Saptanan Hastaların Etyolojilerine Göre Dağılımı	36
Şekil 6.4. Hipertiroidi Nedeniyle Cerrahi Tedavi Yapılan Hastalarda Cerrahi Tedavinin Gerekçeleri	56
Şekil 6.5. Hipertiroidi ile İzlenen Olguların Mevcut Durumu.....	63
Şekil 6.6. Graves Hastalığı ile İzlenen Hastaların Mevcut Durumu.....	64



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Tirotoksikozun Sistemlere Göre Belirti ve Bulguları (7)	9
Tablo 4.2.	Tirotoksikozun Patojenik Mekanizmaları ve Nedenleri (5)	10
Tablo 4.3.	Graves Hastalığında Remisyona Dair Prediktif Faktörler (18)	24
Tablo 4.4.	Graves Hastalığında Tedavi Seçenekleri (12)	27
Tablo 5.1.	DSÖ Guatr Evrelemesi	29
Tablo 6.1.	Hipertiroidi ile Başvuran Hastaların Başvuru Yakınmalarının Sistemlere Göre Dağılımı	37
Tablo 6.2.	Graves Hastalığı ile İzlenen Hastaların Başvuru Yakınmalarının Başvuru Yaşına Göre Değerlendirilmesi	39
Tablo 6.3.	Hipertiroidi ile Başvuran Hastaların Başvurudaki Antropometrik İncelemeleri..	40
Tablo 6.4.	Hipertiroidi ile Başvuran Hastaların Başvurudaki Guatr Evreleri	40
Tablo 6.5.	Hipertiroidi ile Başvuran Hastaların Başvurudaki Tiroid Fonksiyon Testleri	42
Tablo 6.6.	Hipertiroidi Tanısı Alan Olguların Başvurudaki Tiroid Otoantikör Durumu	43
Tablo 6.7.	Haşitoksikozis ve Graves Hastalığı ile İzlenen Hastaların Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	45
Tablo 6.8.	Graves Hastalığı ve Haşitoksikozis Tanısı Alan Hastalarda Tiroid Ultrasonografisi Bulgularının Karşılaştırılması	46
Tablo 6.9.	Graves Hastalığı ile İzlenen Olgulardan Tiroidektomi Yapılan Olguların Başvuru Fizik Muayene Özelliklerinin Diğer Olgular ile Karşılaştırılması	58
Tablo 6.10.	Graves Hastalığı ile İzlenen Olgulardan Tiroidektomi Yapılan Olguların Laboratuvar Bulgularının Diğer Olgular ile Karşılaştırılması.....	59
Tablo 6.11.	Graves Hastalığı ile İzlenen Olgulardan Tiroidektomi Yapılan Olguların Tiroid Ultrasonografi Bulgularının Diğer Olgular ile Karşılaştırılması.....	59

1. ÖZET

Giriş ve Amaç: Hipertiroidi çocukluk çağında erişkinlere kıyasla nadir görülen, kısmen bu nedenle tanısı gecikebilen, izlem ve tedavisine yönelik kanıta dayalı önerilerin eksik olduğu bir hastalıktır. Hipertiroidinin en sık nedeni olan Graves hastalığının tedavisi ülkeler içinde ve arasında farklılıklar göstermekte olup hastanın yaşına, tercihlerine, hastalığın ciddiyetine ve guatr boyutuna bağlı olarak değişmektedir. Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalına başvuran ve hipertiroidi tanısı alan hastaların başvuru ve izlem özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Eylül 2005 - Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran ve 0-18 yaş arasında olup hipertiroidi tanısı alan hastalar dahil edildi. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek; başvuru özellikleri ve yakınmaları; antropometri, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulguları kaydedildi. Hipertiroidi etyolojisi, aldıkları tedavi, tedaviye yanıtları ve izlem süreleri değerlendirildi. İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Versiyon 26.0, Chicago,IL.) ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 63 hastanın %65,1'i kız cinsiyette olup tüm olguların yaş ortalaması $11,7 \pm 4,95$ yıldır. Hastaların 48'i (%76,2) Graves hastalığı tanısı alırken etyolojik nedenlerde ikinci sıklıkta Haşitoksikozis ($n=9$, %14,3) görüldü. Graves hastalığı tanısı alan olguların 31'i (%64,6) kız olup (kız/erkek oranı 1,82); yaş ortalaması $12,03 \pm 4,52$ yıl olarak saptandı. Haşitoksikozis tanısı alan 9 hastanın 8'i (%88,9) kız cinsiyette olup yaş ortalaması $14,94 \pm 3,44$ yıl idi. En sık başvuru yakınması çarpıntı idi. Olguların 7'sinde (%11,1) oftalmopati saptandı. Olguların 38'inde (%60,3) Anti-TG (Anti tiroglobulin antikoru), 50'sinde (%79,4) Anti TPO (Tiroid peroksidaz antikoru), 45'inde (%71,4) TRAb (TSH reseptör antikoru) pozitif bulunmuştu. Hipertiroidi ile başvuran 63 hastanın 60'ına antitiroid ilaç (ATİ) tedavisi başlanmıştı. Ötiroidiye ulaşma süresi ortalama $7 \pm 8,29$ ay iken, hastaların %71,4'ünün tedavi başlangıcından sonra 6 ay içinde ötiroidiye ulaştığı saptandı. Ortalama tedavi süresi $25,03 \pm 22,9$ ay olup tedavinin süresi Graves hastalığı tanısı alanlarda Haşitoksikozis tanısı alanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundu ($p=0,002$). Hipertiroidi ile başvuran 63 olgunun izlem süresi ortalama $36,9 \pm 32,3$ ay idi. Graves hastalığı ile izlenen ve ATİ tedavisi alan olgularda izlem süresindeki remisyon oranı %22,9 iken; 48 olgunun 15'inde (%31,3) izlem sırasında en az bir kere relaps saptandı. İlk kez relaps saptanan hastalarda tedavi kesiminden relapsa kadar geçen süre ortalama $8,4 \pm 5,02$ ay olup; %76,9'unda tedavi kesiminden

sonraki ilk 12 ay içinde relaps görüldü. Hipertiroidi ile izlenen 63 hastanın 11'ine (%17,5) total veya parsiyel tiroidektomi uygulanmış olup; en sık cerrahi tedavi gerekçesi (%25) uzun süreli ATİ tedavisi ile remisyon sağlanamamasıydı. Büyük guatrı olanlarda ($p=0,004$), oftalmopati varlığında ($p=0,018$), tiroid bezi volümü ($p=0,044$) ve tiroid bezi volüm SDS'si daha büyük olanlarda ($p=0,001$) tiroidektomi daha sık idi. Tiroidektomi yapılanlarda yapılmayanlara oranla ötiroidiye ulaşma süresi ($p=0,0015$) ve TRAb negatifleşme süresinin ($p=0,022$) daha uzun olduğu saptandı.

Sonuç: Bu çalışma ile hipertiroidi ile izlenen 63 olguyu ve merkezimizin 18 yıllık deneyimini bildirdik. Hipertiroidili çocuk ve adolesanların büyük çoğunluğunda, ATİ tedavisi ile ilk 6 ayda ötiroidi sağlanabilir. Graves hastalığı ile izlenen çocuklarda ATİ tedavisi ile düşük bir oranda uzun vadeli remisyon sağlanabildiği görülmüş olup; büyük guatr, oftalmopati varlığında ve uzun süreli tedavi ile biyokimyasal ötiroidinin ve TRAb negatifliğinin sağlanamadığı hastalarda kalıcı tedavinin gerekmesi muhtemeldir.

Anahtar sözcükler: Hipertiroidi, Graves hastalığı, Tiroidit

2. ABSTRACT

Aim: Hyperthyroidism is a disease that is less common in children compared to adults, therefore its diagnosis may be delayed and evidence-based recommendations for monitoring and treatment are lacking. Graves' disease is the most common cause of hyperthyroidism and its treatment can vary between countries and depending on different ages, preferences, severity of the disease and size of goiter. It was aimed to evaluate the admission and follow-up characteristics of patients who applied to Ankara University Faculty of Medicine (AUTF), Outpatient Clinic of Pediatric Endocrinology Department and were diagnosed with hyperthyroidism.

Materials and methods: Patients who diagnosed with hyperthyroidism between September 2005-January 2023 and were between the ages of 0-18, were included. Patients characteristics, anthropometry, physical examination, laboratory and imaging findings were recorded retrospectively. Diagnosis of patients, treatment and follow-up period were evaluated. Statistical analysis was performed with Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Version 26.0, Chicago, IL.).

Results: Sixty-three patients were included and 65.1% of them the were female. The mean age was 11.7 ± 4.95 years. While 48 of the patients (76.2%) were diagnosed with Graves' disease (GD), the second most common etiological cause was Hashitoxicosis ($n=9$, 14.3%). Thirty-one (64.6%) of the patients with GD were girls (girl/boy ratio 1.82) and the mean age was 12.03 ± 4.52 years. Eight patients with hashitoxicosis (88.9%) were female and the mean age was 14.94 ± 3.44 years. The most common presenting complaint was palpitations. Ophthalmopathy was determined in 7 (11.1%) of the cases. Anti-TG in 38 (60.3%), Anti-TPO in 50 (79.4%) and TRAb in 45 (71.4%) of the cases were positive; while Anti-TPO was the most frequently detected thyroid autoantibody. Antithyroid drug (ATI) treatment was started in 60 of 63 patients who presented with hyperthyroidism. While the mean duration to achieve euthyroidism was 7 ± 8.29 months; 71.4% of the patients reached euthyroidism within 6 months after the start of treatment. The mean treatment duration was 25.03 ± 22.9 months. The duration of treatment was statistically significantly longer in those with GD compared to those with Hashitoxicosis ($p=0.002$). The mean follow-up period of 63 cases was 36.9 ± 32.3 months. While the long-term remission rate in patients with GD who had receiving ATI treatment was 22.9%; relapse was determined in 15 of 48 cases (31.3%) during follow-up. In patients with first relapse, the mean duration from treatment discontinuation to relapse was 8.4 ± 5.02 months and 76.9% relapsed within the first 12 months after stopping treatment. Total or partial

thyroidectomy was performed in 11 (17.5%) of 63 patients with hyperthyroidism. The most common reason for surgical treatment (25%) was failure to achieve remission with long-term ATI treatment. Thyroidectomy was performed more frequently in the presence of large goiter ($p=0.004$), ophthalmopathy ($p=0.018$), large thyroid volume ($p=0.044$) and volume SDS ($p=0.001$). It was found that the time to reach euthyroidism ($p=0.0015$) and the time to TRAb negativity ($p=0.022$) were longer in those who underwent thyroidectomy compared to those who did not.

Conclusions: In this study, we reported 63 cases with hyperthyroidism and 18 years of experience of our center. Euthyroidism can be achieved within the first 6 months with ATI treatment in the majority of children and adolescents with hyperthyroidism. It has been observed that long-term remission can be achieved at a low rate with ATI treatment in children with GD. Thus permanent treatment is likely to be required in the presence of large goiter, ophthalmopathy, and in patients in whom biochemical euthyroidism and TRAb negativity cannot be achieved with long-term treatment.

Key words: Hyperthyroidism, Graves Disease, Thyroiditis

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertiroidi, tiroid hormonunun tiroid bezi tarafından aşırı sentezlenip salgılanmasıyla oluşan, erken tanı konulmadığı ve uygun tedavi verilmediği zaman ciddi sorunlara yol açabilen önemli bir hastalıktır (2). Hipertiroidi prevalansı Avrupa'da %0,83 (3) iken ABD'de %1,3'tür (4). Sıklığı yaşla birlikte artar ve kadınlarda daha sık görülür (5). Çocuklarda yetişkinlere göre çok daha nadirdir ve tüm yaş gruplarında tanı konulan vakaların yaklaşık %1 ila 5'ini çocuklar oluşturmaktadır (6).

Çocuklarda hipertiroidi nedenleri içinde Graves hastalığı, en yaygın neden olmakla birlikte, hiperfonksiyone tiroid nodülü, tiroid uyarıcı (stimulan) hormon reseptöründeki (TSHR) fonksiyon kazandıran mutasyonlar, iyot kaynaklı hipertiroidi, tiroid uyarıcı (stimulan) hormon (TSH) salgılayan adenom, toksik multinodüler guatr ve hiperfonksiyone tiroid karsinomu diğer nedenleri olarak sayılabilir. Hipertiroidiye bağlı olmayan tirotoksikoz ise tiroidit (otoimmün, subakut, ilaç ilişkili) veya eksojen tiroid hormonu alımından (tirotoksikoz factitia) kaynaklanabilir (2, 5).

Tiroid hormonu fazlalığı tüm fizyolojik sistemi etkiler (7). Kardiyovasküler semptom ve bulgular baskındır (8). Genel olarak, semptomların sıklığı ve şiddeti tirotoksikozun biyokimyasal şiddeti ile ilişkilidir (9).

Graves hastalığı, çocukluk çağındaki tiroid bozukluklarının %15'inden sorumludur (10, 11) ve çocukların yaklaşık %0,02'sinde (1/5.000) ortaya çıkar. Çocuklar Graves hastalığı olan tüm hastaların %1-5'ini oluşturur (12). Çocukluk çağı Graves hastalığının epidemiyolojisi ile ilgili önceki araştırmalar, gönüllü pediatrist raporlamasına dayanması, belirli bir bölgeyi kapsamaması ve genellikle 15-20 yaş aralığını içermesi nedeniyle seçim ön yargısına maruz kalmıştır (13). Son yıllarda küçük çocuklarda hipertiroidinin geçmişe göre daha sık gelişmesi ve bu durumun erkeklerde daha sık görülmesi muhtemel görünmektedir. Bu eğilimi doğrulamak ve olası nedenler olarak çevresel riskleri incelemek için yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır (13).

Büyük oranda çocuklarda nadir görülmesi nedeniyle bu yaş grubunda Graves hastalığının tedavisi için şu anda kanıta dayalı bir strateji yoktur (14). Oysa hastalığın daha sık görüldüğü yetişkinler için kılavuzlar mevcuttur (15-17). Graves hastalığı tedavi politikası ülkeler içinde

ve arasında büyük farklılıklar gösterir ve büyük ölçüde yerel uygulamalara ve kaynaklara, hastanın yaşı ve tercihlerine, hastalığın ciddiyetine ve guatr boyutuna bağlıdır (14).

ATİ tedavisi genellikle çocuklarda ve ergenlerde Graves hastalığı için başlangıç tedavisi olarak önerilir. Hastalığın tamamen iyileşmesiyle sonuçlanabilir; ancak genellikle uzun süre boyunca uygulanması gerekir. Başlangıçta verilmesi gereken tedavi süresi, çocuklarda yetişkinlerden daha uzundur ve hastalığın başlangıç şiddetine ve diğer özgün kriterlere bağlıdır (18).

Medikal tedaviden sonra hipertiroidinin remisyon oranı yetişkinlerde %40-60 iken çocuklarda %30 olup; genel olarak çocuklardaki remisyon oranının daha düşük olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, birçok çalışma tanı sırasında değerlendirilen ve iki yıl içinde remisyona ulaşma ihtimalini belirlemeye yardımcı olan klinik özellikleri tanımlamaya çalışmıştır (13). Ne yazık ki, çocuklarda remisyon oranını artırmak, kısa ve uzun vadeli ATİ tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için prospektif randomize kontrollü çalışmalar hala eksiktir ve çocuklarda ATİ tedavisi hakkındaki bilgimizi artırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (16).

ATİ kontraendikasyonu, ilaca uyum eksikliği nedeniyle kötü kontrollü hipertiroidi, uzun süreli medikal tedaviye rağmen relaps olması ve aile/çocuk tarafından kişisel nedenlerle talep edilmesi durumlarında kesin tedavi seçenekleri düşünülmektedir. Totale yakın tiroidektomi ve radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi kesin tedavi seçenekleridir; ancak her ikisi de yüksek oranda kalıcı hipotiroidi riski taşır (18).

Bu çalışma ile AÜTF Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalına başvuran ve hipertiroidi tanısı alan hastaların klinik belirti ve bulgularının, laboratuvar özelliklerinin, aldıkları tanı ve tedavinin, tedavi süresi ve sonuçlarının, remisyona ulaşma süresinin, relaps oranının, kalıcı tedavi tercih edilen olguların özelliklerinin değerlendirilmesi; merkezimizin hipertiroidili olguların tanı, tedavi ve izlemindeki deneyimlerinin derlenerek literatüre katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tiroid Bezinin Gelişimi ve Fizyolojisi

İntrauterin dönemde tiroid, dilin tabanında, ön bağırsağın çıkıntı yapması ile oluşur. Gebeliğin 8-10. haftasında tiroid kıkırdağı üzerindeki normal konumuna göç eder. Tiroglobulin sentezi 4. haftadan itibaren oluşurken, iyot yakalama 8-10. haftalarda gerçekleşir. Tiroksin (T4) ve daha az ölçüde triiyodotironin (T3) sentezi ve salgılanması ise 12. gebelik haftasından itibaren görülür. Hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninin olgunlaşması, gebeliğin ikinci yarısında meydana gelir; ancak normal geri bildirim ilişkileri, doğum sonrası yaşamın 1 ila 3 ayına kadar olgunlaşmaz (2).

Tiroid bezinin ana işlevi T4 ve T3'ü sentezlemektir. İyotun bilinen tek fizyolojik rolü bu hormonların sentezinde yer almasıdır. Tiroid bezinde, tutulan inorganik iyodürün foliküler lümende, tiroglobulinin tirozin kalıntıları üzerinde düzenlenmesi gerekir. Bu reaksiyon Tiroid Peroksidaz (TPO) tarafından katalize edilir. Tiroglobulin, 138 tirozin kalıntısı içeren yaklaşık 660 kDa moleküler ağırlığa sahip büyük bir homodimerik glikoproteindir. Bu tirozinlerin yaklaşık 14'ünün iyotlanması ile monoiyodotirozin (MIT) veya diiyodotirozin (DIT) oluşur. Daha sonra iki DIT molekülü birleşerek bir T4 molekülü oluşturur veya bir DIT ve bir MIT molekülü T3 oluşturmak üzere birleşir. Dolaşımdaki T3'ün sadece %20'si tiroid tarafından salgılanırken, geri kalanı T4'ün ekstratiroidal dokularda iyodotirozin deiyodinazlar (tip 1 ve 2) tarafından deiyodinasyonu ile üretilir. Kanda T4 konsantrasyonunun sadece ellide biri kadar bulunmasına rağmen, T3 fizyolojik olarak aktif tiroid hormonudur; çünkü tiroid hormonu reseptörünü T4'ten 10-15 kat daha fazla afinite ile bağlar. Tiroid hormonları oksijen tüketimini artırır, protein sentezini uyarır; büyümeyi, farklılaşmayı, karbonhidrat, lipid ve vitamin metabolizmasını etkiler (2).

Tiroid, ön hipofiz tarafından salgılanan bir glikoprotein hormonu olan TSH tarafından düzenlenir. TSH reseptörüne bağlanma, tiroid bezinde adenilat siklazı aktive eder ve iyot alımından tiroid hormonlarının salınmasına kadar tiroid hormonu biyosentezinin tüm adımlarını uyarır. TSH sentez ve salınımı, hipotalamusta sentezlenen ve hipofize salgılanan bir tripeptit olan Tirotropin Salgılatıcı Hormon (Tirotropin Releasing Hormon-TRH) tarafından uyarılır (2).

4.2. Hipertiroidi

Hipertiroidi, tiroid hormonunun tiroid bezi tarafından aşırı sentezlenip salgılandığı patolojik bir durumdur. Gerçek hipertiroidi veya hipertiroidi ile birlikte olan tirotoksikoz, normal veya yüksek tiroid RAİ tutulumu ile karakterizedir. Hipertiroidi olmaksızın tirotoksikoz ise tiroid hormonunun ekstratiroidal kaynaklardan veya önceden oluşturulmuş tiroid hormonlarının dolaşıma salınmasından kaynaklanır ve düşük tiroid RAİ tutulumu ile karakterizedir. Hipertiroidi aşikar veya subklinik olabilir. Aşikar hipertiroidi, düşük serum TSH konsantrasyonları ve yüksek serum tiroid hormon konsantrasyonları (T4, T3 veya her ikisi) ile; subklinik hipertiroidi ise, düşük serum TSH, ancak normal serum T4 ve T3 konsantrasyonları ile karakterizedir (5).

4.2.1. Hipertiroidinin Epidemiyolojisi

Hipertiroidi prevalansı Avrupa'da %0.83 (3) iken Amerika Birleşik Devletleri'nde %1.3'tür (4). Hipertiroidi yaşla birlikte artar ve kadınlarda daha sık görülür (5). Aşikar hipertiroidi prevalansı Avrupa'da %0.5–0.83 arasında iken, ABD'de %0.5'tir (3, 4).

Hipertiroidi çocuklarda yetişkinlere göre çok daha nadir ve ciddi bir hastalıktır. Tüm yaş gruplarında tanı konulan vakaların yaklaşık %1-5'ini çocuklar oluşturmaktadır (6).

Etnik farklılıklara ilişkin veriler azdır; ancak hipertiroidinin beyaz ırklarda diğer ırklardan biraz daha sık görüldüğü bilinmektedir (3). Hafif hipertiroidi insidansının, iyot eksikliği olan bölgelerde daha yüksek olduğu ve evrensel tuz iyotlama programlarının uygulanmasından sonra azaldığı da rapor edilmiştir (19).

4.2.2. Hipertiroidinin Belirti ve Bulguları

Tiroid hormonlarının fazlalığı tüm fizyolojik sistemleri etkiler. Bu etkilere, hücre içi T3'ün birçok farklı genin transkripsiyonunu düzenleyen nükleer reseptörler ile etkileşimi neden olur. T3, ayrıca bazı genomik olmayan etkilere sahiptir ve beta adrenerjik reseptör aktivitesinin artmasına neden olur (7). Kardiyovasküler belirti ve bulgular baskındır. Kardiyak fonksiyonları sağlıklı olan hastalarda artmış kalp hızı ve supraventriküler ektopik aktivite görülür (8). Genel olarak, belirtilerin sıklığı ve şiddeti tirotoksikozun biyokimyasal şiddeti ile ilişkilidir (9).

Çocuklarda ve ergenlerde hipertiroidi belirtileri yetişkinlerdekine benzer; bununla birlikte, etyoloji olarak hipertiroidi yerine “davranış bozukluğu (anksiyete veya dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu), solunum yolu hastalığı (egzersiz kaynaklı astım) veya primer kardiyak aritmi” gibi tanılarının düşünülmesi nedeniyle sıklıkla tanıda gecikme olur. Sık görülen fizik muayene bulguları arasında huzursuzluk, sıcak nemli cilt, ellerde ince tremor, proksimal kas güçsüzlüğü ve tiroid bezinde büyüme (guatr) bulunmaktadır (20). Tirotoksikoz belirti ve bulguları Tablo 4.1. de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Tirotoksikozun Sistemlere Göre Belirti ve Bulguları (7)

Sistem/Organlar	Belirtiler	Bulgular
Santral Sinir Sistemi	Yorgunluk, sinirlilik, kaygı, hiperaktivite, zayıf konsantrasyon	Hiperaktivite
Saç	Saç dökülmesi, saçta incelme	
Göz (Genellikle Graves hastalığında)	Ağrı, göze kum kaçma hissi	Canlı bakış, göz kapağı retraksiyonu ve kapanmasının gecikmesi, periorbital ödem, konjonktival enjeksiyon, oftalmopleji
Tiroid	Boyunda şişlik	Guatr
Kas	Güçsüzlük, titreme	İnce tremor, kas zayıflığı
Cilt	Sıcağa tahammülsüzlük, aşırı terleme	Ilık nemli cilt, aşırı terleme
Kardiyovasküler Sistem	Çarpıntı, nefes darlığı	Taşikardi, atriyal aritmi, sistolik hipertansiyon
Periferik Sinir Sistemi		Hiperrefleksi
Genitoüriner Sistem		Oligomenore

4.2.3. Hipertiroidinin Etiyolojisi

Graves hastalığı, çocuklarda hipertiroidinin en yaygın nedenidir. Otoimmün olmayan hipertiroidi etyolojileri olarak “hiperfonksiyone tiroid nodülleri ve TSHR’deki (otozomal dominant veya sporadik) fonksiyon kazandıran mutasyonlar” bulunmaktadır. McCune-Albright Sendromu (MAS) ile izlenen hastalarda, G-proteininin uyarıcı α -alt biriminin aktive edici bir mutasyonunun sonucu olarak hipertiroidi ortaya çıkabilir. Bu hastalarda multinodüler guatr da gelişebilir. Hipertiroidinin diğer nadir nedenleri arasında iyot kaynaklı hipertiroidi, TSH salgılayan adenom, toksik multinodüler guatr ve hiperfonksiyone tiroid karsinomu yer alır. Hipertiroidiye bağlı olmayan (tiroid bezi tarafından tiroid hormonunun aşırı üretilmesine bağlı olmayan) tirotoksikoz, tiroidit veya eksojen tiroid hormonu alımından (tirotoksikoz factitia) kaynaklanabilir. Tiroidit, otoimmün, viral enfeksiyonlara ikincil subakut, bakteriyel veya fungal enfeksiyonlara ikincil süpüratif karakterde olabileceği gibi; amiodaron, lityum gibi ilaçlarla veya radyasyon ile ilişkili olabilir (2, 5).

Primer hipertiroidinin laboratuvar değerlendirmesinde, serum TSH düzeyinin baskılandığı, serum total T4 ve total T3 düzeylerinin yükseldiği görülür. Uygunsuz TSH sekresyonunun neden olduğu hipertiroidi, genellikle tiroid hormon reseptörü-β'da (THRB) negatif bir mutasyona bağlıdır ve tiroid hormonuna dirençle sonuçlanır. Çocukluk çağında TSH salgılayan hipofiz tümörleri son derece nadirdir. Graves hastalığı olan annelerden doğan bebeklerde hipertiroidi geçicidir ve TRAb yenidoğanın dolaşımından temizlendiğinde bulgular düzelir. Koryokarsinom, hidatidiform mol, struma ovarii ve fonksiyonel tiroid kanseri erişkinlerde hipertiroidiye neden olabilir; ancak çocuklarda nadiren teşhis edilir (21). Tirotoksikozun patojenik mekanizmaları ve nedenleri Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Tirotoksikozun Patojenik Mekanizmaları ve Nedenleri (5)

Hipertiroidi ile birlikte olan tirotoksikoz (normal veya yüksek radyoaktif iyot uptake)	
Tiroid stimülatörlerinin etkisinin artışı ile	
TSH Reseptör Antikoru	Graves hastalığı
Uygunsuz TSH sekresyonu	TSH sekrete eden pitüiter adenom, tiroid hormonuna pitüiter direnç
Aşırı hCG sekresyonu	Trofoblastik tümörler (Koryokarsinoma)
TSH reseptörü veya Gs α protein aktive edici mutasyonlar	Soliter hiperfonksiyone adenoma; multinodüler guatr; familial nonotoimmün hipertiroidizm
Hipertiroidinin eşlik etmediği tirotoksikoz (düşük radyoaktif iyot uptake)	
İnflamasyon ve depolanmış hormonun salınımı	
Tiroid hormonunun otoimmün yıkımı	Sessiz tiroidit
Viral infeksiyonlar*	Subakut tiroidit (de Quervain tiroiditi)
Toksik ilaç etkisi	İlaç ilişkili tiroidit (amiodaron, lityum, interferon-α)
Bakteriyel veya fungal infeksiyon	Akut süpüratif tiroidit
Radyasyon	Radyasyon tiroiditi
Hormonun ekstratiroidal salınımı	
Tiroid hormon alımının artışı	Ekzojen tiroid hormon alımı (İyatrojenik veya faktitiyöz)
Ektopik hipertiroidizm (tiroid bezi dışında tiroid hormon üretimi)	Struma ovarii; fonksiyonel tiroid kanser metastazı
Kontamine gıda tüketimi	Hamburger tirotoksikozu
İyota aşırı maruziyet	
Jod-Basedow etkisi	

*Etyoloji net değil.

4.2.4. Hipertiroidi ile Başvuran Hastalarda Ayırıcı Tanı

Hipertiroidinin en sık nedeni olan Graves hastalığının tanısı, tirotoksikozun klinik belirtileri (tipik olarak 8 haftadan uzun süreli), yaygın guatr, oftalmopati varlığı, yüksek sT4, sT3 seviyeleri ile birlikte baskılanmış TSH ve TRAb varlığının gösterilmesi ile konur. Genel

olarak klinik belirtiler, guatr ve laboratuvar bulguları üçlüsü tanıyı doğrular. Antikorların yüksek sensitivitesi göz önünde bulundurulduğunda, hipertiroidili çocuklarda TRAb yokluğunda Graves hastalığı dışında ayırıcı tanı yapılmalıdır (18).

Hipertiroidinin genetik nedenlerinden TSHR geninin aktive edici germline mutasyonlarının hem ailesel hem de novo mutasyonları klinik olarak erken bulgu verir; ancak her zaman yenidoğan döneminde görülmez. Sıklıkla basit guatr veya multinodüler guatra yol açar (22). Bir diğer genetik neden MAS, homojen guatr, multinodüler guatr veya toksik adenom olarak ortaya çıkar ve çocuklarda tahmini %10 sıklıkta hipertiroidiye neden olabilir (23). Beta reseptör geninin mutasyonunun neden olduğu tiroid hormonlarına direnç (yüksek sT4, sT3 ve saptanabilir düzeyde TSH) diğer bir genetik neden olarak sayılabilir (22).

Toksik adenomlar çocuklarda nadir olup literatürde çocuk ve ergenlerde yüzden az vaka bildirilmiştir. Serum sT3 düzeyi yüksekliği, sT4'e oranla daha baskındır, otoantikor yoktur ve adenomlar I-123 sintigrafisinde bezin geri kalanını suprese eder. TSHR'yi aktive edici mutasyon veya MAS gibi genetik bir nedenden kaynaklanabilir. Tedavi cerrahi müdahale gerektirir. Yetişkinlerdeki %5-6'lık bir orana karşılık, çocuklarda toksik adenomların %11'inde papiller tiroid karsinomu bildirilmiştir (24).

Haşitoksikoz, Haşimoto tiroiditindeki hipertiroidinin bir aşamasıdır. Hipertiroidi evresi 1 ila 6 ay sürmekte olup Graves hastalığından daha kısadır ve tiroiditi olan çocukların %5'inde görülür (25). Çoğu durumda TRAb negatiftir; ancak Graves hastalığında olduğu gibi anti-TPO ve/veya Anti-TG saptanır (26).

De Quervain'in subakut tiroiditi çocuklarda nadirdir. Tiroid otoantikorları olmadan olası viral enfeksiyon sonrası inflamasyona bağlı olarak tiroid ağrısına ve tiroid hormonlarının akut olarak dolaşıma salınmasına neden olur (27).

Çocuklarda otoimmün olmayan diğer hipertiroidi nedenleri çok nadirdir ve servikal radyoterapinin yan etkisi olarak görülen hipertiroidi, iyot kaynaklı hipertiroidi, TSH salgılayan hipofiz adenomu gibi tanılar bildirilmiştir (18).

Graves hastalığı olan hastalarda, Radyoaktif İyot Tutulum (Uptake) (RAIU) testinde tiroid bezinde yaygın olarak artmış tutulum görülür. Bununla birlikte, toksik multinodüler guatrda asimetrik ve düzensiz paternde normal veya yüksek RAI tutulumu görülürken; toksik adenomda lokalize ve fokal bir paternde RAI tutulumu ile birlikte geri kalan tiroid dokusunda

baskılanmış tutulum saptanır. Tiroid dışı kaynaklardan tiroid hormonu salgılanması veya sessiz veya ağırlı tiroiditte olduğu gibi, önceden oluşturulmuş tiroid hormonlarının dolaşıma salınımı nedeniyle tirotoksikoz görülen hastalarda RAİ tutulumu çok düşüktür (28).

4.3. Graves Hastalığı

Graves hastalığı, TSHR'yi bağlayan ve onu aktive eden TRAb üretimi sonucu, tiroid hormon üretiminde artış ve yaygın glandüler büyümenin görüldüğü otoimmün bir hastalıktır (21).

4.3.1. Graves Hastalığının Patogenezi

Graves hastalığında, TSHR'ye yönelik antikorlar TSH'nin etkisini taklit ederek, tiroid hormonu oluşumunda artış ve glandüler büyümeye yol açar. TSHR, siklik adenozin monofosfat (cAMP)/protein kinaz A sinyal transdüksiyon yolu aracılığı ile aktive olan, G-proteine bağlı reseptör süper ailesinin bir parçasıdır. Sinyal iletim kaskadının aktivasyonu üzerine, başta T hücreleri olmak üzere lenfositler, tiroid bezine infiltre olur. Özellikle tiroid foliküler hücrelerinde eksprese edilmesine rağmen; TSHR adipositlerde, fibroblastlarda ve diğer hücrelerde de bulunur (29).

Graves hastalığı, tiroglobulin, TPO ve muhtemelen tiroid dokusunda “sodyum iyodür yardımcı taşıyıcıya” karşı yüksek serum antikor konsantrasyonları dahil olmak üzere otoimmün hipotiroidizm ile birçok immünolojik özelliği paylaşır. TRAb yanında bloke edici ve nötral antikorlar da vardır. Genel klinik tabloyu belirleyen, uyarıcı ve bloke edici antikorlar arasındaki dengedir (29). Bazı hastalarda, TSHR'yi bloke eden antikorların eş zamanlı üretimi, TRAb'nin uyarıcı etkisini azaltır. Bu nedenle, Graves hipertiroidizmi olan hastalarda TRAb'nin serum konsantrasyonu ile serum tiroid hormonu konsantrasyonları arasında doğrudan bir ilişki yoktur (30, 31). TRAb yalnızca tiroid hormonunun aşırı salınımına değil, aynı zamanda tiroid foliküllerinin hipertrofisine ve hiperplazisine de neden olur (32); sonuç, karakteristik olarak yaygın guatrdir (30).

Graves hastalığının patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır; ancak genetik, immünite ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimini içerdiğine inanılmaktadır. Genetik faktörlerin katkısı, ailelerde hastalık kümelenmesi olması ve ikiz çalışmalarından elde edilen bulgular ile öne sürülmektedir (28). Kardeşte Graves hastalığı varlığında hastalık gelişimi için risk oranı yaklaşık %10 iken; tek yumurta ikizlerinde Graves hastalığı konkordans oranı %10 ila 30

arasındadır (33-35). Graves hastalığı için risk oluşturan genetik lokuslar, diğer otoimmün hastalıklarla, özellikle de tip 1 diyabet ile ortak olup T hücre aktivasyonu ve işlevi için hayati önem taşıyan molekülleri kodlar (36). Bunlar kromozom 6p21 üzerindeki HLA (Human leukocyte antigen, insan lökosit antijeni) sınıf I ve sınıf II genlerini (37, 38), kromozom 2q33 üzerindeki CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4) bölgesini (39), kromozom 1p13 üzerindeki PTPN22 (Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) bölgesini (40) ve yeni tanımlanan kromozom 10p15 üzerindeki IL2Ra/CD25 bölgesini içerir (41).

Graves hastalığı, aile içinde veya aynı hastada, tip 1 diyabetes mellitus, Çölyak hastalığı, Addison hastalığı, sistemik lupus eritematozus, Hashimoto tiroiditi ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklarla ve Down sendromu, Turner sendromu gibi sendromlarla birliktelik gösterebilir (42, 43).

Yersinia enterocolitica enfeksiyonu, TSHR'nin moleküler taklidi yoluyla Graves hastalığı patogenezinde yer alabilir (44).

TRAb sentezi ve salgılanmasının immün regülasyonu hakkında çok az şey bilinmektedir. TSHR'nin neden bağışıklık sistemi için bir hedef haline geldiği belirsizliğini korumaktadır; ancak genetik olarak duyarlı bir konakta çevresel faktörlerin bir kombinasyonu olması muhtemeldir. Çevresel tetikleyiciler olarak enfeksiyon, diyetteki iyot ve amiodaron gibi iyot içeren ilaçlar sayılabilir (29). Son çalışmalar, diyet, sigara, stres, antibiyotik kullanımı ve toksinler gibi faktörlerin neden olduğu bağırsak disbiyozisinin (bağırsak mikroorganizmalarının dengesizliği), sitokinlerin ve diğer metabolitlerin üretimini etkileyerek bağışıklık homeostazının bozulmasına ve Graves hastalığına toleransın kaybına yol açtığını varsaymaktadır (45). Graves hastalığı olan yetişkinlerde yapılan küçük bir çalışma, ATİ tedavisi yanında probiyotik olarak randomize edilen bireylerde hipertiroidinin nüksetme riskinin azaldığını göstermiştir (46). Bu bulguları doğrulamak ve böylece gelecekteki mikrobiyota hedefli tedavi seçeneklerinin önünü açmak için daha büyük ölçekli daha fazla çalışma gerektiği bildirilmiştir (47).

4.3.2. Graves Hastalığının Epidemiyolojisi

Graves hastalığı, çocukluk çağında görülen tiroid bozukluklarının %15'inden sorumludur (10, 11). Çocukların yaklaşık %0,02'sinde (1/5.000) ortaya çıkar ve Graves hastalığı olan tüm hastaların %1-5'ini çocuklar oluşturur. Yetişkinlerde, bu hastalık kadınların yaklaşık %0,5'ini

etkiler (12). Çocukluk döneminde her yaşta ortaya çıkabilmekte, ancak yaşla birlikte sıklığı artmakta, ergenlik döneminde zirveye ulaşmaktadır (14). Diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde, kızlarda erkeklerden daha fazla görülmekte olup dört yaşından küçük hastalarda bu fark görülmemektedir. Daha küçük çocuklarda hastalık daha şiddetli olma eğilimindedir (29).

Çocukluk çağı Graves hastalığının epidemiyolojisi ile ilgili önceki araştırmalar, gönüllü peditrist raporlamasına dayanması, belirli bir bölgeyi kapsamaması ve genellikle 15-20 yaş aralığını içermeleri nedeniyle seçim ön yargısına maruz kalmıştır (13).

Endokrin bozucu kimyasallara artan maruziyetin, Graves hastalığının insidans oranında artışa yol açmış olabileceğine dair endişeler mevcuttur (2).

4.3.3. Graves Hastalığının Klinik Belirti ve Bulguları

Graves hastalığı olan çocuk hastaların çoğu klasik hipertiroidi belirtileri gösterir. İlk belirti ve bulgular devamlı taşikardi, guatr, ishal ve kilo kaybıyla birlikte (veya kilo kaybı olmaksızın) iştah artışı olabilir. Bununla birlikte, başlangıç belirtileri çoğunlukla güçsüzlük, uyku bozuklukları, sıcağa tahammülsüzlük, sinirlilik, duygusallık, titreme, çarpıntı ve azalan okul başarısı ile birlikte davranış bozuklukları gibi özgün olmayan belirtilerdir. Bu nedenle, tanıdan önce birkaç uzman konsültasyonu gerekebilir ve hastalığın tanısının gecikmesi muhtemeldir (18).

Guatr, vakaların yarısından fazlasında tanı anında mevcuttur; sert, homojen, hipervaskülerizedir ve değişken boyutlardadır (48).

Graves oftalmopatisi, çocukların ve ergenlerin %40'ından azında görülür ve genellikle üst göz kapağının retraksiyonu, palpebral ödem ve hafif inflamasyon şeklinde olabilir. Erişkinlere kıyasla daha az şiddetlidir (49, 50). Ekzoftalmus, okülomotor hasar ve optik nöropati çok nadirdir (50).

Çocuklarda gözlemlenen daha özgül belirti ve bulgular aşağıdakileri içerir (18):

- Taşikardi, hipertansiyon olarak kendini gösteren kardiyak problemler, ekokardiyografi (EKO) gerektiren mitral kapak prolapsusunun neden olduğu mitral yetmezliğe bağlı sistolik üfürüm (51)
- Gecikmiş tanı durumunda artan kemik yaşı ile büyümede hızlanma (18)

- Anormal istemsiz spastik hareketler (52), nadiren kore, psödomiyopati (53) olarak kendini gösteren nörolojik problemler
- Hiperaktivite, konsantrasyon bozukluğu, davranış değişikliği ve okul başarısında düşüş gibi davranış sorunları (54)
- Anksiyete, depresyon, ajitasyon, karşıt gelme davranışı, saldırganlık ve hatta konfüzyon dahil olmak üzere nöropsikiyatrik sorunlar (54)
- Yetişkinlere benzer şekilde genellikle kortikal kemikte olan ve hipertiroidinin tedavisi ile düzelen kemik mineralizasyonunda azalma gibi kemik problemleri (55). Daha nadiren patolojik kırıklar veya vertebral kompresyon (56).

4.3.4. Graves Hastalığında Laboratuvar Bulguları

Graves hastalığının tanısı tiroid hormon ölçümleri ile doğrulanır. Tüm hastalarda serumda TSH saptanamayacak düzeydedir. Hipertiroidili çocukların çoğu çok yüksek serum sT4 ve sT3 düzeylerine sahiptir. Bununla birlikte, bazı hastalarda normal sT4 konsantrasyonları ve yüksek sT3 konsantrasyonları olabilir. Bu durum, tanı anında veya hastalığın seyri sırasındaki relaps zamanlarında görülebilen T3 toksikozu olarak adlandırılır (57). TRAb, Graves hastalığına özgüdür ve çoğu hastada oldukça değişken titrelerle tespit edilir. Serum TRAb düzeyleri, daha küçük hastalarda (<5 yaş) ve başvuruda şiddetli klinik bulguları olanlarda diğer hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksektir (58).

TSHR antikoru hem “*binding assay*” hem de “*bioassay*” yöntemi ile ölçülebilir ve sonuçlar laboratuvara göre değişkenlik gösterir. Tirotropin reseptör bağlayan inhibitör immünoglobülin testi, bir ELİSA testi olup TSH reseptörü ile rekabet eden herhangi bir antikorunu saptar. Graves hastalığının klinik belirtilerine yol açan antikoruların çoğu uyarıcı olmasına rağmen, bu tahlil uyarıcı aktiviteyi doğrudan ölçmez. Daha yeni ikinci nesil ve üçüncü nesil tahliller, Graves hastalığının teşhisi için yaklaşık %95-99 oranında duyarlıdır (59-61). Tiroid Uyarıcı İmmünoglobulin tahlili, bir hastanın antikoru tarafından TSHR stimülasyonundan kaynaklanan cAMP üretimini in vitro olarak doğrudan ölçen bir yöntemdir. Daha pahalı bir tahlildir ve geçmişte daha az güvenilir görülmüştür; ancak üçüncü kuşak Tiroid Uyarıcı İmmünoglobulin testleri, Graves hastalığının tanısı kesin olmadığında daha yararlı hale gelmektedir (62). Anti-TPO ve Anti-TG antikoru yalnızca altta yatan otoimmün sürecin varlığını doğrular; Graves hastalığının tanısında yardımcı değildir (29).

4.3.5. Graves Hastalığında Görüntüleme Bulguları

Graves hastalığında, tiroid ultrasonografisi (US) ile incelemede tiroid bezi yaygın olarak büyümüşür ve genellikle homojendir. Bez normal ekojenite gösterebilir veya tiroiditte olduğu gibi hipoekojenik olabilir. Yaygın parankimal hipervaskülarite izlenir. Kronik otoimmün tiroiditli hastalarda yüksek dereceli hipervaskülarizasyon aynı oranda görülmez (57). Guatr boyutu değişkendir ve hastaların %10'unda tiroid hacmi normaldir (29).

Simetrik olarak büyümüş tiroidi, yakın zamanda oftalmopati başlangıcı ve orta ila şiddetli hipertiroidisi olan bir hastada Graves hastalığı tanısı; hipertiroidinin nedeninin daha fazla değerlendirilmesine gerek kalmayacak kadar olasıdır. RAIU testi tanıda şüphe söz konusu olduğunda gündeme gelir ve tiroid bezinde yüksek veya normal RAI tutulumu gösteren tirotoksikoz nedenlerini, RAI tutulumu olmayan nedenlerden ayırır (63). Graves hastalığı olanlarda tiroid, RAIU testinde yaygın olarak artmış tutulum gösterecektir (28).

Tiroid US ve tiroid RAIU testi ile değerlendirme Graves hastalığının teşhisi için benzer duyarlılığa sahiptir (sırasıyla %95.2 ve %97.4) (64). US'nin avantajları, iyonlaştırıcı radyasyona maruziyetin olmaması, tiroid nodüllerinin tespitinde daha yüksek doğruluk oranı ve RAIU'ya göre daha düşük maliyettir (65).

4.4. Diğer Hipertiroidi Nedenleri

4.4.1. Kronik Lenfositik Tiroidit İlişkili Hipertiroidi (Haşitoksikoz)

Kronik lenfositik tiroidit (Haşimoto Tiroiditi), çocuklarda ve adolesanlarda tiroid hastalığının en yaygın nedenidir ve basit guatrın çoğundan sorumludur. Guatr olsun ya da olmasın edinsel hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. Okul çağındaki çocukların %1 ila 2'si ve ergenlerin %6-8'i, otoimmün tiroid hastalığını gösteren pozitif tiroid otoantikörlerine sahiptir. Anti-TPO veya Anti-TG, kronik lenfositik tiroiditi olan çocukların %95'inde ve Graves hastalığı olan birçok hastada pozitif saptanır. Anti-TPO, kompleman kaskadının aktivasyonunda ve antikora bağımlı, hücre aracılı sitotoksitede yer alır. Anti-TG, bezin otoimmün yıkımında rol oynuyor gibi görünmemektedir (2, 66).

Haşimoto tiroiditi, kadınlarda erkeklere göre 4-6 kat daha sık görülür. Yaşamın ilk 3 yılında ortaya çıkabilir; ancak 6 yaşından sonra daha sık görülmeye başlar ve ergenlik döneminde en yüksek insidansa ulaşır. En sık görülen klinik bulgular guatr ve büyümede

yavaşlamadır. Guatr sinsiye ortaya çıkabilir ve boyutları değişken olabilir. Çoğu hastada tiroid yaygın olarak büyümüştür, serttir ve hassas değildir. Hastaların yaklaşık %30'unda bez asimetriktir. Etkilenen çocukların çoğu klinik olarak ötiroid ve asemptomatiktir (2).

Tiroid sintigrafisi ve tiroid US genellikle gerekli değildir. Yapılırsa, tiroid sintigrafisinde düzensiz, yamalı ve genel olarak azalmış RAİ tutulumu görülür. Tiroid US, artmış sayıda benign görünümlü hiperplastik lenf nodları ile birlikte heterojen ekojenite gösterir. Kesin tanı, klinik olarak nadiren endike olan tiroid biyopsisi ile konulabilir (67).

Bazı çocuklarda titreme, sinirlilik, aşırı terleme ve hiperaktivite gibi tirotoksikozu düşündüren belirtiler görülür ve laboratuvar değerlendirmeleri ile, otoimmün tiroid yıkımına bağlı tirotoksikoz ile karakterize edilen, hastalığın Haşitoksikoz evresinde oldukları saptanabilir (2, 68). Haşitoksikoz, Graves hastalığından sonra çocukluk çağında tirotoksikozun en yaygın ikinci nedeni olarak bildirilmiştir (69). Haşitoksikozun belirti ve bulguları, Graves hastalığının belirti ve bulguları ile çok benzer olabilir (26). Ancak Haşitoksikozlu çocuklarda hipertiroidi evresi genellikle birkaç ay sürer ve Graves hastalığı ile izlenen çocuklardan farklı olarak, klinik ve biyokimyasal belirtilerde spontan remisyon sıklıkla gözlenir (26, 70). Bununla birlikte, vakaların küçük bir kısmında, hipertiroidi evresi daha uzun sürebilir. Bu durumlarda, en azından birkaç ay süre ile ATİ ile medikal tedavi gerekebilir; ancak radikal tedaviler hiçbir zaman gerekli değildir (70, 71).

4.4.2. Sessiz (Ağrısız) Tiroidit

Ağrısız veya sessiz tiroidit, hastaların çoğunda pozitif anti-TPO ile kendini gösteren otoimmün bir hastalıktır. Ağrısız tiroidit, lityum veya sitokin tedavisi ile ilişkili olanlar da dahil olmak üzere ilaca bağlı tiroid işlev bozukluğunun bazı türlerinde tanımlanmıştır. Ağrısız tiroiditli hastalarda tirotoksik semptomları tedavi etmek için β -blokörler kullanılabilir, ancak bu hastalarda hormon sentezi zaten düşük olduğundan antitiroid ilaçların faydası yoktur. Ağrısız tiroidite bağlı tirotoksikozun şiddetini ve süresini iyileştirmek için nadiren kortikosteroidler kullanılabilir; ancak bu ilaçlar yalnızca ciddi vakalar için saklanmalıdır (63).

4.4.3. Akut (Süpüratif) Tiroidit

Akut (süpüratif) tiroiditi olan hastalar genellikle ötiroiddir; ancak bazen durum ciddi tirotoksikoz olarak ortaya çıkabilir (72). Akut tiroiditin etyolojisi en sık olarak, hematogen yayılım ya da enfekte bir piriform sinüsten bir fistül aracılığı ile doğrudan yayılım yoluyla

tiroidi etkileyen bakteriyel bir enfeksiyondur. Tedavi sistemik antibiyotiklerin yanı sıra apse drenajını veya çıkarılmasını ve piriform sinüsün eksizyonunu içerir. Tirotoksikoz, β -blokör ajanlarla semptomatik olarak tedavi edilebilir. Diğer yıkıcı tiroidit formlarında olduğu gibi, antitiroid ilaçların rolü yoktur (63).

4.4.4. Subakut Tiroidit (de Quervain Tiroiditi)

Subakut tiroidit (de Quervain tiroiditi), biyokimyasal ve klinik tirotoksikoz ile ilişkili belirgin tiroid hassasiyeti, ateş ve halsizliğin olduğu ağrılı bir hastalıktır. İnflamatuvar belirteçler yükselir ve tiroid RAIU düşüktür, bu da tiroid hücre hasarını gösterir. Tedavi semptomatiktir; β -blokerler, aspirin veya diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Şiddetli vakalarda glukokortikoidler kullanılır ve semptomları hızla giderir (73). Ötiroidi genellikle 4-6 hafta sonra spontan olarak gerçekleşir, ancak geçici hipotiroidizm de meydana gelebilir (7).

4.4.5. İyot İlişkili Hipertiroidi

İyot kaynaklı hipertiroidinin, özellikle hafif ila orta derecede iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan, altta yatan tiroid otonomisi olan hastalarda meydana geldiğine inanılmaktadır (63). İyot kaynaklı hipertiroidi (Jod-Basedow fenomeni) genellikle kendi kendini sınırlar ve 1-18 ay sürer (74, 75). Tedavi, hipertiroidinin ciddiyetine bağlı olarak, iyottan kaçınmayı ve tek başına veya ATİ'lerle birlikte β -blokörlerin uygulanmasını içerir. RAI, iyota maruz kalma süresine bağlı olarak, iyot yükü temizlenene kadar bir seçenek değildir. ATİ'lere alerjisi veya direnci olan hastalarda cerrahi uygulanabilir (63).

4.4.6. Sitokin ile İndüklenen Tirotoksikoz

İnterferon- α (IFN- α) ve interlökin-2 ile tedavi edilen hastalarda, özellikle önceden tiroid otoimmünesine sahip olanlarda, tirotoksikoz gelişme riski yüksektir (63). Bu hastalarda tirotoksikoz, ağrısız tiroidite veya Graves hastalığına bağlı olabilir (76). Literatürde, IFN- α ile ilişkili tirotoksikozlu hastaların %69'unda etyoloji olarak Graves hastalığı olduğu gösterilmiştir (77).

4.4.7. Amiodaron İlişkili Tirotoksikoz

Amiodaron, iyot içeren bir ilaçtır ve kullanımı ötiroid hastalarda sıklıkla tiroid fonksiyon testlerinde anormalliklere, özellikle sT4'te hafif bir artışa, sT3'te hafif bir düşüşe ve büyük

ölçüde T4'ün T3'e periferik deiyodinasyonu üzerindeki etkileri nedeniyle TSH'de geçici bir artışa neden olur (78). Bu değişiklikler yaygın görülmesine rağmen, hastaların çoğunda tiroid fonksiyon bozukluğu görülmez. Bununla birlikte, amiodaron ilişkili tirotoksikoz, ilaç verilen kişilerin %6-10'unda görülür ve iyot eksikliği olan bölgelerde daha sıktır (79). Bu olgulardaki kardiyak olayların diğer hipertiroidi olgularına kıyasla iki katından fazla görülmesi (80) ve özellikle sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalardaki sonuçların, Graves hastalığı veya toksik nodüler guatrda görülen hipertiroidideki sonuçlardan daha kötü olması (81) nedeniyle ciddi bir komplikasyondur.

Amiodaron ilişkili tirotoksikoz tanısı için sT4 ile sT3 artmış ve TSH baskılanmış olmalıdır. Amiodaron ilişkili tirotoksikozun iki tipi tanımlanmıştır. Tip 1, iyot kaynaklı tirotoksikozdur ve tiroid otoimmünitesine yatkın kişilerde veya önceden tiroid nodülleri olan kişilerde ortaya çıkar. Tip 2, amiodaronun tiroid hücreleri üzerindeki toksik etkilerinden kaynaklanan yıkıcı tiroidittir. Tipleri ayırt etmek için çeşitli yollar önerilmiştir; ancak hastalar her ikisinin de özelliklerini taşıdığı için ayırım genellikle zordur. En spesifik test tiroid renkli doppler ultrasonografisi (RDUS) olup; tip 1'de vaskülarite artışı saptanırken, tip 2'de artış saptanmaz (82). Tip 1 amiodaron ile ilişkili tirotoksikoz en iyi şekilde karbimazol veya metimazol (MMZ) ile tedavi edilirken; tip 2 prednizolonla tedavi edilir. Prednizolon kullanımı bir yandan hızlı iyileşmeyi sağlarken, diğer yandan kardiyovasküler olayların sonuçlarını kötüleştirebilir (82-84). Tip 1 ve 2 arasında net bir ayırım mümkün olmadığından, biyokimyasal iyileşme sağlanana kadar tiyonamid ve glukokortikoid kombinasyonu verilebilir. Amiodaronun kesilmesi, altta yatan ciddi kalp hastalığı nedeniyle kontraendike olabilir. İlaçtaki iyot yükü nedeniyle, amiodaron kesildikten sonra en az 6-12 ay boyunca RAI tedavisi uygulanamaz (7). Tiroidektomi diğer tedavilere dirençli hastalarda yapılmıştır; ancak morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir (85).

4.4.8. Otonom Tiroid Nodülü (Hiperfonksiyone Tiroid Nodülü, Toksik Adenom)

Otonom tiroid nodülleri çocukluk ve ergenlik çağındaki tüm hipertiroidi nedenlerinin %3'ünden daha azını oluşturur (86). Otonom tiroid nodülleri, çocuklarda hipertiroidi etyolojisinde göreceli olarak nadir görülmesine rağmen, muayenede ve/veya US'de nodüler bir lezyon saptanmış olması durumunda, tiroid bezinin fazla çalıştığına dair klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri olan ve tiroid otoantikorları olmayan tüm olgularda bu olasılık göz önünde bulundurulmalıdır (87). Bu durumlarda, RAIU testi yapılması endikedir. Otonom tiroid nodüllerinin tedavisinde akılda tutulması gereken ilk şey, spontan düzelmenin olası olmadığı

ve medikal tedavilerin etkili olmadığıdır. Bu nedenle halen cerrahi tek kesin tedavi seçeneğidir (71).

4.4.9. Familial Nonotoimmün Hipertiroidi

Familial nonotoimmün hipertiroidi, TSHR geninde aktive edici germline mutasyonlara bağlı, nadir, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (88). Bu hastalıkta TSHR'nin TSH'den bağımsız sürekli aktivasyonu söz konusudur. İlk kez 1997 yılında Leclère ve arkadaşları tarafından ailevi hipertiroidili olguların bir grubunun etyopatogenezinde otoimmünitenin rol oynamadığı bildirilmiştir (89). Familial nonotoimmün hipertiroidi; ailede yaygın hipertiroidi öyküsü, erken başlangıçlı hipertiroidi, guatr varlığı, otoimmüniteyi düşündüren klinik bulguların olmaması durumunda ve tekrarlayan hipertiroidisi olan vakalarda düşünülmelidir (89, 90).

Familial nonotoimmün hipertiroidi, dominant kalıtmı otoimmün olmayan hipertiroidi varlığı olan aile öyküsü ile karakterizedir. Birkaç vakada TPO ve tiroglobulin antikorları bildirilmiş olmasına rağmen klinik (oftalmopati veya dermopati) veya diğer otoimmünite belirtileri (TRAb, Anti-TPO ve histolojide lenfositik infiltrasyon) genellikle mevcut değildir. Genellikle çocuklukta yaygın olan ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde multinodüler olma eğiliminde olan guatr mevcuttur. Hipertiroidi, yenidoğan dönemi ile 60 yaş arasında görülebilmekte olup başlangıç yaşı oldukça değişkendir. Hipertiroidinin şiddeti hafif veya subklinikten, şiddetliye kadar değişebilir. ATİ tedavisinin kesilmesi, ablatif olmayan RAI tedavisi veya kısmi tiroidektomi sonrası relaps sıklıkla izlenir (91, 92).

Tüm ailesel tirotoksikoz vakalarında, aşağıdaki kriterlerin varlığında, Familial nonotoimmün hipertiroidi düşünülmelidir (92):

- Dominant kalıtımı olan ailesel otoimmün olmayan tirotoksikoz öyküsü,
- Otoimmünite kanıtının olmaması (oftalmopati veya dermopatinin inflamatuvar belirtilerinin olmaması, TRAb yokluğu; hipoekejenite, lenfositik infiltrasyon gibi otoimmünitenin ultrasonografik ve histolojik belirtilerinin olmaması),
- Yüksek serum sT4 düzeyi ve düşük serum TSH düzeyi veya subklinik hipertiroidizm (yalnızca baskılanmış TSH) ile doğrulanan izole hipertiroidi varlığı,
- Çocuklarda orta derecede yaygın guatr veya yetişkinlikte multinodüler guatr (ancak guatrın olmaması tanıyı dışlamaz),

- Medikal tedavinin kesilmesi, ablatif olmayan RAİ tedavisi veya tiroidektomi sonrasında relaps görülmesi.

Öncelikle tüm indeks hastaların TSHR germline mutasyonunun varlığı/yokluğu açısından araştırılması önerilir. İndeks hastalarında TSHR germline mutasyonu görülüyorsa, asemptomatik ve ötiroid aile üyeleri de dahil olmak üzere diğer tüm aile üyeleri mutasyon açısından analiz edilmelidir. Bu yöntemin amacı; tanıyı koymak, hastaları presemptomatik olarak tespit etmek ve mutasyon durumu ile klinik fenotipler arasındaki potansiyel farklılıkları tespit etmektir (92).

ATİ tedavisinin kesilmesi veya ablatif olmayan tedaviler (ablatif olmayan RAİ tedavisi veya subtotal tiroidektomi) sonrasında relaps ile başvuran olguların yaklaşık %50'si, ikinci kez verilen ATİ tedavisi ile, bir yıl içinde remisyona girer. Bazı olgularda uzun süreli ATİ tedavisi ile hipertiroidi kontrol altına alınabilir; ancak takipte guatr boyutlarında artış görülebilir (92).

4.4.10. McCune-Albright Sendromu ve Hipertiroidi

MAS'ta erken puberteden sonra ikinci en yaygın endokrinopati hipertiroidi olup vakaların yaklaşık %11'inde saptanır (23). Bu, tiroid dokusunda Gsα proteinin aktivasyonu sonucu cAMP aşırı üretimine ve buna ikincil olarak tiroid hormonlarının aşırı sentezlenmesine bağlı olarak gelişir. MAS ile ilişkili hipertiroidinin klinik tablosu genellikle Graves hastalığında gözlenenenden daha az şiddetlidir (93) ve genellikle guatr, taşikardi ve ruh hali değişiklikleri ile karakterizedir (94, 95). Bununla birlikte, artmış kemik kırığı riskinden dolayı sıklıkla olumsuz prognozla ilişkilendirilir (71).

Düşük doz MMZ tedavisi ile, hipertiroidi tablosunun klinik ve biyokimyasal kontrolü genellikle sağlanır. Ancak yapısal tiroid hormon aşırı üretimi nedeniyle tedavinin kesilmesinden sonra nüksler nadir değildir (93, 96). MMZ tedavisi, MAS ile ilişkili tirotoksikozun tedavisinde sıklıkla ilk seçenek olarak kabul edilse de (23, 93); klinik olarak anlamlı nodülleri, bası semptomları veya kontrol edilemeyen hipertiroidisi olan çocuklarda cerrahinin daha uygun bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir (97, 98). RAİ tedavisi, MAS tirotoksikozunun uygun bir tedavisi olarak önerilmiştir (94); ancak tiroid karsinomu riskinin halihazırda artmış olduğu düşünüldüğünde, bu tedavi seçeneği sıklıkla tercih edilmez (97, 98).

4.5. Hipertiroidinin Tedavisi ve Yönetimi

Birkaç tedavi kılavuzu yayımlanmış olmasına rağmen, çocukluk çağında görülen tirotoksikozun yönetimi tartışmalıdır ve sonuçlar çoğu zaman tatmin edici değildir (99, 100). Tedavi seçenekleri arasında ATİ tedavisi, RAİ tedavisi ve cerrahi müdahaleler yer alır. Tirotoksikoz tanısı konan çoğu hastaya, en uygun tedavi süresi tartışmalı olmasına rağmen ATİ tedavisi ile remisyon şansı olduğundan, başlangıçta ATİ tedavisi verilir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen veya ATİ'lere bağlı yan etki gelişen tirotoksikozlu hastalar, RAİ tedavisi veya tiroid cerrahisi gibi ikinci basamak tedavi ile tedavi edilmelidir (29, 101).

4.5.1. Graves Hastalığında Medikal Tedavi ve İzlem

Çocuklarda nadir görülmesi nedeniyle Graves hastalığının tedavisi için şu anda kanıta dayalı bir strateji yoktur (14); oysa hastalığın daha sık görüldüğü yetişkinler için kılavuzlar mevcuttur (15-17). Graves hastalığı tedavi politikası ülkeler içinde/arasında büyük farklılıklar gösterir ve büyük ölçüde yerel uygulamalara ve kaynaklara, hastanın yaşı ve tercihlerine, hastalığın ciddiyetine ve guatr boyutuna bağlıdır (14).

ATİ tedavisi, genellikle çocuklarda ve ergenlerde Graves hastalığı için başlangıç tedavisi olarak önerilir. Hastalığın tamamen iyileşmesiyle sonuçlanabilir; ancak genellikle uzun süre boyunca uygulanması gerekir. Çocuklarda başlangıçta verilmesi gereken tedavi süresi, yetişkinlerden daha uzundur ve hastalığın başlangıç şiddetine ve diğer spesifik kriterlere bağlıdır. İlaçların etkinliği ve tolere edilebilirliği, tedavi süresince izlenmelidir (18).

En yaygın kullanılan ATİ'ler karbimazol ve onun aktif metaboliti olan MMZ ve propiltiourasildir (PTU). Bu ilaçlar, tiroid hormon sentezini inhibe eder. PTU ayrıca T4'ün T3'e dönüşümünü de bloke edebilir; ancak MMZ bunu yapamaz (102). Hem MMZ hem de PTU ilişkili olarak ürtiker, artralji ve döküntü gibi minör yan etkiler çocuklarda sıklıkla, vakaların %5 ila %25'inde görülür. Bunlar geçici yan etkilerdir ve hastaların çoğunda tedaviye devam edilebilmektedir (18). Agranülositoz sıklığı her iki ilaç için de %0,2 ile %0,5 arasındadır. Diğer nadir fakat ciddi yan etkiler arasında ilaca bağlı hepatit ve sitoplazmik anti nötrofil antikorlarının (ANCA) üretimi yer alır. Antikor pozitif vaskülit çok nadir durumlarda görülür (102, 103). ANCA'nın varlığı tedavinin herhangi bir zamanında ortaya çıkabilirken, yan etkilerin çoğu ilk 3 ila 6 ay içinde ortaya çıkar (18).

Çocuklarda PTU kaynaklı hepatit riskinin yüksek olması nedeniyle PTU kullanımından kaçınılması ve ATİ olarak sadece MMZ (veya karbimazol) kullanılması önerilmektedir (102, 104).

ATİ başlangıç dozu vücut ağırlığı, belirtiler, bulgular ve biyokimyasal ciddiyete bağlı olarak belirlenir. MMZ 0,5 mg/kg veya karbimazol 0,75 mg/kg dozunda verildiğinde, hastaların çoğunda tiroid hormon üretimi bloke edilecektir. Hafif ila orta şiddetteki hastalıkta 0,15 mg/kg MMZ veya 0,25 mg/kg karbimazol gibi daha düşük bir başlangıç dozu kullanılabilir (105). Tedavi ile genellikle birkaç hafta içinde (genellikle 2 ila 6 hafta) ötiroidi sağlanır. İlaç toleransının ve laboratuvar testleri ile gösterilen tiroid testlerinin (sT4, sT3 ve TSH) izlenmesi genellikle 2 hafta sonra, 1 ay sonra ve sonrasında TSH normalleşene kadar aylık olarak yapılmalıdır. TSH normale geldiğinde, klinik izlem ve laboratuvar takibi üç ayda bir yapılabilir (18). Klinik ve biyokimyasal ötiroidi (sT4 ve sT3 düzeyi baz alınarak) elde edilmiş olsa bile TSH birkaç hafta baskılı kalabilir. Tiroidin normal işlevi elde edildiğinde, tedavi kademeli olarak %30-50 azaltılarak, çocuklarda genellikle 5 ila 15 mg/gün arasında değişen minimum etkili idame dozuna düşürülebilir (106).

Graves hastalığında hipertiroidinin tedavisinde iki yaklaşım önerilmiştir: “*Titrasyon*” ve “*blokla ve yerine koy*”. “*Titrasyon rejiminde*”, ötiroidiye ulaşmak için ATİ dozunun ayarlanması önerilir. Bu şekilde tedaviye uyumun arttığı ve daha yüksek dozlarla ilişkili ATİ toksisitesi ve yan etkilerin azaldığı öne sürülmektedir (106-108). “*Blokla ve yerine koy*” yönteminde Levotiroksinle (LT4) birlikte yüksek dozda ATİ tedavisinin sürdürülmesi önerilir ancak özellikle relaps riski açısından bu yöntemin faydası gösterilmemiştir. Beraberinde ATİ’lerin yan etkilerinin sıklığında artışa yol açabilir (106, 109).

Belirtiler şiddetliyse (taşikardi varlığı gibi) veya hasta tarafından tolere edilemiyorsa, tiroid hormonlarının normalleşmesi sağlanana kadar, ATİ tedavisi ile birlikte β-blokör tedavisi ilk 2-4 haftalık süreçte önerilebilir (18).

Remisyon, ATİ tedavisi kesildikten en az 1 yıl sonra klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidi durumu veya ATİ tedavisi almaksızın hastada klinik ve biyokimyasal olarak hipotiroidinin varlığı olarak tanımlanır (110). Medikal tedaviden sonra hipertiroidinin remisyon oranı yetişkinlerde %40-60 iken çocuklarda bu oran %30 civarında olup; çocuklardaki remisyon oranının genel olarak daha düşük olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, birçok çalışma tanı sırasında değerlendirilen ve iki yıl içinde remisyona ulaşma ihtimalini belirlemeye yardımcı olan klinik özellikleri tanımlamaya çalışmıştır (13). Pediatrik çalışmalar, daha genç

yaş, büyük guatr boyutu, daha yüksek serum sT4, sT3 konsantrasyonları ve TRAb seviyeleri baz alınarak karar verilen hastalığın başlangıç şiddeti, ötiroidiye ulaşma süresi ve tedavinin süresini remisyona etki eden faktörler olarak tanımlamıştır (Tablo 4.3)(18, 58, 62, 99, 110-115).

Tablo 4.3. Graves Hastalığında Remisyona Dair Prediktif Faktörler (18)

Negatif Prediktif Faktörler	Pozitif Prediktif Faktörler
Biyokimyasal ciddiyet	İlişkili diğer otoimmün patolojiler
Genç yaş	Adolesan olmak
Büyük guatr	Uzamış tedavi süresi (>2 yıl)
Beyaz ırk olmamak	
Tedaviye yetersiz uyum	

Fransa’da yapılan çok merkezli geriye dönük bir çalışmada, ilk 2 yıllık ATİ küründen sonra, beyaz ırktan olmayan etnik kökene sahip hastalarda, çok genç hastalarda ve tanı anında TRAb ve sT4 seviyeleri ile gösterilen şiddetli bulguları olanlarda, hastalığın relaps riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (57). ATİ ile uzun süreli tedavinin yararları, bu pediatrik popülasyonun aynı kohortunda gösterilmiş ve daha uzun tedavi süresinin daha yüksek remisyon oranı ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (113). Sonuçlar, ardışık birkaç tedavi kürü içeren 8 yıllık tedaviden sonra %50’lik bir remisyon oranı göstermiştir. Uzun vadede, başlangıçta daha ılımlı olan ve diğer otoimmün durumlarla bağlantılı olan hastalık formları, artan remisyon oranıyla ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar, hastada herhangi bir istenmeyen yan etki görülmediği takdirde, çocuklarda ve ergenlerde uzun süreli ATİ tedavisinin değerini göstermektedir (113, 116).

Graves hastalığının remisyonunun, ATİ’lerin immünsüpresif etkisinden ziyade ötiroidiye ulaşılmasıyla bağlantılı olduğu yönündeki hipotez şu an için geçerli kabul edilmektedir (117). Hipertiroidi, TSHR antikorlarının artan üretimini tetikleyen otoimmün mekanizmaları güçlendirebilir ve hipertiroidinin daha da şiddetlenmesine açar. Ötiroidinin sağlanmasını takiben, ATİ tedavisine uzun süre devam edilerek, hastalığın remisyonu kademeli olarak sağlanabilir. Bu nedenle, daha önce önerilen 2 yıllık tekrarlanan tedavi kürleri yerine, başlangıçta uzatılmış bir tedavi periyodu tercih edilmektedir (62, 99, 113-116). Bununla birlikte, bu hastalığın en uygun yönetimi pediatrik endokrinolojide tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir ve hastalığın remisyonunu sağlamak için en uygun medikal tedavi süresi hala belirlenmemiştir. Çocuklarda remisyon oranını artırmak amacıyla, kısa ve uzun vadeli ATİ tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için prospektif randomize kontrollü çalışmalar hala

eksiktir ve çocuklarda ATİ tedavisi hakkındaki bilgimizi artırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (16).

ATİ kontrendikasyonu, ilaca uyumsuzluk nedeniyle kötü kontrollü hipertiroidi, uzun süreli medikal tedaviye rağmen relaps olması ve aile ve çocuk tarafından kişisel nedenlerle talep edilmesi durumlarında kesin tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Totale yakın tiroidektomi ve RAİ tedavisi kesin tedavi seçenekleridir; ancak her ikisi de yüksek oranda kalıcı hipotiroidizm riski taşır (18).

4.5.2. Graves Hastalığında Radyoaktif İyot Tedavisi

Daha önce belirtildiği gibi, çocukların %30'dan azı ilk ATİ tedavi küründen sonra remisyona ulaşır. RAİ tedavisi bu nedenle etkili bir alternatif tedavidir ve genellikle ilaca uyumun zayıf olduğu, iki yıllık medikal tedaviden sonra remisyonun sağlanamadığı, gözetim altında ilaç kesilmesinden sonra relaps gelişmesi ve ATİ yan etkileri olduğu durumlarda düşünülür. RAİ tedavisinin amacı hipotiroidizme ulaşmaktır ve daha düşük maliyet ve komplikasyonlar nedeniyle cerrahiye tercih edilebilir (13).

RAİ tedavisinin amacı, ikincil tiroid kanseri riski göz önüne alındığında hipotiroidizme ulaşmak için (asla ötiroidi amaçlanmaz) ablatif bir doz kullanmaktır. Bu, tiroid bezinin radyasyona özel duyarlılığı nedeniyle özellikle çocuklarda önemlidir (18). Yetişkinlerde olduğu gibi, 10 ila 15 μCi 'den fazla olmayan sabit doz veya guatrın hacmine ve tiroid dokusunun yaklaşık 150 ila 200 $\mu\text{Ci/g}$ fiksasyon hızına göre hesaplanan doz olmak üzere iki yöntem kullanılabilir (118); ancak bu iki yöntem arasında karşılaştırmalı pediyatrik çalışma yoktur (18).

Hipotiroidizm RAİ tedavisinin amacı olmasına rağmen, hastaların yaklaşık %70'inde elde edilir (13). İran'da yapılan geriye dönük bir çalışmada, RAİ ile tirotoksikozlu 136 çocuğun (ortalama yaş $15,6 \pm 2,6$ yıl) %66,2'sinde hipotiroidi sağlanırken (119); Aung ve arkadaşları tarafından yapılan daha geniş yetişkin çalışmasında, 10 yıllık bir süre boyunca 655 RAİ epizodunun %76.6'sında bir yıl sonra hipotiroidi izlenmiştir (120). Her iki çalışmada da %20 ve %17'lik kalıcı hipertiroidi saptanmış olup 10 yıldan uzun izlem süresindeki 78 ablasyonun incelendiği başka bir makalede ise %73 kalıcı hipotiroidi sağlanmışken, %23 hastada hipotiroidinin devam ettiği bildirilmiştir (121).

RAİ tedavisinin erken dönem yan etkisi olarak lokal ağrı (%10'dan az) tedaviyi takip eden ilk haftada görülebilir (18). RAİ tedavisi ile tedavi edilen çocukların uzun vadeli sonuçları

hakkında çok az çalışma vardır. Read'in 20 yaşın altındaki 116 hastadan oluşan bir kohortunun 36 yıllık takibini kapsayan çalışması, bu popülasyonda kanser riskinde artış olmadığı sonucuna varmıştır (17, 122). Bununla birlikte, bu örneklem boyutu küçüktür ve özellikle ergenlik öncesi çocuklarda kesin sonuçlara varılmadan önce daha büyük çocuk kohortları ile yapılan çalışmalar gereklidir. RAİ tedavisi şu anda çocuklarda etkili ve güvenli bir ikinci basamak tedavi ve cerrahiye bir alternatif gibi görünmektedir (18).

Erişkin çalışmaları, RAİ tedavisinin Graves oftalmopatisi gelişimini veya önceden var olan durumun alevlenmesini tetikleyebileceğini göstermiştir. Bu nedenle nispeten erişkinlere kıyasla nadir olsa da aktif Graves oftalmopatisi olan pediatrik hastalarda RAİ tedavisinden kaçınılmalı ve aktif oftalmopatisi olmayan hastalar da RAİ tedavisi sonrasında dikkatle izlenmelidir (123).

Beş yaş altı çocuklarda (dokuların radyasyona duyarlılığı nedeniyle), guatr çok büyük (>80 gr) ise veya basıya neden oluyorsa, tirotoksikoz şiddetliyse, hastada ciddi tiroid oftalmopatisi varsa RAİ tedavisi kontraendikedir ve bu hastalarda cerrahi tedavi tercih edilir (48, 113).

4.5.3. Graves Hastalığında Cerrahi Tedavi

RAİ tedavisi gibi, tiroidektomi de hipertiroidinin kalıcı tedavi seçeneklerinden biridir. Relaps riskini azaltmak için tiroid bezinin tamamı veya büyük bir kısmı alınmalıdır. Parsiyel veya subtotal tiroidektomi vakalarında, relaps riskinin %10-15 olduğu tahmin edilmektedir (124). Ameliyat sırasında hasta ötiroidide olmalıdır ve ameliyattan 10 gün önce Lugol solüsyonu verilmesi, tiroid vaskülarizasyonunu sınırlayarak, cerrahi işlem için koşulları en uygun hale getirecektir. Çocuklarda kaydedilen tiroidektomi komplikasyonları erişkinlerdeki ile aynıdır. Bununla birlikte, komplikasyon sıklıkları göreceli olarak erişkinlerden daha yüksektir ve çocuğun yaşıyla ters orantılıdır (125). Operasyon sonrası hipokalsemi, hematoma ve rekürren laringeal sinir hasarı bilinen tiroidektomi komplikasyonlarıdır. Ancak kesin, kazanılmış hipotiroidizm ise avantajıdır. Total tiroidektomi sonrası kalıcı hipoparatiroidizm, en çok görülen uzun dönemli komplikasyondur (13). Şiddetli komplikasyonlar (hematom, enfeksiyon, tekrarlayan laringeal sinir felci ve kalıcı hipoparatiroidizm) daha nadirdir. Ameliyat, multidisipliner bir merkezde eğitimli bir cerrah tarafından yapıldığında, çocuklardaki komplikasyon oranları erişkinlerdeki ile hemen hemen aynıdır (126).

Graves hastalığındaki tedavi seçenekleri Tablo 4.4'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Graves Hastalığında Tedavi Seçenekleri (12)

Tedavi	Avantajları	Dezavantajları	Yorum
Antitiroid ilaçlar	Non invaziv Daha düşük maliyet Kalıcı hipotiroidizm riski yok Remisyon ihtimali mevcut	Remisyon oranı %30-50 (uzun süreli tedavi ile) İlaç yan etkileri İlaç uyum gerekliliği	Çocuklarda, adolesanlarda ve gebelerde birinci basamak tedavidir. Şiddetli vakalarda ilk tedavi veya ameliyat öncesi hazırlık için uygundur.
Radyoaktif iyot	Hipertiroidinin kalıcı tedavisi Maliyeti düşük	Kalıcı hipotiroidizm Oftalmopatiyi kötüleştirme ihtimali	Şu anda önerilen dozlarda infertilite, doğumsal anomali, ikincil kanserler açısından kanıt yoktur.
Cerrahi	Hızlı, etkili (özellikle de büyük guatrı olan hastalarda)	En invaziv tedavi yöntemi Komplikasyonlar (rekürren laringeal sinir hasarı, hipoparatiroidizm) Kalıcı hipotiroidizm Yüksek maliyet Ağrı ve ameliyat skarı	Eşlik eden şüpheli nodül olduğunda veya yaygın guatr varlığında kullanışlıdır. Radyoaktif iyotun uygun olmadığı hastalar için seçenektir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

AÜTF Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalına, Eylül 2005 - Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran ve 0-18 yaş arasında olup hipertiroidi tanısı alan hastalardan, dosya bilgilerine ulaşılanlar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların hastane dosyaları geriye dönük olarak incelenerek; cinsiyetleri, başvuru yaşları, başvuru yakınmaları, hipertiroidiye eşlik eden ek hastalık, ilaç kullanımları kaydedildi. Hastaların başvuru sırasındaki antropometrik incelemeleri, fizik muayene, laboratuvar, görüntüleme bulguları, uygulanan tedavi yöntemi belirlendi. Altı ay aralıklarla poliklinik değerlendirmelerindeki antropometrik incelemeleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile tedavi durumu ve dozu kaydedildi. Hastaların aldığı tanı, aldığı tedavi, tedaviye yanıtı, tedavi yan etkileri, tedavi ve izlem süresi değerlendirildi.

Çalışma, AÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izni alınarak yapılmıştır. Etik kurul karar numarası: İ9-604-21.

5.1. Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Hastaların başvurusunda vücut ağırlığı ve boy ölçümleri yapılmış olup boya göre rölatif ağırlıkları (% vücut kitle indeksi, % VKİ), VKİ ve boy standart deviasyon skorları (SDS) hesaplanmış ve dosyalarına kaydedilmişti. Boy SDS, bireyin boyu ile yaşa ve cinse göre ortalama boyun farkının, yaşa ve cinse göre standart sapmaya bölünmesi ile; VKİ SDS, bireyin VKİ'si ile yaşa ve cinse göre ortalama VKİ farkının, yaşa ve cinse göre standart sapmaya bölünmesi ile; % VKİ ise hastanın VKİ'sinin (kg/m^2), ideal VKİ'ye (kg/m^2) oranlanması ile hesaplandı (127, 128).

5.2. Fizik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları (kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, guatr varlığı, oftalmopati, puberte durumu) dosya bilgilerinden kaydedildi.

Olguların puberte evreleri Tanner evrelemesine göre değerlendirildi (129, 130). Tanner evre 1 prepubertal; Tanner evre 2, 3, 4, 5 pubertal olmak üzere iki ayrı grup oluşturuldu.

Olguların guatr evrelemesi Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, DSÖ) guatr evrelemesine göre yapıldı (Tablo 5.1.) (131). Evre 2 guatrı olan hastalar ve diğer hastalar olmak üzere iki grup oluşturularak istatistiksel karşılaştırmalar yapıldı.

Tablo 5.1. DSÖ Guatr Evrelemesi

Evre 0	Görünen veya palpe edilebilen guatr yoktur.
Evre 1	Boyun normal pozisyonda iken görünen guatr yoktur ancak tiroid bezi palpe edilebilir. Büyümemiş guatr içinde palpe edilen nodül olması da bu grupta değerlendirilir.
Evre 2	Boyun normal pozisyonda iken gözle görülen büyümüş tiroid bezi mevcuttur.

Sistolik ve diastolik kan basıncı, boy (cm) ve cinsiyete göre belirlenen referans değerlere göre değerlendirildi. Boy ve cins için belirlenen 90. percentilin üzeri hipertansiyon olarak kabul edildi (132).

Kalp hızı yaşa göre normal değerlere bakılarak değerlendirildi. Kalp hızının yaşa göre 90. percentil üzerinde olması taşikardi olarak kabul edildi (133).

Oftalmopati varlığı, Göz Hastalıkları Hekimi tarafından yapılan muayenede egzoftalmus, periorbital ödem, göz kası fonksiyonlarında bozulma, kapak retraksiyonu, korneal ülserasyonu içeren Graves oftalmopatisi bulgularının değerlendirilmesi ile belirlendi (134).

5.3. Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların tanı sırasında ve 6 ay aralıklarla bakılan sT3, sT4 ve TSH düzeyleri kaydedildi.

2016 yılından önce başvuran hastalarda tiroid fonksiyon testleri ElectroChemiLuminescence ImmunoAssay (ECLIA) yöntemi ile ADVIA Centaur XP (Siemens USA) cihazı kullanılarak çalışılmış olup; referans değerler sT3 için 3,5- 6,5 pmol/L, sT4 için 11-22 pmol/L, TSH için <12 yaş olan hastalarda 0,64- 6,27 µIU/ml, 12- 18 yaş arasındaki hastalarda 0,51- 4,94 µIU/ml idi.

2016 ile 2018 yılları arasında başvuran hastalarda sT3, sT4 ve TSH, kemilüminesans yöntemiyle, Beckman Coulter DxI 800 model cihaz kullanılarak (Beckman Coulter, A.B.D.) çalışılmış olup; normal referans aralıklar, sT3 için 3,99- 6,71 pmol/L, sT4 için 7-15,96 pmol/L, TSH için 0,38- 5,33 µIU/ml idi. 2018 yılından sonra başvuran hastalarda sT3, sT4, TSH düzeyleri, ECLIA yöntemi kullanılarak (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim; Germany)

ölçülmüş olup; sT3 düzeyi normal aralığı 3,1-6,8 pmol/L, sT4 düzeyi normal aralığı 11- 22 pmol/L, TSH düzeyi normal aralığı yaşa göre değişmekte olup 0-6 gün arasında 0,7- 15,2 µIU/ml, 6 gün ile 3 ay arasında 0,72- 11 µIU/ml, 3- 12 ay arasında 0,73- 8,35 µIU/ml, 12 ay- 6 yaş arasında 0,7- 5,97 µIU/ml, 11- 18 yaş arasında 0,51- 4,3 µIU/ml olarak belirtilmişti. sT4 düzeyinin ortalamalarının hesaplanması ve sT4 düzeyi açısından gruplar arası karşılaştırmalar; sT4 referans aralıkları 11-22 pmol/L olanlar ile 7-15,96 pmol/L olanlar olarak iki ayrı grup oluşturularak değerlendirildi. sT3 ve TSH düzeyleri için ortalamalar referans değer farklılıkları göz önüne alınmadan hesaplandı. TSH düzeyi “küçüktür” şeklinde ifade edilen sonuçlarda küçük olduğu belirtilen değer kullanıldı.

İdrarda iyot düzeyi, hastaların sabahın ilk idrarı numune olarak gönderilerek, DSÖ’nün önerdiği kalorimetrik metot olan Sandell-Kolthoff reaksiyonuna dayanılarak kalorimetrik ‘ceric iyon arsenous acid wet ash’ metodu ile AÜTF Endokrinoloji laboratuvarında ölçüldü (135). Ölçüm sırasında Fisher® reagenleri ve Spectronic 20, Genesis® otoanlyser kullanıldı. Sonuçlar µg/L olarak hesaplandı. İyot düzeyleri DSÖ sınıflandırmasına göre değerlendirilmiş olup; iyot düzeyi 100-199 µg/L arasında ise yeterli, <100 µg/L ise iyot eksikliği, >200 µg/L ise iyot fazlalığı olarak değerlendirildi (136).

Kliniğimiz dışındaki bir merkezde hipertiroidi tanısı alan ve ATİ tedavisi altında merkezimize başvuran hastaların başvuru laboratuvar inceleme sonuçları istatistiksel analize dahil edilmedi.

5.3.1. Tiroid Otoantikörlerinin Değerlendirilmesi

Hastaların başvuru ve izlemleri sırasında bakılmış olan tiroid otoantikörlerinden TRAb, tiroid anti-TPO ve anti-TG değerleri dosya bilgilerinden kaydedildi.

TRAb düzeyi, bir kantitatif immunoassay yöntemi olan ve serumdaki TSH reseptörüne karşı antikörleri ‘coated-tube’ teknolojisi kullanılarak saptayan Radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile, AÜTF Endokrinoloji Laboratuvarında ölçüldü. Antikor aktivitesi <1,0 IU/L ise negatif, 1,0-1,5 IU/L ise ara değer, >1,5 IU/L ise pozitif olarak kabul edildi.

Anti-TPO ve Anti-TG, 2016 yılından önce başvuran hastalarda ECLIA yöntemi ile ADVIA Centaur XP (Siemens USA) cihazı kullanılarak çalışılmış olup; referans değerler Anti-TPO ve Anti-TG için 0- 60 IU/ml idi. 2016 ile 2018 yılları arasında başvuran hastalarda ise, Beckman Coulter DxI 800 model cihaz kullanılarak (Beckman Coulter, A.B.D.)

kemilüminesans yöntemi ile çalışılmış olup; normal referans aralıklar Anti-TPO için 0- 9 IU/ml, Anti-TG için 0- 4 IU/ml idi. 2018 yılından sonra başvuran hastalarda Anti-TPO ve Anti-TG düzeyleri ECLIA yöntemi kullanılarak (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim; Germany) ölçülmüş olup referans değerler Anti-TPO için 0- 34 IU/ml, Anti-TG için 0-115 IU/ml idi.

Otoantikör düzeyleri ilgili metot ve kitlerin referans değerlerine göre pozitif veya negatif olarak kaydedildi.

Medikal tedavi altında izlem sırasında, tedavi kesimi yapılmaksızın, farklı zamanlarda ölçülen TRAb titresinde artış ve azalmalar olması durumunu “TRAb düzeyinde dalgalanma” olarak tanımladık. Bu durumun laboratuvar ölçümleri ile ilgili bir farklılık/sorundan veya bireysel immün cevap değişkenliğinden kaynaklanabileceğini öngördük.

5.4. Tiroid Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastalara tiroid US Çocuk Radyoloji Bilim Dalı’ndaki uzman radyologlar tarafından (Philips ultrasound 22100 Bothell, MOD IU22) 17 MHZ lineer transducer kullanılarak yapıldı. Tiroid US ile tiroid bezi boyutları, parankim ekojenitesi, parankimde heterojenite varlığı, nodül varlığı, psödonodüler görünüm varlığı; Tiroid RDUS ile vaskülarizasyonda artış varlığı, cm² başına düşen damar sayısı, kan akım hızı (cm/sn) değerlendirildi. Tiroid sintigrafisi ve 24 saatlik RAIU testi sonuçları kaydedildi.

Tiroid hacmi US’de ölçülen tiroid bezi boyutları kullanılarak;

$$Tiroid\ hacmi\ (mL) = \{(R2 \times R2 \times R3 \times 0,5)/1000\} + \{(L1 \times L2 \times L3 \times 0,5)/1000\}$$

formülü ile hesaplandı. Tiroid bezi hacmi yaşa göre belirlenen tiroid hacimleri referans değerleri ile karşılaştırılarak değerlendirildi ve tiroid bezi hacim SDS’leri hesaplandı (137).

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanan hastaların sonuçları kaydedildi.

5.5. Etiyolojik Tanılar ve Tanımlamalar

Belirgin hipertiroidizm, düşük serum TSH konsantrasyonları ve yüksek tiroid hormon konsantrasyonları (sT4, sT3 veya her ikisi) olarak; subklinik hipertiroidizm, düşük serum TSH; ancak normal serum T4 ve T3 konsantrasyonları olarak tanımlandı (5). Ötiroidi ise serum TSH,

sT4 ve/veya sT3 düzeyinin normal referans aralıkta olması olarak tanımlandı. Normal sT4 konsantrasyonları ile birlikte yüksek sT3 konsantrasyonları ve düşük TSH olması durumu T3 toksikozu olarak tanımlandı (57).

Graves hastalığı tanısı hipertiroidinin klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte TRAb pozitifliği ve/veya oftalmopati varlığında konuldu (138).

Hashimoto tiroiditine bağlı hipertiroidi (Haşitoksikoz) tanısı, hipertiroidi laboratuvar bulguları ile birlikte anti-TG veya anti-TPO'dan en az birisinin pozitifliği ve TRAb'ın negatif bulunması, RAIU'nun azalması, tiroid US'de tipik olarak dağınık hipo veya hiperekojenitenin "güve yeniği" modelinin görülmesi durumunda konuldu (26).

Toksik adenom tanısı yüksek sT3 veya normal veya hafif yüksek sT4 ile birlikte yüksek sT3 ve baskılanmış TSH, TRAb dahil olmak üzere negatif tiroid otoantikörleri, RAIU sonucunda bezin geri kalanı baskılanmış haldeyken yalnızca nodülde gösterilen tutulum ile konuldu (139, 140).

5.6. Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

5.6.1. Medikal Tedavi

Hastalarda tedavinin başlangıç yaşı, kullanılan ATİ (MMZ veya PTU); ATİ dozu, kullanım süresi, yan etkileri ve medikal tedavi sonrası remisyon ve relaps oranları değerlendirildi.

ATİ tedavisi ile birlikte veya tedavi sürecinde LT4 eklenme durumu, LT4'ün başlandığı ve kesildiği zaman aralıkları kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların birçoğunun tedavisi devam etmekte olup Ocak 2023'teki mevcut tedavileri, dozları ve tedavi süreleri kaydedildi.

5.6.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda cerrahi tedavinin gerekçesi ve patoloji sonuçları kaydedildi.

5.7. Hastaların İzlem Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Hastaların son durum bilgileri medikal tedavi ile izlem, tiroidektomi sonrası izlem, remisyon, hastanın kaybı, izlem bilgileri bilinmeyen şeklinde kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların birçoğunun izlemine devam edilmekte olup istatistiksel analizde Ocak 2023 tarihine kadar olan izlem bilgileri ve süreleri kullanıldı.

Remisyon: ATİ tedavisi kesildikten en az 1 yıl sonra klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidi durumu veya ATİ tedavisi almaksızın hastada klinik ve biyokimyasal olarak hipotiroidinin varlığı olarak tanımlandı (110).

Relaps: ATİ tedavisi kesildikten sonra veya ilaç dozu düşürüldüğünde serum TSH düzeyinde baskılanma ile birlikte sT4 veya sT3 düzeylerinde artış olarak tanımlandı (58). ATİ'nin düzensiz kullanımına bağlı hipertiroidide kötüleşme relaps kabul edilmedi.

Hastalarda relaps oranı ve relaps gelişen hastalarda seçilen tedavi kaydedildi. Relaps olan hastalarda tedavi kesiminden relapsa kadar geçen süre, ilacın doz azaltımı sırasında relaps olması durumunda o sırada almakta oldukları medikal tedavi ve tedavinin dozu, relaps sonrasında verilen tedavinin süresi değerlendirildi.

5.8. İstatistiksel Analiz

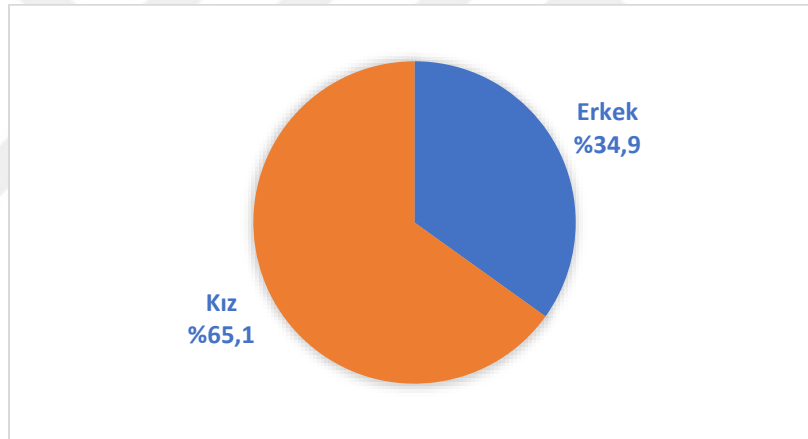
Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Hastaların nicel değişkenlerin değerlendirilmesinde Student T Testi, nitel değişkenlerinin değerlendirilmesinde ise Ki-Kare Testi kullanıldı. Bağımsız gruplarda ortalamaların karşılaştırılmasında dağılımı normal olmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilip analizlerin gerçekleştirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Versiyon 26.0, Chicago,IL.) kullanıldı.

6. BULGULAR

6.1. Hipertiroidi ile Başvuran Olguların Özellikleri

Çalışmaya AÜTF Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalına, Eylül 2005- Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran ve hipertiroidi tanısı alan, 0-18 yaş arasındaki 73 hastadan; 63 hasta dahil edildi. Dosya bilgileri tam olmayan 10 hasta değerlendirme dışı bırakıldı.

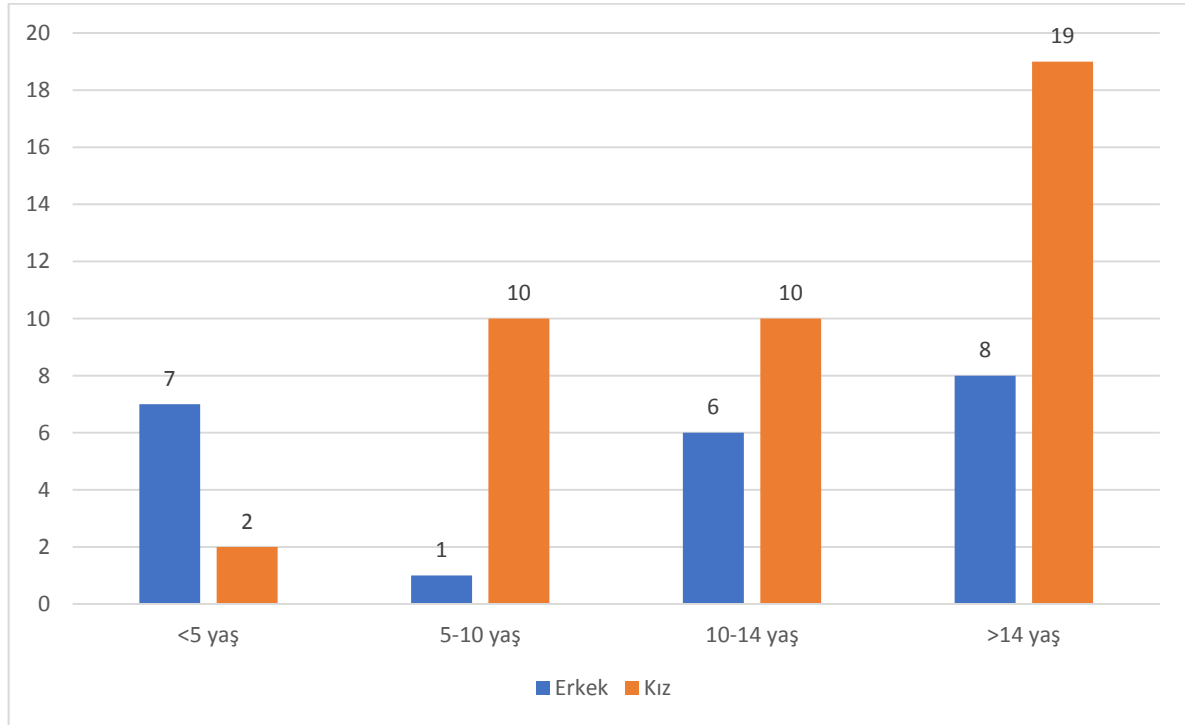
Dahil edilen 63 olgunun 41'i (%65,1) kız; 22'si (%34,9) erkek olup (Şekil 6.1); kız olguların sayısının erkek olgulara oranı 1,86 olarak görüldü. Olguların desimal yaşları 1,46 ile 18 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaşları $11,75 \pm 4,95$ (median 13,4) yıl idi. Erkek olguların başvuru yaşı ortalama $10,52 \pm 5,8$ (median 12,5) yıl iken; kız olguların başvuru yaşı ortalama $12,4 \pm 4,9$ (median 13,9) yıl olup olguların cinsiyetleri arasında başvuru yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,299$).



Şekil 6.1. Dahil Edilen Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Hipertiroidi ile başvuran hastaların 9'u (%14,3) 5 yaşından küçük, 11'i (%17,5) 5 ile 10 yaş arasında, 16'sı (%25,4) 10 ile 14 yaş arasında, 27'si (%42,9) 14 yaşından büyüktü. Erkek hastaların %31,8'inin 5 yaşından önce, %36,4'ünün 14 yaşından sonra başvurduğu; kız olguların ise %4,9'unun 5 yaşından önce, %46,3'ünün 14 yaşından sonra başvurduğu görüldü. Beş yaşından önce başvuranların %22,2'sinin, 5-10 yaş arasındakilerin %90,9'unun, 10-14 yaş arasındakilerin %62,5'inin, 14 yaşından büyüklerin %70,4'ünün kız cinsiyette olduğu görüldü. Olgulardan 5 yaşından küçük olanlarda kız erkek oranı 0,28 iken; 5-10 yaşında bu oranın 10, 10-14 yaş arasında 1,66, 14 yaşından büyüklerde 2,37 olduğu saptandı. Beş yaşından küçük olan hastalarda kız/erkek oranı 0,28 iken 5 yaşından büyük olanlarda bu oran 2,6 olarak görülmüş olup; kız ve erkek cinsiyet arasında 5 yaş altında olma açısından istatistiksel olarak

anlamlı farklılık saptandı ($p=0,025$). Kız ve erkek cinsiyette yaş gruplarına göre vaka sayıları Şekil 6.2’de gösterilmiştir.



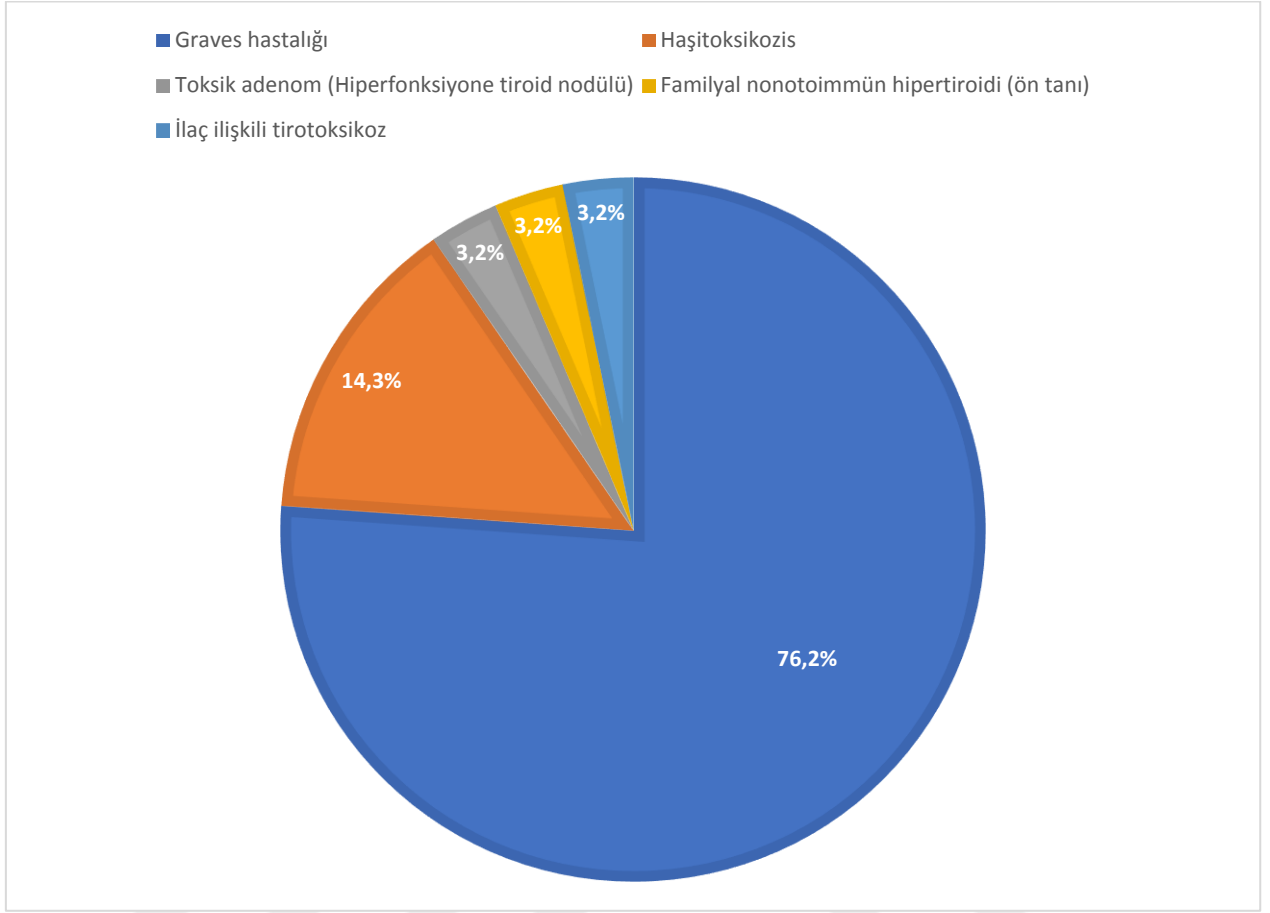
Şekil 6.2. Hipertiroidi ile Başvuran Olguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

6.1.1. Hipertiroidi ile Başvuran Olguların Etyolojilerinin İncelenmesi

Dahil edilen 63 olgunun 19’unda (%30,2) eşlik eden bir veya birden fazla hastalık mevcuttu. Hastaların 3’ü tip 1 diyabetes mellitus, 2’si Down sendromu, 2’si obezite, 2’si anormal uterin kanama, 2’si epilepsi, 1’i ventriküler septal defekt (VSD), 1’i sol koroner arterin pulmoner arterden çıkış anomalisi (ALCAPA), 1’i allerjik astım, 1’i renal ven trombozu ve atrofik böbreğe ikincil evre 3 kronik böbrek yetmezliği, 1’i kronik idiopatik trombositopenik purpura (İTP), 1’i otizm spektrum bozukluğu, 1’i anksiyete bozukluğu nedeniyle izlenmekte idi. Dahil edilen hastalarımızdan birine ağır kombine immün yetmezlik, birine primer hemofagositik lenfhistiositoz (HLH) ve birine de kronik myeloid lösemi (KML) nedeniyle hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmış olup bu 3 olguda uzun dönem izlem sırasında hipertiroidi görüldü.

Hipertiroidi ile başvuran hastaların 48’i (%76,2) Graves hastalığı, 9’u (%14,3) Haşitoksikozis, ikisi (%3,2) toksik adenom, biri (%1,6) amiodaron kullanımı sonrası gelişen tirotoksikoz ve biri (%1,6) intravenöz immünoglobulin (İVİG) ilişkili tirotoksikoz tanısı alınırken; iki olgu (%3,2) familyal nonotoimmün hipertiroidi ön tanısı ile izleme alındı.

Hipertiroidili hastaların etyolojik dağılımı Şekil 6.3'te gösterilmiştir.



Şekil 6.3. Hipertiroidi Saptanan Hastaların Etyolojilerine Göre Dağılımı

6.1.2. Hipertiroidi ile Başvuran Olguların Başvuru Yakınmaları

Elli dokuz olgunun (%93,6), başvuru sırasında bir veya birden fazla yakınması mevcuttu. Üç olguda, kemik iliği nakli sonrasında kronik endokrinolojik yan etkiler açısından takip edildikleri sırada hipertiroidi saptanmıştı. Kliniğimiz dışındaki bir merkezde hipertiroidi ile takipli iken tarafımızda takipli olmak amacıyla başvuran 6 hastadan 2'sinin başvuru sırasında herhangi bir yakınması yoktu.

Başvuru yakınmalarının en sık nöropsikiyatrik yakınmalar olduğu görülürken; en sık başvuru yakınması çarpıntı hissiydi. Olguların 33'ü (%52,4) çarpıntı, 28'i (%44,4) sinirlilik, 25'i (%39,7) aşırı terleme, 21'i (%33,3) huzursuzluk yakınması ile başvurdu. Canlı bakış ve gözlerde dışarı doğru belirginleşmeyi içeren göz yakınmaları ise hastaların 4'ünde (%6,3) mevcuttu (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. Hipertiroidi ile Başvuran Hastaların Başvuru Yakınmalarının Sistemlere Göre Dağılımı

Başvuru Yakınmaları	Hasta Sayısı (n)	Hasta Yüzdesi (%)
Nöropskiyatrik Yakınmalar		
Sinirlilik	28	%44,4
Huzursuzluk	21	%33,3
Huy değişikliği	15	%23,8
Uyku sorunu	12	%19
Kardiyovasküler Sistem Yakınmaları		
Çarpıntı	33	%52,4
Nefes darlığı	3	%4,8
Gastrointestinal Sistem Yakınmaları		
Kilo kaybı	19	%30,2
İştah artışı	15	%23,8
Dışkı sıklığında artış	9	%14,3
İshal	7	%11,1
Kas ve İskelet Sistemi Yakınmaları		
Halsizlik, yorgunluk	26	%41,3
Güçsüzlük	8	%12,7
Dermatolojik Yakınmalar		
Aşırı terleme	25	%39,7
Sıcağa tahammülsüzlük	13	%20,6
Kaşıntı	7	%11,1
Saç dökülmesi	2	%3,2
Genitoüriner Sistem Yakınmaları		
Poliüri	8	%12,7
Oligomenore	5	%7,9
İdrar kaçırma	5	%7,9
Göz Yakınmaları		
Canlı bakış, gözlerde dışarı doğru belirginleşme	4	%6,3
Diğer		
Boyunda şişlik	17	%27

6.1.3. Graves Hastalığı ile İzlenen Hastaların Özellikleri ve Başvuru Yakınmaları

Hipertiroidi ile başvuran 63 hastanın 48'i (%76,2) Graves hastalığı tanısı ile izleme alındı. Graves hastalığı tanısı alan olguların 31'i (%64,6) kız, 17'si (%35,4) erkek olup tüm Graves hastalığı olgularında kız/erkek oranı 1,82 olarak görüldü. Başvuru yaşları ortalama $12,03 \pm 4,52$ (median:13,34) yıl olup 1,56 ile 18 yıl arasında değişmekteydi. Kız olguların başvuru yaşı ortalama $12,11 \pm 4,06$ (median 13,9) yıl iken, erkek olguların başvuru yaşı ortalama $11,89 \pm 5,39$ (median 12,85) yıl olup; kız ve erkek olgular arasında başvuru yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,804$).

Graves hastalığı tanısı alan olguların 5'i (%10,4) 5 yaşından küçük, 9'u (%18,8) 5-10 yaş arasında, 13'ü (%27,1) 10-14 yaş arasında, 21'i (%43,8) 14 yaşından büyük idi. Başvuruda 5 yaşından küçük olan hastalarda kız/erkek oranı 0,25 iken; 5 yaşından büyük olanlarda bu oran 2,3 olarak saptandı.

Graves hastalığı tanısı alan hastaların 29'unda (%60,4) başvuruda çarpıntı mevcut olup çarpıntı en sık başvuru şikayeti olarak belirlendi. Diğer sık görülen başvuru şikayetleri sinirlilik ($n=23$, %47,9), halsizlik-yorgunluk ($n=23$, %47,9), aşırı terleme ($n=22$, %45,8), huzursuzluk ($n=16$, %33,3), kilo kaybı ($n=16$, %33,3), boyunda şişlik ($n=13$, %27,1), iştah artışı ($n=13$, %27,1), huy değişikliği ($n=13$, %27,1), uyku sorunu ($n=11$, %22,9), sıcağa tahammülsüzlük ($n=10$, %20,8), güçsüzlük ($n=7$, %14,6), dışkı sıklığında artış ($n=7$, %14,6), kaşıntı ($n=7$, %14,6), sık idrara çıkma ($n=7$, %14,6), ishal ($n=6$, %12,5) olarak bildirildi. Daha nadir görülen diğer başvuru yakınmaları arasında oligomenore ($n=4$, %8,3), enürezis ($n=4$, %8,3), saç dökülmesi ($n=2$, %4,2), nefes darlığı ($n=2$, %4,2) mevcuttu.

Canlı bakış, gözlerde dışarı doğru belirginleşmeyi içeren göz yakınmaları, hipertiroidi ile başvuran 4 hastada mevcut olup bu hastaların tümü Graves hastalığı tanısı aldı.

Başvuru yaşı 10 yaşından büyük olan hastalar, 10 yaşın altındakilere göre daha sıklıkla halsizlik, yorgunluk yakınması ile başvururken ($p=0,018$); diğer başvuru şikayetleri ile başvuru yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Graves Hastalığı ile İzlenen Hastaların Başvuru Yakınmalarının Başvuru Yaşına Göre Değerlendirilmesi

	≥10 yaş (n=34)	<10 yaş (n=14)	p
Çarpıntı (n, %)	21 (%61,8)	8 (%57,1)	0,766
Halsizlik, yorgunluk (n, %)	20 (%58,8)	3 (%21,4)	0,018
Sinirlilik (n, %)	19 (%55,9)	4 (%28,6)	0,085
Aşırı Terleme (n, %)	18 (%52,9)	4 (%28,6)	0,124
Huzursuzluk (n, %)	12 (%35,3)	4 (%28,6)	0,462
Kilo kaybı (n, %)	14 (%41,2)	2 (%14,3)	0,098
Boyunda şişlik (n, %)	10 (%29,4)	3 (%21,4)	0,728
Huy değişikliği (n, %)	12 (%35,3)	1 (%7,1)	0,073
İştah artışı (n, %)	11 (%32,3)	2 (%14,3)	0,292
Uyku sorunu (n, %)	9 (%26,5)	2 (%14,3)	0,469
Sıcağa tahammülsüzlük (n, %)	7 (%20,6)	3 (%21,4)	0,615

6.1.4. Haşitoksikozis ile İzlenen Hastaların Özellikleri ve Başvuru Yakınmaları

Hipertiroidi ile başvuran 63 olgunun 9'u (%14,3) Haşitoksikozis tanısı ile izleme alındı. Haşitoksikozis tanısı alan 9 hastanın 8'i (%88,9) kız cinsiyette olup yaş ortalamaları $14,94 \pm 3,44$ (median 15,55) yıl idi. En sık başvuru şikayetleri çarpıntı (n=4, %44,4), sinirlilik (n=4, %44,4), huzursuzluk (n=3, %33,3) ve boyunda şişlik (n=3, %33,3) olarak bildirildi.

6.1.5. Haşitoksikozis ve Graves Hastalığı ile İzlenen Olguların Özelliklerinin Karşılaştırılması

Haşitoksikosiz tanısı alan olguların ortalama başvuru yaşı $14,94 \pm 3,44$ yıl, Graves hastalığı tanısı alan hastaların ortalama başvuru yaşı $12,03 \pm 4,52$ yıl olup Haşitoksikozis tanısı alanların başvuru yaşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha büyük görüldü (p=0,049).

Hastaların cinsiyetleri ile aldıkları tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,247). Hiçbir başvuru şikayeti ile hastanın aldığı tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

6.2. Hipertiroidi ile Başvuran Olguların Başvurudaki Fizik Muayene Bulguları

Dahil edilen 63 olgunun başvurusunda bakılan antropometrik incelemelerinden vücut ağırlığı (kg), boy (cm), boy SDS, VKİ SDS ve %VKİ'leri kaydedildi. Olguların Boy SDS ortalamaları $0,21 \pm 1,1$, VKİ SDS ortalamaları $-0,29 \pm 1,61$; %VKİ ortalamaları $\%98,5 \pm 17,4$ olarak görüldü. Olguların başvurusundaki antropometrik özellikleri her iki cinste benzerdi (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Hipertiroidi ile Başvuran Hastaların Başvurudaki Antropometrik İncelemeleri

	Tüm olgular (n=63)	Kız (n=41)	Erkek (n=22)	p
Başvurudaki Boy SDS (ort ± ss)	$0,21 \pm 1,1$	$0,31 \pm 1,1$	$0,02 \pm 1,2$	0,398
Başvurudaki %VKİ (%) (ort ± ss)	$98,5 \pm 17,4$	$100,49 \pm 18,07$	$94,7 \pm 15,7$	0,288
Başvurudaki VKİ SDS (ort ± ss)	$-0,29 \pm 1,61$	$-0,09 \pm 1,63$	$-0,66 \pm 1,54$	0,145

Başvuran olguların %45,8'inde fizik muayenede taşikardi saptanırken, %23,2'sinin başvurusunda ölçülen tansiyon, cinsiyet ve boya göre 90 persentil üzerindeydi. Başvuru sırasında olguların %30,2'si prepubertaldi.

Olguların %69,8'inde değişik evrelerde guatr saptandı (Tablo 6.4).

Başvuruda sırasında, olguların 7'sinde (%11,1) oftalmopati saptandı.

Tablo 6.4. Hipertiroidi ile Başvuran Hastaların Başvurudaki Guatr Evreleri

Başvurudaki Guatr Evresi	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Guatr yok	19	30,2
Guatr Evre 1	24	38
Guatr Evre 2	20	31,8
Toplam	63	100

6.2.1. Graves Hastalığı ile İzlenen Hastaların Başvuru Fizik Muayene Bulguları

Graves hastalığı ile takip edilen olguların başvuru boy SDS'leri -2,15 ile 2,27 arasında değişmekte olup ortalama $0,19 \pm 1,13$; VKİ SDS'leri -4,16 ile 2,88 arasında değişmekte olup $0,23 \pm 1,56$; %VKİ'leri ise %64,9 ile %152 arasında değişmekte olup ortalama $\%98,9 \pm 17,6$ olarak görüldü.

Olguların 11'inde (%22,9) başvuruda ölçülen tansiyon değeri yaşa ve boya göre 90. persentil üzerinde saptanırken; 19 hastada (%39,5) taşikardi mevcuttu.

Graves hastalığı tanısı alan 48 hastadan 35'i (%72,9) pubertal, 13'ü (%27,1) prepubertaldi.

Graves hastalığı ile izlenen 11 hastada (%22,9) başvuruda guatr saptanmazken; 19 hastada Evre 1 (%39,6), 18 hastada (%37,5) Evre 2 guatr saptandı.

Tüm olguların Göz hastalıkları hekimi tarafından muayenesi yapılmıştı. Hastaların 7'sinde (%14,6) oftalmopati saptandı. Canlı bakış ve gözlerde dışarı doğru belirginleşmeyi içeren göz yakınmaları olan 4 hastadan 2'sinde oftalmopati görüldü.

6.2.2. Haşitoksikozis ile İzlenen Hastaların Başvuru Fizik Muayene Bulguları

Haşitoksikozis ile izleme alınan 9 hastanın başvuru boy SDS ortalamaları $0,27 \pm 0,65$, VKİ SDS ortalamaları $-0,9 \pm 2,02$; %VKİ ortalamaları $\%95,85 \pm 19,35$ olarak saptandı. Başvuru fizik muayenelerinde 6 hastada (%66,7) taşikardi, 1 hastada (%11,1) hipertansiyon görüldü. Olguların 8'i (%88,9) pubertaldi. Olguların 3'ünde guatr saptanmazken; 4 olguda Evre 1, 2 olguda Evre 2 guatr saptandı. Hiçbir olguda oftalmopati saptanmadı.

6.2.3. Haşitoksikozis ve Graves Hastalığı ile İzlenen Olguların Başvuru Fizik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

Hastaların başvuru boy pubertal durumu ile tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,427$). Olguların tanıları arasında guatr evreleri ($p=0,547$) ve büyük guatr varlığı ($p=0,463$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Haşitoksikozis ve Graves hastalığı tanısı alan olgular arasında fizik muayenede hipertansiyon ($p=0,666$) veya taşikardi ($p=0,275$) saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

6.3. Hipertiroidi ile Başvuran Olguların Başvurudaki Laboratuvar Bulguları

Dahil edilen 63 olgunun 6'sı dış merkezde hipertiroidi tanısı almış olup antitiroid ilaç tedavisi altında merkezimize başvurduğundan, söz konusu 6 hastanın başvurusundaki laboratuvar inceleme sonuçları istatistiksel analize dahil edilmemiştir.

Başvurudaki sT4 düzeyi referans aralığı 30 olguda 11-22 pmol/L olup bu olgulardaki sT4 düzey ortalaması $52,92 \pm 25,8$ pmol/L idi. sT4 referans aralığı 7-15,96 pmol/L olan 27 olgunun sT4 düzeyi ortalaması $32,33 \pm 14$ pmol/L olarak saptandı. Dahil edilen 63 olgunun başvurusundaki sT3 düzeyleri ortalama $17,55 \pm 8,49$ pmol/L, TSH düzeyleri ortalama $0,06 \pm 0,24$ μ IU/mL idi (Tablo 6.5).

Başvuruda sT4'ü normal iken; sT3'ü yüksek, serum TSH düzeyi düşük (T3 toksikozu) olan 3 hasta mevcuttu (olgulara 6.5.6. başlıkta değinilmiştir.).

Başvuruda idrarda iyot düzeyi 53 olguda bakılmıştı. İdrarda iyot düzeyi ortalama $173,38 \pm 123,58$ μ g/L olarak görüldü. İdrarda iyot düzeyi olguların 23'ünde (%43,4) normal aralıkta iken; 15 hastada (%28,3) düşük, 15 hastada (%28,3) yüksek saptandı.

Tablo 6.5. Hipertiroidi ile Başvuran Hastaların Başvurudaki Tiroid Fonksiyon Testleri

	Ortalama $\pm$ ss	Minimum	Maksimum
Başvurudaki sT4 düzeyi (referans aralığı 11-22 pmol/L) (n=30)	$52,92 \pm 25,8$	16,3	$17,55 \pm 8,49$ 100
Başvurudaki sT4 düzeyi (referans aralığı 7-15,96 pmol/L) (n=27)	$32,33 \pm 14$	8,33	62,71
Başvurudaki sT3 düzeyi (pmol/L)	$17,55 \pm 8,49$	5,35	40,67
Başvurudaki TSH düzeyi (μ IU/ml)	$0,06 \pm 0,24$	0,01	1,83

Başvuru sırasında olguların 25'inde (%39,7) Anti-TG negatif saptanırken, 38'sinde (%60,3) pozitif saptandı. Başvuruda bakılan Anti TPO, hastaların 50'sinde (%79,4) pozitif iken, 13'ünde (%20,6) negatifti. TRAb, olguların 45'inde (%71,4) pozitif, 18'inde (%28,6) negatifti.

Beş olguda (%7,9) hiçbir otoantikor pozitifliği yoktu. Altı olguda (%9,5) yalnızca TRAb pozitifliği mevcuttu. TRAb negatif saptanan 13 olguda (%20,6) Anti-TPO ve Anti-TG'den en az biri pozitif. Olguların 38'inde (%62,3) ise TRAb pozitifliği yanında Anti-TPO ve Anti-

TG'den en az biri pozitif saptandı. Yirmi dokuz olguda (%46) her üç otoantikor da pozitif görüldü. Olguların 52'sinde (%82,5) Anti-TPO ve Anti-TG'den en az biri pozitif iken; 11 olguda (%17,5) her ikisi de negatif saptandı (Tablo 6.6).

Hiçbir otoantikor pozitifliği olmayan 5 olgunun 2'si familial nonotoimmün hipertiroidi ön tanısı ile izleme alınmış, 2'si toksik adenom tanısı almış olup, 1 olgu izleminde Haşimoto tiroiditi tanısı aldı.

TRAb negatif saptanan 18 olgudan 9'u Haşitoksikozis, ikisi toksik adenom, biri İVİG ilişkili tirotoksikoz tanısı, ikisi familial nonotoimmün hipertiroidi ön tanısı alırken; 4 olgu izlemde Graves hastalığı tanısı aldı. Başvuruda TRAb negatif saptanıp izlemde Graves hastalığı tanısı alan olgulardan 6.3.1. numaralı başlıkta söz edilmiştir.

Tablo 6.6. Hipertiroidi Tanısı Alan Olguların Başvurudaki Tiroid Otoantikor Durumu

Tiroid Otoantikor Durumu	n (%)
TRAb pozitif	45 (%71,4)
TRAb pozitif ve diğer tiroid otoantikorlarından* en az biri pozitif	39 (%61,9)
TRAb negatif ve diğer tiroid otoantikorlarından* en az biri pozitif	13 (%20,6)
Sadece TRAb pozitif	6 (%9,5)
TRAb ve diğer tiroid otoantikorları* negatif	5 (%7,9)

*Diğer tiroid otoantikorları: Anti-TPO ve Anti-TG.

6.3.1. Graves Hastalığı ile İzlenen Hastaların Başvuru Laboratuvar Bulguları

Graves hastalığı ile izlenen hastaların 6'sına dış merkezde tedavi başlanmış olup bu olguların başvuru laboratuvar incelemeleri istatistiksel analize dahil edilmedi. Olguların 20'sinde başvuruda bakılan serum sT4 düzeyi referans aralığı 11-22 pmol/L olup bu olgularda sT4 düzey ortalaması $58,21 \pm 27,16$ pmol/L idi. Olguların 22'sinin başvurusunda bakılan sT4 referans aralığı 7-15,96 pmol/L olup bu olgulardaki sT4 düzeyi ortalaması ise $33,73 \pm 14,17$ pmol/L olarak saptandı. Graves hastalığı ile izlenen 42 olgunun serum sT3 düzeyi ortalama $18,67 \pm 8,69$ pmol/L, serum TSH düzeyi ortalama $0,03 \pm 0,06$ μ IU /ml olarak görüldü. Başvurudaki idrarda iyot düzeyleri 12 ile 450 μ g/L arasında değişmekte olup ortalama 168 μ g/L olarak görüldü. İdrarda iyot düzeyi 11 hastada (%22,9) düşük, 19 hastada (%39,6) normal, 12 hastada (%25) yüksek saptandı.

Graves hastalığı tanısı alan hastaların 30'unda (%62,5) Anti-TG pozitif, 42'sinde Anti-TPO (%87,5) pozitif.

Graves hastalığı ile izlenen hastaların 44'ünde başvuruda bakılan TRAb pozitif saptandı.

Başvuruda TRAb negatif saptanıp izlemde Graves hastalığı tanısı alan 4 olgu mevcuttu. Olgulardan ikisinde izlemin 12. ayında, birinde 24. ayında TRAb pozitifliği saptandı. TRAb negatif saptanan diğer bir olguda ise, Covid-19 ilişkili çocuklarda multisistem inflamatuvar sendromu (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) tablosunda iken hipertiroidi saptandı ve hasta pulmoner hipertansiyon ve eşlik eden komplikasyonlar sonucu izleminin ikinci ayında kaybedildi. İzlemde TRAb pozitifliği saptanmamış ancak olguda ön tanı olarak Graves hastalığı düşünülmüştü.

Graves hastalığı ile izlenen 48 hastadan 20'sinin (%41,7) izlem sırasında aynı yöntemle bakılan TRAb düzeylerinde dalgalanmalar olduğu görüldü. Tedavi sonrasında TRAb negatifleşme süresi ortalama $14,7 \pm 12,17$ ay (min: 2 ay, max: 49 ay) olarak saptandı.

6.3.2. Haşitoksikozis ile İzlenen Hastaların Başvuru Laboratuvar Bulguları ve Graves Hastalığı ile İzlenen Olgular ile Karşılaştırılması

Haşitoksikozis ve Graves hastalığı ile izlenen hastalar arasında başvurudaki sT4 düzeyi (referans aralık 11-22 pmol/L olanlar için $p=0,201$, referans aralık 7-15,96 pmol/L olanlar için $p=0,132$) ve TSH düzeyi ($p=0,780$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken; başvurudaki sT3 düzeyleri, Graves hastalığı tanısı alanlarda, Haşitoksikozis tanısı alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,027$). Graves hastalığı ve Haşitoksikozis ile izlenen hastalar arasında Anti-TG pozitifliği ($p=0,627$) ve Anti-TPO pozitifliği ($p=0,312$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Haşitoksikozis ve Graves hastalığı ile takipli olguların laboratuvar bulguları karşılaştırmalı olarak Tablo 6.7'de gösterilmiştir.

Tablo 6.7. Haşitoksikozis ve Graves Hastalığı ile İzlenen Hastaların Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Graves hastalığı ile izlenen olgular (n=42)	Haşitoksikozis ile izlenen olgular (n=9)	P
sT4 (referans aralık 11-22 pmol/L) (ort ± ss)	58,21±27,16	42,59±19,87	0,201
sT4 (referans aralık 7-15,96 pmol/L) (ort ± ss)	33,73±14,17	21,05±4,06	0,132
sT3 (pmol/L) (ort ± ss)	18,67±8,69	11,73±5,67	0,027
TSH (µIU/ml) (ort ± ss)	0,03±0,06	0,03±0,06	0,780
Anti-TG pozitifliği (n, %)	30, %62,5	6, %66,7	0,627
Anti-TPO pozitifliği (n, %)	42, %87,5	7, %77,8	0,312

6.4. Hipertiroidi ile Başvuran Olguların Radyolojik Bulgularının Değerlendirilmesi

6.4.1. Tiroid Bezinin Ultrasonografik Değerlendirme Bulguları

Dahil edilen 63 olgunun tamamına başvuruda tiroid US yapılmıştı. Bu olguların ortalama tiroid bezi volümü 16,28 ml (min:0,65, max:96,43 ml) olarak görüldü. Hastaların yaşa göre bakılan tiroid volüm SDS'lerinin ortalaması 6,76 olup -1,09 ile 58,36 SD arasında değişmekte idi.

Tiroid RDUS ile biri ilaç ilişkili tirotoksikoz, biri Haşitoksikoz, diğerleri Graves hastalığı olmak üzere 22 hastanın cm² başına düşen damar sayısı hesaplanmış olup ortalaması 11,4 damar/cm² (min:3, max:40) olarak saptandı. İki Haşitoksikozis, diğerleri Graves hastalığı tanısı olan 15 hastanın; tiroid RDUS ile bakılan kan akım hızı ortalaması 102,46 cm/sn (min:11,0, max:517) olarak görüldü.

Tiroid US yapılan hastaların 41'inde (%65,1) tiroid bezi vaskülaritesinde artış saptanırken; 49'unda (%77,8) tiroid bezinde heterojenite olduğu görüldü. Beş hastada (%8,2) tiroid bezinde psödonodüler görünüm saptandı. Olguların 16'sında (%25,4) tiroid US'de bir veya birden fazla nodül izlendi.

Graves hastalığı tanısı alan olguların tiroid bezi volümlerinin ortalaması 18,75±17,7 ml (min:0,65, max:96,43), tiroid volüm SDS'lerinin ortalaması 8,13±10,49 SD (min:-1,09, max:58,36) olarak görüldü. Haşitoksikozis tanısı alan olguların tiroid bezi volümü ortalaması

9,39±3,15 ml (min:5,19, max:14,86) olup; tiroid volüm SDS ortalaması 2,19±2,88 SD (min:-0,27, max:8,1) olarak saptandı. Graves hastalığı tanısı alan olgular ile Haşitoksikozis tanısı alan olguların, Tiroid US ile bakılan tiroid bezi volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p=0,088); Graves hastalığı tanısı alan olguların Haşitoksikozis olgularına kıyasla tiroid bezi volüm SDS'leri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0,017).

Tiroid US'de saptanan tiroid bezinde vaskülaritede artış varlığı (p=0,259), tiroid bezinde heterojenite varlığı (p=0,602) ve tiroid bezinde nodül varlığı (p=0,676) ile hastanın tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Tiroid bezinin US ile değerlendirmesinde tiroid bezinde psödonodüler görünüm varlığının saptanması, Haşitoksikozis tanısı alan hastalarda Graves hastalığı tanısı alanlara kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulundu (p=0,024) (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. Graves Hastalığı ve Haşitoksikozis Tanısı Alan Hastalarda Tiroid Ultrasonografisi Bulgularının Karşılaştırılması

	Graves Hastalığı (n=48)	Haşitoksikozis (n=9)	P
Tiroid Bezi Volüm Ortalaması (ort ± ss)	18,75±17,77	9,39±3,15	0,088
Tiroid Bezi Volüm SDS ortalaması (ort ± ss)	8,13±10,49	2,19±2,88	0,017
Tiroid Bezi Vaskülaritesinde Artış Varlığı (n, %)	35, %74,5	5, %55,6	0,259
Tiroid Bezinde Heterojenite Varlığı (n, %)	41, %87,2	7, %77,8	0,602
Tiroid Bezinde Nodül Varlığı (n, %)	11, %23,4	3, %33,3	0,676
Tiroid Bezinde Psödonodüler Görünüm Varlığı (n, %)	2, %4,2	3, %33,3	0,024

6.4.2. Tiroid Bezinin Sintigrafik Değerlendirme Bulguları

Hipertiroidi ile başvuran 63 hastanın 7'sinin tiroid sintigrafisi yapılmıştı. Bu 7 olgudan 5'i Graves hastalığı, biri Haşitoksikozis, biri ise toksik adenom tanısı ile izlenmekte idi.

Graves hastalığı ile izlenen ve tiroid sintigrafisi yapılan hastaların tümünde "Diffüz artmış aktivite tutulumu izlenen hiperplazik tiroid bezi" saptandı.

Haşitoksikozis tanısı ile izlenen olgunun tiroid sintigrafisinde tiroid bezi hiperplazik olup, radyoaktivite dağılımı nonhomojen olarak gözlendi.

Toksik adenom ile izlenmekte olan olgunun tiroid sintigrafisinde isthmusta hiperaktif nodül görülmüş olup bezin geri kalanı suprese görünümde saptandı.

6.4.3. Tiroid Bezinin 24 Saatlik Radyoaktif İyot Tutulum (RAIU) Testi ile Değerlendirme Bulguları

Dört olguda tanı veya izlem sırasında 24 saatlik RAIU testi ile değerlendirilme yapılmıştı. Bu 4 olgudan 3'ü Graves hastalığı, 1'i Haşitoksikozis ile izlemekte idi.

Graves hastalığı ile izlenmekte olan 3 olgudan 1'inde RAIU ile 4.saatte ve 24.saatte bakılan değerleri normal; 2'sinde 4.saate ve 24.saatte bakılan RAIU değerleri yüksek bulundu.

6.5. Hipertiroidi ile Başvuran Hastalarda Tedavi ve İzlem Özellikleri

Hipertiroidi ile başvuran 63 hastanın 6'sı (%9,5) daha önce dış merkezde hipertiroidi tanısı almış, medikal tedavi ile izleme alınmış ve hastalar izlemleri sırasında merkezimize başvurmuştu. Merkezimize hipertiroidi ile başvuran 60 hastaya (%95,2) ATİ tedavisi verilirken; 3 hasta (%4,8) tedavisiz izlendi. Fizik muayenede taşikardi saptanan hastalara ATİ tedavisiyle birlikte kısa süreli β -blokör (propranolol) tedavisi verildi.

6.5.1. Hipertiroidi ile Başvuran Hastalarda Medikal Tedavi Seçimi

Hipertiroidi ile başvuran ve ATİ tedavisi başlanan 60 olgunun 56'sına (%88,9) MMZ, 3'üne (%4,8) PTU, 1'ine (%1,6) PTU ve sonrasında MMZ başlanmıştı.

MMZ tedavisi başlanan olguların 44'ü Graves hastalığı, 7'si Haşitoksikozis, 2'si toksik adenom, 1'i ilaç ilişkili tirotoksikoz tanısı; 2'si familial nonotoimmün hipertiroidi ön tanısı ile izlenmekte idi.

Hipertiroidi ile başvuran olgulara MMZ tedavisi 0,15 ila 0,58 mg/kg/gün dozundan başlanmış olup ortalama başlangıç dozu $0,43 \pm 0,11$ mg/kg/gün olarak saptandı. Haşitoksikozis ve Graves hastalığı ile izlenen hastalar arasında ATİ tedavisinin başlangıç dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,226$).

PTU tedavisi verilen (eski olgulardan) 3 hastamızdan 2'si Graves hastalığı, 1'i Haşitoksikozis tanısı aldı. PTU tedavisi ile izlenmiş hastalarımızda hiçbir ilaç yan etkisi

görülmedi. 2010 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından PTU ile ilişkili ciddi karaciğer hasarı ve ölüm bildirdiği için bu tarihten sonra PTU tedavisi başlanan hastamız olmadı.

6.5.2. Hipertiroidi ile Başvuran ve Metimazole Bağlı Yan Etki Gelişen Hastaların Özellikleri

Hipertiroidi ile başvuran ve antitiroid tedavi başlanan olgularımızdan ikisinde MMZ'ye bağlı alerjik deri döküntüsü gelişti. Hastalarımızdan ilki 12,56 desimal yaşında tarafımıza tirotoksikoz ile başvurmuş ve Graves hastalığı tanısı almıştı. MMZ tedavisi başlanan hastamıza, 36 ay süre ile verilen tedaviye rağmen ötiroidi sağlanamaması ve MMZ'ye bağlı döküntü gelişmesi üzerine, kalıcı tedavi amacıyla total tiroidektomi uygulandı.

MMZ'ye bağlı yan etki gelişen olgularımızdan diğeri tip 1 diyabetes mellitus ve selektif IgA eksikliği tanıları ile izlenmekte olan 6,94 desimal yaşında kız hasta, tirotoksikozla bağlı şikayetlerle dış merkeze başvurmuş ve hastaya MMZ başlanmıştı. Kısa süreli takibi sonrasında tarafımıza başvuran hastanın başvuru fizik muayenesinde boy SDS 2,27, %VKİ %103, prepubertal, kalp hızı ve tansiyonu normal saptandı. Evre 2 guatrı ve oftalmopatisi mevcut olan hastanın laboratuvar incelemelerinde sT4:16,3 pmol/L (11-22), sT3:10,5 pmol/L (3,1-6,8), TSH:0,01 µIU/ml (0,6-4,84); Anti-TPO, Anti-TG ve TRAb pozitif görüldü. Yapılan Tiroid RDUS'de tiroid bezi volümü 33,56 ml (SDS: 31,24), cm² başına düşen damar dayısı 4, kan akım hızı 99 cm/sn olup ek bulgu, nodül saptanmadı. Hastamızda MMZ'ye bağlı alerjik deri döküntüsü gelişmesi, oftalmopatisi olması nedeniyle RAİ tedavisine uygun görülmemesi üzerine, total tiroidektomi yapıldı.

Kliniğimizde hipertiroidi ile izlenen ve MMZ tedavisi alan diğer olgularda ilaç yan etkisi izlenmemiş olup hiçbir olgumuzda ilaca bağlı agranülositoz, ANCA ilişkili vaskülit ve hepatit görülmedi.

6.5.3. Hipertiroidi ile Başvuran Olgularda Antitiroid Tedavi Yanında LT4 Verilen Olguların Özellikleri

Dahil edilen 63 olgunun 11'inde ATİ ile birlikte veya ATİ altında izlem sırasında LT4 tedavisi başlanmıştı.

Antitiroid tedaviye LT4 eklenen olguların 10'u Graves hastalığı ile izlenmekte olup bu olgulardan 8'inin izlem sırasında LT4 tedavisi kesildi. Graves hastalığı ile izlenen diğer iki olguya ise izlemlerinde total tiroidektomi yapıldığından LT4 tedavisine devam edilmedi.

ATİ tedavisi yanında LT4 tedavisi eklenen diğer olgu Haşimoto tiroiditi ile izlenmekte olup ATİ tedavisinin 5. ayında iken LT4 eklenmiş, 1 ay sonrasında ATİ ilaç kesilmiş ve LT4 tedavisine devam edilmişti. Hastanın izlemine LT4 tedavisi altında devam edilmektedir.

ATİ tedavisi yanında LT4 tedavisi başlanan hastalarda ortalama LT4 eklenme süresi 6,3 ay (min:0,6, max:15) olarak görüldü. LT4 tedavisi kesilme süresi ortalama 22,8 ay (min:1,6, max:37) olarak saptandı.

6.5.4. Hipertiroidi ile Başvuran ve Tedavisiz İzlenen Olguların Özellikleri

ATİ tedavisi başlanmayan 3 hasta mevcuttu. Bu olgulardan biri ALCAPA ile Çocuk Kardiyoloji Kliniğinde takip edilmekte ve amiodaron tedavisi ile izlenmekte olan 3,31 desimal yaşında iken tirotoksikoz saptanan erkek hastaydı. Başvurusunda huzursuzluk şikayeti mevcut olan ve fizik muayenesinde kalp hızı, tansiyonu normal, guatrı olmayan prepubertal olguydu. Laboratuvar incelemelerinde sT4 yüksekliği ve TRAb pozitifliği saptandı. Olgumuz amiodaron kullanımı ilişkili tirotoksikoz tanısı ile tedavisiz izleme alındı ve izleminin 16. ayında ötiroidi sağlandı.

Tedavisiz izlenen bir diğer hastamız 14,4 desimal yaşında erkek hasta olup, başvurusunda sık idrara çıkma dışında yakınması yoktu. Fizik muayenesi taşikardi ve evre 1 guatr dışında olağandı. Laboratuvar incelemelerinde sT4 normal, sT3 yüksek, serum TSH düşük saptanması üzerine T3 toksikozu olarak değerlendirildi. Bakılan tiroid otoantikorlarından Anti-TG ve TRAb negatif, Anti-TPO pozitif saptandı. Olguya taşikardisine yönelik 1 ay süre ile propranolol tedavisi verildi. İlaçsız izleminin 19. ayında tiroid fonksiyon testleri normale dönmüştü.

Tedavisiz izlenen bir diğer olgu 12,52 desimal yaşında erkek hasta idi. Başvurusunda çarpıntı dışında yakınması bulunmamakta olup; fizik muayenesi evre 1 guatr dışında normaldi. Laboratuvar incelemelerinde serum sT4 ve sT3 üst normal sınırlarda iken serum TSH baskılı (0,05 µIU/ml) olarak görüldü. Tiroid otoantikorlarından Anti-TG, Anti-TPO ve TRAb pozitif olarak saptandı. Tiroid US'de tiroid volümü 7,3 ml, volüm SDS'si 1,6 olup tiroid parankiminde heterojenite dışında patolojik ek bulgu yoktu. Olgu TRAb pozitifliği olması nedeniyle Graves hastalığı olarak değerlendirildi. Subklinik hipertiroidi olması nedeniyle tedavisiz izleme alındı.

İzleminin 3. ayında TRAb negatifliği görüldü, 23 aylık izleminde serum TSH düşüklüğü devam etti; ancak tedavi gerekliliği olmadı.

6.5.5. Hipertiroidi ile Başvuran Hastalarda Antitiroid İlaç ile Tedavi ve İzlem Süresi

Olgulara ortalama ATİ başlangıç yaşı $11,69 \pm 4,86$ yıl olup 1,46 ile 17,9 yıl arasında değişmekte idi.

MMZ başlanan tüm hipertiroidi olgularında tedavi başlangıcından ilk tedavi kesimine kadar geçen süre ortalama olarak $23,35 \pm 16,68$ ay (min:1, max:47) olup relaps nedeniyle tekrar ATİ tedavisi başlanan Graves hastalığı ile izlenen olguların tedavi sürelerine 6.6.1. başlıkta değinilmiştir.

En kısa 0,23 ay, en uzun 40 ay süre içinde olgularda ötiroidi sağlanmış olup, ortalama ötiroidiye ulaşma süresi $7 \pm 8,29$ ay olarak görüldü. Serum sT4 düzelme süresi ortalama $1,62 \pm 2,52$ ay (min:0,23, max:16), serum sT3 düzelme süresi ortalama $2,42 \pm 3,46$ ay (min:0,03, max:19), serum TSH düzelme süresi ise ortalama $6,19 \pm 7,73$ ay (min:0,4, max:40) olarak izlendi. Hipertiroidi ile izlenen hastaların %71,4'ünün tedavi başlangıcından sonra 6 ay içinde ötiroidiye ulaştığı saptandı. Graves hastalığı ile izlenen olguların ötiroidiye ulaşma süresi $7,74 \pm 8,99$ ay iken, Haşitoksikozis ile izlenen hastaların $5,68 \pm 6,16$ ay olup iki grup arasında ötiroidiye ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,288$).

Tedavi kesim yaşı ortalama $12,58 \pm 5,7$ yıl olup 2,31 ile 21,11 yıl arasında idi.

Tedavi süresi 0,2 ay ile 96 ay arasında değişmekte olup ortalama $25,03 \pm 22,9$ ay olarak saptandı.

Tedavinin süresi Graves hastalığı tanısı alanlarda $30 \pm 23,4$ ay iken, Haşitoksikozis tanısı alanlarda $6,1 \pm 6,6$ ay olup; Graves hastalığı tanısı alanlarda Haşitoksikozis tanısı alanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundu ($p=0,002$). Graves hastalığı ve Haşitoksikozis hastaları arasında izlem süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,295$).

Hipertiroidi ile başvuran 63 olgu ortalama $36,9 \pm 32,3$ ay olmak üzere en az 0,2 ay, en çok 161 ay izlendi.

Ocak 2023'e kadar olan tedavi ve izlem süreleri kaydedilmiş olup hastaların büyük kısmının tedavi ve izlemine devam edilmekte idi.

6.5.6. Hipertiroidi ile Başvuran ve Başvuru Laboratuvar İncelemelerinde T3 Toksikozu Saptanan Hastaların Tedavi ve İzlem Özellikleri

Başvuruda sT4'ü normal iken; sT3'ü yüksek, serum TSH düzeyi düşük (T3 toksikozu) olan 3 hastamız mevcuttu. Bu hastalardan 1'i Graves Hastalığı, 1'i Haşitoksikozis, 1'i toksik adenom tanısı aldı. Haşitoksikozis tanısı alan hastamız taşikardisine yönelik propranolol tedavisi ile izlendi ve antitiroid tedavi almadan 19.ayda ötiroidi sağlandı. Toksik adenom tanısı alan olguda 1 aylık ATİ tedavisi ile ötiroidiye ulaşılmış olup hastaya izleminin 3. ayında subtotal tiroidektomi yapıldı. Başvuruda T3 toksikozu olan Graves hastalığı ile izlenen olgumuzda MMZ tedavisi ile 33.ayda ötiroidi sağlanmış olup tedavisinin 37. ayında izlemine devam edilmektedir.

6.6. Graves Hastalığı ile İzlenen Hastaların Tedavi ve İzlem Özellikleri

Graves hastalığı ile izlenen 48 hastadan 47'sine ATİ tedavisi başlandı. Bu hastalardan 44'üne MMZ, ikisine PTU, birine izlemi sırasında önce PTU, sonra MMZ tedavisi verildi. Bir hasta, subklinik hipertiroidi olması nedeniyle tedavisiz izlendi. Fizik muayenede taşikardi saptanan hastalara ATİ tedavisiyle birlikte kısa süreli β -blokör (propranolol) tedavisi verildi.

İlk ATİ tedavisi başlangıcından sonra en kısa 3 ay, en uzun 47 ay sonra tedavi kesilmiş olup ilk tedavi başlangıcından ilk kesime kadar geçen süre ortalama 23 ay olarak izlendi.

Graves hastalığı ile izlenen 48 olgunun 15'inde (%31,3) izlem sırasında en az bir kere relaps saptandı. İzlem sırasında relaps saptanan 15 hastadan 5'inde birden fazla kere relaps izlendi.

Tedavi başlangıcından sonra serum sT3'ün düzelme süresi ortalama $1,93 \pm 1,84$ ay (min:0,03, max:7), sT4'ün düzelme süresi ortalama $1,47 \pm 1,69$ ay (min:0,23, max:8ay), TSH'nin düzelme süresi ortalama $7,15 \pm 8,64$ ay (min:0,4, max:40) olup; ötiroidiye ulaşma süresi ortalama $7,75 \pm 8,99$ ay (min:0,23, max:40) olarak saptandı. Hastaların %70,7'sinin 6 aydan önce ötiroidiye ulaştığı görüldü.

Graves hastalığı ile izlenen hastaların toplam tedavi süresi ortalama $30 \pm 23,4$ ay olarak görüldü. Olguların toplam izlem süresi ortalama $39,6 \pm 28,9$ ay olarak saptandı. Ocak 2023'e kadar olan tedavi ve izlem süreleri kaydedilmiş olup hastaların büyük kısmının tedavi ve izlemine devam edilmekte idi.

6.6.1. Graves Hastalığı ile İzlenen ve İzlemleri Sırasında Relaps Saptanan Hastaların Özellikleri

Graves hastalığı ile izlenen 48 olgunun 15'inde (%31,3) izlem sırasında en az bir kere relaps saptandı.

İlk kez relaps saptanan hastalarda tedavi kesiminden sonra en az 7 gün, en uzun 16 ay sonrasında relaps saptanmış olup tedavi kesiminden relapsa kadar geçen süre ortalama $8,4 \pm 5,02$ ay olarak görüldü. Relaps görülen hastaların %76,9'unda, relapsın tedavi kesiminden sonraki ilk 12 ay içinde olduğu saptandı.

Graves hastalığı ile izlenen olgularda relaps varlığı ile cinsiyet ($p=0,839$) ve başvuru yaşı ($p=0,43$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Başvuru fizik muayenesindeki boy SDS ($p=0,20$), %VKİ ($p=0,816$), puberte durumu ($p=0,627$), guatr evresi ($p=0,626$), büyük guatr varlığı ($p=0,507$), hipertansiyon varlığı ($p=0,127$), taşikardi varlığı ($p=0,954$) ve oftalmopati varlığı ($p=0,622$) ile; hastanın relaps olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

Başvurudaki serum sT4 düzeyi ($p=0,21$), sT3 düzeyi ($p=0,34$) ve TSH düzeyi ($p=0,83$) ile hastada relaps görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. Relaps olan hastalarla olmayanlar arasında ötiroidiye ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,483$). Başvuruda bakılan Anti-TG düzeyi ($p=0,099$), Anti-TPO düzeyi ($p=0,793$) ve TRAb düzeyi ($0,963$) ile relaps varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Anti-TG pozitifliği ($p=0,189$) ve Anti-TPO pozitifliği ($p=0,648$) ile relaps varlığı arasında ilişki görülmedi.

Relaps olan hastalar ile olmayan hastalar arasında tiroid US ile değerlendirilen tiroid hacimleri ($p=0,943$) ve SDS'leri ($p=0,981$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Relaps varlığı ile tiroid US'de vaskülaritede artış varlığı ($p=0,489$), heterojenite varlığı ($p=0,159$), nodül varlığı ($p=0,71$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

Relaps olan hastalar ile olmayan hastalar arasında ATİ başlangıç dozu açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,265$).

Relaps varlığı ile istatistiksel olarak ilişkili saptanan tek faktör hastanın izlemi sırasında farklı zamanlarda ölçülen TRAb düzeyinde dalgalanma olması olarak görüldü ($p=0,003$).

İlk kez relaps olan hastalarda relaps sonrası verilen ATİ tedavi süresi ortalama $23,8\pm12,1$ ay idi. Relaps olan hastaların ortalama tedavi süresi $51,4\pm20,8$ ay, ortalama izlem süresi $62,7\pm26,3$ ayken; relaps görülmeyen hastaların ortalama tedavi süresi $18,6\pm15,5$ ay, ortalama izlem süresi $28,45\pm23,2$ ay olarak görüldü. Relaps görülen hastaların relaps olmayanlara kıyasla aldıkları tedavinin süresi ($p<0,005$) ve izlem süresi ($p<0,005$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun saptandı.

Relaps olan hastalar ($n=15$) ile hiç relaps olmamış ve ATİ tedavisi kesilmiş remisyonunda olan hastaların ($n=6$) özellikleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İki grup arasında hiçbir başvuru şikayeti açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Relaps görülen hastalar ile remisyonunda olan hastalar arasında başvuru fizik muayenesindeki puberte durumu ($p=0,576$), büyük guatr varlığı ($p=0,333$) ve oftalmopati varlığı ($p=0,658$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Relaps olan hastalar ile remisyonunda olan hastalar arasında başvurudaki laboratuvar bulguları, ötiroidiye ulaşma süresi, tiroid US bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bu iki grup arasında başlangıçta verilen ATİ tedavisinin dozu ($p=0,372$) ve ilk tedavi başlangıcından tedavinin kesimine kadar geçen süre ($p=0,111$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

6.6.2. Graves Hastalığı ile İzlenen Olgulardan Birden Fazla Relaps Görülen Hastaların Özellikleri

İzlem sırasında relaps saptanan 15 hastadan 5'inde birden fazla kere relaps izlenmişti. Bu olgulardan 4'ünde 2 kere, 1'inde 3 kere relaps saptanmıştı.

İzlemi sırasında iki kere relaps görülen hastalarımızdan ilki 10,11 desimal yaşında kız hasta olup MMZ ile 6 aylık tedavi sonunda hastada ötiroidi sağlandı. Kırk aylık ATİ tedavisinin kesiminden 1 ay sonra ve 24 aylık ATİ tedavisinin kesiminden 3 ay sonra olmak üzere iki kere relaps görülen hastanın 96 aydır izlemine devam edilmektedir.

Tekrarlayan relaps görülen bir diğer hasta başvurusunda 4,5 yaşında ve erkek cinsiyette olup; obezite ile takip edilmekte idi. Graves hastalığı tanısı alan ve 44 aylık MMZ tedavisinin kesiminden 10,5 ay sonra relaps saptanması üzerine 36 ay daha MMZ verilen; ikinci tedavi kesiminin ardından 2 yıl süreyle remisyonda izlenen hastaya; 13,9 desimal yaşında iken tekrar relaps saptanması üzerine total tiroidektomi yapıldı. Tiroid bezi patolojisi hiperplazik tiroid bezi olarak raporlandı. Olgumuzun 131 ay süreyle izlemine devam edildi.

Bir diğer tekrarlayan relaps ile izlenen hasta 6,5 yaşında tarafımıza başvurdu ve MMZ ile 2,5 aylık tedavi sonunda hastada ötiroidi sağlandı. Hastada 30 aylık ATİ tedavisinin kesilmesinin 5. ayında ve 29 ay daha verilen tedavinin doz azaltımı sırasında olmak üzere iki kere relaps görülmüş olup hastanın yüksek doz MMZ ile takibine devam edildi.

Bir diğer olgu 11,8 desimal yaşındayken tarafımıza başvuran erkek hasta olup hastanın başvurusunda Anti-TPO pozitif; Anti-TG ve TRAb negatif görüldü. MMZ başlandıktan sonra 3. ayda ötiroidi sağlanan ve ATİ tedavisi kesilen hastada 9. ayda relaps görüldü ve takibinin 12. ayında tekrar bakılan TRAb pozitif saptandı. Medikal tedaviye 4 ay süre ile devam edildikten sonra hastamızda ilaç kesimi tekrar denendi ancak kesimin 4. ayında relaps görülmesi üzerine ikinci kez MMZ tedavisi başlandı. Hastanın MMZ tedavisi ile izlemine 55 aydır devam edilmektedir.

İzleminde 3 kere relaps görülen hastamız, dış merkezde Graves hastalığı ile 5 yıldır izlenmekte iken 16,07 desimal yaşında tarafımıza başvurdu. İki ayrı merkezde, toplam 6 yıllık izlemi sırasında 3 kere relaps saptanan hastaya total tiroidektomi yapıldı ve patolojik incelemede tiroid papiller mikrokarsinomu saptandı. Hastanın ayrıntılı bilgisine 6.7.1 numaralı başlıkta değinilmiştir.

6.6.3. Graves Hastalığına Eşlik Eden Hastalığı Olan Olguların Özellikleri

Kliniğimizde izlenen 48 Graves hastalığı olgusunun 3'ünde eşlik eden tip 1 diyabetes mellitus, 2'sinde Down sendromu mevcuttu.

Down sendromu ile izlenen hastalarımızdan biri erkek cinsiyette olup 1,56 desimal yaşında Graves hastalığı tanısı aldı. MMZ tedavisi ile 13. ayda ötiroidi sağlanan hastamızın 20 aydır ATİ tedavisi altında izlemine devam edilmektedir. Bir diğer Down sendromu ile izlenen ve 5,06 desimal yaşında iken Graves hastalığı tanısı alan kız hastamızda ise, MMZ

tedavisi ile 2.ayda ötiroidi sağlanmış olup 10 aydır MMZ tedavisi ile izlemine devam edilmektedir.

Graves hastalığı ile izlenen ve eşlik eden tip 1 diyabetes mellitusu olan hastalarımızdan birine, uzun süreli medikal tedavi ile remisyona sağlanamaması, oftalmopati varlığı nedeniyle RAI tedavisine uygun bulunmaması ve büyük guatrı olması nedeniyle total tiroidektomi yapıldı. Bir diğer tip 1 diyabetes mellitus ile izlenen olgumuzun, 39 ay MMZ tedavisi aldıktan sonra tedavisi kesilmiş, tedavi kesimi sonrası 11. ayda relaps görülmesi üzerine tedavisine tekrar başlanmış olup MMZ tedavisi ile izlemine devam edilmektedir. Eşlik eden tip 1 diyabetes mellitusu olan üçüncü hastamızda ise MMZ tedavisi ile 5 ayda ötiroidi sağlanmış olup; halen MMZ tedavisine devam edilmektedir.

6.7. Hipertiroidi ile Başvuran Hastalarda Cerrahi Tedavi

Hipertiroidi ile izlenen 63 hastanın 11'ine (%17,5) total veya parsiyel tiroidektomi uygulandı. Cerrahi tedavi uygulanan 11 hastadan 2'si toksik adenom ile takipli iken 9'u Graves hastalığı tanısı ile izlenmekte idi.

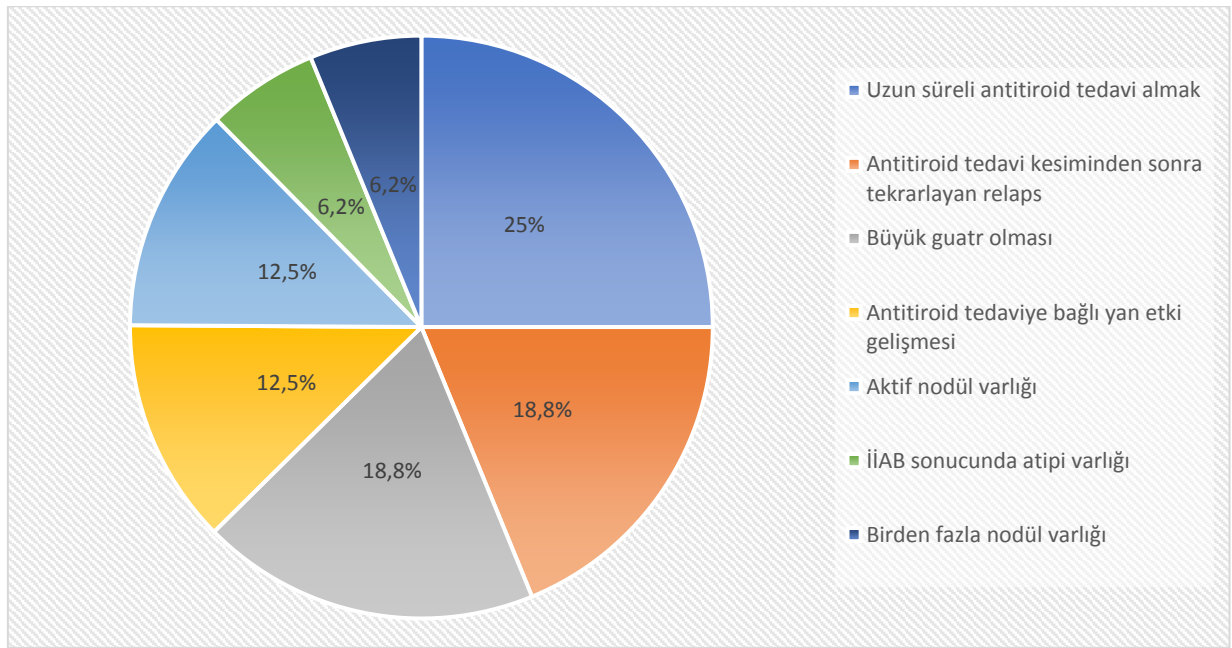
En sık cerrahi tedavi gerekçesi uzun süreli ATİ tedavisi ile remisyona sağlanamaması (%25) iken; ikinci sık neden ATİ kesiminden sonra tekrarlayan relaps (%18,8) ve büyük guatr varlığı (%18,8) olarak bildirildi.

Cerrahi tedavinin diğer nedenleri; 2 hastada aktif nodül olması, 2 hastada ATİ'ye bağlı yan etki gelişimi, 1 hastada nodül varlığı ve nodüle yönelik yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinde (İİAB) atipi saptanması, 1 hastada ise birden fazla nodül varlığı olarak belirtildi.

Dört hastada birden fazla cerrahi endikasyon mevcuttu. Cerrahi tedavi gerekçeleri Şekil 6.4'te gösterilmiştir.

Toksik adenom nedeniyle izlenen iki hastadan biri 3 aylık, diğeri 10 aylık ATİ tedavisi aldıktan sonra her iki olguya da subtotal tiroidektomi yapıldı.

Tiroidektomi yapılan hastalarımızın hiçbirinde kalıcı cerrahi komplikasyon bildirilmedi.



Şekil 6.4. Hipertiroidi Nedeniyle Cerrahi Tedavi Yapılan Hastalarda Cerrahi Tedavinin Gerekçeleri

6.7.1. Graves Hastalığı Tanısı ile İzlenen ve Cerrahi Tedavi Uygulanan Hastaların Özellikleri

Graves hastalığı ile izlenen 48 hastanın 9'una (%18,7) total tiroidektomi yapılmıştı.

Graves hastalığı tanısı ile izlenen ve cerrahi tedavi yapılan hastalardan birine 3 yıl ATİ tedavisi sonrası 1 yıl ilaçsız izlendikten sonra relaps olması, hipertiroidi bulgularının medikal tedavi ile kontrol altına alınamaması, büyük guatrı olması ve nodülüne yönelik yapılan İİAB sonucunda önemi belirsiz atipi görülmesi nedeniyle total tiroidektomi kararı alındı. Bir diğer hastaya, tedavi altında 5 yıllık izlemde remisyon sağlanamaması nedeniyle total tiroidektomi yapıldı ve patolojisi lenfositik tiroidit ve diffüz hiperplastik değişiklikler ile karakterli koloidal guatr olarak raporlandı. Merkezimize 9,57 desimal yaşındayken başvuran bir diğer hastamıza, US'de birkaç adet nodül olması nedeniyle 33 aylık medikal tedavi ile izlem sonrasında total tiroidektomi yapıldı. Bir diğer olgumuz 4,5 yaşında iken tarafımıza başvurdu ve 2 kere uzun süreli ATİ tedavisi aldıktan sonra tekrarlayan relaps görülmesi üzerine total tiroidektomi yapıldı. Yüksek doz ATİ tedavisine dirençli Graves hastalığı olan 3 yaşındaki bir başka hastaya, 1,5 aylık medikal tedavi sonrasında total tiroidektomi yapıldı ve patolojisi diffüz hiperplastik guatr olarak raporlandı. Bir diğer olgumuzda, 36 aylık MMZ tedavisi sonrasında remisyon sağlandı ancak MMZ'ye bağlı alerjik reaksiyon gelişmesi nedeniyle cerrahi tedavi tercih edildi. Graves hastalığı ile izlenen ve cerrahi tedavi yapılan diğer hastalarımızdan birine medikal tedaviye rağmen TRAb pozitifliğinin devam etmesi, çok büyük guatrı ve nodülü olması;

diğerine ATİ'ye bağı alerjik deri döküntüsü gelişmesi, egzoftalmus olması nedeniyle RAI tedavisine uygun olmaması üzerine total tiroidektomi yapıldı.

Graves hastalığı ile izlenen ve izleminde tiroid papiller karsinomu tanısı alan bir hastamız mevcuttu. Söz konusu hasta 16,07 desimal yaşında tarafımıza başvurmuş olup, dış merkezde hipertiroidi nedeniyle MMZ tedavisi başlanmış ve 5 yıldır izlenmekteydi. Dış merkezde izlemi sırasında iki kere tedavi kesimi sonrasında relaps öyküsü olduğu bilinmekteydi ve en son relaps öyküsü merkezimize başvurusundan 39 ay öncesindeydi. Hastanın başvurusunda aktif yakınması mevcut değildi. Antropometrik incelemelerinde boy SDS 1,18, %VKİ %125 olarak görüldü. Kalp hızı yaşına göre; tansiyonu yaşına ve boyuna göre normal aralıktaydı. Baş ve boyun muayenesinde evre 2 guatrı saptandı. Göz muayenesinde oftalmopatisi yoktu. Laboratuvar incelemelerinde sT4:15,38 pmol/L (7-15,96), sT3:10,48 pmol/L (3,99-6,71), TSH:0,015 µIU/ml (0,38-5,33), Anti-TG, Anti-TPO ve TRAb pozitif saptandı. İdrarda iyot: 117 µg/L olup normaldi. Tiroid US'de tiroid bezi hacmi 44,14 ml (SDS:18,23), tiroid bezi vaskülaritesi artmış olup, tiroid bezinde heterojenite mevcuttu. Hastanın merkezimize başvurusunun 19. ayında, düşük doz MMZ tedavisi ile kontrol altında izlemine devam edilirken, belirgin hipertiroidisi saptandı. İki ayrı merkezde, toplam altı yıllık izlemi sırasında üç kere relaps saptanan hastaya total tiroidektomi yapıldı ve patolojik incelemede tiroid papiller mikrokarsinomu saptandı. Hastanın mevcut durumda tiroidektomi sonrası LT4 tedavisi ile izlemine devam edilmektedir.

6.7.2. Graves Hastalığı ile İzlenen ve Tiroidektomi Yapılan Hastaların Diğer Graves Hastalığı Olguları ile Karşılaştırılması

Tiroidektomi yapılan olgularda cinsiyet dağılımı benzerdi ($p=0,704$).

Graves hastalığı ile izlenen olgulardan tiroidektomi yapılanlarla yapılmayanlar arasında başvuru şikayetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tiroidektomi yapılanlar ve yapılmayanlar arasında başvurudaki puberte durumu ($p=0,674$), taşikardi varlığı ($p=0,697$), hipertansiyon varlığı ($p=0,637$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken; tiroidektomi yapılan hastalarda yapılmayanlara kıyasla oftalmopatinin daha sık olduğu görüldü ($p=0,018$).

Tiroidektomi yapılanlarla yapılmayanlar arasında başvuru fizik muayenesinde büyük guatr (Evre 2) saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0,004$) (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. Graves Hastalığı ile İzlenen Olgulardan Tiroidektomi Yapılan Olguların Başvuru Fizik Muayene Özelliklerinin Diğer Olgular ile Karşılaştırılması

	Tiroidektomi yapılan olgular (n=9)	Diğer olgular (n=39)	P
Kız cinsiyet (n, %)	5, %55,6	25, %65,8	0,704
Başvuru yaşı (ortalama $\pm$ ss)	10,31 $\pm$ 4,59	12,61 $\pm$ 4,39	0,109
Başvuru boy SDS (ortalama $\pm$ ss)	0,82 $\pm$ 1,04	0,02 $\pm$ 1,11	0,094
Başvuru %VKİ (ortalama $\pm$ ss)	98,61 $\pm$ 15,52	98,28 $\pm$ 17,99	0,965
Pubertal olma (n, %)	6, %66,7	29, %76,3	0,674
Büyük guatr (n, %)	7, %77,8	10, %26,3	0,004
Hipertansiyon varlığı (n, %)	2, %22,2	9, %23,7	0,637
Taşikardi varlığı (n, %)	4, %44,4	14, %36,8	0,697
Oftalmopati varlığı (n, %)	4, %44,4	3, %7,9	0,018

TRAb negatifleşme süresi ($p=0,022$) ve ötiroidiye ulaşma süresi ($p=0,015$) tiroidektomi yapılanlarda yapılmayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun saptandı. Başka bir merkezde tanı alan ve medikal tedavi altında tarafımıza başvuran olguların başvuru laboratuvar sonuçları istatistiksel analize dahil edilmemiş olup tiroidektomi yapılan Graves hastalığı olgularının diğer olgularla başvurdaki laboratuvar bulguları açısından karşılaştırması Tablo 6.10’da gösterilmiştir.

Tablo 6.10. Graves Hastalığı ile İzlenen Olgulardan Tiroidektomi Yapılan Olguların Laboratuvar Bulgularının Diğer Olgular ile Karşılaştırılması

	Tiroidektomi yapılan olgular (n=7)	Diğer olgular (n=35)	p
sT4 (referans aralık 11-22 pmol/L) (ort ± ss)	60,31±42,69	57,69±23,85	0,85
sT4 (referans aralık 7-15,96 mol/L) (ort ± ss)	41,19±10,06	32,56±14,57	0,271
sT3 (pmol/L) (ort ± ss)	22,88±10,09	17,81±8,25	0,219
TSH (μIU/ml) (ort ± ss)	0,026±0,04	0,03±0,07	0,884
TRAb (IU/L) (ort ± ss)	71,86±59,1	70,22±143,82	0,166
Anti-TG pozitifliği (n, %)	5, %71,4	21, %60	0,695
Anti-TPO pozitifliği (n, %)	6, %85,7	31, %88,6	0,657
Ötiroid olma süresi (ay) (ort ± ss)	16,82±14,25	5,81±6,41	0,015
TRAb negatifleşme süresi (ay) (ort ± ss)	25,6±10,95	12,44±11,52	0,022
TRAb'da dalgalanma varlığı (n, %)	4, %44,4	16, %42,1	0,593

Tiroidektomi yapılan Graves hastalığı olgularının diğer olgulara kıyasla tiroid US ile değerlendirilen tiroid hacimleri (p=0,044) ve hacim SDS'leri (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. Graves Hastalığı ile İzlenen Olgulardan Tiroidektomi Yapılan Olguların Tiroid Ultrasonografi Bulgularının Diğer Olgular ile Karşılaştırılması

	Tiroidektomi yapılan olgular (n=9)	Diğer olgular (n=39)	P
Tiroid hacmi (ml) (ort ± ss)	32,62±28,66	15,99±13,5	0,044
Tiroid hacim SDS (ort ± ss)	20,33±17,47	5,49±6,18	0,001
Tiroid bezinde vaskülaritede artış varlığı (n, %)	5, %55,6	30, %78,9	0,374
Tiroid bezinde heterojenite varlığı (n, %)	7, %77,8	33, %86,8	0,723

6.8. Familial Nonotoimmün Hipertiroidi ile İzlenen Hastaların Özellikleri

Hipertiroidi ile başvuran ve familial nonotoimmün hipertiroidi ön tanısı ile izleme alınan iki kardeş olgudan ilki tarafımıza 11,56 desimal yaşında kız hasta olup sinirlilik, yorgunluk ve

güçsüzlük yakınmaları ile başvurdu. Başvuru fizik muayenesinde boy SDS 1,03, %VKİ %89,9, puberte Tanner evre 3 olup taşikardi, hipertansiyon, guatr ve oftalmopati saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde sT4 31,7 pmol/L, sT3 11,1 pmol/L, TSH 0,01 µIU/ml olup; Anti-TG, Anti-TPO ve TRAb negatif görüldü. Tiroid US'de tiroid bezi hacmi 7 ml (SDS: 1,41), tiroid bezi parankimi homojen, tiroid bezi vaskülaritesi normal olup nodül veya ek patoloji görülmedi.

Diğer olgu kız kardeşiyle eş zamanlı olarak sıcağa tahammülsüzlük ve iştah artışı yakınmaları ile 6,21 desimal yaşında iken başvuran erkek hasta olup hastanın başvuru fizik muayenesinde boy SDS 1,22, %VKİ %124,8, prepubertal, taşikardi olup; hipertansiyon, guatr ve oftalmopati saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde sT4 74,2 pmol/L, sT3 24,1 pmol/L, TSH 0,03 µIU/ml olup; Anti-TG, Anti-TPO ve TRAb kardeşine benzer şekilde negatif görüldü. Tiroid US'de tiroid bezi hacmi 2,84 ml (SDS: 0,21), tiroid bezi parankimi homojen, tiroid bezi vaskülaritesi normal olup nodül veya ek patoloji saptanmadı.

Her iki olgumuza tirotoksikozlarına yönelik olarak MMZ tedavisi başlanmış olup her ikisinde de 1 aylık tedavi sonrası ötiroidi sağlandı. Hastalarımızda famiyal nonotoimmün hipertiroidi kuvvetle düşünülmüş olup genetik analiz gönderilmiş; ancak henüz sonuçlanmamıştır. Hastaların MMZ tedavisi ile izlemlerine devam edilmektedir.

6.9. Toksik Tiroid Adenomu ile İzlenen Hastaların Özellikleri

Toksik tiroid adenomu ile izlenen iki olgumuz mevcuttur.

İlk olgu 1,46 desimal yaşında iken aşırı terleme, boyunda şişlik, dışkı sıklığında artış şikayetleri ile tarafımıza başvuran kız hastaydı. Başvuru fizik incelemesinde hipertansiyon ve evre 1 guatr mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde sT4 48,4 pmol/L, sT3 27,85 pmol/L, TSH 0,0015 µIU/ml olup; Anti-TG, Anti-TPO ve TRAb negatif saptandı. Tiroid US “Sol pararengeal alanda 17x16x16 mm boyutlarında solid nodüler oluşum dikkati çekmiştir.” şeklinde raporlandı. Hastamıza toksik tiroid adenomu tanısı konularak tirotoksikozuna yönelik MMZ başlandı ve 5. ayda ötiroidi sağlandı. ATİ tedavisi 10 ay sürdürüldükten sonra adenoma yönelik subtotal tiroidektomi yapıldı. Tiroid bezinin patolojik incelemesi “Hiperplastik değişiklikler gösteren lobektomi materyali” olarak raporlandı. Olgumuzun LT4 tedavisi ile izlemine 45 ay devam edildi.

Toksik tiroid adenomu ile izlenen diğerk olgumuz erkek cinsiyette olup 2,74 desimal yaşında iken huzursuzluk yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde boy SDS 0,53, %VKİ %110, prepubertal olup; taşikardi, hipertansiyon, guatr ve oftalmopati izlenmedi. Laboratuvar incelemelerinde sT4 20,1 pmol/L (11-22), sT3 10,3 pmol/L (3,1- 6,8), TSH 0,01 (0,7-5,97) µIU/ml olup; Anti-TG, Anti-TPO ve TRAb negatif saptandı. Tiroid US’de tiroid bezi hacmi 1,4 ml (SDS: 0,61), tiroid bezi parankimi homojen, sağ tiroid lobunda istmusa uzanım gösteren 14x10 mm boyutlu, içerisinde anekoik kistik dejeneratif alanlar bulunduran, lobüle konturlu, keskin kenarlı, yapılan RDUS incelemede yoğun internal ve periferel kanlanması izlenen hipoekoik-heterojen solid nodül görüldü. Yapılan tiroid sintigrafisinde isthmusta hiperkatif nodül izlenmekte olup bezin geri kalanı suprese görünümde saptandı. Toksik tiroid adenomu ile izleme alınan hastamıza MMZ tedavisi başlanıp; 1 aylık tedavi sonrasında ötiroidi sağlandı ve tedavinin 3. ayında MMZ kesilerek hastaya subtotal tiroidektomi yapıldı. Patolojik incelemesi sonucu “papiller yapılan gösteren folliküler adenoma (hiperfonksiyon gösteren tiroid adenomu)” olarak raporlandı. Hastamızın izlemine ötiroid ve tedavisiz olarak devam edilmektedir.

6.10. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan ve İzlemleri Sırasında Hipertiroidi Saptanan Hastaların Özellikleri

Hastalarımızdan birine ağır kombine immün yetmezlik, birine primer HLH ve birine de KML nedeniyle HKHN yapılmış olup bu üç olguda uzun dönem izlem sırasında hipertiroidi görüldü. Söz konusu üç hastamız da erkek cinsiyette olup; ağır kombine immün yetmezlik nedeniyle HKHN yapılan hastamız İVİG ilişkili tirotoksikoz tanısı alırken; diğerk iki hastamız Graves hastalığı tanısı aldı. Primer HLH nedeniyle HKHN yapılan hastamızda 12,85 desimal yaşında iken, nakil sonrası 24. ayda hipertiroidi saptandı. Hastamıza 16 aylık ATİ tedavisi veriledikten sonra tedavisi kesilmiş olup hastamız halen remisyonda izlenmektedir. KML nedeniyle HKHN yapılan hastamızda ise 17,57 desimal yaşındayken hipertiroidi saptanmış olup Graves hastalığı tanısı ile MMZ başlanmış, tedavisine halen devam edilmektedir. Ağır kombine immün yetmezlik nedeniyle HKHN yapılan ve İVİG ilişkili tirotoksikoz tanısı alan hastanın ise MMZ tedavisi altında 14 aydır izlemine devam edilmektedir.

6.11. Hipertiroidi ile İzlenen Olguların Mevcut Durumu

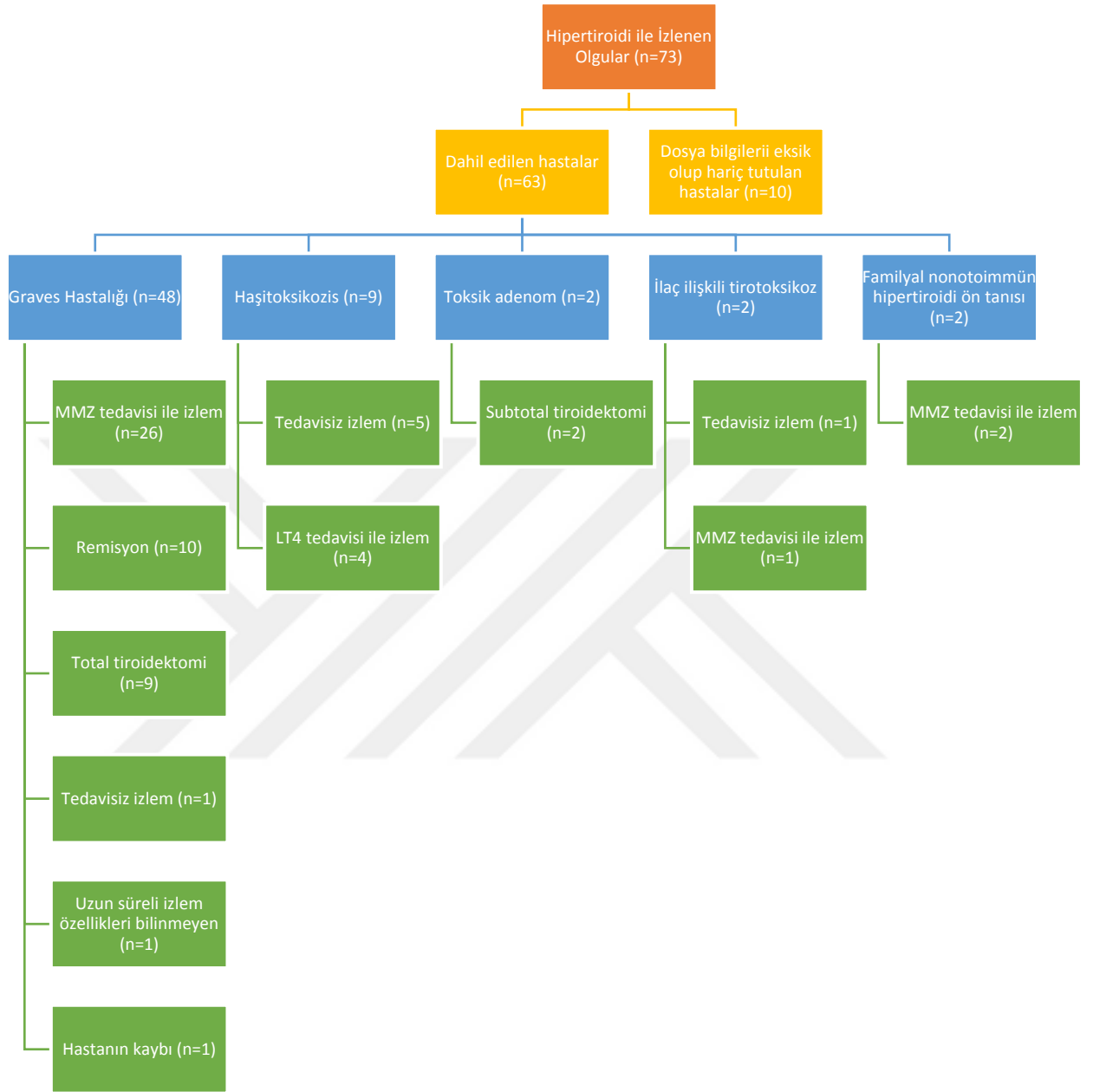
Hipertiroidi ile izlenen tüm olguların mevcut durum bilgileri Şekil 6.5'te özetlenmiştir.

Graves hastalığı ile izlenen olgulardan 26'sının (%54,2) MMZ tedavisi ile izlemine devam edilmektedir. Olgulardan 11'i (%22,9) ise remisyonda olup ilaçsız izlenmektedir. Dokuz olguya (%18,7) total tiroidektomi yapılmış olup bu hastaların LT4 tedavisi ile izlemine devam edilmektedir. Graves hastalığı ön tanısı ile izlenen bir olgu MIS-C, pulmoner hipertansiyon ve eşlik eden komplikasyonlar sonucu izleminin ikinci ayında kaybedilmiştir. Graves hastalığı ile takipli olan bir olgunun ise takipten çıktığı için tedavi süresi ve mevcut durumu ile alakalı ayrıntılı bilgiye ulaşılamamıştır. Graves hastalığı ile izlenen hastaların mevcut durum bilgileri Şekil 6.6'da gösterilmektedir.

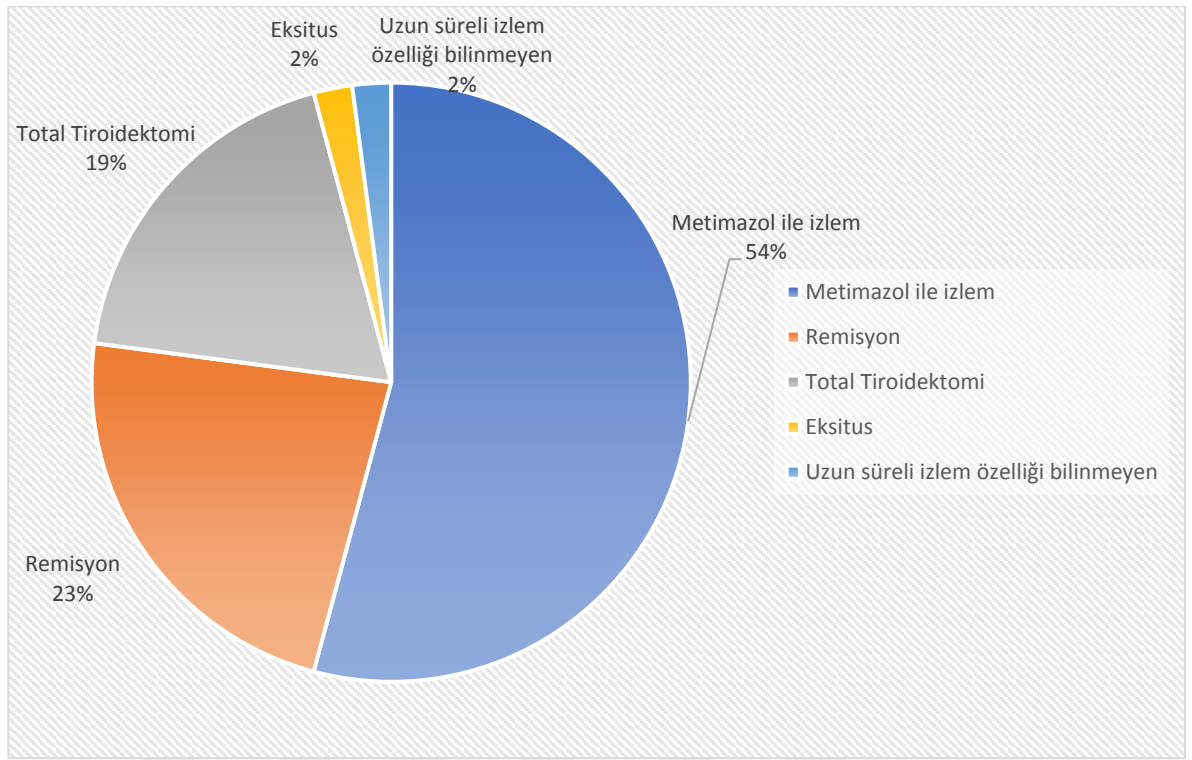
Haşimoto tiroiditi ile izlenen 9 olgu olup bu olgulardan 5'i tedavisiz, 4'ü LT4 tedavisi ile izlenmektedir.

Famlyal nonotoimmün hipertiroidi ön tanısı ile iki kardeş olgu izlenmekte olup 6 aydır izlemine devam edilmektedir ve her ikisi de MMZ almaktadır. Bu olguların ayrıntılı bilgisine 6.8. başlıkta yer verilmiştir.

Bir olgu amiodaron ilişkili tirotoksikoz ile nedeniyle 25 ay boyunca tedavisiz izlenmiştir. Olgudan 6.5.4. başlıkta söz edilmiştir.



Şekil 6.5. Hipertiroidi ile İzlenen Olguların Mevcut Durumu



Şekil 6.6. Graves Hastalığı ile İzlenen Hastaların Mevcut Durumu

7. TARTIŞMA

Hipertiroidi, çocuklarda erişkinlere kıyasla daha nadir görülmekle birlikte çocukluk döneminde her yaşta ortaya çıkabilir ve sıklığı adolesan dönemde artar (11, 12, 14, 141). Hipertiroidinin erişkinlere benzer şekilde çocukluk çağında da kadınlarda daha fazla görüldüğü bilinmektedir (29). Çalışmamızda 18 yaş altındaki hipertiroidili hastaların büyük çoğunluğunun kız cinsiyette (%65,7) olduğu ve genel kız erkek oranının 1,83 olduğu görülmüştür. Olgularımızın çoğunluğu (%68,3) adolesan dönemde tanı almış; 5 yaş altı olgularda erkek cinsiyetin, 5 yaşından sonra ise kız cinsiyetin hakim olduğu izlenmiştir. Erkek hastalarda 5 yaşından önce başvurma oranı ile 14 yaşından sonra başvurma oranı benzer iken (sırasıyla %31,8 ve %36,4); kızlarda 5 yaş altında başvuranlar tüm kız hastaların sadece %4,9'unu oluşturmuş, kız hastaların büyük kısmının (%70,7) 10 yaşından sonra başvurduğu ve bu hastalardan da %65,5'inin 14 yaşından büyük olduğu görülmüştür. Her iki cinsiyetin ortalama başvuru yaşları arasında farklılık görülmezken; 5 yaşından küçükken tanı alma ile erkek cinsiyette olma arasında ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda Graves hastalığı ile izlenen olgularımızın %64,6'sının kız olduğu görülmüş ve hastaların ortalama başvuru yaşı 12 iken; %70,9'unun 10 yaşından sonra tanı aldığı saptanmıştır. Kız ve erkek hastaların ortalama başvuru yaşları arasında farklılık görülmezken; 5 yaş altında başvuran hastaların büyük kısmının erkek cinsiyette olduğu izlenmiştir. Hipertiroidi etyolojisinde ikinci sık neden olarak tanımlanan Haşitoksikozis 9 hastamızda saptanmış olup; bu hastaların 8'i kız ve ortalama başvuru yaşları 14,9 yıl olarak görülmüştür. Haşitoksikozis tanısı alanların, Graves hastalığı tanısı alanlara göre, başvuru yaş ortalamalarının daha büyük olduğu saptanmıştır ($p=0,049$). Çocuklarda Graves hastalığının sıklığı yaşla birlikte artar, ergenlik döneminde zirveye ulaşır ve diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kızlarda daha sık görülür (14). Haşimoto tiroiditinin de, kızlarda erkeklere göre 4-6 kat daha sık görüldüğü, 6 yaşından sonra daha sık görülmeye başladığı ve ergenlik döneminde en yüksek insidansa ulaştığı bilinmektedir (2). Birleşik Krallık ve İrlanda'da yapılan ve çocukluk çağı tirotoksikozunu inceleyen bir çalışmada, hem Graves hastalığı hem de Haşitoksikozis insidansının kızlarda anlamlı derecede yüksek olduğu ve her iki cinsiyette de 10-14 yaş arasında zirveye ulaştığı görülmüştür (69). Nabhan ve arkadaşları tarafından yapılan ve çocuklarda Haşitoksikozis üzerine yapılmış az sayıda klinik araştırmadan biri olan çalışmada, Haşimoto tiroiditi ile izlenen 69 çocuktan 8'inde izlem sırasında Haşitoksikozis saptanmış olup; tanımlanan bu 8 hastanın 7'si kız ve olguların yaş ortalaması 12,2 yıl olarak görülmüştür (26). Tirotoksikozlu hastaları inceleyen çok merkezli, ulusal çalışmada ise, Graves

hastalığı tanısı alanların ortalama yaşları 12,6 yıl iken Haşitoksikozis tanısı alan hastaların 13,3 yıl olarak görülmüş ve hastaların tanıları arasında başvuru yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,130$)(101). Çalışmamızda hem Haşitoksikozis hem de Graves hastalığı tanısı alanların çoğunluğunu, literatürle uyumlu olacak biçimde, adolesan kızlar oluşturmuştur. Her iki hastalığın da adolesan dönemde daha sık görüldüğü bilinmekle birlikte; daha önceki çalışmalarda bu iki grup hastalıkta başvuru yaşları açısından fark bildirilmemiştir. Haşitoksikozis tanısı ile izlediğimiz hasta sayısı Graves hastalığına kıyasla daha az olduğundan bu kaniya varmak yanıltıcı olabilir.

Literatürde çocuklarda hipertiroidi sıklığının yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterebileceğini belirten yayınlar bulunmaktadır. Simon ve arkadaşları tarafından Fransa'daki çocuklarda 2015 yılında görülen tüm hipertiroidi vakalarının veri tabanı oluşturulmuş; 6 ay ile 17 yaş arasındaki tüm çocuklardan 2015 yılında ATİ reçete edilen ancak 2013 veya 2014 yıllarında reçete edilmeyen (önceden tanı alan hastaların dahil edilmesini önlemek amacıyla) vakalar değerlendirilmiştir. Hipertiroidinin genel insidansının 4,58 vaka/100.000 kişi/yıl olduğu ve kız çocuklarda erkeklere oranla 3,4 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Aynı çalışmada 15 yaşın altındaki çocuklardaki insidans 2,91/100.000 olarak saptanmış; bu yaş grubundaki kız çocuklarda ise erkeklere oranla 2,4 kat daha fazla görüldüğü izlenmiştir (5, 142). Birleşik Krallık ve İrlanda'da 2004-2005 yıllarında yapılan ve 15 yaş altındaki tirotoksikoz insidansını araştıran bir başka çalışmada, tirotoksikoz insidansı 0,9/100.000 olarak görülmüş ve 10-14 yaş grubundaki kızlarda insidansın anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu insidans oranı Avrupa'daki diğer bölgelerle karşılaştırıldığında beklenenden daha düşüktür (69). Danimarka'da yapılan bir çalışmada ise, ulusal bir kayıt aracılığıyla 1988'den 2012'ye kadar 15 yaşın altındaki 237 tirotoksikozlu hasta tanımlanmış ve genel insidans oranı 1,58/100.000 kişi/yıl olarak bulunmuştur ki bu oran 1982-1988 yılları arasında yapılan ve yine 15 yaş altındaki hastaları inceleyen başka bir Danimarka çalışmasında 0,79/100.000 kişi/yıl olarak saptanmıştır (143). Hastane kayıtları aracılığıyla 16 yaşın altındaki 113 çocuğu tanımlayan, merkezi İsveç olan bir araştırma, 2000-2009 yılları için hipertiroidi insidansını Fransız çalışmasına benzer olarak 2,8/100.000 kişi/yıl olarak bildirirken; 1990-1999 yılları için 1,6'lık bir insidans oranı bildirmiştir (144). Fransız çalışmasında genel kız/erkek oranı 3,4 olarak görülürken, 10 yaşın altındaki kızlarda hipertiroidi insidansının yaklaşık 2,0/100.000 olduğu ve 10-14 yaşlarında 7,9'a, 15-17 yaşlarında 21,5'e keskin bir şekilde tırmandığı; ancak erkeklerde bu oranın daha kademeli olarak arttığı görülmüştür. Erkeklerin %17,8'i 5 yaşından küçük, %15,3'ü 5 ile 9 yaşları arasında olup bu oranlar kızlardan önemli ölçüde daha yüksek görülmüş ve erkeklerin %32,2'si 10 yaşından önce teşhis edilirken, kızlarda bu oran %17,7

olarak saptanmıştır (142). Buna karşılık, İran'da 1981 ile 2015 yılları arasında hipertiroidi tanısı alan 304 hastanın yer aldığı büyük bir çalışmada, kızların yalnızca %5,7'si 11 yaşın altında tanı alırken hiçbir erkeğin 11 yaşın altında tanı almadığı görülmüştür (119). İzlanda'daki çocuk ve adolesan yaş grubunda Graves hastalığını inceleyen bir başka çalışmada, 2001-2021 yılları arasında Graves hastalığı tanısı alan 57 olgu bildirilmiş olup insidans 3,5/100.000 kişi-yıl, kız erkek oranı 2,7 olarak bulunmuş; 20 yıllık dönemde hastalığın insidansında artış olmadığı bildirilmiştir (145). Atıfta bulunulan çalışmalarda kullanılan yöntemler farklı olsa da, küçük çocuklarda hipertiroidinin geçmişe göre daha sık ortaya çıkması ve en azından Fransa'da bu durumun erkeklerde daha sık görülmesi muhtemel görünmektedir. Diğer ülkelerdeki bu eğilimi doğrulamak ve olası nedenler olarak çevresel riskleri incelemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (13).

Çocukluk çağı hipertiroidisinde yaşla birlikte değişen cinsiyet oranlarına değinilmekle birlikte cinsiyete bağlı bu farklılığın nedeni bilinmemektedir (142). Özellikle kızlarda, daha az oranda erkeklerde ergenlik döneminde artan serum östrojen düzeyinin otoimmün hastalıklardaki artış üzerine oynadığı rol açısından hipotezler öne sürülmektedir (146, 147).

Çalışmamızda hipertiroidi ile başvuran hastaların **etiyolojik nedenleri** değerlendirildiğinde; büyük çoğunluğunun (%76,2) Graves hastalığı tanısı aldığı; ikinci sıklıkta (%14,3) Haşitoksikozis olduğu görülmüştür. Literatürde de hipertiroidinin hem erişkin ve hem de çocuklarda en sık nedeninin Graves hastalığı olduğu bildirilmektedir (5). Haşitoksikoz, Graves hastalığından sonra çocukluk çağında tirotoksikozun en yaygın ikinci nedenidir (69). Birleşik Krallık ve İrlanda'da çocukluk çağındaki tirotoksikoz insidansını araştıran bir çalışmada, 2004-2005 yılları arasında 15 yaş altındaki 110 çocukta tirotoksikoz saptanmış olup bu olguların 92'si (%84) Graves hastalığı tanısı alırken, 13 olguda (%12) Haşitoksikozis olarak saptanmıştır (69). Çok merkezli ulusal bir çalışmada ise, 2007-2017 yılları arasında tirotoksikoz tanısı alan çocuklar değerlendirilmiş, tirotoksikoz saptanan 503 hastadan 375'i (%74,6) Graves hastalığı, 75'i (%14,9) Haşitoksikozis tanısı almıştır (101).

Hipertiroidi tanısı alan hastalarımızda, başvuruda en sık nöropsikiyatrik **yakınmalar** olduğu görülürken, en sık başvuru yakınmasının çarpıntı hissi olduğu; diğer sık bildirilen şikayetlerin ise sinirlilik, aşırı terleme, huzursuzluk olduğu görülmüştür. Graves hastalığı tanısı alan hastalarda da benzer şekilde en sık başvuru yakınması olarak çarpıntı hissi bildirilmiş; boyunda şişlik %22,9'unda, canlı bakış ve gözlerde dışarı doğru belirginleşmeyi içeren göz yakınmaları %8,3'ünde saptanmıştır. Çalışmamızda Haşitoksikozis ile Graves hastalığı tanısı

alan hastalar arasında hiçbir başvuru yakınması açısından anlamlı farklılık görülmemekle birlikte göz yakınması olan olguların tamamı Graves hastalığı tanısı almıştır. İki hasta grubu arasında guatr evreleri, büyük (Evre 2) guatr varlığı, hipertansiyon, taşikardi saptanması açısından fark görülmemiş olup oftalmopati saptanan 7 hastanın tamamına Graves hastalığı tanısı konulmuştur. Çocuklarda ve ergenlerde hipertiroidi belirtilerinin yetişkinlerdekine benzer olduğu (20), kardiyovasküler belirti ve bulguların baskın olduğu belirtilmiştir (8). Daha önce yapılan çok merkezli, ulusal bir çalışmada Graves hastalığı ve Haşitoksikozda en sık klinik belirti bulgular olarak taşikardi, kilo kaybı, aşırı terleme bildirilmiş; guatr ve göz bulguları Graves hastalığında daha sıklıkla görülürken, iki hastalık grubu arasında diğer şikayet ve bulguların sıklığının benzer olduğu saptanmıştır (101). Bir diğer çok merkezli çalışmada, Graves hastalığı ve Haşitoksikozisin belirti ve bulgularının çok benzerlik gösterdiği ancak; guatr, egzoftalmus, göz kapağı retraksiyonu, tiroid bezinde üfürüm duyulması ve çarpıntı olan hastaların daha yüksek olasılıkla Graves hastalığı tanısı aldığı gösterilmiştir (69). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak Graves hastalığı ile ilişkilendirebildiğimiz tek klinik belirti göz yakınması, tek bulgu ise oftalmopati olmuştur.

Lazar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, çarpıntı, sıcağa tahammülsüzlük, sinirlilik, boyunda şişlik ve gözlerde dışarı doğru belirginleşme gibi tirotoksikozda özgü şikayetlerin puberte öncesi çocuklarda pubertal çocuklara oranla daha az sıklıkta dile getirildiği gösterilmiştir. Bu belirti ve bulguların küçük yaştaki çocuklarda mevcut olsa bile ebeveynler tarafından gözden kaçmış veya yanlış yorumlanmış olmasının mümkün olduğu belirtilmiştir (112). Bu bulgular Shulman ve arkadaşlarının çalışması ile de uyumludur (148). Çalışmamızda ise başvuru yaşı 10 yaşından büyük olan hastaların, 10 yaşın altındaki hastalara göre daha sıklıkla halsizlik, yorgunluk yakınması ile başvurduğu görülmüş ($p=0,018$); diğer başvuru şikayetleri ile yaş ve pubertal durum arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hipertiroidili olgularımızda eşlik eden hastalıklar değerlendirildiğinde; izlenen 48 Graves hastalığı olgusunun 3'ünde eşlik eden tip 1 diyabetes mellitus, 2'sinde Down sendromu tanımlanmıştır. Graves hastalığının otoimmün hastalıklarla ve Down sendromu, Turner sendromu gibi sendromlarla birliktelik gösterebildiği bilinmektedir (42, 43). Tip 1 diyabetes mellitus gibi diğer otoimmün hastalıkları veya otoimmün hastalıklarla birlikteliği görülen genetik durumları olan hastalarda; Graves hastalığının önemli ölçüde daha iyi prognoza sahip olduğu, remisyon oranının bu hastalarda daha yüksek olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (18, 113). Graves hastalığı ile izlenen ve eşlik eden Down sendromu olan iki olgumuzun da

diğer Graves hastalığı olgularına oranla daha küçük yaşta başvurduğu izlenmiştir. Bu olguların uzun dönem sonuçları henüz bilinmediğinden Down sendromu olan hastalardaki Graves hastalığının prognozu ile ilgili herhangi bir yorumda bulunulamamıştır. Graves hastalığı ile izlenen ve eşlik eden tip 1 diyabetes mellitusu olan hastalarımızdan birine, uzun süreli medikal tedavi ile remisyon sağlanamaması, oftalmopatisi ve büyük guatrı olması nedeniyle total tiroidektomi yapılmış; bir diğerinde ise uzun süreli tedaviye rağmen relaps görülmüştür. Literatürde, ailede veya hastanın kendisinde eşlik eden otoimmün hastalık varlığı durumunda remisyon şansının daha yüksek olduğu bildirilse de, eşlik eden tip 1 diyabetes mellitusu olan hastalarımızda prognoz olarak diğer hastalara kıyasla belirgin farklılık izlenmemiştir. Hasta sayımızın az olması, bir kısmının henüz uzun süreli izleminin yapılmamış olması, eşlik eden olası başka çevresel veya genetik faktörler nedeniyle bu fark görülmemiş olabilir. Ülkemizde de bu durumu doğrulamak, Graves hastalığı remisyonu için prediktif faktörleri tanımlamak amacıyla daha büyük hasta sayısını içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hipertiroidi şüphesi olan tüm çocuk hastalarda **laboratuvar** değerlendirme için öncelikle serum sT4, sT3 ve TSH ölçülmelidir. Hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığı olduğundan, TRAb ve anti-TPO da ölçümü de gereklidir (14). Yüksek saptanan serum sT3 düzeyi, sT4'e göre Graves hastalığı için daha sensitif bir belirteç olarak bildirilmiştir (14). Çalışmamızda da tanı anındaki serum sT3 düzeyinin Graves hastalığı tanısı alan hastalarda, Haşitoksikozis tanısı alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülürken; bu iki hasta grubu arasında serum TSH ve sT4 düzeyleri arasında farklılık görülmemiştir. Çalışmamızda hipertiroidili hastaların %79,4'ünde Anti-TPO pozitifliği saptanmış olup en sık saptanan tiroid otoantikor Anti-TPO olmuştur. Graves hastalığı ve Haşitoksikozis ile izlenen hastalar arasında Anti-TG ve Anti-TPO pozitifliği açısından farklılık görülmemiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan üçünde başvuruda T3 toksikozu saptanmıştır. Yetişkinlerde olduğu gibi hipertiroidi ile başvuran çocuk hastalarda, başvuru veya izlem sırasında T3 düzeyleri baskın olabilir. Bu formlar pediatrik hastaların %13'ünü oluşturmaktadır. Küçük çocuklarda daha sık görüldüğü ve bu olguların klinik görünümünün daha şiddetli olduğu; tanı sırasında TRAb düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (149). T3 toksikozu çocukluk çağında nadir görülmekle birlikte; hipertiroidi kliniği ile başvuran hastalarda sT3 düzeyi ölçümü önemlidir.

Çoğu durumda, biyokimyasal ve immünolojik bulgular Graves hastalığını teşhis etmek için yeterli olurken tiroid antikörlerinin negatif olduğu veya tiroid bezi palpasyonunda belirgin bir nodül veya nodüleritenin olduğu durumlarda görüntüleme yapılmaktadır. Radyasyon maruziyetinden kaçınmak için, sintigrafiye göre tiroid US ve doppler US ile kan akımının değerlendirilmesi tercih edilir (8). Görüntüleme, aktif nodül gibi hipertiroidizmin otoimmün olmayan nedenlerini belirlemeye de yardımcı olacaktır (47). Çalışmamızda hipertiroidi tanısı alan olguların tümü tiroid US ile değerlendirilmiş olup Graves hastalığı tanısı alan olguların Haşitoksikozis tanısı alanlara kıyasla tiroid bezi volüm SDS'lerinin anlamlı olarak daha büyük olduğu görülmüştür. Tiroid bezinin vaskülaritesinde artış, tiroid bezi parankiminde heterojenite ve nodül varlığı ile hastanın aldığı tanı arasında ilişki bulunmamış olup bu sonuç hipertiroidi ile başvuran çocuk hastalarda ayırıcı tanıya yönelik görüntüleme yapılmasının mutlak gereklilik olmadığını kanıtlar niteliktedir.

Çocuklarda hipertiroidi nedenleri arasında daha nadir görülen famiyal nonotoimmün hipertiroidi ön tanısı ile izleme alınan iki kardeş olgumuz mevcuttur. Biyokimyasal incelemelerinde hipertiroidi ile birlikte, negatif tiroid otoantikörleri saptanan ve tiroid US'de tiroid bezinde otoimmünite bulguları görülmeyen her iki olgumuzda da ATİ tedavisi ile birinci ayda ötiroidi sağlanmış; hastalarımızda famiyal nonotoimmün hipertiroidi kuvvetle düşünülmüş olup genetik analiz gönderilmiş, ancak henüz sonuçlanmamıştır. Famiyal nonotoimmün hipertiroidi, dominant kalıtmı, ailesel, otoimmün olmayan tirotoksikoz öyküsü yanında hastada biyokimyasal, radyolojik veya histolojik olarak otoimmünite kanıtının olmaması durumunda düşünülmelidir. Çocuklarda yüksek serum sT4 düzeyi ve düşük serum TSH düzeyi veya subklinik hipertiroidizm ile doğrulanan izole hipertiroidi yanında, orta derecede yaygın guatr (guatr olmaması tanıyı dışlamaz) görülebilir. Bu hastalarda medikal tedavinin kesilmesi, ablatif olmayan RAI tedavisi veya tiroidektomi sonrasında relaps görülmesi muhtemeldir (92).

Çocukluk çağındaki hipertiroidin bir diğer nedeni olan toksik tiroid adenomu, çalışmamızda iki olguda saptanmıştır. Toksik tiroid adenomları, çocukluk ve ergenlik çağındaki tüm hipertiroidi nedenlerinin %3'ünden daha azını oluşturmakta olup oldukça nadirdir (86). Ancak nadir görülmesine rağmen muayenede ve/veya US'de nodüler bir lezyon saptanmış olması durumunda, tirotoksikoz belirti ve bulguları yanında tiroid otoantikörleri negatif saptanan tüm olgularda ayırıcı tanıda düşünülmelidir (87). Bu olgularda spontan düzelmenin olası olmadığı, medikal tedavilerin etkisizliği ve cerrahi tedavinin tek kesin tedavi seçeneği olduğu bilinmektedir (71). Çalışmamızda toksik tiroid adenomu tanısı alan her iki olgumuz da

diğer hipertiroidi olgularına kıyasla daha küçük yaşta (1,46 ve 2,74 yıl) başvurmuş olup her ikisinin de laboratuvar incelemelerinde tirotoksikoz bulguları yanında tiroid otoantikör negatifliği görülmüştür. Ultrasonografik ve sintigrafik olarak tiroid bezinde aktif nodül varlığı gösterilen hastalarımızda, kısa süreli ATİ tedavisi ile ötiroidi sağlanmış ve her ikisine de subtotal tiroidektomi yapılmıştır.

Hipertiroidi ile izlediğimiz olgularımızdan bir hastaya primer HLH, bir hastaya KML, bir hastaya da ağır kombine immün yetmezlik nedeniyle HKHN yapılmış olup bu hastalarda kronik endokrinolojik yan etkiler açısından izlendikleri sırada tirotoksikoz saptanmıştır. Söz konusu üç hastamız da erkek cinsiyette olup; ağır kombine immün yetmezlik nedeniyle HKHN yapılan hastamız İVİG ilişkili tirotoksikoz tanısı alırken, diğer iki hastamız Graves hastalığı tanısı almıştır. Endokrinopatiler, çocukluk çağı kanserleri nedeniyle HKHN yapılmış, uzun süre sağ kalımın sağlandığı hastalarda sıklıkla görülür ve en sık tanımlanan bozukluklar arasında tiroid bozuklukları bulunur (150-154). Tiroid bozuklukları, tiroid fonksiyon anormalliklerini (subklinik ve aşikar hipotiroidizm, hipertiroidizm), otoimmün tiroiditi, hacim ve parankimal değişiklikleri, iyi veya kötü huylu nodülleri içerir. HKHN öncesi uygulanan hazırlama rejimleri, uzun süreli immün baskılayıcıların uygulanması ve Graft-versus-host hastalığı (GVHD) gelişmesi tiroid anormalliklerine neden olabileceğinden; malign veya benign bozukluklar için HKHN uygulanan hastalarda tiroid bozukluğu gelişme riski mevcuttur (151, 154). HKHN sonrasında hangi mekanizmalar ile otoimmün tiroid hastalığı geliştiği halen belirsizliğini korumaktadır (155). Bu konudaki risk faktörlerini ve uzun dönem sonuçları değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ATİ tedavisi, RAİ tedavisi ve cerrahi tedaviden oluşan geleneksel **tedavi seçenekleri**, çoğu genç hastada ATİ tedavisinden sonra hastalığın nüksetmesine veya kesin tedaviden (RAİ veya cerrahi) sonra ömür boyu tiroid hormon replasmanı gerektirmesine rağmen; uzun yıllar boyunca büyük ölçüde değişmeden kalmıştır (47). Avrupa Tiroid Derneğinin 2022 yılında yayımlanan kılavuzunda, Graves hastalığı olan çocuklarda birinci basamak tedavi olarak ATİ tedavisi önerilmiştir (105). PTU, daha kısa yarı ömre sahip olduğundan ve ciddi karaciğer yetmezliğine, ANCA ile ilişkili vaskülite ve diğer yan etkilere neden olabileceğinden; MMZ, Graves hastalığı olan çocuklar için ilk tercih olmuştur (57). Önerilere uygun şekilde merkezimizde de, hipertiroidi ile başvuran hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak MMZ kullanılmış; remisyon sağlanamayan veya relaps olan hastalarda kalıcı tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir.

Çalışmamızda hipertiroidi ile başvuran hastaların sT4 düzelme süresi ortalama 1,59 ay, sT3 düzelme süresi ortalama 2,4 ay iken serum TSH düzelme süresi daha uzun olup ortalama 6,19 ay olarak görülmüş; ilk 6 ayda ötiroidiye ulaşma oranının %71,4 olduğu saptanmıştır. Graves hastalığı ile izlenen hastalarımızda da oranlar benzer olup TSH düzeyinin en az 12 gün, en çok 40 ayda olmak üzere ortalama 7,15 ayda normalleştiği; hastaların %70,7'sinin 6 aydan önce ötiroidiye ulaştığı görülmüştür. Daha önceki çalışmalarda, ATİ tedavisi başladıktan altı ay sonra hastaların üçte birinde TSH düzeyinin halen baskılı olduğu gösterilmiştir (1). Bir aylık tedaviden sonra, hastaların yaklaşık %50'sinin sT4 konsantrasyonlarının normalleştiği ve 6 ayda bu oranın %90'a yükseldiği; daha küçük yaşta ve prepubertal çocuklarda başvuruda sıklıkla daha şiddetli tirotoksikoz olduğu ve tiroid hormon seviyelerinin normale dönme süresinin de daha büyük çocuklara göre daha uzun olduğu bildirilmiştir (112). Çalışmamızda ötiroidiye ulaşma süresi ile yaş ve pubertal durum arasında ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Ek olarak Graves hastalığı ve Haşitoksikozis hastaları arasında ötiroidiye ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Çalışmamızda ATİ tedavisi alan iki hastamızda allerjik deri reaksiyonu görülmüş olup diğer hastalarda başka yan etki görülmemiştir. Daha önceki çalışmalarda ATİ tedavisi alan çocukların yaklaşık %20'sinde en az bir **yan etki** geliştiği (156) ve en sık görülen yan etkinin kendiliğinden veya antihistaminik ile gerileyen cilt reaksiyonları olduğu bildirilmiştir (17). Çalışmamıza dahil edilen hastalar, klinik ve biyokimyasal olarak literatürdeki önerilere uyumlu olarak uygun aralıklarla ve yöntemlerle izlenmiş olmasına rağmen, önceki çalışmalarda bildirilen daha yüksek sıklıktaki yan etkileri görmemiş olmamız, hasta sayımızla, ATİ dozu ve kullanım süresi ile ilişkili olabileceği gibi; yan etkilerin aileler tarafından bildirilmemesi veya eksik raporlanması ile ilişkili de olabilir.

Çalışmalar Graves hastalığı olan çocuklarda, ATİ tedavisinden sonra, **uzun vadeli remisyon** oranının yaklaşık %17 ila %33 olduğunu göstermiştir (114, 148, 157); ki bu oran yetişkinlerde bildirilen oranlardan daha düşüktür ve çocuklarda relaps olasılığının da erişkinlere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (158). Çalışmamızda ATİ tedavisi ile remisyona giren, izlemi sırasında relaps görülmeyen ve tedavi kesimi sonrasında halen remisyonda izlenen hasta oranı %12,5 iken; relaps varlığına bakılmaksızın uzun vadeli izlemdeki remisyon oranı %22,9 olup her iki sonuç da daha önceki çalışmalarda bildirilen oranlarla benzerdir. Graves hastalığında relapsın tedavi kesiminden sonraki ilk 12 ay içinde daha sıklıkla görüldüğü bilinmektedir (47). Çalışmamızda Graves hastalığı ile izlenen 48 hastanın %33'ünde izlemleri sırasında en az bir kere relaps saptanmıştır. İlk kez relaps saptanan hastalarda tedavi kesiminden

relapsa kadar geçen süre ortalama 8,4 ay olup; literatürle benzer şekilde %76,9’unda tedavi kesiminden sonra ilk 12 ay içinde relaps görülmüştür.

Graves hastalığı olan çocuklarda hastalığın remisyonu veya relapsı üzerine etkili faktörler hala tartışmalıdır (158). Çocukluk çağındaki Graves hastalığı üzerine yapılan daha önceki çalışmalarda yaş, guatr boyutu, VKİ, başlangıçtaki biyokimyasal hipertiroidinin şiddeti, başlangıçtaki ve tedavinin sonundaki TRAb düzeyi, ATİ tedavisinden 3 ay sonra ölçülen serum TSH ve tiroid hormonlarının düzeyi, medikal tedavinin süresi hastalığın relapsı ile ilgili prediktif belirteçler olarak bildirilmiştir (110-112, 148, 159, 160). Benzer şekilde yaş, guatr boyutu, serum sT4, sT3 konsantrasyonları ve TRAb seviyeleri baz alınarak karar verilen hastalığın başlangıç şiddeti, ötiroidiye ulaşma süresi ve tedavinin süresi remisyona etki eden faktörler olarak tanımlanmıştır (18, 58, 62, 99, 110-115). Glaser ve arkadaşları tarafından yapılan, Graves hastalığı ile izlenen 51 çocuk hastanın dahil edildiği geriye dönük bir çalışmada, ATİ’lere hızlı yanıt veren ve daha büyük yaştaki (14-15 yaş) hipertiroidili çocukların daha erken remisyona ulaştığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, 3 aylık ATİ tedavisinden sonra yüksek tiroid hormonu düzeylerine sahip olan ve başlangıçtaki total T3 düzeyleri çok yüksek olan çocukların erken remisyona ulaşma oranının daha az olduğu bildirilmiştir (111). Graves hastalığı olan çocuklarda remisyon özelliklerini tanımlamaya çalışan bir başka çalışmada, 5 yaş altı ve üstü olmak üzere iki grup oluşturulmuş ve yaş grubu ile Graves hastalığı remisyonu arasında ilişki görülmemiştir. Aynı çalışmada olumlu sonuçların (klinik bulgularda iyileşme, ATİ tedavisi ile ötiroidi veya hipotiroidi) sağlandığı hastaların, olumsuz sonuçların (2 yıllık ATİ tedavisine rağmen hipertiroidinin devam etmesi veya ATİ tedavisinin kesilmesinin ardından relaps olması) görüldüğü hastalara kıyasla, tanı anında daha düşük TRAb seviyesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte olumlu sonucu olan hastalarda, Graves hastalığı teşhisi konulduğu andan itibaren bir yıl içinde TRAb negatifleşmesinin önemli ölçüde daha yaygın olduğu ($p < 0,001$) ve ortalama TRAb negatifleşme süresinin, olumlu sonucu olan hastalarda (1.3 ± 0.8 yıl), olumsuz sonucu olan hastalara kıyasla (2.5 ± 2.7 yıl, $p=0,026$) anlamlı düzeyde daha kısa olduğu gösterilmiştir. TRAb negatifliği sağlanan hastalardan olumlu sonuçların görüldüğü hastaların olumsuz sonuçların görüldüğü hastalara kıyasla tanı anında daha düşük ortalama TRAb düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir (114). Kagelidou ve arkadaşları tarafından geriye dönük olarak yapılan başka bir çalışmada, Graves hastalığı tanısında daha yüksek serum TRAb düzeyleri, beyaz ırk dışındaki etnik köken, daha genç yaş ve daha yüksek sT4 düzeyleri Graves hastalığı relapsı için göstergeler olarak belirlenmiş; ayrıca, daha uzun ATİ tedavi süresi, daha düşük relaps riski ile ilişkilendirilmiştir (58). Leger ve arkadaşları tarafından yapılan geriye dönük bir çalışma, Graves hastalığı olan çocuklarda

daha uzun ATİ tedavi süresinin daha yüksek remisyon oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (113). Tersine, Hamburger ve arkadaşları, uzatılmış tedavinin remisyon oranını iyileştirmediğini öne sürmüştür (161). Yakın tarihli başka bir sistematik derlemede de daha uzun ATİ tedavi süresinin remisyon oranını artırdığı bildirilmiş; 1.5-2.5 yıl, 2.5-5 yıl, 5-6 yıl (iki çalışma) ve 9 yıllık (tek çalışma) tedavi süreleri sonrasında remisyon oranları sırasıyla %23.7, %31.0, %43.7 ve %75 olarak gösterilmiştir (157). Bahsi geçen çalışmaların büyük çoğunluğunda, daha uzun tedavilerin remisyon oranlarını artırdığı gösterilmiş olsa da; kanıtlar sınırlıdır ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (158).

Çalışmamızda Graves hastalığı ile izlenen hastalarda, daha önceki çalışmalarda relaps olma ile ilişkili olduğu bildirilen faktörlerden (yaş, guatr boyutu, VKİ, başvuruındaki sT3, sT4 ve TRAb düzeyi, verilen tedavinin süresi) hiçbirisi ile relaps varlığı arasında ilişki görülmemiştir. Çalışmamızda benzer şekilde erken remisyon sağlanması ile ilişkili hiçbir faktör tanımlanamamıştır.

ATİ tedavisinin kesimi planlandığında TRAb seviyesinin ölçülmesi önemlidir; çünkü TRAb yüksekliği durumunda remisyon şansının düşük olduğu bilinmektedir (62). Düşük dozda ATİ tedavisi altındayken yüksek TSH görülen bir hastada normal TRAb düzeyinin saptanması, ATİ kesiminin denebileceğine dair bir sinyal olarak bildirilmiştir (47). Çalışmamızda relaps varlığı ile istatistiksel olarak ilişkili saptanan tek faktör hastanın izlemi sırasında farklı zamanlarda ölçülen TRAb düzeylerinde dalgalanma olması olarak görülmüştür. Bu durumun laboratuardaki ölçüm yöntemi/özelliklerinden kaynaklanma olasılığı olmakla birlikte, ATİ tedavisi kesimi için TRAb negatifliğinin sağlanmasıyla birlikte, dalgalı seyreden TRAb düzeyi durumunda ATİ tedavi süresinin uzatılması düşünülebilir.

ATİ kontrendikasyonu, ilaca uyumsuzluk nedeniyle kötü kontrollü hipertiroidi, uzun süreli medikal tedaviye rağmen relaps olması ve aile ve çocuk tarafından kişisel nedenlerle talep edilmesi durumlarında kesin tedavi seçenekleri (total tiroidektomi veya RAİ tedavisi) düşünülmesi önerilir (18). Çalışmamızda da kalıcı tedavi seçeneği olarak total tiroidektomi yapılan hastalarda en sık cerrahi tedavi gerekçesi uzun süreli ATİ tedavisi ile remisyon sağlanamaması (%25) iken; diğer sık nedenler ATİ kesiminden sonra tekrarlayan relaps (%18,8) ve büyük guatr varlığı (%18,8) olarak görülmüştür.

Avrupa kılavuzları, nispeten hızlı hipotiroidizme ulaşmak ve gelecekteki relaps riskini en aza indirmek için çocuklarda ablatif RAİ dozlarının kullanılmasını tavsiye etmektedir (105). Malignite riskinin daha yüksek olması nedeniyle çok küçük yaşta (<5 yaş) RAİ tedavisinden

kaçınılmalıdır; ancak, 3 ila 19 yaş arasındaki çocukların 36 yıllık takip çalışmasını içeren gözlemsel çalışmalar, RAİ tedavisinin güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu bulmuştur (122, 162). Yakın tarihli bir gözden geçirme, RAİ tedavisinin, ATİ tedavisi veya cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığında güvenlik açısından benzer olduğu sonucuna varmıştır (163).

Çalışmamızda Graves hastalığı ile izlenen hastalardan 9'unda kalıcı tedavi seçeneği olarak total tiroidektomi yapılmış olup hiçbir hastada RAİ tedavisi uygulanmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen ve kalıcı tedavi seçeneklerinin gerekli olduğu hastalardan ikisi 5 yaş altında idi. Dört hastada oftalmopati varlığı, yedi hastada büyük guatr varlığı, bir hastada nodüle yönelik İİAB sonucunda atipi varlığı, bir hastada da birden fazla nodül varlığı RAİ tedavisine cerrahi tedavinin tercih edilmesini gerektirmiş olup hastaların dördünde birden fazla kalıcı tedavi gerekçesi bildirilmiştir. Merkezimizin hipertiroidili hastalarda kalıcı tedavi seçeneği olarak uygun hastalarda RAİ tedavisi verilmesi mümkün olup; hasta bütünsel olarak değerlendirilip aile isteği de göz önünde bulundurulduğunda, RAİ tedavisi oldukça seçili bir hasta grubunda uygulanabilmektedir.

Çalışmamızda Graves hastalığı ile izlenen olgularda tiroidektomi yapılması ile başvuruda oftalmopati ve büyük guatr saptanması arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır. Büyük guatr saptanması ile tiroidektomi yapılması arasındaki ilişkiyi kanıtlar şekilde tiroidektomi yapılan Graves hastalığı olgularının diğer olgulara kıyasla tiroid US ile değerlendirilen tiroid hacimlerinin ve hacim SDS'lerinin anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür. Başvuruda Graves oftalmopatisi ve fizik muayenede veya US ile değerlendirmede büyük guatrı saptanan hastaların, ATİ tedavisi ile remisyona girmemesi ve bu hastalarda kalıcı tedavi seçeneği gerektiği durumda da RAİ tedavisine uygun olmamaları sonucu cerrahi tedavi gerekmesi muhtemeldir. Bu bulgularla başvuran hastalarda takibin bu durum göz önünde bulundurularak planlanması, ilaca yanıt veya uyumun düşük olduğu hastalarda, hasta ve aile ile kalıcı tedavi seçeneklerinin konuşulması düşünülebilir.

Graves hastalığı ile izlenen ve cerrahi tedavi uygulanan hastalarımızda TRAb negatifleşmesi ve ötiroidiye ulaşma süresinin tiroidektomi yapılmayanlara göre anlamlı düzeyde daha uzun olduğu saptanmıştır. Tiroidektomi yapılan olgularımız çoğunlukla uzun süre medikal tedavi ile remisyonun sağlanamadığı, tekrarlayan relapsların görüldüğü hastalar olduğundan bu beklenen bir bulgudur. Graves hastalığı ile izlenen olgulardan TRAb negatifliğinin ve ötiroidinin beklenen sürede sağlanamadığı hastalarda, kalıcı tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesi muhtemeldir.

Çocuklarda tiroid cerrahisi sonrasında bildirilen komplikasyon oranları erişkinlerden daha yüksek olup komplikasyon oranları çocuğun yaşıyla ters orantılıdır (125). Yapılan az sayıda çalışmada, ergenlerde %11, 6 yaşın altındaki çocuklarda %22'ye kadar olan, çoğunlukla geçici hipoparatiroidizm ve tekrarlayan laringeal sinir felcini içeren %10 ila %20'lik komplikasyon oranı bildirilmiştir (164). Ameliyat, multidisipliner bir merkezde eğitilmiş bir cerrah tarafından yapıldığında, çocuklardaki komplikasyon oranları erişkinlerdeki ile hemen hemen aynıdır (126). Çalışmamızda hipertiroidi ile izlenen 63 hastanın 11'inde kalıcı tedavi seçeneği olarak tiroidektomi yapılmış olup bu hastaların 9'u Graves hastalığı, 2'si toksik adenom ile izlenmekte idi. Hastalarımızın hiçbirinde kalıcı cerrahi komplikasyon bildirilmemiştir. Bu durum tiroidektomi yapılan olguların çoğunlukla adolesan yaş grubunda olması ve üçüncü basamak sağlık kuruluşu olan merkezimizde operasyon öncesi değerlendirmenin dikkatli yapılması, operasyon öncesi uygun koşulların sağlanması, cerrahi deneyiminin yüksek olması nedeniyle olabilir.

Graves hastalığının tedavisinde izlenen yolun ülkeler arasında önemli farklılıklar gösterdiği, yerel geleneklere ve kaynaklara, hastalığın ciddiyetine, hastanın yaşına, guatrın boyutuna ve hasta veya ailelerinin tercihinine bağlı olduğu bilinmektedir (165). Bu nedenle hekimler, uyumu artırmak ve mümkün olan en kısa sürede remisyona ulaşmak için hasta ve aileleri ile en uygun tedaviyi seçmelidir. Graves hastalığı, çocuklar ve aileleri için zorlu bir durumdur ve klinisyen onlara hastalığın seyri, mevcut tedavi seçenekleri ve önlerindeki olası uzun yol hakkında danışmanlık yapmada önemli bir role sahiptir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, AÜTF Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine Eylül 2005-Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran ve hipertiroidi tanısı alan 63 hastanın başvuru ve izlem özelliklerini inceledik.

1. Hipertiroidinin, çocuk ve adolesanlarda, kızlarda erkeklere oranla 1,83 kat daha sık görüldüğü saptandı. Hipertiroidi tanısı alan hastaların başvuru yaş ortalaması $11,7\pm 4,95$ yıl olarak izlendi.
2. Hipertiroidinin her iki cinsiyette de adolesan dönemde daha sık görüldüğü; ancak 5 yaş altında başvuranların büyük çoğunluğu erkek cinsiyette (%77,8) iken yaş arttıkça kızlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğü saptandı.
3. Çocukluk çağında hipertiroidinin en sık nedeni %76,2'lik oranla Graves hastalığı olarak saptandı. Graves hastalığının kız cinsiyette (%64,6) daha sık olduğu ve ortalama başvuru yaşının $12,03\pm 4,52$ yıl olduğu görüldü.
4. Hipertiroidi etyolojisinde ikinci sık neden olarak Haşitoksikozis (%14,3) görülmüş olup Haşitoksikozis tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu kız cinsiyette (%88,9) ve adolesan yaşta (yaş ortalaması $14,94\pm 3,44$ yıl) idi.
5. Haşitoksikozis tanısı alan hastaların Graves hastalığı tanısı alan hastalara kıyasla daha büyük yaşta başvurduğu görüldü ($p=0,049$).
6. Çocukluk çağında hipertiroidili olguların en sık başvuru yakınmasının çarpıntı hissi olduğu görüldü.
7. Göz yakınması ve oftalmopatisi olan olguların tümü Graves hastalığı tanısı aldı.
8. Tanı anında bakılan laboratuvar incelemelerinden sT3 düzeyi, Graves hastalığı tanısı alanlarda Haşitoksikozis tanısı alanlara kıyasla daha yüksek görüldü ($p=0,027$).
9. Tiroid US ile ölçülen ve yaşa göre değerlendirilen tiroid bezi volüm SDS'sinin Graves hastalığı tanısı alanlarda Haşitoksikozis tanısı alanlara kıyasla anlamlı derecede daha büyük olduğu görüldü ($p=0,017$).
10. Hipertiroidi tanısı alan hastalarımızda birinci basamak tedavi olarak ATİ tedavisi tercih edilmiş olup olgularımıza 2010 yılından sonra antitiroid olarak MMZ verilmekteydi.
11. ATİ tedavisi ile hipertiroidili olguların %71,4'ünün; Graves hastalığı tanısı alan olguların %70,7'sinin ilk 6 ayda ötiroidiye ulaştığı saptandı.
12. MMZ tedavisi alan iki olguda alerjik deri döküntüsü bildirilmiş olup, olgularda ATİ tedavisine bağlı başka yan etki görülmedi.

13. Graves hastalığı ile izlenen olgularda, ATİ tedavisi ile remisyona giren, izlemi sırasında relaps görülmeyen ve tedavi kesimi sonrasında halen remisyonda izlenen hasta oranı %12,5 iken; relaps varlığına bakılmaksızın uzun vadeli izlemdeki remisyon oranı %22,9 olarak saptandı.
14. Graves hastalığı ile izlenen 48 hastanın %33'ünde izlemleri sırasında en az bir kere relaps görüldü. Bu olguların %76,9'unda relaps, tedavi kesiminden sonraki ilk 12 ay içinde saptandı.
15. İki toksik tiroid adenomu, 9'u Graves hastalığı olmak üzere 11 hastaya kalıcı tedavi seçeneği olarak total veya parsiyel tiroidektomi yapıldı. En sık cerrahi tedavi gerekçesi uzun süreli ATİ tedavisi ile remisyon sağlanamaması (%25) iken; diğer sık nedenler ATİ kesiminden sonra tekrarlayan relaps (%18,8) ve büyük guatr varlığı (%18,8) olarak bildirildi.
16. Graves hastalığı ile izlenen ve tiroidektomi yapılan olgularda diğer olgulara kıyasla, başvuruda daha sıklıkla oftalmopati ($p=0,018$) ve büyük guatr saptandığı ($p=0,004$); US ile incelemelerde de tiroid volüm ($p=0,044$) ve SDS'lerinin ($p=0,001$) anlamlı olarak daha büyük olduğu saptandı.
17. Graves hastalığı ile izlenen ve cerrahi tedavi uygulanan hastalarımızda TRAb negatifleşmesi ($p=0,022$) ve ötiroidiye ulaşma süresinin ($p=0,015$) tiroidektomi yapılmayanlara göre anlamlı düzeyde daha uzun olduğu görüldü.

Sonuç olarak bu çalışmada hipertiroidi ile başvuran çocuk hastaların başvuru klinik belirti, bulgularını, biyokimyasal ve radyolojik özelliklerini, etyolojilerini, tedavi ve izlem özelliklerini tanımladık. Hipertiroidinin en sık nedeni olan Graves hastalığı ile izlenen olgularımızın başvuru ve izlem özelliklerini; kliniğimizde tercih edilen tedavi seçeneklerini ve remisyon, relaps oranlarımızı bildirdik. Çocukluk çağında nadir görülmesine rağmen 63 hipertiroidili olguyu bildiren ve 18 yıllık merkez deneyimini derleyen bu çalışma, literatüre değerli bir katkı olarak sunulmuştur. Bulgularımızın ışığında hipertiroidili çocuk ve adolesanlarda birinci basamak tedavi olarak kullanılan, antitiroid ilaçlardan MMZ'nin etkili ve güvenli olduğu; ATİ tedavisi ile olguların büyük kısmında ilk 6 ayda ötiroidiye ulaşılabilirdiği söylenebilir. Ancak Graves hastalığı ile izlenen çocuk ve adolesanlarda ATİ tedavisi ile düşük bir oranda uzun vadeli remisyon sağlanabildiği görülmüş olup; büyük guatr, oftalmopati varlığında ve uzun süreli tedavi ile biyokimyasal ötiroidinin ve TRAb negatifliğinin sağlanamadığı hastalarda tiroidektomi veya RAI ablasyonu gibi tedavi seçeneklerinin gerekmesi muhtemeldir.

9. KAYNAKLAR

1. Wood CL, Morrison N, Cole M, Donaldson M, Dunger DB, Wood R, et al. Initial response of young people with thyrotoxicosis to block and replace or dose titration thionamide. *Eur Thyroid J.* 2022;11(1). Epub 20220101. doi: 10.1530/etj-21-0043. PubMed PMID: 34981745; PubMed Central PMCID: PMC9142802.
2. Kliegman SG, Blum, Shah, Tasker, Wilson. *Nelson Textbook of Pediatrics.* Robert M. Kliegman M, editor2020. 3827 p.
3. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):923-31. Epub 20140101. doi: 10.1210/jc.2013-2409. PubMed PMID: 24423323.
4. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182. PubMed PMID: 11836274.
5. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016;388(10047):906-18. Epub 2016/04/04. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6. PubMed PMID: 27038492; PubMed Central PMCID: PMC5014602.
6. Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(6):899-905. Epub 20110909. doi: 10.1530/eje-11-0548. PubMed PMID: 21908653.
7. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet.* 2012;379(9821):1155-66. Epub 20120305. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60782-4. PubMed PMID: 22394559.
8. Wustmann K, Kucera JP, Zanchi A, Burow A, Stuber T, Chappuis B, et al. Activation of electrical triggers of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2104-8. Epub 20080318. doi: 10.1210/jc.2008-0092. PubMed PMID: 18349059.

9. Iglesias P, Dévora O, García J, Tajada P, García-Arévalo C, Díez JJ. Severe hyperthyroidism: aetiology, clinical features and treatment outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(4):551-7. Epub 20090804. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03682.x. PubMed PMID: 19681915.
10. Lavard L, Ranløv I, Perrild H, Andersen O, Jacobsen BB. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988. A nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 1994;130(6):565-8. doi: 10.1530/eje.0.1300565. PubMed PMID: 8205255.
11. Foley TP, Jr. Thyrotoxicosis in childhood. *Pediatr Ann*. 1992;21(1):43-6, 8-9. doi: 10.3928/0090-4481-19920101-08. PubMed PMID: 1549398.
12. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2003;362(9382):459-68. Epub 2003/08/21. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14073-1. PubMed PMID: 12927435.
13. Kaplowitz PB, Vaidyanathan P. Update on pediatric hyperthyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27(1):70-6. Epub 2019/12/04. doi: 10.1097/MED.0000000000000521. PubMed PMID: 31789723.
14. Leger J, Carel JC. Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(4):373-86. Epub 2018/08/09. doi: 10.1016/j.beem.2018.03.014. PubMed PMID: 30086864.
15. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3474-81. Epub 2003/08/14. doi: 10.1210/jc.2003-030185. PubMed PMID: 12915620.
16. Leger J, Carel JC. Hyperthyroidism in childhood: causes, when and how to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5 Suppl 1:50-6. Epub 2012/11/17. doi: 10.4274/jcrpe.854. PubMed PMID: 23154161; PubMed Central PMCID: PMC3608005.
17. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421. Epub 2016/08/16. doi: 10.1089/thy.2016.0229. PubMed PMID: 27521067.

18. Léger J, Oliver I, Rodrigue D, Lambert AS, Coutant R. Graves' disease in children. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(6):647-55. Epub 20180816. doi: 10.1016/j.ando.2018.08.001. PubMed PMID: 30180972.
19. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Carlé A, Pedersen IB, et al. Lower prevalence of mild hyperthyroidism related to a higher iodine intake in the population: prospective study of a mandatory iodization programme. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(3):440-5. Epub 20081203. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03493.x. PubMed PMID: 19067717.
20. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA Pediatr*. 2016;170(10):1008-19. Epub 2016/08/30. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0486. PubMed PMID: 27571216.
21. Kliegman SG, Blum, Shah, Tasker, Wilson, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics* 2020.
22. Duprez L, Parma J, Van Sande J, Allgeier A, Leclère J, Schwartz C, et al. Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism. *Nat Genet*. 1994;7(3):396-401. doi: 10.1038/ng0794-396. PubMed PMID: 7920658.
23. Tessaris D, Corrias A, Matarazzo P, De Sanctis L, Wasniewska M, Messina MF, et al. Thyroid abnormalities in children and adolescents with McCune-Albright syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(3):151-7. Epub 20120920. doi: 10.1159/000342641. PubMed PMID: 23006743.
24. Croom RD, 3rd, Thomas CG, Jr., Reddick RL, Tawil MT. Autonomously functioning thyroid nodules in childhood and adolescence. *Surgery*. 1987;102(6):1101-8. PubMed PMID: 3686350.
25. Ogawa E, Katsushima Y, Fujiwara I, Iinuma K. Subacute thyroiditis in children: patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(6):897-900. doi: 10.1515/jpem.2003.16.6.897. PubMed PMID: 12948304.
26. Nabhan ZM, Kreher NC, Eugster EA. Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. *J Pediatr*. 2005;146(4):533-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.10.070. PubMed PMID: 15812459.

27. Wasniewska M, Corrias A, Arrigo T, Lombardo F, Salerno M, Mussa A, et al. Frequency of Hashimoto's thyroiditis antecedents in the history of children and adolescents with graves' disease. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(6):473-6. Epub 20100415. doi: 10.1159/000313395. PubMed PMID: 20395669.
28. Srinivasan S, Misra M. Hyperthyroidism in children. *Pediatr Rev*. 2015;36(6):239-48. Epub 2015/06/03. doi: 10.1542/pir.36-6-239. PubMed PMID: 26034254.
29. Okawa ER, Grant FD, Smith JR. Pediatric Graves' disease: decisions regarding therapy. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(4):442-7. doi: 10.1097/mop.0000000000000241. PubMed PMID: 26087421.
30. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2000;343(17):1236-48. doi: 10.1056/nejm200010263431707. PubMed PMID: 11071676.
31. Takata I, Suzuki Y, Saida K, Sato T. Human thyroid stimulating activity and clinical state in antithyroid treatment of juvenile Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1980;94(1):46-52. doi: 10.1530/acta.0.0940046. PubMed PMID: 6247873.
32. Weetman AP, McGregor AM, Wheeler MH, Hall R. Extrathyroidal sites of autoantibody synthesis in Graves' disease. *Clin Exp Immunol*. 1984;56(2):330-6. PubMed PMID: 6375916; PubMed Central PMCID: PMC1536236.
33. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):930-4. doi: 10.1210/jcem.86.2.7242. PubMed PMID: 11158069.
34. Ringold DA, Nicoloff JT, Kesler M, Davis H, Hamilton A, Mack T. Further evidence for a strong genetic influence on the development of autoimmune thyroid disease: the California twin study. *Thyroid*. 2002;12(8):647-53. doi: 10.1089/105072502760258613. PubMed PMID: 12225632.
35. Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13(8):761-4. doi: 10.1089/105072503768499653. PubMed PMID: 14558919.
36. Brand OJ, Barrett JC, Simmonds MJ, Newby PR, McCabe CJ, Bruce CK, et al. Association of the thyroid stimulating hormone receptor gene (TSHR) with Graves'

- disease. *Hum Mol Genet.* 2009;18(9):1704-13. Epub 20090225. doi: 10.1093/hmg/ddp087. PubMed PMID: 19244275.
37. Simmonds MJ, Howson JM, Heward JM, Cordell HJ, Foxall H, Carr-Smith J, et al. Regression mapping of association between the human leukocyte antigen region and Graves disease. *Am J Hum Genet.* 2005;76(1):157-63. Epub 20041122. doi: 10.1086/426947. PubMed PMID: 15558498; PubMed Central PMCID: PMC1196419.
38. Simmonds MJ, Howson JM, Heward JM, Carr-Smith J, Franklyn JA, Todd JA, et al. A novel and major association of HLA-C in Graves' disease that eclipses the classical HLA-DRB1 effect. *Hum Mol Genet.* 2007;16(18):2149-53. Epub 20070627. doi: 10.1093/hmg/ddm165. PubMed PMID: 17597093.
39. Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature.* 2003;423(6939):506-11. Epub 20030430. doi: 10.1038/nature01621. PubMed PMID: 12724780.
40. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, Heward JM, Franklyn JA, Howson JM, et al. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes.* 2004;53(11):3020-3. doi: 10.2337/diabetes.53.11.3020. PubMed PMID: 15504986.
41. Brand OJ, Lowe CE, Heward JM, Franklyn JA, Cooper JD, Todd JA, et al. Association of the interleukin-2 receptor alpha (IL-2Ralpha)/CD25 gene region with Graves' disease using a multilocus test and tag SNPs. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(4):508-12. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02762.x. PubMed PMID: 17371467.
42. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. The epidemiology of Graves' disease: evidence of a genetic and an environmental contribution. *J Autoimmun.* 2010;34(3):J307-13. Epub 20091228. doi: 10.1016/j.jaut.2009.11.019. PubMed PMID: 20056533.
43. Aversa T, Lombardo F, Corrias A, Salerno M, De Luca F, Wasniewska M. In young patients with Turner or Down syndrome, Graves' disease presentation is often preceded by Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2014;24(4):744-7. Epub 20140129. doi: 10.1089/thy.2013.0452. PubMed PMID: 24325626.

44. Wang Z, Zhang Q, Lu J, Jiang F, Zhang H, Gao L, et al. Identification of outer membrane porin f protein of *Yersinia enterocolitica* recognized by antithyrotropin receptor antibodies in Graves' disease and determination of its epitope using mass spectrometry and bioinformatics tools. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):4012-20. Epub 20100519. doi: 10.1210/jc.2009-2184. PubMed PMID: 20484489.
45. Masetti G, Ludgate M. Microbiome and Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2020;9(Suppl 1):78-85. Epub 20201105. doi: 10.1159/000512255. PubMed PMID: 33511088; PubMed Central PMCID: PMC7802434.
46. Salvi MCG, Masetti G, et al. The randomised probiotic trial of indigo study (investigation of novel biomarkers and definition of role of the microbiome in Graves' orbitopathy). *Endocrine Abstracts* 2019;63:GP71. 2019.
47. Lane LC, Wood CL, Cheetham T. Graves' disease: moving forwards. *Arch Dis Child.* 2023;108(4):276-81. Epub 20220713. doi: 10.1136/archdischild-2022-323905. PubMed PMID: 35831126; PubMed Central PMCID: PMC10086272.
48. Léger J, Kaguelidou F, Alberti C, Carel JC. Graves' disease in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(2):233-43. Epub 20130906. doi: 10.1016/j.beem.2013.08.008. PubMed PMID: 24629864.
49. Goldstein SM, Katowitz WR, Moshang T, Katowitz JA. Pediatric thyroid-associated orbitopathy: the Children's Hospital of Philadelphia experience and literature review. *Thyroid.* 2008;18(9):997-9. doi: 10.1089/thy.2008.0014. PubMed PMID: 18713025.
50. Gogakos AI, Boboridis K, Krassas GE. Pediatric aspects in Graves' orbitopathy. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010;7 Suppl 2:234-44. PubMed PMID: 20467370.
51. Liu YP, Tsai WY, Wang JK, Wu MH. Reversible mitral valve prolapse and mitral regurgitation in children with Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17(9):1211-3. doi: 10.1515/jpem.2004.17.9.1211. PubMed PMID: 15506680.
52. Nandi-Munshi D, Taplin CE. Thyroid-related neurological disorders and complications in children. *Pediatr Neurol.* 2015;52(4):373-82. Epub 20141231. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.12.005. PubMed PMID: 25661286.

53. Leblicq C, Duval M, Carmant L, Van Vliet G, Alos N. Rising serum thyroxine levels and chorea in graves' disease. *Pediatrics*. 2013;131(2):e616-9. Epub 20130106. doi: 10.1542/peds.2012-0686. PubMed PMID: 23296438.
54. Loomba-Albrecht LA, Bremer AA, Styne DM, Glaser NS. High frequency of cardiac and behavioral complaints as presenting symptoms of hyperthyroidism in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(3-4):209-13. doi: 10.1515/jpem.2011.093. PubMed PMID: 21648295.
55. Lucidarme N, Ruiz JC, Czernichow P, Léger J. Reduced bone mineral density at diagnosis and bone mineral recovery during treatment in children with Graves' disease. *J Pediatr*. 2000;137(1):56-62. doi: 10.1067/mpd.2000.106219. PubMed PMID: 10891822.
56. Sarezky MD, Corwin DJ, Harrison VS, Jacobstein C. Hyperthyroidism Presenting With Pathologic Fractures. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20150169. Epub 20160108. doi: 10.1542/peds.2015-0169. PubMed PMID: 26746406; PubMed Central PMCID: PMC4822824.
57. Kaguelidou F, Carel JC, Leger J. Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res*. 2009;71(6):310-7. Epub 2009/06/10. doi: 10.1159/000223414. PubMed PMID: 19506387.
58. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Leger J, et al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3817-26. Epub 2008/07/17. doi: 10.1210/jc.2008-0842. PubMed PMID: 18628515.
59. Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhop K, Struck J, Freitag D, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(1):90-7. doi: 10.1210/jcem.84.1.5415. PubMed PMID: 9920067.
60. Kamijo K, Ishikawa K, Tanaka M. Clinical evaluation of 3rd generation assay for thyrotropin receptor antibodies: the M22-biotin-based ELISA initiated by Smith. *Endocr J*. 2005;52(5):525-9. doi: 10.1507/endocrj.52.525. PubMed PMID: 16284428.

61. Smith J, Brown RS. Persistence of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in children and adolescents with Graves' disease treated using antithyroid medication. *Thyroid*. 2007;17(11):1103-7. doi: 10.1089/thy.2007.0072. PubMed PMID: 17822376.
62. Diana T, Brown RS, Bossowski A, Segni M, Niedziela M, König J, et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating autoantibodies in pediatric graves' disease-a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1648-55. Epub 20140211. doi: 10.1210/jc.2013-4026. PubMed PMID: 24517152.
63. Bahn Chair 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(6):593-646. Epub 2011/04/23. doi: 10.1089/thy.2010.0417. PubMed PMID: 21510801.
64. Cappelli C, Pirola I, De Martino E, Agosti B, Delbarba A, Castellano M, et al. The role of imaging in Graves' disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Radiol*. 2008;65(1):99-103. Epub 2007/04/27. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.03.015. PubMed PMID: 17459638.
65. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. *Thyroid*. 2011;21(6):585-91. Epub 2011/06/15. doi: 10.1089/thy.2011.2106.ed3. PubMed PMID: 21663420.
66. de Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child*. 2009;94(1):33-7. Epub 20080814. doi: 10.1136/adc.2007.134841. PubMed PMID: 18703546.
67. Vlachopapadopoulou E, Thomas D, Karachaliou F, Chatzimarkou F, Memalai L, Vakaki M, et al. Evolution of sonographic appearance of the thyroid gland in children with Hashimoto's thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22(4):339-44. doi: 10.1515/jpem.2009.22.4.339. PubMed PMID: 19554808.
68. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr*. 1975;86(5):675-82. doi: 10.1016/s0022-3476(75)80350-7. PubMed PMID: 48541.

69. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):358-63. Epub 20090921. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03717.x. PubMed PMID: 19769613.
70. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Lombardo F, Aversa T, Mussa A, et al. Outcomes of children with hashitoxicosis. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(1):36-40. Epub 20120126. doi: 10.1159/000334640. PubMed PMID: 22286076.
71. De Luca F, Salzano G, Zirilli G, Calafiore M, Corica D, Sferlazzas C. Management of hyperthyroidism in children. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2016;11(4):301-9. Epub 20160621. doi: 10.1080/17446651.2016.1199953. PubMed PMID: 30058924.
72. Sicilia V, Mezitis S. A case of acute suppurative thyroiditis complicated by thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(11):997-1000. doi: 10.1007/bf03349213. PubMed PMID: 17259797.
73. Fatourech V, Aniszewski JP, Fatourech GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2100-5. doi: 10.1210/jc.2002-021799. PubMed PMID: 12727961.
74. Martin FI, Tress BW, Colman PG, Deam DR. Iodine-induced hyperthyroidism due to nonionic contrast radiography in the elderly. *Am J Med*. 1993;95(1):78-82. doi: 10.1016/0002-9343(93)90235-h. PubMed PMID: 8328500.
75. Fradkin JE, Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine (Baltimore)*. 1983;62(1):1-20. doi: 10.1097/00005792-198301000-00001. PubMed PMID: 6218369.
76. Carella C, Mazziotti G, Amato G, Braverman LE, Roti E. Clinical review 169: Interferon-alpha-related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3656-61. doi: 10.1210/jc.2004-0627. PubMed PMID: 15292282.
77. Prummel MF, Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13(6):547-51. doi: 10.1089/105072503322238809. PubMed PMID: 12930598.
78. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(1):34-41. doi: 10.1038/nrendo.2009.225. PubMed PMID: 19935743.

79. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005;118(7):706-14. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.11.028. PubMed PMID: 15989900.
80. Yiu KH, Jim MH, Siu CW, Lee CH, Yuen M, Mok M, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):109-14. Epub 20081021. doi: 10.1210/jc.2008-1907. PubMed PMID: 18940876.
81. O'Sullivan AJ, Lewis M, Diamond T. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(4):533-6. doi: 10.1530/eje.1.02122. PubMed PMID: 16556715.
82. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2529-35. doi: 10.1210/jc.2010-0180. PubMed PMID: 20525904.
83. Conen D, Melly L, Kaufmann C, Bilz S, Ammann P, Schaer B, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(24):2350-5. Epub 20070604. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.054. PubMed PMID: 17572251.
84. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, Rajatanavin R, Lenziardi M, Fay M, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med.* 1984;101(1):28-34. doi: 10.7326/0003-4819-101-1-28. PubMed PMID: 6428291.
85. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg.* 2004;28(11):1083-7. doi: 10.1007/s00268-004-7599-6. PubMed PMID: 15490061.
86. Niedziela M. Thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(2):245-77. Epub 20130830. doi: 10.1016/j.beem.2013.08.007. PubMed PMID: 24629865.
87. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res.* 2010;2011:675703. Epub 20101214. doi: 10.4061/2011/675703. PubMed PMID: 21209713; PubMed Central PMCID: PMC3010678.

88. Supornsilchai V, Sahakitrungruang T, Wongjitrat N, Wacharasindhu S, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Expanding clinical spectrum of non-autoimmune hyperthyroidism due to an activating germline mutation, p.M453T, in the thyrotropin receptor gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(4):623-8. Epub 20080804. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03367.x. PubMed PMID: 18681856.
89. Leclère J, Béné MC, Aubert V, Klein M, Pascal-Vigneron V, Weryha G, et al. Clinical consequences of activating germline mutations of TSH receptor, the concept of toxic hyperplasia. *Horm Res*. 1997;47(4-6):158-62. doi: 10.1159/000185459. PubMed PMID: 9167947.
90. Gozu HI, Lublinghoff J, Bircan R, Paschke R. Genetics and phenomics of inherited and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;322(1-2):125-34. Epub 20100206. doi: 10.1016/j.mce.2010.02.001. PubMed PMID: 20138963.
91. Paschke R, Niedziela M, Vaidya B, Persani L, Rapoport B, Leclere J. 2012 European thyroid association guidelines for the management of familial and persistent sporadic non-autoimmune hyperthyroidism caused by thyroid-stimulating hormone receptor germline mutations. *Eur Thyroid J*. 2012;1(3):142-7. Epub 20121004. doi: 10.1159/000342982. PubMed PMID: 24783013; PubMed Central PMCID: PMC3821481.
92. Ferraz C, Paschke R. Inheritable and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(2):265-75. Epub 20170422. doi: 10.1016/j.beem.2017.04.005. PubMed PMID: 28648513.
93. Léger J. [Pediatric thyroid autoimmunity]. *Arch Pediatr*. 2010;17(6):595-6. doi: 10.1016/s0929-693x(10)70014-2. PubMed PMID: 20654796.
94. Mastorakos G, Mitsiades NS, Doufas AG, Koutras DA. Hyperthyroidism in McCune-Albright syndrome with a review of thyroid abnormalities sixty years after the first report. *Thyroid*. 1997;7(3):433-9. doi: 10.1089/thy.1997.7.433. PubMed PMID: 9226216.
95. Sallum AC, Leonhardt FD, Cervantes O, Abrahão M, Yazaki RK. [Hyperthyroidism related to McCune-Albright syndrome: report of two cases and review of the literature]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(3):556-61. doi: 10.1590/s0004-27302008000300017. PubMed PMID: 18506282.

96. Shenker A, Weinstein LS, Moran A, Pescovitz OH, Charest NJ, Boney CM, et al. Severe endocrine and nonendocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein GS. *J Pediatr.* 1993;123(4):509-18. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80943-6. PubMed PMID: 8410501.
97. Congedo V, Celi FS. Thyroid disease in patients with McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007;4 Suppl 4:429-33. PubMed PMID: 17982391.
98. Collins MT, Sarlis NJ, Merino MJ, Monroe J, Crawford SE, Krakoff JA, et al. Thyroid carcinoma in the McCune-Albright syndrome: contributory role of activating Gs alpha mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4413-7. doi: 10.1210/jc.2002-021642. PubMed PMID: 12970318.
99. Ohye H, Minagawa A, Noh JY, Mukasa K, Kunii Y, Watanabe N, et al. Antithyroid drug treatment for graves' disease in children: a long-term retrospective study at a single institution. *Thyroid.* 2014;24(2):200-7. Epub 2013/08/10. doi: 10.1089/thy.2012.0612. PubMed PMID: 23926918.
100. Minamitani K, Sato H, Ohye H, Harada S, Arisaka O. Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan, 2016. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(2):29-62. Epub 20170422. doi: 10.1297/cpe.26.29. PubMed PMID: 28458457; PubMed Central PMCID: PMC5402306.
101. Esen İ, Bayramoğlu E, Yıldız M, Aydın M, Karakılıç Özturhan E, Aycan Z, et al. Management of Thyrotoxicosis in Children and Adolescents: A Turkish Multi-center Experience. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019;11(2):164-72. Epub 20181129. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0210. PubMed PMID: 30488822; PubMed Central PMCID: PMC6571539.
102. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3260-7. Epub 2010/04/30. doi: 10.1210/jc.2009-2546. PubMed PMID: 20427502.
103. Sato H, Hattori M, Fujieda M, Sugihara S, Inomata H, Hoshi M, et al. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4270-3. doi: 10.1210/jcem.85.11.7000. PubMed PMID: 11095466.

104. Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1574-5. Epub 2009/04/10. doi: 10.1056/NEJMc0809750. PubMed PMID: 19357418.
105. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J*. 2022;11(1). Epub 20220101. doi: 10.1530/etj-21-0073. PubMed PMID: 34981748; PubMed Central PMCID: PMC9142815.
106. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005;352(9):905-17. Epub 2005/03/05. doi: 10.1056/NEJMra042972. PubMed PMID: 15745981.
107. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(1):Cd003420. Epub 20100120. doi: 10.1002/14651858.CD003420.pub4. PubMed PMID: 20091544; PubMed Central PMCID: PMC6599817.
108. Bauer AJ. Approach to the pediatric patient with Graves' disease: when is definitive therapy warranted? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):580-8. Epub 2011/03/08. doi: 10.1210/jc.2010-0898. PubMed PMID: 21378220.
109. McIver B, Rae P, Beckett G, Wilkinson E, Gold A, Toft A. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. *N Engl J Med*. 1996;334(4):220-4. doi: 10.1056/nejm199601253340403. PubMed PMID: 8531998.
110. 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*. 1987;64(6):1241-5. Epub 1987/06/01. doi: 10.1210/jcem-64-6-1241. PubMed PMID: 3571426.
111. Glaser NS, Styne DM, Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California Collaborative Graves' Disease Study G. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics*. 2008;121(3):e481-8. Epub 2008/02/13. doi: 10.1542/peds.2007-1535. PubMed PMID: 18267979.
112. Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients.

J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(10):3678-82. doi: 10.1210/jcem.85.10.6922. PubMed PMID: 11061522.

113. Leger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C, French Childhood Graves' Disease Study G. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(1):110-9. Epub 2011/10/28. doi: 10.1210/jc.2011-1944. PubMed PMID: 22031519.
114. Gastaldi R, Poggi E, Mussa A, Weber G, Vigone MC, Salerno M, et al. Graves disease in children: thyroid-stimulating hormone receptor antibodies as remission markers. J Pediatr. 2014;164(5):1189-94.e1. Epub 20140208. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.047. PubMed PMID: 24518168.
115. Jevalikar G, Solis J, Zacharin M. Long-term outcomes of pediatric Graves' disease. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014;27(11-12):1131-6. doi: 10.1515/jpem-2013-0342. PubMed PMID: 24945422.
116. Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? Eur J Endocrinol. 2006;155(6):783-6. doi: 10.1530/eje.1.02295. PubMed PMID: 17132745.
117. Abraham-Nordling M, Wallin G, Lundell G, Törring O. Thyroid hormone state and quality of life at long-term follow-up after randomized treatment of Graves' disease. Eur J Endocrinol. 2007;156(2):173-9. doi: 10.1530/eje.1.02336. PubMed PMID: 17287406.
118. Rivkees SA. Controversies in the management of Graves' disease in children. J Endocrinol Invest. 2016;39(11):1247-57. Epub 20160506. doi: 10.1007/s40618-016-0477-x. PubMed PMID: 27153850.
119. Azizi F, Amouzegar A. Management of thyrotoxicosis in children and adolescents: 35 years' experience in 304 patients. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018;31(2):159-65. Epub 2018/01/08. doi: 10.1515/jpem-2017-0394. PubMed PMID: 29306930.
120. Aung ET, Zammit NN, Dover AR, Strachan MWJ, Seckl JR, Gibb FW. Predicting outcomes and complications following radioiodine therapy in Graves' thyrotoxicosis. Clin Endocrinol (Oxf). 2019;90(1):192-9. Epub 20181025. doi: 10.1111/cen.13873. PubMed PMID: 30291728.

121. Kaplowitz PB, Jiang J, Vaidyanathan P. Radioactive iodine therapy for pediatric Graves' disease: a single-center experience over a 10-year period. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(3):383-9. doi: 10.1515/jpem-2019-0316. PubMed PMID: 31603857.
122. Read CH, Jr., Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4229-33. doi: 10.1210/jc.2003-031223. PubMed PMID: 15356012.
123. Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326(26):1733-8. doi: 10.1056/nejm199206253262603. PubMed PMID: 1489388.
124. Witte J, Goretzki PE, Dotzenrath C, Simon D, Felis P, Neubauer M, et al. Surgery for Graves' disease: total versus subtotal thyroidectomy-results of a prospective randomized trial. *World J Surg.* 2000;24(11):1303-11. doi: 10.1007/s002680010216. PubMed PMID: 11038198.
125. Breuer CK, Solomon D, Donovan P, Rivkees SA, Udelsman R. Effect of patient Age on surgical outcomes for Graves' disease: a case-control study of 100 consecutive patients at a high volume thyroid surgical center. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(1):1. Epub 20130125. doi: 10.1186/1687-9856-2013-1. PubMed PMID: 23351530; PubMed Central PMCID: PMC3574836.
126. Elfenbein DM, Katz M, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Thyroidectomy for Graves' disease in children: Indications and complications. *J Pediatr Surg.* 2016;51(10):1680-3. Epub 20160402. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.03.009. PubMed PMID: 27113266; PubMed Central PMCID: PMC5039045.
127. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7(4):280-93. doi: 10.4274/jcrpe.2183. PubMed PMID: 26777039; PubMed Central PMCID: PMC4805217.
128. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr.* 2006;95(12):1635-41. doi: 10.1080/08035250600652013. PubMed PMID: 17129974.

129. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303. doi: 10.1136/ad.44.235.291. PubMed PMID: 5785179; PubMed Central PMCID: PMC2020314.
130. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23. doi: 10.1136/ad.45.239.13. PubMed PMID: 5440182; PubMed Central PMCID: PMC2020414.
131. WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodination. 1994.
132. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3). Epub 20170821. doi: 10.1542/peds.2017-1904. PubMed PMID: 28827377.
133. Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet*. 2011;377(9770):1011-8. doi: 10.1016/s0140-6736(10)62226-x. PubMed PMID: 21411136; PubMed Central PMCID: PMC3789232.
134. Chan W, Wong GW, Fan DS, Cheng AC, Lam DS, Ng JS. Ophthalmopathy in childhood Graves' disease. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(7):740-2. doi: 10.1136/bjo.86.7.740. PubMed PMID: 12084741; PubMed Central PMCID: PMC1771213.
135. Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Two simple methods for measuring iodine in urine. *Thyroid*. 1993;3(2):119-23. doi: 10.1089/thy.1993.3.119. PubMed PMID: 8369650.
136. (WHO/ICCIDD/UNICEF). WHOICftCotIDDUNCF. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. WHO/NHD/01.1. Geneva: World Health Organization, 2001.
137. Aydın Ö, Karakoç Aydın E, Akpınar İ, Turan S, Bereket A. Normative Data of Thyroid Volume-Ultrasonographic Evaluation of 422 Subjects Aged 0-55 Years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(2):98-101. doi: 10.4274/jcrpe.1818. PubMed PMID: 26316430; PubMed Central PMCID: PMC4563193.

138. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):107-13. Epub 20120707. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.003. PubMed PMID: 22776786.
139. Williams JL, Paul D, Bisset G, 3rd. Thyroid disease in children: part 2 : State-of-the-art imaging in pediatric hyperthyroidism. *Pediatr Radiol.* 2013;43(10):1254-64. Epub 20130921. doi: 10.1007/s00247-013-2707-0. PubMed PMID: 24057230.
140. Ly S, Frates MC, Benson CB, Peters HE, Grant FD, Drubach LA, et al. Features and Outcome of Autonomous Thyroid Nodules in Children: 31 Consecutive Patients Seen at a Single Center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(10):3856-62. Epub 20160808. doi: 10.1210/jc.2016-1779. PubMed PMID: 27501280; PubMed Central PMCID: PMC5052348.
141. Lavard L, Ranlov I, Perrild H, Andersen O, Jacobsen BB. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988. A nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 1994;130(6):565-8. Epub 1994/06/01. doi: 10.1530/eje.0.1300565. PubMed PMID: 8205255.
142. Simon M, Rigou A, Le Moal J, Zeghnoun A, Le Tertre A, De Crouy-Chanel P, et al. Epidemiology of Childhood Hyperthyroidism in France: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2980-7. Epub 2018/05/31. doi: 10.1210/jc.2018-00273. PubMed PMID: 29846622.
143. Havgaard Kjær R, Smedegård Andersen M, Hansen D. Increasing Incidence of Juvenile Thyrotoxicosis in Denmark: A Nationwide Study, 1998-2012. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(2):102-7. Epub 20150624. doi: 10.1159/000430985. PubMed PMID: 26111962.
144. Rodanaki M, Lodefalk M, Forssell K, Arvidsson CG, Forssberg M, Åman J. The Incidence of Childhood Thyrotoxicosis Is Increasing in Both Girls and Boys in Sweden. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(3):195-202. Epub 20190516. doi: 10.1159/000500265. PubMed PMID: 31096231; PubMed Central PMCID: PMC6690413.
145. Thorsson TA, Bjarnason R, Jonasdottir SG, Jonsdottir B. [Graves' disease in children and adolescents in Iceland]. *Laeknabladid.* 2022;108(3):123-9. doi: 10.17992/lbl.2022.03.680. PubMed PMID: 35230257.

146. Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. The relationship between circulating estradiol and thyroid autoimmunity in males. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(1):63-7. Epub 20131122. doi: 10.1530/eje-13-0455. PubMed PMID: 24128431.
147. Dragin N, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, Biferi MG, Berthault C, Serraf A, et al. Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases. *J Clin Invest.* 2016;126(4):1525-37. Epub 20160321. doi: 10.1172/jci81894. PubMed PMID: 26999605; PubMed Central PMCID: PMC4811157.
148. Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid.* 1997;7(5):755-60. doi: 10.1089/thy.1997.7.755. PubMed PMID: 9349579.
149. Harvengt J, Boizeau P, Chevenne D, Zenaty D, Paulsen A, Simon D, et al. Triiodothyronine-predominant Graves' disease in childhood: detection and therapeutic implications. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(6):715-23. Epub 20150312. doi: 10.1530/eje-14-0959. PubMed PMID: 25766047.
150. Wei C, Albanese A. Endocrine Disorders in Childhood Cancer Survivors Treated with Haemopoietic Stem Cell Transplantation. *Children (Basel).* 2014;1(1):48-62. Epub 20140623. doi: 10.3390/children1010048. PubMed PMID: 27417467; PubMed Central PMCID: PMC4939518.
151. Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, et al. NCI, NHLBI/PBMTTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(12):1725-38. Epub 20111017. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.10.006. PubMed PMID: 22005649; PubMed Central PMCID: PMC3220735.
152. Matsumoto M, Ishiguro H, Tomita Y, Inoue H, Yasuda Y, Shimizu T, et al. Changes in thyroid function after bone marrow transplant in young patients. *Pediatr Int.* 2004;46(3):291-5. doi: 10.1111/j.1442-200x.2004.01894.x. PubMed PMID: 15151545.

153. Au WY, Lie AK, Kung AW, Liang R, Hawkins BR, Kwong YL. Autoimmune thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(4):383-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1704766. PubMed PMID: 15640829.
154. Cattoni A, Molinari S, Gaiero A, De Lorenzo P, Fichera G, Riva B, et al. Thyroid Disorders Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood: Impact of Conditioning Regimen on Thyroid Dysfunction, Volume Changes, and Occurrence of Nodules. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(8):506.e1-.e12. Epub 20220601. doi: 10.1016/j.jtct.2022.05.040. PubMed PMID: 35660063.
155. Shimazaki S, Kazukawa I, Minagawa M. Autoimmune thyroid disease following hematopoietic stem cell transplantation in childhood cancer survivors. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2022;31(2):54-8. Epub 20211216. doi: 10.1297/cpe.2021-0059. PubMed PMID: 35431444; PubMed Central PMCID: PMC8981045.
156. Rabon S, Burton AM, White PC. Graves' disease in children: long-term outcomes of medical therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(4):632-5. Epub 20160614. doi: 10.1111/cen.13099. PubMed PMID: 27169644.
157. van Lieshout JM, Mooij CF, van Trotsenburg ASP, Zwaveling-Soonawala N. Methimazole-induced remission rates in pediatric Graves' disease: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(2):219-29. Epub 20210707. doi: 10.1530/eje-21-0077. PubMed PMID: 34061770.
158. Cui Y, Chen J, Guo R, Yang R, Chen D, Gu W, et al. Relapse of Graves' disease in Chinese children: a retrospective cohort study. *Eur Thyroid J.* 2023;12(3). Epub 20230419. doi: 10.1530/etj-23-0018. PubMed PMID: 36944106; PubMed Central PMCID: PMC10160539.
159. Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1719-26. doi: 10.1210/jcem.82.6.3986. PubMed PMID: 9177370.
160. Collen RJ, Landaw EM, Kaplan SA, Lippe BM. Remission rates of children and adolescents with thyrotoxicosis treated with antithyroid drugs. *Pediatrics.* 1980;65(3):550-6. Epub 1980/03/01. PubMed PMID: 7360544.

161. Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(5):1019-24. Epub 1985/05/01. doi: 10.1210/jcem-60-5-1019. PubMed PMID: 2579967.
162. Lutterman SL, Zwaveling-Soonawala N, Verberne HJ, Verburg FA, van Trotsenburg ASP, Mooij CF. The Efficacy and Short- and Long-Term Side Effects of Radioactive Iodine Treatment in Pediatric Graves' Disease: A Systematic Review. *Eur Thyroid J.* 2021;10(5):353-63. Epub 20210712. doi: 10.1159/000517174. PubMed PMID: 34540705; PubMed Central PMCID: PMC8406249.
163. Kim BW. Does Radioactive Iodine Therapy for Hyperthyroidism Cause Cancer? *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2):e448-e57. doi: 10.1210/clinem/dgab700. PubMed PMID: 34555150.
164. Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, Thomas DC, Boudourakis L, Rivkees S, et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3058-65. Epub 20080603. doi: 10.1210/jc.2008-0660. PubMed PMID: 18522977.
165. De Luca F, Valenzise M. Controversies in the pharmacological treatment of Graves' disease in children. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(11):1113-21. Epub 2018/11/13. doi: 10.1080/17512433.2018.1546576. PubMed PMID: 30417713.