



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

GRAVES HASTALIĞININ KALICI TEDAVİSİNDE TİROİDEKTOMİ VE RAİ TEDAVİSİNİN KLİNİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alim AKBAROV

Antalya, 2021



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

GRAVES HASTALIĞININ KALICI TEDAVİSİNDE TİROİDEKTOMİ VE RAİ TEDAVİSİNİN KLİNİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alim AKBAROV

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cumhur ARICI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan bilgi, deneyim ve görüşlerinden faydalandığım tüm hocalarıma,

Benim için bir tez danışmanından çok daha fazlası olan ve bu uzmanlık eğitimi sürecinde beni onore eden, desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Cumhur ARICI'ya,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm Genel Cerrahi Anabilim Dalı araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatımın tüm zamanlarına karşı anlayışlı olup bu süreci en iyi şekilde geçirmemi sağlayan sevgili eşime ve çocuklarıma,

Her zaman varlıklarını hissettiğim ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan babama, biricik anneme ve kardeşlerime

En içten teşekkürlerimi sunarım ...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. Graves Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi	1
1.2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi ve Histolojisi	1
1.3. Tiroid Bezinin Anatomisi	2
1.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi ve Salgıladığı Hormonlar	4
1.5. Hipertiroidizm ve Tirotoksikoz	5
1.6. Graves Hastalığı	7
1.7. ATİ Tedavisi	9
1.8. Radyoaktif İyot Tedavisi	10
1.9. Cerrahi Tedavi	12
1.10. Graves Oftalmopatisi Tanımı, Kliniği ve Tedavisi	14
1.11. Monoklonal Antikor Tedavi Seçenekleri	19
1.12. Amaç	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM	21
2.1. İstatistiksel Analiz	22
3. BULGULAR	23
4. TARTIŞMA	34
5. SONUÇLAR	41
6. ÖZET	42
7. ABSTRACT	44
8. KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AİTD	Otoimmün Tiroid Hastalığı
ATA	Amerikan Tiroid Derneği
ATİ	Anti Tiroid İlaç
AÜTF	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
DTK	Diferansiye Tiroid Kanser
ETA	Avrupa Tiroid Birliği
EUGOGO	Avrupa Graves Orbitopatisi Grubu
FDA	ABD Gıda ve İlaç Dairesi
GAG	Glikozaminoglikan
GH	Graves Hastalığı
GO	Graves Oftalmopatisi
İL	İnterlökin
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KAS	Klinik Aktivite Skoru
MMI	Metimazol
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PTU	Propiltiourasil
RAİ	Radyoaktif İyot
RLN	Rekürren Laringeal Sinir
T3	Triiyodotironin
T4	Tetraiodotironin
TBAb	Tiroid Bloke Edici Antikor
TBAb	Tiroid Bloke Edici Antikor
TBG	Tiroksin Bağlayan Globulin
TED	Tiroid Göz Hastalığı

TPO	Tiroid Peroksidaz
TRAb	TSH Reseptör Antikoru
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSAb	Tiroid uyarıcı antikor
TSH	Tiroid uyarıcı Hormon
TSHR	TSH Reseptörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Hipertiroidi nedenleri	6
1.2. Klinik aktivite skoru	17
1.3. NO SPECS sınıflandırması	17
1.4. Graves oftalmopati şiddetinin değerlendirilmesi	18
3.1. Demografik özellikler ve hasta öyküsü	23
3.2. Hastaların semptomları	25
3.3. Tedavi öncesi klinik karakteristikler	26
3.4. Post-RAİ komplikasyonları	29
3.5. Kalıcı tedavi endikasyonları – Cerrahi	29
3.6. Post-op komplikasyonlar	30
3.7. Malignite oranı TRAb ilişkisi	31
3.8. Cerrahi ve RAİ gruplarında göz bulgularının tedavi öncesi ve sonrası verileri	31
3.9. Tedavi sonrası GO progresyonu ile sigara ilişkisi	32
3.10. Steroid profilaksisi ve TRAb pozitifliğinin RAİ grubunda GO progresyonuyla ilişkisi	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Tiroid bezi önden görünüşü	3
1.2. Proptozis ve konjonktival inflamasyonu gösteren Graves oftalmopatili olgu	15
1.3. Canlı bakış ve proptozisi olan Graves oftalmopatili olgu	15
3.1. Başvuru sebepleri	24
3.2. Hastaların akış şeması	28

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. Graves Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi

Graves hastalığı (GH), tiroid folliküler hücrelerindeki tirotropin reseptörüne (tiroid uyarıcı hormon reseptörü –TSHR) karşı antikorların uyarılmasının neden olduğu hipertiroidizm, diffüz guatr ile karakterize olan ve çoklu organ tutulumu olabilen bir otoimmün tiroid hastalığıdır (1). Hastalığın ilk tarifini Dublin Meath Hastanesi’nde çalışan Dr. Robert James Graves üç kadın hastada guatr ve çarpıntı içeren bulgu kombinasyonundan bahsederek tanımlamıştır. Vakalar yayınlandığında meslektaş William Stokes dördüncü bir hastada aynı semptomlarla beraber göz bulgularının da olduğunu bildirmesi üzerine Graves 1835 yılında çarpıntı, guatr ve ekzoftalmi triadı ile bu hastalığı tanımlar. Almanya’da Carl Basedow bu semptom triadı hakkındaki verilerini Dr. Graves’den bağımsız olarak 5 yıl sonra yayınlamıştır. Bu nedenle, Graves hastalığı genellikle Avrupa’da Basedow hastalığı olarak da anılır. Hastalık resmi olarak 1862’de Fransız Akademisi’nin toplantılarında Graves’in adını almıştır (2).

1.2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi ve Histolojisi

Tiroid bezi gestasyonel dönemde endokrin sistem içinde ilk oluşan bezdir ve gestasyonun 24. gününde gelişmeye başlar. Tiroid bezinin ilk oluşumu olan “primitif farinksin” tabanının medial yüzünde yer alan endoderm hücreleri epitel tomurcuklanması olarak görülmeye başlar ve proliferasyon ile tiroid divertikülünü oluşturur. Tomurcuğu oluşturan epitel hücreleri tiroid folliküler hücrelerine dönüşür (3). Bu primordial hücreleri dil kökü-farengial tabandaki orijinal yerine bağlayan primitif sap uzayarak tiroglossal duktusu oluşturur. Tiroid bezi embriyolojik gelişim süresinde aşağıya doğru yer değiştirirken median istmus ile birbirine bağlanan iki lob şeklindeki en son anatomik formunu alır. Tiroid bezi ilkel farenks / primordial hücre ve nöroektodermal / nöral krest olmak üzere çift embriyolojik kökene sahiptir (4). Gebeliğin onuncu haftasının sonunda gelişmekte olan tiroid bezinde folliküller oluşur. Yaklaşık otuz-otuz beşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksen fonksiyonel olarak olgun haline

dönüşür. Tiroid mikroskopik olarak her birinde 20-40 follikül içeren lobüllere bölünmüştür. Tiroid bezinde yaklaşık 3×10^6 follikül vardır. Tiroid follikülleri tiroid bezinin yapısal ve fonksiyonel birimleridir. Her bir follikül küboid epitel hücreleri ile kaplıdır ve ortasında TSH'nın etkisindeki epitel hücrelerince salgılanan kolloid içerir. Tiroid follikül hücrelerinden sentez olunan tiroid hormonları triiyodotironin (T3) ve tetraiodotironindir (T4). T4'ün çoğu daha sonra daha aktif T3 formuna dönüşse de, her iki tiroid hormonu hedef hücrelerdeki tiroid reseptörlerini farklı derecelerde etkiler. Tiroidin diğer grup sekretuar hücreleri C hücreler veya parafolliküler hücreler olup, kalsitonin hormonu içerir ve salgılarlar (5).

1.3. Tiroid Bezinin Anatomisi

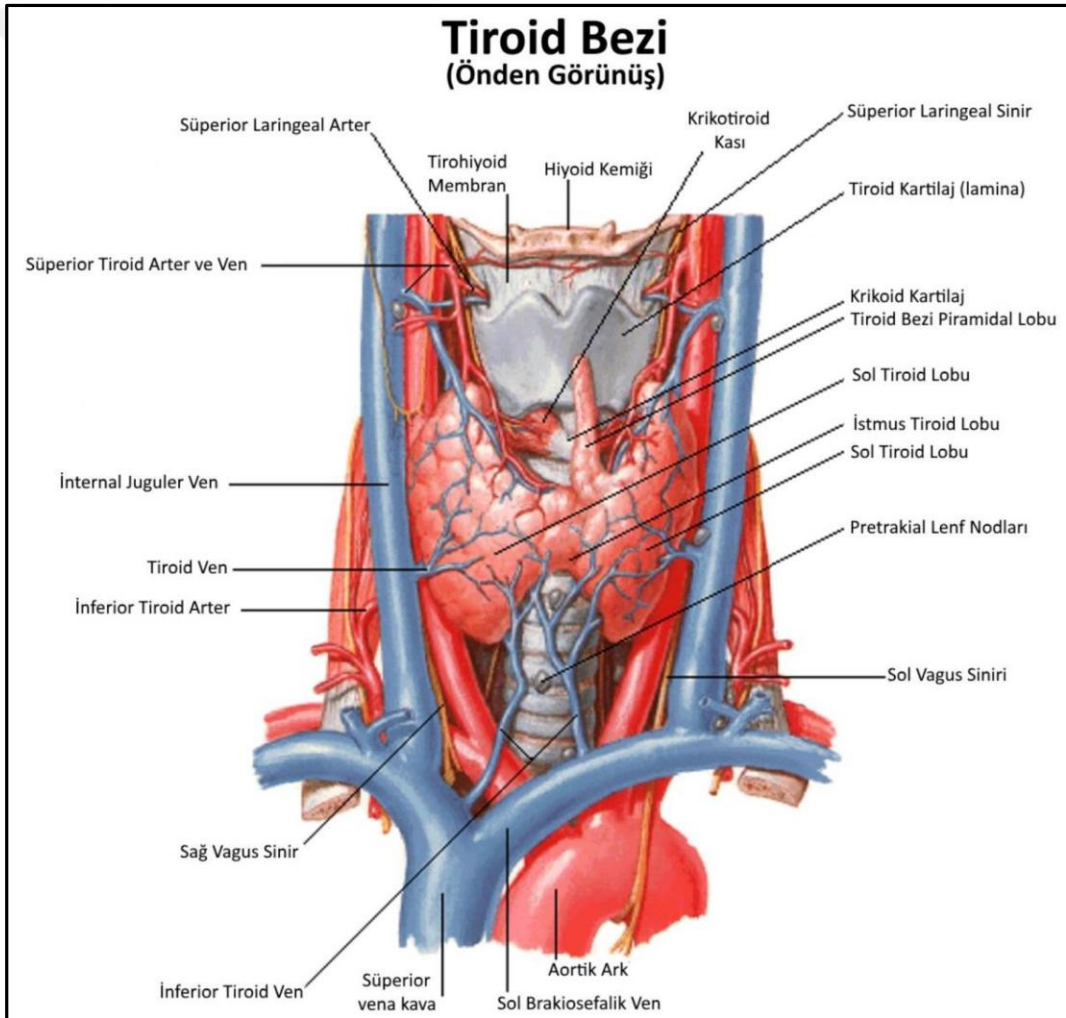
Tiroid bezi açık kahverengi ve sert kıvamlıdır ve strap (infrahyoid kaslar) kasların (sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid ve omohyoid'in superior karnı) arkasında yer almaktadır. İyot eksikliği olmayan sağlıklı yetişkinlerde normal bir tiroid bezi yaklaşık 20-30 g ağırlığındadır (6). Tiroidi dıştan boynun derin fasyasının bir devamı olan *fascia pretrachealis* sarar. Bu fasya beze sıkıca yapışık olmadığı için, bezin esas kapsülünden (*capsula fibrosa*) kolayca sıyrılabilir. Tiroidin esas kapsülü ince, yoğun fibröz bir tabaka olup bezin içine doğru septalar göndererek tiroide psödolobüler bir yapı oluşturur. *Capsula fibrosa* krikoid kırırdağa yakın posterior suspensuar ligaman veya Berry ligamanını oluşturur.

Piramidal lob, dilin *foramen caecum*'undaki, farinksten inen ve tiroid istmusuna bağlanan tiroglossal kanalın yer değiştirmesinden kaynaklanır. Tiroglossal kanal tiroidin embriyolojik gelişimini takiben zamanla regrese olur. Açık kalırsa, hastada tiroglossal kanal kisti gelişebilir. Bir kadavra çalışması, insanların %55'inde, erkeklerde kadınlardan daha sık olmak üzere piramidal lobun bulunduğunu bildirmiştir (7).

Tiroid bezinin piramidal uzantısı olan Zuckerkandl tüberkülü, her bir tiroid lobunun arka yüzünde bulunur. Tüberkül bir nirengi noktası olarak tiroidektomi sırasında cerrahın rekürren laringeal siniri bulmasına ve tanımlamasına yardımcı olabilir (8).

Superior tiroid arterler, eksternal karotis arterin ilk dallarıdır. İnferior tiroid arterler tiroservikal trunkustan çıkar ve tiroid lobuna ulaşana kadar boyunda karotis kılıfının posteriorunda kranial yöne doğru seyrederekler. *A. Thyroidea ima* doğrudan aorttan çıkar ve bireylerin yaklaşık %3'ünde bulunur. İnferior tiroid arter, rekürren laringeal siniri (RLN) çaprazlar, bu durumda arter dallarını bağlamadan önce RLN'nin bulunması gerekmektedir.

Bezin venöz drenajı superior, orta ve inferior venlerden olur. Superior ve orta tiroid venler internal juguler venlere, inferior tiroid venler brakiosefalik venlere dökülmektedir (Şekil 1.1) (9).



Şekil 1.1. Tiroid bezi önden görünüşü (Frank H. Netter, MD)

Sol RLN vagus sinirinin arkus aortayla kesiştiği yerde vagustan çıkar ve trakeaözofageal sulkus boyunca ilerler. Sağ RLN vagustan sinirin sağ subklavyen arteri çaprazladığı noktada çıkar ve seyri sol RLN'ye göre daha obliktir. Sağ RLN %0,5-1 oranında nonrekürren olabilir ve sıklıkla bir vasküler anomaliye eşlik eder. Sinirin son segmentleri sıklıkla tüberkülün altında ve Berry ligamanına oldukça yakın seyreder.

RLN'ler krikotiroid kas dışında larinksin tüm intrinsik kaslarını innerve eder. Krikotiroid kas superior laringeal sinirin eksternal dalı tarafından innerve edilir. RLN'lerden biri yaralanırsa ipsilateral vokal kordun paralizine yol açar paramedyan pozisyonda veya abduksiyonda kalır. Paramedyan pozisyonda normal ama zayıf bir ses varken, abduksiyonda ses kabalaşır. Bilateral RLN hasarı acil trakeostomi gerektiren hava yolu obstrüksiyonuna veya ses kaybına yol açabilir.

Superior laringeal sinirler de vagus sinirinden çıkarlar. Kafa tabanındaki orijininden sonra bu sinirler internal karotis arter boyunca seyreder ve hyoid kemik düzeyinde iki dala ayrılır. İnternal dalı supraglottik larinkse sensöriyel fonksiyon verirken, “*Galli Curci siniri*” olarak da bilinen eksternal dalı krikotiroid kası innerve etmeden önce superior tiroid damarlarla birlikte seyreder. SLN internal dalının tiroid cerrahisi sırasında zarar görmesi nadirdir fakat zarar görürse aspirasyona neden olur (10).

1.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi ve Salgıladığı Hormonlar

Tiroid hormonları, bebeklerde beyin ve somatik gelişimin ve yetişkinlerde metabolik aktivitenin kritik belirleyicileridir. Tiroid hormonlarının üretimi ve salınımı, hipotalamus, hipofiz bezi ve tiroid bezini içeren negatif feedback döngüsü ile düzenlenir. Hipotalamus tarafından tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salgılanır. Bu da hipofizden tiroid stimüle edici hormon (TSH) salgılanmasına ve tiroid bezinin uyarılarak tiroid bezinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) salgılanmasına yol açar. T4, yalnızca tiroid bezinin bir ürünüdür, oysa T3, T4'ün tiroid ve diğer vücut dokularında deiyodinasyonu ile üretilir. Üretilen T3'ün yaklaşık yüzde 80'i tiroid dışı dokuda T4'ün

deiyodinasyonu ile oluşur. İyot, tiroid hormonlarının yapımı için gerekli ilk ve en önemli maddedir. Günlük iyot gereksinimi 100-200 µg arasında değişir ve iyot içeren gıdaların tüketilmesi ile karşılanır. Dolaşımdaki T4 ve T3, hücrelere difüzyon ve aktif transport ile girmektedir. Dolaşımdaki tiroid hormonları tiroksin bağlayan globulin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumine bağlanarak taşınır. TBG dolaşımdaki tiroid hormonlarının yaklaşık %75'ini taşır. Az miktardaki T4 ve T3 hormonları ise serbest halde dolaşır. Proteine bağlı hormonlar gerektiğinde serbest hale geçer ve dokuların hormon gereksinimi karşılanır. Metabolik aktiviteden serbest T3 sorumludur. T4'ün yarı ömrü ortalama 7-10 gün, T3'ün ise 1-3 gündür (11).

1.5. Hipertiroidizm ve Tirotoksikoz

Hipertiroidizm, tiroid bezinden artmış hormon sentezinden kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder. Tirotoksikoz ise kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel bir terimdir. Tiroid hormonunun üretiminin artması, hipotalamus ve hipofiz tarafından sırasıyla TRH ve TSH salınımının inhibe edilmesine neden olur. Bu sistemin bozulması, yeniden üretim ve tiroid hormonu salınımına ve hipertiroidizme yol açar.

Subklinik hipertiroidide baskılanmış TSH (<0,4 mU/mL) ile birlikte normal sT3 ve sT4, klinik hipertiroidide ise baskılanmış TSH, yüksek sT4 ve/veya sT3 düzeyleri görülür. Semptomlar değişiklik göstermekle beraber genellikle anksiyete, duygusal değişkenlik, halsizlik, titreme, çarpıntı, ısıya tahammülsüzlük, terleme vakaların büyük bir kısmında görülmektedir (12). Fizik muayenede, hiperaktivite ve hızlı konuşma dikkati çekebilir. Hipertiroidizmin teşhisinde tiroid fonksiyon testleri kullanılır. Hipertiroidizm şüphesi olan hastalarda, en iyi başlangıç testi serum TSH'dir. Serbest T3 ve serbest T4 klinik hipertiroidizmi olan bireylerde çoğunlukla yüksek seyretmektedir. Hipertiroidizmin toplumdaki en sık nedeni Graves hastalığıdır. Graves hastalığı veya nodüler guatrın neden olduğu klinik hipertiroidizmi olan hastaların çoğunda, hem tiroidal T3 sekresyonundaki orantısız artışa hem de periferik T4'ün T3'e artan dönüşümüne bağlı olarak serum T3'te

serum T4'e göre daha fazla artış vardır (13). Hipertiroidi tanısı kesinleştikten sonra en uygun tedaviyi belirlemek için altta yatan nedenin bulunması gerekmektedir.

Mevcut kılavuz ve kaynaklara bağlı olarak klinik durumun belirgin olmadığı hastalarda aşağıdaki testler kullanılabilir (14):

1. Tirotropin reseptör antikorlarının ölçümü (TRAb),
2. Radyoaktif iyot tutulumunun (uptake) belirlenmesi,
3. Ultrasonografide tiroid kan akışının ölçülmesi.

Tablo 1.1. Hipertiroidi nedenleri

Normal veya artmış RAİ tutulumu ile ilişkili	Azalmış RAİ tutulumu ile ilişkili
Graves hastalığı	Sessiz tiroidit
Toksik multinodüler guatr	Hashitoksikozis
Toksik adenom	Subakut tiroidit
Koryonik gonadotropik hormon artışına bağlı nedenler	Palpasyon tiroiditi
Trofoblastik hastalıklar (koryokarsinom, hidatiform mol)	İatrojenik tirotoksikoz
Gestasyonel hipertiroidizm	Ekzojen tiroid hormonu kullanımı
TSH salgılayan hipofiz adenomu	Akut tiroidit
Tiroid hormon direnci	Foliküler tiroid kanseri yaygın metastazları

RAİ: Radyoaktif iyot, **TSH:** Tiroid stimulan hormon

TSH düşükse ve sadece serum T3 yükseks (T3-toksikoz), hasta büyük olasılıkla Graves hastalığına veya otonom olarak işleyen bir tiroid adenomuna sahiptir, bununla birlikte ekzojen T3 alımı ihtimali de göz önünde

bulundurulmalıdır (13). Düşük TSH, yüksek T4 (T4-toksikoz) ve normal T3 konsantrasyonları, eş zamanlı tiroid dışı hastalık, amiodaron tedavisi veya ekzojen T4 alımıyla birlikte hipertiroidizmi düşündürür (15). Serbest T4 ve T3 yüksekse ancak TSH normal veya yüksekse, hipofizde yer kaplayan lezyonlar açısından (TSH salgılayan adenom) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır (16). Hipofiz kitlesi yok ama hipertiroidinin laboratuvar ve organ tutulumu bulguları varsa, dikkatli bir aile öyküsünün yanı sıra tiroid hormon direnci olasılığı için genetik test yapılmalıdır. Düşük serum TSH ve normal serbest T4 ve T3 konsantrasyonları durumunda aşikâr hipertiroidizm belirtileri olmayan hastalarda büyük olasılıkla subklinik hipertiroidizm vardır.

1.6. Graves Hastalığı

Graves hastalığı (GH), patogeneğinde de belirleyici olan dolaşımdaki TSH reseptör antikorların (TRAb) varlığı ile karakterize olup tiroid dışı belirtiler ile (Graves oftalmopatisi, pretibial miksödem) günümüzde hipertiroidizmin en sık nedeni olmaktadır. GH riski 30-60 yaş arası kadınlarda %3 erkeklerde %0,5'tir, yani hastalığın yaşam boyu gelişim riski kadınlarda erkeklere göre altı kat yüksektir. İyot fazlalığı olan bölgelerde, iyot yetersiz bölgelere göre insidans daha yüksektir. Yıllık insidans 14-50/100.000'dir (14). Graves hastalığının otoimmün bir hastalık olduğu anlaşılmakla beraber bu hastalığın nedeni tam olarak bilinmemektedir. GH gelişiminde genetik faktörlerin rolü yaklaşık %80 iken, kalan %20'de sigara, seks hormonları, stres, enfeksiyonlar ve iyot alımı gibi çevresel faktörler yer almaktadır (17,18). Hastalığın gelişiminde rol alan genler çeşitli ırk gruplarında farklılık göstermekle beraber yapılan çalışmalarda başta HLA DR3 olmak üzere HLA-B8, HLA-A2 ve HLA-B46 polimorfizmleri sorumlu tutulmaktadır (19,20).

Sigara içmek Graves'in hipertiroidizmi için düşük, Graves oftalmopatisi (GO) için güçlü bir risk faktörüdür (21). Sigara içme ile GO gelişimi altında yatan mekanizmalar belirsizdir.

GH ile ilişkili genlerin yaklaşık %70 T hücre fonksiyonunda rol oynar bu da T lenfositlerin otoimmün tiroid hastalığı (AİTD) patogenezindeki önemini gösterir (22). GH da otoimmünite sonucu bezi infiltre eden B hücre klonları tarafından TSHR-Ab (TRAb) üretimine neden olur; TSHR üzerindeki etkilerine göre TRAb antikorları şu şekilde sınıflandırılabilir: Tiroid uyarıcı antikorlar (TSAb), tiroid bloke edici antikorlar (TBAb), nötr antikorlar (23). TRAb antikorları GH patogenezinde ve tiroid dışı tezahüründe yani GO ve Graves dermopatisinde rol oynar. TSAb etkisiyle adenilat siklazin aktivasyonu ve ardından siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretimi tiroisit proliferasyonunu, tiroid hormonlarının (T3, T4) sekresyonunu indükler (23).

Gravesli hastalarda, artan periferik oksijen ihtiyaçları ve artan kardiyak kontraktilite nedeniyle kalp debisinde bir artış vardır. Kalp hızı artar, nabız basıncı genişler ve periferik vasküler direnç azalır (24). İştah artışı olmasına rağmen kilo alamama yaygındır. Kilo kaybının sebebi artmış ısı üretimi ve bağırsak motilitesindeki artışın neden olduğu ishal ve malabsorbsiyondur. Hipertiroidizmde titreme yaygındır ve en iyi ellerde veya dilde (fasikülasyonlar) görülür. Dikkat süreleri azalır, genellikle hiperaktifirler ve uyku düzenleri bozulmuştur. Bazen ajitasyon, anksiyete, depresyon görülebilir (25). Hipertiroidizmde cilt, artan kan akışı nedeniyle sıcaktır; keratin tabakasındaki azalma nedeniyle de pürüzsüzdür. Kalorijenezin artması nedeniyle terleme artar. Tırnaklarda yumuşama ve saçta incelme meydana gelebilir (26). Oftalmopati, ekstra oküler kasların ve orbital bağ dokusunun iltihaplanması ile karakterize edilir, bu da proptozis (ekzoftalmus), göz kası fonksiyonunun bozulması ve periorbital ödem ile sonuçlanır. Kornea ülseri, proptozis ve kapak retraksiyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (27).

Gravesin cilt tutulumu olarak bilinen Graves dermopatisi denilen pretibial miksödem insidansı yaklaşık %1-5 oranında görülmektedir (28).

Graves teşhisi spesifik klinik özelliklere ve biyokimyasal değişikliklere göre konur. Patognomik özellikler (dermopati, oftalmopati) ve diffüz guatr mevcut değilse sintigrafi taraması ve RAI tutulumu ölçümü (RAI uptake) gibi tetkikler diğer tirotoksikoz nedenlerinden ayırmaya izin verir. GH için %99 duyarlılık ve özgüllüğe sahip TRAb ölçümü zorunlu olmasa da ayırıcı tanıda önemlidir (29).

Hipertiroidizm teşhisi konulur konulmaz, hatta hipertiroidizmin nedeninin Graves hastalığı olduğu doğrulanmadan önce çoğu hastada beta bloker başlatılmalıdır (28). Beta blokerleri, artmış beta-adrenerjik aktivitenin neden olduğu çarpıntı, taşikardi, titreme, anksiyete ve ısıya tahammülsüzlük gibi hipertiroidizm semptomlarını iyileştirir (29). Yaşlı tirotoksikoz hastalarında daha az semptom görülür, yapılan bir çalışmada 61 yaşın üstünde olan hastaların %50'sinden fazlasında üçten daha az klasik tirotoksikoz semptomuna sahip olduğu bildirilmiştir (30). Tirotoksikozlu hastalar nadiren tiroid fırtınası adı verilen ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, mental durum bozukluğu, ajitasyon, ateş, kalp yetmezliği bulguları ve taşikardi ile ilişkili hayatı tehdit eden bir durum görülebilir (31).

Graves hastalığında özellikle tiroid nodüllerinin varlığında artmış tiroid kanseri riski vardır ve papiller tiroid kanserinin agresif varyantları olan alt tiplerinin görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Normal tiroid hücrelerine benzer şekilde diferansiye tiroid karsinom hücrelerinde de TSH için fonksiyonel reseptör mevcuttur ve Graves hastalarında diferansiye tiroid kanserleri ve papiller tiroid mikrokarsinomlarının daha yüksek insidansa sahip olmasının altında tiroid folliküler hücrelerinin TRAb aracılıklı aşırı uyarılması olduğu düşünülmektedir (32).

Hipertiroidizmin tedavisi hem semptomatik rahatlama hem de tiroid hormonu üretiminin azaltılmasından ibarettir. Graves hastalığı için anti tiroid ilaçlar (ATİ), RAİ ve tiroidektomi dâhil olmak üzere üç tedavi seçeneği mevcuttur. Her tedavi seçeneğinin avantaj ve dezavantajları mevcut olup hastalara bunlar ayrıntılı şekilde açıklanmalıdır (14,33). En iyi tedavi konusunda bir fikir birliği olmadığından, ATA kılavuzu bir tedavi planına karar vermeden önce seçenekleri hastalarla tam olarak tartışmanın ve tercihlerini göz önünde bulundurmanın önemini vurgulamaktadır (14).

1.7. ATİ Tedavisi

ATİ'ler 1940'lardan beri kullanılmakta ve hastalığın tedavisinde ilk sırada önerilmektedir. Ülkemizde ATİ olarak metimazol (MMI), propiltiourasil (PTU) kullanılmaktadır. Tiroid peroksidaz (TPO) enzimini inhibe ederek tiroid hormonu

sentezini bloke ederler. Ayrıca PTU periferde T4'ün T3'e dönüşümünü de inhibe eder. ATİ'leri başlamadan önce, tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri (bilirubin ve transaminazlar) dâhil olmak üzere temel tetkiklerin yapılması gerekmektedir. MMI, Graves hipertiroidizminin tedavisinde kullanılan birincil ilaçtır (14). Metimazol'ün daha belirgin teratojenik etkileri nedeniyle ve metimazole karşı hafif ilaç reaksiyonları olan ve ameliyatı reddeden hastalarda gebeliğin ilk trimesterinde propiltiourasil (PTU) tercih edilir. ATİ ilaçlarından herhangi birine majör reaksiyon oluşmuşsa tedavide yeniden ATİ denenmesi kesinlikle kontrendikedir (14).

Hipertiroidizmin hızlı kontrolü için MMI'ye alerji, gebelik, tiroid fırtınası dışında genellikle MMI tercih edilir (14). Hangi tedavi seçeneği seçilirse seçilsin hastayı ötiroid duruma getirmek için ilk sırada bir ATİ dozu reçete edilmelidir (34). ATİ tedavi süresi literatüre göre farklılık gösterse de ortalama ilaç kullanım süresi 12-18 aydır. ATİ kesildikten sonra 1 yıl ötiroid kalan hastalar ötiroid kabul edilir.

Medikal tedavi sırasında TRAb titresi ATİ kesilmesine karar vermede yararlıdır. TRAb negatifleşmeden ilaç kesilmemelidir zira TRAb değerlerinin tedavi sürecinde yüksek kalması %80-100 oranında nüks ile ilişkilendirilmiştir (35). ATİ ile tedavi edilenlerin %17,3'ünde istenmeyen etkiler bildirilmiştir. En yaygın olarak disguzi, döküntü, bulantı, kaşıntı ve ürtiker olarak görülmektedir. En ciddi yan etkiler olan agranülositoz, hepatotoksisite, aplastik anemi neyse ki nadir görülmektedir. 2020 yılında yapılmış bir çalışmada, katılan klinisyenler hastaların %60'ında Graves hastalığının ilk tedavisi olarak ATİ, %33'ünde RAİ ve %6'sında ise cerrahiye tercih etmişlerdir (36).

1.8. Radyoaktif İyot Tedavisi

RAİ tedavisi maliyet itibarıyla kalıcı tedavinin diğer seçeneği olan ameliyattan daha ucuz ve daha düşük komplikasyon oranına sahiptir. Graves hastalığında RAİ tedavisinin birincil amacı, hastayı hipotiroid hale getirerek hipertiroidizmi tedavi etmektir. Hastayı ötiroid bırakmak için tasarlanmış daha düşük dozlarla ilişkili yüksek başarısızlık oranı nedeniyle, çoğu kılavuz hipotiroidizm ile sonuçlanan yüksek radyoaktif dozlarını savunmaktadır (14,37,38).

RAİ 1941’de Dr. Saul Hertz tarafından Massachusetts General Hospital’da Gravesli bir hastada kullanılmıştır. O zamandan beri RAİ kullanımı Kuzey Amerika’da GH’nın tedavisinde öncelikli tedavi olarak tercih edilmektedir (39). Gebelik ve emzirme dönemi veya 6 ay içinde gebelik planlayan kadınlar, eşlik eden tiroid kanseri kuşkusu olan hastalar RAİ için mutlak kontrendikasyon teşkil etmektedir. Göreceli kontrendikasyonlar arasında çocuklar, aktif orta ve ciddi derece GO olan, büyük guatrı olan (>80 gr), intratorasik uzanımı olan hasta grupları, radyasyon güvenliği kurallarına uymama yer almaktadır. ATA kılavuzunda, orta ila şiddetli oftalmopati hastalar için RAİ önerilmemektedir (14). RAİ tedavisi verilmesinden önceki 48 saatte hastaya gebelik testi yapılmalı ve gebelik ekarte edilmelidir. RAİ uygulaması genellikle ayaktan bazı şartlarda yaşlı veya ciddi kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda yatırılarak yapılabilir. RAİ tedavisini takiben %1 oranında görülen radyasyon tiroiditi ilk hafta içinde boyunda şişlik ve ağrı ile seyreder. Seyrek bir durum olan bu komplikasyonun tedavisinde antienflamatuvar ilaçlar ve nadiren kortikosteroidler kullanılabilir. RAİ tedavisinden 1-2 hafta sonra tiroid dokusunun destrüksiyonuna bağlı olarak önceden sentez edilmiş tiroid hormonlarının kana karışması yoluyla kısa vadede hipertiroidi alevlenmesi görülebilir (40). Bu durum hastaların %10-15’inde görülür ve genellikle hastanın kliniğine etkisi düşüktür. Şiddetli tirotoksik yanıtlar nadirdir ve hastaların %0,3-0,5’inde görülür (41).

Şiddetli hipertiroidizmli hastalarda, yaşlılarda ve önemli derecede komorbiditesi olan kişilerde RAİ uygulamasından 3-7 gün sonra MMI yeniden başlanmasına önem verilmelidir (42). RAİ uygulaması sırasında ATİ’lerin devam ettirilmesi tedavi etkinliğinin azalması endişesi nedeniyle önerilmez ve PTU alıyor ise RAİ tedavisinden en az 7 gün, MMI alıyor ise 48 saat önce kesilmelidir (43). Radyoiyot, çözelti veya bir kapsül içinde sodyum iyodür (¹³¹I) olarak oral yoldan verilir. RAİ tedavisinin etkisi 4. haftadan itibaren görülmeye başlar. Bu nedenle tedavinin etkinliğinin belirlenmesi için TFT değerlendirilmesi işleminden 1-2 ay sonra yapılmalıdır. RAİ uygulamasından sonra beklenen hipotiroidizm oranı verilen RAİ dozuna bağlıdır; yüksek doz RAİ verildiğinde kalıcı hipotiroidizm oranları yükselmektedir. Stan ve ark. (44) 8 haftadan sonra hastaların %40’ında, 16 haftadan sonra %80’den fazlasında hipotiroidizm geliştiğini bildirmiştir. Kalıcı

hipotiroidi gerçekleşmesi ile birlikte tedaviye LT4 replasmanı eklenir. Hastaların yaklaşık %10-20'lik bir kısmı ilk RAI tedavisinden sonra remisyona girmez ve remisyon için ikinci bazen üçüncü bir RAI dozu gerekir. Hasta RAI tedavisini takiben 6. ayda halen toksik ise ikinci doz RAI tedavisi verilmelidir. Hafif oftalmopati varlığında Klinik Aktivite Skoru (KAS) düşük ise kortikosteroid tedavisi başlanarak RAI verilebilir. Graves oftalmopatisinin olası ilerlemesini önlemek için RAI sonrası gelişebilecek hipotiroidizmin erken ve çabuk düzeltilmesi gerekir (45,46). Genellikle yaklaşık 10-15 mci RAI dozu hastayı hipotiroid hale getirmek için yeterlidir (14). Henry B. Burch ve ark. (47) Avrupa ve Asya'da RAI tedavisinin daha az tercih edildiğini ve Avrupalı klinisyenlerin %80'inden fazlasının ATİ tercih ettiğini ve sadece %14'ünün RAI tercih ettiğini belirtmiştir.

RAI tedavisinin malignitelerle ilişkili olup olmadığı yönünde literatürde çeşitli görüşler mevcuttur. Bazı çalışmalarda böyle bir ilişki gösterilmemiş olsa da (48,49), Finlandiya kökenli bir çalışmada RAI tedavisi sonrasında takip edilen hastalarda bazı malignitelerin (mide, meme ve böbrek) insidansında verilen doz ile doğru orantılı artış olduğunu göstermiştir (50). 2020 yılında yayınlanan ve Graves sebebiyle RAI tedavisi uygulanan yaklaşık 28000 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise özellikle yüksek doz RAI tedavisi sonrasında ortalama 26 yıllık takip süresince hastalarda solid tümör ilişkili mortalite de hafif bir artış gözleendiği bildirilmiştir (51).

1.9. Cerrahi Tedavi

Graves hastalığında cerrahi birinci basamak tedavi değildir. Bir hasta, RAI'dan uzak durma, ATİ'nin potansiyel yan etkilerinden kaçınma ve hipertiroidizmin hızlı bir şekilde düzelmesini sağlama isteği nedeniyle diğer yöntemlere göre ameliyatı tercih edebilir. Graves'in cerrahi tedavisi için endikasyonlar aşağıdaki durumlar olabilir (14,52):

- Çok büyük guatrli (≥ 80 g) hastalar,
- Dispne veya şiddetli disfajiye neden olan intratorasik uzanımı olan hastalar,

- İnce iğne aspirasyonunda belirsiz, şüpheli veya pozitif sitolojiye sahip hipoaktif nodülü olan hastalar,
- Eş zamanlı hiperparatiroidizmi olan hastalar,
- Orta ila şiddetli Graves oftalmopatisi olan hastalar,
- ATİ sonrası ciddi yan etki gelişen veya ATİ'yi tolere edemeyen hastalar,
- ATİ ve RAİ tedavisine rağmen kalıcı hipertiroidizmi olan hastalar,
- 6 ay içinde gebelik planlayan kadınlar.

Amerikan Tiroid Derneği (ATA) ve Amerikan Endokrin Cerrahları Derneği'nin önerilerine göre Graves'in cerrahi tedavisinde tiroidektominin kapsamı total veya totale yakın tiroidektomidir. Total tiroidektomi Graves için neredeyse hiç nüks riski taşımaz; ancak bu hastalar ömür boyu tiroksin (T4) replasman tedavisine ihtiyaç duyarlar (53). Kardiyopulmoner hastalık veya diğer önemli komorbiditenin varlığı, cerrahiye göreceli bir kontrendikasyon oluşturmaktadır.

Hipertiroidizimli hastalar, genellikle ameliyat sırasında veya işlemten sonraki ilk 18 saat içinde ortaya çıkan nadir bir durum olan tiroid fırtınası geliştirme riski altındadır. Bu nedenle, tiroid cerrahisi geçirecek hipertiroidizimli hastalar, serbest T4 ve T3 normal olana kadar bir antitiroid ilaç ile tedavi edilmelidir. Graves hipertiroidizmi olan hastalara aynı zamanda inorganik iyot (%10 potasyum iyodür-lugol) çözeltisi günde üç kez 1-2 damla şeklinde verilebilir, bu tiroid bezinin vaskülaritesini ve cerrahi sırasında kan kaybını azaltmak için ameliyattan 7-10 gün önce verilmesi gerekmektedir (14). Tirotoksik hastaları acil cerrahiye hazırlamak için kortikosteroidler, beta blokerler, oral potasyum iyodür kullanılabilir (54). Tiroidektomiye takiben LT4 idamesi başlatılırken beta bloker ilaçların dozları azaltılarak kesilmeli ve ameliyattan 6-8 hafta sonra TFT kontrol edilmelidir (55).

Tiroid cerrahisinin komplikasyonları arasında yara yeri enfeksiyonu, insizyon yerinde keloid oluşumu, kanama, geçici ve kalıcı hipoparatiroidizm ve rekürren laringeal sinirin ve superior laringeal sinirin kalıcı veya geçici hasarı bulunmaktadır.

Totale yakın tiroidektomiden sonra hipertiroidizm nüks ederse, hastalar RAI ile tedavi edilmelidir çünkü tekrarlayan cerrahi çok daha yüksek komplikasyon riskleri ile ilişkilidir.

Graves'in tedavisinde gelecekte immünoterapi terapötik bir seçenek olabilir. Tirotropin reseptör peptidleri ile antijene özgü immünoterapinin kullanıldığı bir faz-1 çalışmasında, hastaların %70'inde hipertiroidizmin düzeldiği görülmüştür (56).

1.10. Graves Oftalmopatisi Tanımı, Kliniği ve Tedavisi

Graves oftalmopatisi, Graves hastalığı olan hastalarda ortaya çıkan retro oküler dokuların otoimmün bir hastalığıdır. Genellikle Graves oftalmopatisi veya basitçe tiroid göz hastalığı (TED) olarak anılmasına rağmen, öncelikle Graves oftalmopatisi (GO) olarak adlandırılır. Graves hastalığında ana otoantijen; tiroisitler, adipositler, fibroblastlar ve çeşitli ek bölgelerde bulunan TSH reseptörüdür (TSHR). TSHR antikorları ve aktive olmuş T hücreleri, retrooküler fibroblast ve adipositlerde TSHR ve IGF-1 reseptörünü aktive ederek ve retroorbital inflamatuvar ortamı başlatarak Graves oftalmopatisinin patogenezinde de önemli rol oynar (57). Fibroblast proliferasyonu, inflamasyon ve çoğunlukla hyaluronik asit olmak üzere hidrofilik glikozaminoglikanların (GAG) birikmesi hem ekstraoküler kaslarda hem de retro oküler bağ dokusunda hacim artışına ve hastalığa özgü göz bulgularının oluşmasına neden olur (58).

Avrupa Graves Orbitopatisi Grubunun (EUGOGO) bildirisinde tüm Graves oftalmopati vakalarının tahmini prevalansı 10.000 kişide 9-15 arasında değişmektedir (59).

Graves hastalığı olan hastalarda genetik, kadın cinsiyet, sigara kullanımı, RAI gibi çeşitli faktörler oftalmopati riskini artırabilir (60). GO'de Graves hastalığı gibi kadın cinsiyetinde daha fazla görülmektedir, fakat GO'in şiddetli erkek cinsiyette daha belirgindir. GO için risk faktörleri yüksek TRAb düzeyi, sigara, yüksek serum T3 düzeyi, medikal tedaviye dirençli hipertiroidizm olarak bildirilmektedir (61).



Şekil 1.2. Proptozis ve konjonktival inflamasyonu gösteren Graves oftalmopatili olgu



Şekil 1.3. Canlı bakış ve proptozisi olan Graves oftalmopatili olgu

GO'de oküler semptom ve belirtiler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Gözde yabancı cisim hissi,
- Soğuk havaya, rüzgara veya parlak ışığa maruz kalma nedeniyle genellikle daha da kötüleşen aşırı gözyaşı salgılanması,
- Göz veya retro oküler acı veya ağrı,
- Bulanık görüş,
- Diplopi,
- Renkli görmede kayıp,
- Ağır vakalarda görme kaybı.

Graves oftalmopatisinin karakteristik belirtileri proptozis (ekzoftalmus) ve periorbital ödemdir. Proptozis simetrik olabilir, ancak genellikle asimetriktir ve buna göz bebeklerinin arkasında bir basınç hissi eşlik edebilir. Çoğu hastada Graves oftalmopatisinin tanısı, karakteristik oküler anormalliklerin (proptozis, periorbital ödem) kombinasyonu ve hipertiroidizm ile konur.

Graves oftalmopatili bir hastanın göz muayenesi şunları içermelidir:

- Konjonktiva ve periorbital dokunun muayenesi,
- Konjonktival ödem (kemozis) ve periorbital ödem aranması,
- Üst ve alt kapakların ne kadar kapatılabileceğinin belirlenmesi,
- Gözlerin hareket açıklığının değerlendirilmesi,
- Bir ekzoftalmometre kullanarak proptozis derecesinin belirlenmesi (Normalin üst sınırı beyaz ırk erkeklerde 21 mm ve siyah ırk erkeklerde 24 mm'dir (Beyaz ve Siyahi kadınlarda sırasıyla 19 ve 23 mm). Şiddetli proptozisi olan hastalarda değerler 30 mm'ye kadar çıkabilir,
- Görme keskinliği ve renkli görme, basit okuma testleri ve renk çizelgeleri ile değerlendirilmelidir.

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için Klinik Aktivite Skoru (KAS) kullanılmaktadır. Bu skora ile on parametre değerlendirilir ve her birine 1 puan verilir. Klinik aktivite skoru üç veya daha fazla olan hastalar aktif hastalığa sahip olarak sınıflandırılır (Tablo 1.2) (14).

Tablo 1.2. Klinik aktivite skoru

Klinik Aktivite Skoru (KAS)	Puan
Son dört hafta içinde orbita arkasında ağrı	1
Son dört hafta içinde göz hareketlerinde ağrı	1
Göz kapaklarında kızarıklık	1
Konjonktivada kızarıklık	1
Göz kapaklarında şişlik	1
Kemozis (konjonktiva ödemi)	1
Karunkülde şişlik	1
Proptozis de artış (≥ 2 mm)*	1
Azalan göz hareketleri (≥ 5 derece)*	1
Görme keskinliğinde azalma (Snellen göz çizelgesinde ≥ 1 çizgi)*	1

* Son üç bulgu daha çok hastalığın progresyonunu gösterdiğinden aktivite hesaplanmasında kullanılmamaktadır.

1969 yılında Werner tarafından GO şiddetinin belirlenmesi amacıyla klinik özellikler sistematik olarak 7 parametre ile sınıflandırılmıştır (62). Sınıflamanın ismi klinik özelliklerin İngilizce baş harfleriyle uyumlu olarak “NO SPECS” kısaltmasıyla tanımlanmıştır.

Tablo 1.3. NO SPECS sınıflandırması

0. Sınıf	Hiçbir belirti ve semptom yok
1. Sınıf	Yalnız işaretler (kapak retraksiyonu, lid lag)
2. Sınıf	Yumuşak doku tutulumu (konjonktiva, göz kapaklarında ödem vb.)
3. Sınıf	Proptozis
4. Sınıf	Ekstraoküler kas tutulumu (genellikle diplopi ile birlikte)
5. Sınıf	Korneal tutulum
6. Sınıf	Görme kaybı (optik sinir tutulumu nedeniyle)

Bu sınıflama 1977 yılında ATA tarafından yeniden derlenmiştir. Aktiviteyle ilgili bilgi vermemesi, sübjektif kriterlere bağlı olması ve hastaların çoğunda kliniğin düzensiz ilerlemesi sonucu sınıflamaya uymaması gibi kısıtlılıkları nedeniyle günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Tedavi kararını etkileyen önemli bir faktör de hastalığın ciddiyet derecesidir. EUGOGO'nun oluşturduğu hastalık ciddiyeti sınıflandırmasında görmeyi tehdit eden kornea tutulumu ayrı bir grup olarak değerlendirilmiş ve acil tedavi gerekliliği vurgulanmıştır (46).

Tablo 1.4. Graves oftalmopati şiddetinin değerlendirilmesi

Şiddet	Göz kapağı retraksiyonu	Proptozis	Diplopi	Korneal etkilenme	Optik sinir durumu
Hafif	<2 mm	<3 mm	Geçici / yok	Yok	Normal
Orta	≥2 mm	≥3 mm	Sürekli değil	Hafif	Normal
Ciddi	≥2 mm	≥3 mm	Sürekli	Hafif	Normal
Görmeyi tehdit eden	—	—	—	Ciddi	Komprese

Graves oftalmopatisi olan hastalar, doğal seyri akılda tutularak göz hastalıklarının ciddiyetine göre tedavi edilmelidir. ATA ve Avrupa Tiroid Birliğinin (ETA) kılavuzlarına göre GO'nin tedavisinde öncelikli olarak hastada ötiroidi sağlanmalıdır. Sigara semptomatik Graves oftalmopati insidansını artırdığı, radyoyot sonrası oftalmopatinin kötüleşme riskini artırdığı ve ayrıca hastaları antiinflamatuvar tedaviye daha dirençli hale getirdiği için tüm hastalara sigarayı bırakmaları tavsiye edilmelidir (63).

Hafif semptomları olan hastalar için lokal tedaviler genellikle yeterlidir. Bazı çalışmalar selenyumun altı ay boyunca yumuşak doku şişmesini ve yaşam kalitesi ölçümlerini iyileştirebileceğini göstermektedir. Çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına dayanarak ETA, nispeten kısa süreli hafif oftalmopati hastalar için altı aylık bir selenyum kürü önermektedir (63). Orta ila şiddetli veya ilerleyici semptomları olan hastalarda glukokortikoidlerle başlangıç tedavisi önerilmekte (64). Orta derecede semptomları olan hastalar için oral tedavi, şiddetli veya

ilerleyici vakalar için IV kortikosteroid tedavisi uygundur (65). ETA orta ila şiddetli, aktif oftalmopati için IV glukokortikoidler ile başlangıç tedavisini önermektedir (63). Görmeyi tehdit eden Graves oftalmopatisi, Graves hastalığı olan hastaların %3-5'inde ortaya çıkabilir. Genellikle renkli görme kaybından önce gelen görme kaybı, tıbbi bir acil durumdur. Böyle bir hasta derhal intravenöz glukokortikoid tedavisi almalı ve olası acil orbital dekompresyon cerrahisi için hastaneye yatırılmalıdır.

1.11. Monoklonal Antikor Tedavi Seçenekleri

Teprotumumab (insülin benzeri bir büyüme faktörü 1 [IGF-1] reseptör inhibitörü), Graves oftalmopatisinin tedavisi için 2020'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylandı. Orta-şiddetli aktif oftalmopati hastalarında plaseboya göre teprotumumab grubundaki hastaların büyük bir kısmında KAS'ta ve proptozis derecesinde bir azalma olmuştur (66,67).

Tocilizumab, interlökin (IL)-6'yı hedefler ve romatoid artritli hastalarda kullanılmış ve glukokortikoidlerle iyileşmeyen Graves oftalmopatisi olan hastaların tedavisi için araştırılmıştır (68). Perez-Moreiras JV ve ark. (68) 32 hastanın yer aldığı randomize kontrollü çalışmada Tocilizumab ile tedavi edilen grubu plasebo ile karşılaştırdı. Tocilizumab ile tedavi edilen grupta 16. haftada klinik aktivite skorunda daha fazla iyileşme görüldü fakat 40. haftada gruplar arasında önemli bir fark görülmedi.

Rituximab - Bir anti-B hücreli monoklonal antikor olan rituksimabın, glukokortikoid ile ilişkili yan etkiler olmaksızın glukokortikoidler kadar etkili olduğu bildirilmiştir (69). Rituximabın, tirotropin reseptör antikor (TRAb) seviyelerinde bir düşüşe (70) ve sadece periferde değil, retroorbital dokularda da B hücrelerinin yaptığı lenfositik infiltrasyonların tedavisinde etkili olduğu görülmektedir (71).

Orbital dekompresyon - Yüksek doz kortikosteroidlere yanıt vermeyen hipertrofi olmuş ekstraoküler kasların neden olduğu optik nöropati, şiddetli orbital inflamasyon, kornea ülseri veya kozmetik kusura yol açan proptozis, diğer tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen progresif oftalmopati cerrahi endikasyonları oluşturmaktadır (72).

Yağ dekompresyon cerrahisi, retro orbital yağ dokusunun çıkarılması, uzun yıllardır uygulanmaktadır ve orta derecede Graves oftalmopatisi ve ciddi proptozisi olan hastalarda kozmetik düzeltme sağlayabilir (73).

1.12. Amaç

Bu çalışmada Graves hastalığının kalıcı tedavisinde kullanılan RAI ve Cerrahi tedavi modalitelerinin hastalığın semptomları ve Graves hastalığının en sık ekstratiroidal bulgusu olan Graves oftalmopatisi üzerine olan etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2015 - Aralık 2020 arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (AÜTF) Graves hastalığı için Genel Cerrahi kliniğinde tiroidektomi ve Nükleer Tıp bölümünde RAİ tedavisi uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalarla ilgili verilere hasta dosyalarındaki bilgilerden ve hastane bilgisayar sistemindeki verilerden ulaşıldı.

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan onay alınarak yapılmıştır (24.06.2020 tarih ve KAEK-438 sayılı karar).

Çalışmaya klinik, laboratuvar ve radyolojik tetkikler sonucu Graves tanısı alan ve multidisipliner endokrin konseyinde kalıcı tedavi uygulanmasına karar verilen hastalar dahil edildi. 18 yaş altı hastalar cerrahi ve RAİ tedavisi sonrası düzenli takibe gelmeyen ve AÜTF Göz Polikliniğinde kontrolleri olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik özellikleri, hastaneye ilk başvuru sırasındaki şikâyetleri, Graves tanısı aldığı tarih, uygulanan medikal tedaviler (ATİ, beta-bloker, kortikosteroid), sigara kullanım öyküsü, ailede Graves öyküsü, fizik muayene bulguları, tedavi öncesi ve sonrası göz muayenesi bulguları, yapılan laboratuvar ve radyolojik tetkikler, verilen RAİ dozları, cerrahi ve RAİ gruplarında kalıcı tedavi endikasyonları, kalıcı tedavi sonrası komplikasyonlar, tiroidektomi sonrası patolojik veriler, GO için operasyon bilgileri geriye dönük taranarak verilere ulaşıldı.

Kalıcı tedavi modalitelerinin ikisinde de tedavi sonrası beklenen hipotiroidi durumu tedavi yanıtı olarak değerlendirildi. RAİ grubunda ötiroidi ve hipotiroidi tedavi başarısı, hipertiroidi tedavi başarısızlığı olarak kabul edildi.

RAİ tedavisinde uygulanan dozlar tedavi öncesi ve sonrası Nükleer Tıp Anabilim Dalındaki hasta kayıtlarından elde edildi. RAİ sonrası ilk 6 aydan sonra ek RAİ dozu, cerrahi veya ATİ gereksinimi mevcut değilse RAİ tedavisi başarılı kabul edildi.

İki grupta da tiroid hacimleri, USG verilerinden elipsoid formülle hesaplandı:

$$Hacim=derinlik \times genislik \times uzunluk \times 0,479$$

Hastaların kalıcı tedavi öncesi serum TSH, sT3, sT4, TRAb düzeyi, tiroid sintigrafisi ve tiroid USG verilerine ulaşıldı. Her iki gruptaki hastalarda tedavi öncesi ve tedaviden sonrası yapılan Hertel ekzoftalmometresi ile proptozis ölçümü, KAS ile oftalmopati aktivitesi ve hastalığın şiddeti değerlendirildi. Cerrahi gruptaki hastalara ameliyat öncesi ve sonrası yapılan vokal kord muayeneleri tarandı.

Retrospektif bu çalışma için enstitü etik kurulundan veri kullanımı için izin alınmış olup tüm hastalardan hastaneye ilk başvurularında kategorik olarak bütün verilerin kullanımına dair izin belgesi alındı. Verilerin toplanması ve çalışmanın sürdürülmesinde bütçeye ihtiyaç duyulmamıştır ve kırtasiye masrafları araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

2.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina/ABD) programı kullanılmıştır. Araştırmanın ölçümle belirlenen nicel değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma, sayımla belirlenen nitel değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Kullanılan nicel türdeki verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri Shapiro-Wilk testi ve çarpıklık katsayılarının incelenmesi ile yapılmıştır. Yapılan testler sonucu verilerin normal dağılım gösterdiği anlaşılmıştır ve istatistiksel analizde parametrik testler kullanılmıştır. İki kategorili değişkenler arasındaki ikili karşılaştırmalarda bağımsız gruplar arası t testi yapılmıştır Nitel tipteki değişkenler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için Ki-Kare analizi yapılmıştır. Nicel tipteki değişkenler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Çalışmanın tamamında anlamlılık düzeyi olarak 0.05 değeri kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Hastanesinde Ocak 2015 - Aralık 2020 arasında multidisipliner Endokrin Konseyinde Graves Hastalığı tanısı ile 119 hastaya kalıcı tedavi planlanmıştır. Çalışma grubumuzu verilerine ulaşamadığımız 16 hasta dışlandığında cerrahi tedavi uygulanan 57 ve RAI tedavisi uygulanan 46 hasta oluşturmaktadır. İki grupta da hastalar kalıcı tedavi öncesi ATİ ile ötiroid duruma getirildiği görüldü. Hem cerrahi hem de RAI gruplarında kadın erkek dağılımında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,82$). RAI grubundaki hastalar cerrahi gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yaşlı bulundu (ortalama yaş sırasıyla 49,63 ve 41,89, $p= .0057$). RAI grubunda ameliyat grubuna kıyasla daha yüksek ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) kaydedildi (sırasıyla 28,3 ve 26,93, $p=0,01$).

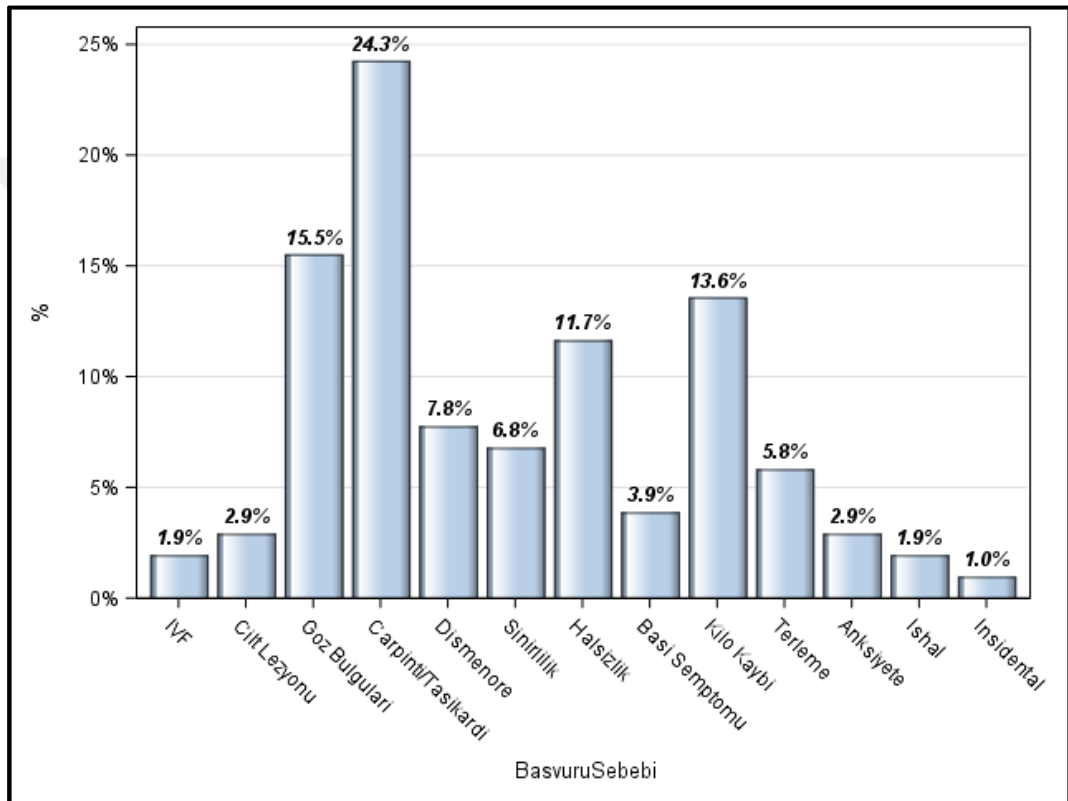
Tablo 3.1. Demografik özellikler ve hasta öyküsü

	Cerrahi	RAİ	Genel	p
Hasta sayısı	57	46	103	
Cinsiyet [n (%)]				
<i>Kadın</i>	42 (%73,68)	33 (%71,74)	75 (%72,82)	0.82
<i>Erkek</i>	15 (%26,32)	13 (%28,26)	28 (%27,18)	
Yaş	41.89±11.47 (19-71)	49.63±16.25 (22-76)	45.35±14.27 (19-76)	0.005
VKİ (kg/m²)	26.93±3.03 (20-35)	28.3±2.07 (24-32)	27.54±2.72 (20-35)	0.01
Sigara kullanımı [n (%)]	32 (%56,14)	12 (%26,09)	44 (%42,72)	0.002
Ailede Graves Öyküsü [n (%)]	26 (%45,61)	16 (%34,78)	42 (%40,78)	0.266

RAİ: Radyoaktif iyot, VKİ: Vücut kitle indeksi

Sigara kullanımı cerrahi grupta RAİ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla %56,14 ve %26,09; $p=0,002$). Ailede Graves hastalığı öyküsü varlığı yönünde gruplar arasında farklılık bulunmadı (%45,61 ve %34,78; $p=0,266$).

Başvuru sebepleri Şekil 3.1’de gösterilmiştir.



IVF: In vitro fertilizasyon.

Şekil 3.1. Başvuru sebepleri

Hastaların hastaneye başvuru sebepleri arasında çarpıntı / taşikardi (%24,3), göz bulguları (%15,5), kilo kaybı (%13,6) diğer semptomlara göre daha yüksek orandaydı.

Hastaların semptomları Tablo 3.2’de verilmiştir.

Tablo 3.2. Hastaların semptomları

Semptom	Cerrahi	RAİ	Genel	p
Çarpıntı	33 (%57,89)	26 (%56,52)	59 (%57,28)	0.8886
Sinirlilik	23 (%40,35)	15 (%32,61)	38 (%36,89)	0.4182
Halsizlik	24 (%42,11)	18 (%39,13)	42 (%40,78)	0.7600
Terleme	30 (%52,63)	21 (%45,65)	51 (%49,51)	0.4812
Göz bulguları	43 (%75,44)	15 (%32,61)	58 (%56,31)	0.0001
Bası semptomu	11 (%19,30)	5 (%10,87)	16 (%15,53)	0.2404
Kilo kaybı	25 (%43,86)	17 (%36,96)	42 (%40,78)	0.4785
Anksiyete	19 (%33,33)	12 (%26,09)	31 (%30,10)	0.4254
İshal	18 (%31,58)	14 (%30,43)	32 (%31,07)	0.9007
İştah artışı	11 (%19,30)	10 (%21,74)	21 (%20,39)	0.7598
Sıcak intoleransı	23 (%40,35)	15 (%32,61)	38 (%36,89)	0.4182
Cilt lezyonu	14 (%24,56)	6 (%13,04)	20 (%19,42)	0.7600

Graves oftalmopatisi dışında semptomlara göre gruplar arasında farklılık yoktu. GO, cerrahi hastaların %75,44'ünde ve RAİ hastalarının %32,61'inde tedaviden önce mevcuttu (p=0,0001).

Tedavi öncesi klinik karakteristikler Tablo 3.3'te verilmiştir

Tablo 3.3. Tedavi öncesi klinik karakteristikler

	Cerrahi	RAİ	Genel	p
Fizik muayene				
Palpabl	41 (%71,93)	22 (%47,83)	63 (%61,17)	0.0126
Palpabl değil	16 (%28,07)	24 (%52,17)	40 (%38,83)	
Tiroid volümü (mL)	45.91±37.44 (14-236)	23.28±9.02 (8-45)	35.81±30.55 (8-236)	0.0001
KAS	2.32±1.66 (0-6)	0.50±0.81 (0-3)	1.50±1.62 (0-6)	0.0001
Hertel-Sağ	20.04±3.58 (15-29)	17.15±2.57 (13-23)	18.75±3.47 (13-29)	0.0001
Hertel-Sol	20.26±3.75 (14-30)	17.30±2.63 (13-23)	18.94±3.60 (13-30)	0.0001
Proptozis	37 (%64,91)	11 (%23,91)	48 (%46,60)	0.0001
GO Şiddeti				
Yok	14 (%24,56)	31 (%67,4)	45 (%43,7)	<0.0001
Hafif	19 (%33,33)	15 (%32,6)	34 (%33)	
Orta	20 (%35,09)	0	20 (%19,4)	
Ciddi	4 (%7,02)	0	4 (%3,9)	
TRAb (U/L)				
Negatif (<10 U/L)	16 (%28,07)	23 (%50,00)	39 (%37,86)	0.0225
Pozitif (≥10 U/L)	41 (%71,93)	23 (%50,00)	64 (%62,14)	

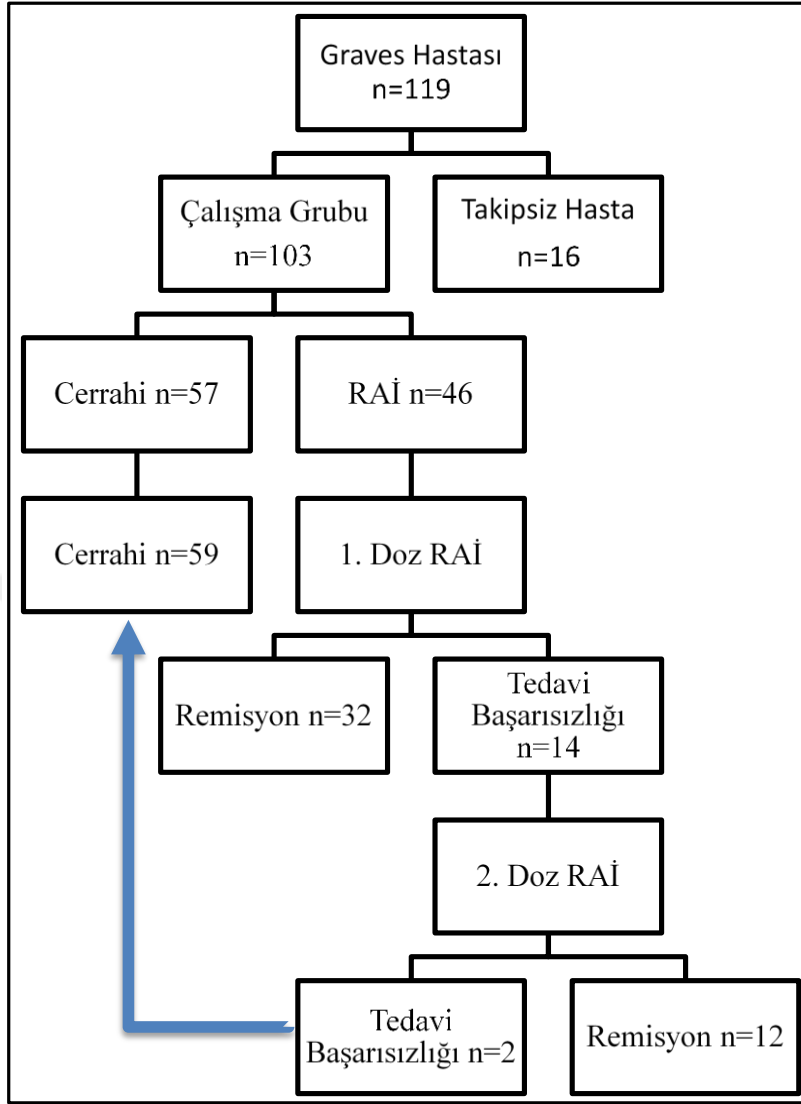
RAİ: Radyoaktif iyot, **KAS:** Klinik Aktivite Skoru, **TRAb:** Tirotropin reseptör antikor, **GO:** Graves Oftalmopatisi

Cerrahi grupta, RAİ grubuna kıyasla tiroid volümü açısından anlamlı farklılık mevcuttu (sırasıyla 45,91 ve 23,28; $p=0,0001$). Cerrahi grupta TRAb pozitiflik oranı RAİ grubuna kıyasla daha yüksek bulundu (%71,93 ve %50, $p=0.0225$).

Graves oftalmopatisi, tedavi öncesi ve tedavi sonrası altıncı ay sonunda proptosis, KAS ve hastalığın şiddeti ile değerlendirildiği görüldü. Tedavi öncesi RAİ grubunda KAS 3'ün altında, GO şiddeti hafif olan hastalar yer almaktaydı. Tedavi öncesi KAS ortalama değerleri arasında cerrahi ve RAİ grupları arasında anlamlı farklılık bulundu (2,32 ve 0,5; $p=0.0001$). İki grup arasında tedavi öncesi her iki göz için Hertel ölçümlerinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (sağ Hertel cerrahi 20,04; RAİ 17,15; $p=0,001$ | sol Hertel cerrahi 20,26; RAİ 17,3; $p=0,0001$). Ekzoftalmus varlığı ve GO şiddeti tedavi öncesi cerrahi ve RAİ grupları arasında farklılık göstermekteydi (sırasıyla $p=0,0001$ / $p<0,0001$).

Kalıcı tedavi sonrası ortalama takip süresi cerrahi grupta 37.4 ay $\pm$ 27.4 (2.00:160.00), RAİ grubunda ortalama takip süresi 48.6 ay $\pm$ 12.5 (11.00:61.00) idi.

Hastaların US ve sintigrafik görüntülemelerinde nodülü olan hasta sayısında iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı. Tiroid sintigrafisinde hipoaktif karakterde veya USG'da malignite şüphesi olan nodüllere tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldığı görüldü. Cerrahi grupta 22 (%38,6) hastada, RAİ grubunda 9 (%19,6) hastada tiroid nodülü mevcuttu ($p=0,0363$). Cerrahi grupta İİAB yapılan hastaların sitoloji sonuçları 6 hastada malign, 5 hastada benign, 1 hastada AUS/FLUS olarak rapor edilmişti. RAİ grubunda İİAB yapılan tüm hastaların sitoloji sonuçları benign karakterdeydi.



Şekil 3.2. Hastaların akış şeması

RAİ grubunda toplam 46 hasta değerlendirildi. RAİ grubundaki iki hastanın subtotal tiroidektomi öyküsü mevcuttu. RAİ tedavisinde kullanılacak doz tahmini tiroid bez hacmi ve tiroid dokusunun hedef aktivitesi ve kütlesi kullanılarak hesaplandığı görüldü. İlk RAI ortalama dozu $13,15 \pm 3,22$ mCi idi. İlk RAİ dozundan sonra hastaların 32'sinde (%69,57) remisyon görüldü. İlk doz RAİ sonrası tedavi başarısızlığı saptanan 14 hastaya 6 ay sonra ikinci RAİ dozunun verildiği görüldü. İkinci RAI ortalama dozu $17,14 \pm 2,54$ mCi idi. İkinci doz RAİ sonrası hastaların 12'sinde (%85,71) remisyon görüldü. RAİ sonrası genel remisyon oranı %95,65'ti. İkinci doz RAİ sonrası 2 hastaya tedavi başarısızlığı nedeniyle cerrahi yapıldığı görüldü.

RAİ grubunda göz bulguları pozitif olan 15 (%35,61) hastadan 9'u (%19,57) steroid profilaksisi ile RAİ tedavisi almış. RAİ tedavisi sonrası 14 (%30,43) hastada düzelmeyen hipertiroidi nedeniyle geçici süreyle ATİ kullanıldığı görüldü.

RAİ tedavisi sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar Tablo 3.4'te verilmiştir.

Tablo 3.4. Post-RAİ komplikasyonları

Komplikasyon türü	n	%
Tiroidit	1	2,18
Tiroid krizi	2	4,35
GO progresyonu	10	21,74

Cerrahi endikasyonlar Tablo 3.5'te verilmiştir.

Tablo 3.5. Kalıcı tedavi endikasyonları – Cerrahi

Endikasyon	n	%
IVF	2	3,51
Bası semptomları	5	8,77
GO progresyon	24	42,11
Hasta tercihi	12	21,05
Tedaviye direnç	6	10,53
Malignite şüphesi	6	10,53
Gebelik istemi	1	1,75
ATİ intoleransı	1	1,75
<i>Toplam</i>	57	100,0

Cerrahi grupta toplam 57 hasta değerlendirildi. Hastaların tamamına total tiroidektomi uygulanmıştır. Ameliyat için yaygın endikasyonlar arasında GO progresyonu dikkat çekmekteydi (n=24, %42,11). 16 hastada (%28,07) preoperatif potasyum iyodür (Lugol solüsyonu) kullanılmıştır. 57 olgunun 51'inde (%89,47) intraoperatif sinir monitörizasyonu kullanılmıştır.

Ameliyat sonrası komplikasyonlar Tablo 3.6'da verilmiştir.

Tablo 3.6. Post-op komplikasyonlar

Komplikasyon türü	n	%
Sinir Hasarı		
Geçici	4	7,02
Kalıcı	0	0
Hipokalsemi		
Geçici	15	26,32
Kalıcı	1	1,75
Lokal Komplikasyonlar		
Hematom	4	7
Seroma	1	1,75
Yara Yeri Enfeksiyonu	1	1,75
GO Progresyonu	5	8,77

Cerrahi grupta ameliyat sonrası tüm hastaların nihai patoloji sonuçları incelendi. 57 hastanın 46'sında (%80,70) sonucun benign, 11 (%19,30) hastada da malign olduğu görüldü. Malignitelerin tamamı papiller karsinom niteliğindeydi. Papiller karsinom alt tipi olarak hastaların 6'sında (%54,55) klasik tip, 2'sinde (%18,18) agresif (tall cell) tip, 2'sinde (%18,18) onkositik tip, 1 (%9,09) hastada da folliküler varyant görüldü.

Tablo 3.7. Malignite oranı TRAb ilişkisi

	Patoloji				χ^2	p
	Benign		Malign			
	n	%	n	%		
TRAB						
<i>Negatif</i>	12	26.1	4	36.4	0.464	0.496
<i>Pozitif</i>	34	73.9	7	63.6		

Tiroidektomi sonrası patoloji sonucu malign gelen hastaların TRAb ile ilişkisine bakıldı. Malign gelen 11 hastanın %63,6 (n=7) TRAb değeri pozitif olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0496).

Cerrahi ve RAİ gruplarında göz bulgularının tedavi öncesi ve sonrası veriler Tablo 3.8’de verilmiştir.

Tablo 3.8. Cerrahi ve RAİ gruplarında göz bulgularının tedavi öncesi ve sonrası verileri

	Cerrahi								RAİ							
	Pre OP			Post OP					Pre RAİ			Post RAİ				
	n	Ort	Ss	n	Ort	Ss	t	p	n	Ort	Ss	n	Ort	Ss	t	P
KAS	57	2.32	1.66	57	1.35	1.51	5.45	0.0001	46	0.50	0.81	46	0.78	1.17	-2.92	0.0054
Hertel Sag	57	20.04	3.58	57	19.53	3.34	-1.28	0.2074	46	17.15	2.57	46	17.35	2.64	-0.98	0.3324
Hertel Sol	57	20.26	3.75	57	19.61	3.60	-0.45	0.6535	46	17.30	2.63	46	17.43	2.64	-0.49	0.6277
	n	%		n	%		χ2	p	n	%		n	%		χ2	P
Proptozis																
Var	37	64.91	36	63.16	0,038	0,845	11	23.91	12	26.09	0,058	0,810				
Yok	20	35.09	21	36.84			35	76.09	34	73.91						
GO Şiddeti																
Yok	14	24.56	14	24.56	0,051	0,997	31	67.39	28	60,87	6,486	0,09				
Hafif	19	33.33	20	35.09			15	32,61	12	26,09						
Orta	20	35.09	19	33.33			0	0	3	6,52						
Ciddi	4	7.02	4	7.02			0	0	3	6,52						

Cerrahi grupta tedavi sonrası KAS ortalaması 2,32'den (1,66) 1,35'e (1,51) gerilemiştir, bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$). RAİ grubunda tedavi sonrası KAS ortalaması 0,50'den (0,81) 0,78'e (1,17) yükselmiştir, bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0054$). Hertel ölçümünde iki grupta da tedavi öncesi ve tedavi sonrası anlamlı farklılık görülmedi. Tedavi sonucunda her iki grupta da proptozis değişiminde anlamlı farklılık yoktu. GO şiddeti iki grupta da tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermedi. Kalıcı tedavi sonrası GO ilerlemesi cerrahi grupta 5 hastada (%8,8), RAİ grubunda 10 hastada (%21,8) görüldü. RAİ grubunda GO olmayan 3 hastada tedavi sonrası GO'nin geliştiği görüldü. Kalıcı tedavi öncesi RAİ grubuna kıyasla cerrahi grupta daha yüksek KAS değerleri ve daha şiddetli GO'si olmasına rağmen RAİ tedavisi sonrası göz bulgularının progresyonu belirgin olarak arttığı görüldü.

Şiddetli göz bulguları olan ve kalıcı tedavi sonrası göz bulguları gerilemeyen veya ilerleyen hastalara Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından cerrahi işlem (dekompresyon cerrahisi, blefaroplasti vd.) uygulandı. GO için operasyon uygulanan tüm hastalar ($n=13$, %22,81) cerrahi grupta yer almaktaydı.

Tablo 3.9. Tedavi sonrası GO progresyonu ile sigara ilişkisi

	Sigara				Genel		χ^2	p
	Var		Yok					
	n	%	n	%	n	%		
Post Op GO ilerleme								
Var	4	12,5	1	4,00	5	8,80	1.267	0.260
Yok	28	87,5	24	96,00	52	91,20		
Post RAİ GO ilerleme								
Var	6	50,0	4	11,8	10	21,7	7.622	0.006
Yok	6	50,0	30	88,2	36	78,3		

Her iki grupta GO ilerlemesinin sigara ile ilişkisine bakıldı ve cerrahi gruptan farklı olarak RAİ grubunda sigara ile GO progresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0.006$).

Tablo 3.10. Steroid profilaksisi ve TRAb pozitifliğinin RAİ grubunda GO progresyonuyla ilişkisi

	Post RAİ GO İlerleme				Genel		χ^2	p
	Var		Yok					
	n	%	n	%	n	%		
Steroid Profilaksisi								
Var	3	30,00	6	16,67	9	19,57	0.8841	0.3471
Yok	7	70,00	30	83,33	37	80,43		
TRAb								
Negatif	3	30,00	20	55,56	23	50,00	2.0444	0.1528
Pozitif	7	70,00	16	44,44	23	50,00		

RAİ grubunda GO progresyonu olan hastaların steroid profilaksisi ve TRAb pozitifliği ile ilişkisine de bakıldı. RAİ sonrası GO progresyonu görülen hastaların %70'i steroid profilaksisi yapılmayan hastalar olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,371$). RAİ grubunda GO progresyonu görülen hastaların %70'inde TRAb pozitifliği olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,1528$).

4. TARTIŞMA

GH tiotropin reseptörünü aktive eden ve folliküler hücrelerde siklik adenozin monofosfat sentezinin uyarılmasına ve tiroid hormonlarının üretimine yol açan tiroid reseptör antikörlerinin neden olduğu otoimmün bir hastalıktır. Her yaştan bireyler etkilenebilir ancak 30-60 yaş arası kadınlar hastalığa yakalanma açısından en yüksek riske sahiptirler (74). Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın gelişiminde genetik yatkınlığın payının önemli olduğu belirtilmektedir (17). Yapılan çeşitli genetik yatkınlık çalışmaları ailesel kümelenme ve ikizlerde hastalığın patogeneğinde genetik faktörlerin etkili olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışmalar hastaların birinci derece akrabalarında hastalığın sıklığında artış olduğunu göstermiştir. Bireyler GH'a sahip ise kardeşlerinde GH olma olasılığı genel popülasyona göre 7-10 kat daha fazladır (75). Aile bireylerinde GH sorgulamasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da hastaların yaklaşık %41'inde aile bireylerinin bir veya birkaçında GH mevcuttur. Tomer Y ve ark. (76) GH olan bireylerin kardeşlerinde %50 oranında tiroid otoantikör pozitifliği saptamışlardır. Literatürde monozigot ikizlerde görülen hastalık uyumuna dayalı olarak hastalığın %22-35 genetik yatkınlık oranı olduğu rapor edilmiştir (77,78). Çalışmamızda işaret edilen genetik yatkınlık oranının yayınlanmış diğer çalışmalardan farklı olmasının çalışma popülasyonları arasındaki heterojeniteden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hastalığın patogeneğinde esas olarak dolaşımdaki TSH reseptör antikoru rol almaktadır. 2012'de yayınlanan bir meta-analiz, üçüncü nesil TRAb testleri için duyarlılık ve özgüllük değerlerini sırasıyla %98,3 ve %99,2 olduğunu göstermiştir (79). Çalışmamızda TRAb'ın genel pozitiflik oranı %62 idi. Bu oranın düşük olmasının nedeni çalışmamızdaki bütün hastaların daha önce ATİ tedavisi alması ile ilişkili olduğu kanaatindeyiz. Bu oran yayınlanan vaka serilerindeki ATİ sonrası nüks hastalarda TRAb pozitifliği oranlarıyla benzerlik göstermektedir (80). Araştırmamızdaki bu TRAb oranını nüks vakalardaki TRAb oranı olarak tanımlayabiliriz.

GH için ideal tedavi normal tiroid fonksiyonunu geri getirmeli, hipertiroidizmin nüksünü önlemeli, hipotiroidizmin gelişmesini önlemeli ve GO'ın *de novo* oluşumunu veya ilerlemesini önlemelidir (81). GH için var olan her üç tedavi modalitesinin (ATİ, RAI ve cerrahi) hiçbirisi tek başına bu kriterleri karşılamamaktadır ve her tedavi modalitesinin avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Ülkemizde, GH'nın tedavisinde Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin kılavuzuna göre öncelikli olarak ATİ tedavisi önerilmektedir (82). Bazı durumlarda hastaların hipertiroidi durumu tedavi seçeneğine karar vermede etkili olduğundan, ATİ seçeneğinin öncelikli olması ve hastanın kalıcı tedavi seçeneğini düşünmekte zaman kazanması avantajı vardır, aynı zamanda ATİ tedavisi sonrası hastaların yaklaşık yarısında tam remisyon görülmektedir (83). Bu çalışmaya dahil olan hastaların neredeyse tümü ilk sıra tedavi olarak ATİ tedavisi almıştır. Çalışmamızda ATİ tedavisinde genel olarak ortalama tedavi süresi 15.27 ay±10.59 (1.00-48.00) olarak kaydedildi. Bu süre ATA kılavuzunda belirtilen 12-18 aylık tedavi süresi ile de uyum göstermektedir. ATİ ile tedavinin en önemli dezavantajı nüks olasılığının yüksek (%30-70) oluşudur. Ancak güncel ATA, ETA ve TEMD kılavuzları nüks vakalarda ikinci bir ATİ kürünün kullanılabileceğinden bahsetmektedir (14,61,82). Çin'de yapılan bir çalışmada 15-20 ay süren ikinci bir ATİ kürünün 4 yıllık takipte %76 oranında remisyonla sonuçlandığı bildirilmiştir (84).

GH ile GO'ın patogenezi birbirine bağlıdır ve GO seyri tedavi modalitesinin seçimini etkilemektedir (85). Graves hastalarında bildirilen oftalmopati prevalansı literatürde farklılık göstermektedir (86). Hastaların yaklaşık üçte biri GO'nun bazı belirti ve/veya semptomlarına sahipken, sadece %5'inde orta ila şiddetli hastalık görülmektedir (87). İtalya'da yayınlanan geniş çaplı bir vaka serisinde, Graves hipertiroidili hastaların yaklaşık %20-25'inde klinik olarak aşık Graves oftalmopatisi görülürken, sadece %5'inde orta ila şiddetli GO saptanmıştır (88). Villadolid MC ve ark. (89) yaptıkları bir çalışmada klinik oftalmopati bulgusu olmayan 17 hastanın MR görüntülemesinde, vakaların 12'sinde ekstraoküler kas hipertrofisinin mevcut olduğunu ve 8 hastada bu bulgunun bilateral olduğunu saptamışlardır. Rebecca SB ve ark. (58) GH'ında %50-70 oranında hafif bir göz tutulumundan bahsetmektedir. Biz kendi hasta grubumuzda GO prevalansını %56

olarak bulduk. Bu yüksek oranın çalışmamıza sadece kalıcı tedavi alan hastaların dahil edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

TRAb ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulundu (cerrahi 148.39 ± 158.65 [2-521] / RAİ 64.52 ± 93.87 [3-455] | $p=0.0021$). RAİ tedavisinin, GH olanların %15-20'sinde serum TRAb seviyelerinde bir artış yoluyla *de novo* GO'yu şiddetlendiği veya tetiklediği bildirilmiştir (64). Bu durum göz önünde bulundurulduğundan, çalışmamızda aktif GO ile beraber yüksek TRAb seviyesine sahip hastalar cerrahi grupta yer almaktadır.

Laurberg P ve ark. (35) her üç tedavi modalitesinden sonra TRAb titresindeki değişiklikleri kaydetmiş ve RAİ grubunda TRAb titresinde ilk 6 ayda ani bir artış görülebileceğini bildirmiştir. Bu nedenle, orta, şiddetli veya görmeyi tehdit eden oftalmopati, RAİ tedavisi için bir kontrendikasyon oluşturmaktadır (14). Bizim çalışma grubumuzda ise RAİ sonrası TRAb değerleri görülmediğinden bu konu ile ilgili yorum yapamadık.

Graves orbitopatisinin seyri, ötiroidinin sağlanamadığı hasta gruplarında daha kötü olmaktadır. Bu nedenle de ilk basamak tedavi modalitesi olarak seçilen yöntem ne olursa olsun hastalarda ötiroidi en kısa sürede sağlanmalıdır. Seçilecek tedavi yöntemlerinden bağımsız olarak Graves orbitopatisinde kötü seyre sebebiyet verebilen bağımsız risk faktörleri de mevcuttur. Bu risk faktörleri arasında sigara kullanımı, şiddetli hipertiroidi mevcudiyeti ve başlangıçta yüksek TRAb antikor titrelerinin varlığı sayılabilir. Graves hastalığında orbitopati gelişiminin önlenabilir en önemli sebebi ise sigara olarak kabul edilmektedir (90). Ayrıca sigaranın Graves hastalığında uygulanan ablatif yöntemlerden biri olan RAİ tedavisi sonrası orbitopati gelişimi ve mevcut olan orbitopatinin de ilerlemesine sebebiyet verdiği bilinmektedir. Literatürde RAİ tedavisi sonrası GO progresyon oranı %15-33 arasında değişmektedir (91,92). Yaptığımız çalışmada da literatür verilerine paralel olarak RAİ grubundaki hastaların %21,8'inde ($n=10$) kalıcı tedavi sonrası GO progresyonu izlenmiştir. Orbitopati progresyonu görülen 10 hastadan 6'sında sigara kullanım öyküsü mevcut olup; sigara içmeyen grupla karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi ($p=0.006$). Sigarayı bırakma konusunda başarı sağlanamayan, özellikle orbitopatinin eşlik ettiği Graves

hastalarında ise kalıcı tedavi tercihinin ağırlıklı olarak cerrahi tedaviden yana kullanılabileceği kanaatindeyiz.

Cerrahi grupta göz bulguları olan hastaların sayısı RAİ grubuna kıyasla (sırasıyla %75,44 ve %32,61 $p=0.0001$) daha yüksekti. Göz bulgularının cerrahi grupta daha yüksek oranda olmasının nedeni, multidisipliner Endokrin Konseyinde vakalar değerlendirilirken, orta veya ciddi derecede aktif GO olan hastalara kalıcı tedavi açısından öncelikli olarak cerrahi tedaviyi tercih ediyor olmamızdır.

Yaptığımız çalışmada Graves Hastalığında kalıcı tedavi öncesi ve sonrası göz bulgularını değerlendirme parametrelerine (KAS, GO şiddeti, proptozis) bakarak kalıcı tedavi seçeneklerinin oftalmopati üzerindeki tedavi yanıtını değerlendirdik. Sigara kullanımının, hastalarda ötiroidizmin sağlanamamış olmasının ve başlangıçta yüksek TRAb titrelerinin mevcudiyetinin Graves orbitopatisi gelişiminde ve de mevcut olan orbitopatinin progresyonunda rolü olduğu bilinmektedir. Bu doğrultuda cerrahi gruptaki hastalarda RAİ grubuna göre anlamlı derecede yüksek olan sigara kullanım öyküsü ve yüksek TRAb değerleri, cerrahi gruptaki hastaların %8,8'inde ($n=5$) gelişen orbitopati progresyonunu açıklandabilir kılmaktadır. Öte yandan RAİ grubunda anlamlı derecede daha düşük sigara kullanım öyküsü ve TRAb titreleri olmasına rağmen cerrahi gruba kıyasla daha yüksek oranda orbitopati progresyonunun olması ve KAS değerlerinde artış yaşanması da RAİ'nin tek başına orbitopati gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır. Ayrıca RAİ grubunda tedavi sonrası üç hastada GO'nin geliştiği görüldü, cerrahi grupta tedavi sonrası yeni gelişen GO hastası yoktu. Tüm bu bulgular eşliğinde Graves hastalığında göz bulgularının kontrol altına alınmasında ve semptomların iyileşmesinde cerrahinin RAİ tedavisinden daha başarılı olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızın bir sonucu olarak KAS değerinin tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında; cerrahi grupta anlamlı derecede azaldığı ancak RAİ grubunda ise anlamlı derecede artış gösterdiği verisi elde edilmiştir (cerrahi $p=0.0001$, RAİ $p=0.0054$). Araştırmamızda oftalmopati şiddeti ve proptozis KAS'dan farklı olarak tedavi yanıtının değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir. Bu verilerden yola çıkarak KAS'ın her iki grupta tedavi

yanıtının değerlendirilmesinde tek etkin parametre olduğunu görmekteyiz ancak çalışmanın retrospektif olması bu kanaate gelmemizi kısıtlamaktadır.

Kortikosteroid tedavisini takiben aktif ve şiddetli GO'lu hastalarda yeterli düzeyde iyileşme görülmezse orbital dekompresyon cerrahisi düşünülebilir (93). Mevcut kılavuzlarda GO vakalarının %20-30'unda GO belirtilerinde kısmi veya yetersiz iyileşme nedeniyle ek cerrahi düzeltmelerin gerekebileceği belirtilmektedir (63,93). Çalışmamızda cerrahi tedavi sonrası GO yeteri kadar iyileşmeyen veya ilerleyen toplam 13 hastaya (%22,8) GO için cerrahi uygulandı.

Toplumda GH ile nodül birlikteliği sık görülmektedir, palpe edilebilen tiroid nodüllerinin sıklığı popülasyonda %5, GH'da %15 oranında görülmektedir (94). Gabriele R ve ark. (95) tiroid nodülü ve GH ile birlikteliğini %23 oranında bildirmişlerdir. Staniforth ve ark. (96) 33 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde nodülü olan Graves hastalarının nodülü olmayan hastalara kıyasla tiroid kanserinde 5 kat artış olduğunu bildirmektedir. Bizim çalışmada hastaların %30'unda tiroid nodülü mevcuttur.

ATA kılavuzunda GH ve tiroid kanser birlikteliği %2 oranında bildirilmektedir (14). ATA kılavuzundaki bu oranın tüm GH olgularını kapsadığını vurgulamak gerekmektedir. Literatür incelememizde bu oranın önemli ölçüde farklılık gösterdiğini görmekteyiz. Boutzios ve ark. (97) %33,7, Ren ve ark. (98) %13,7, Ergin ve ark. (99) %29,2, Pazaitou ve ark. (100) %21,1 diferansiye tiroid kanser (DTK) oranları bildirmiştir. 2019 yılında yayınlanan meta analizde tiroid kanser prevalansı %11,5 olduğu gösterilmiştir (101). Bu oranların ATA kılavuzundan farklı olarak GH'ın sadece cerrahi tedavi gören kısmına ait olduğu dikkate alınmalıdır. Çalışmamızdaki olguların cerrahi sonrası nihai patolojik incelemesinde 11 hastada (%19,3) malignite tespit edildi, bunun güncel çalışmalardaki GH ile tiroid kanseri birlikteliğinin yüksek prevalansı ile uyumlu olduğunu gördük. Malignitelerin tamamı papiller kanser iken bunların 7'si (%64) mikropapiller karakterdeydi. Literatürde GH'nın agresif özellikler taşıyan papiller kanser tipleri ile birlikteliği tartışılmaktadır. Pellegriti ve ark. (94) GH'ında görülen tiroid kanserinin ötiroid veya hipertiroidizmi olan diğer tiroid hastalıklarında görülen tiroid kanserine kıyasla daha agresif olduğunu bildirmiştir. Premoli ve ark. (102) histolojik olarak agresif olduğu bilinen tall cell varyantın GH'ında

prevalansının %13,5 olduğunu bildirmiştir. Boutsizos ve ark. (97) ise bu oranı %18 olarak rapor etmiştir. Bizim çalışmamızda papiller kanser olgularının 2'sinin (%18,18) agresif tipte olduğu görüldü.

GH'da DTK olgularının artmasının mekanizması tam bilinmemekle birlikte savunulan hipotez, tiroid folliküler hücrelerinin TRAb aracılıklı aşırı uyarılması olduğu yönündedir (32). Çalışmamızda tiroidektomi sonrası patoloji sonucu malign gelen 11 (%19,3) hastanın 7'sinin (%63,64) TRAb değeri pozitif olmasına rağmen bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ergin ve ark. (99) 246 Graves hastasının cerrahi olarak tedavi edildiği çalışmada, DTK ile TRAb titreleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. Çağlar ve ark. (103) literatürdeki mevcut verilerin aksine düşük TRAb düzeyinin tiroid kanseri için bağımsız bir prediktif faktör olduğunu bildirmiş ve bunu TRAb'ın TSH reseptörüne farklı bağlanma modelinin ve tiroid follikülleri üzerindeki heterojen biyolojik etkilerinin bu sonuçtan sorumlu olabileceğini belirtmiştir.

Cerrahi grupta komplikasyon oranı RAİ grubuna göre daha yüksekti ama komplikasyonların büyük çoğunluğu geçiciydi. Cerrahi işlemin özelleşmiş endokrin cerrahi birimleri olan, yıllık vaka sayısı yeterli merkezlerde yapılması önerilmektedir. ATA kılavuzuna göre total tiroidektomi için yılda 25 tiroidektomi eşiği önerilmiştir (14). Bu eşiğin altında vaka sayısına sahip merkezlerde yapılan operasyonlarla ilişki komplikasyon riskleri diğer merkezlere kıyasla daha fazla bulunmuştur (14,104,105). Chiapponi ve ark. (106) tiroid cerrahisinin uzmanlaşmış bir endokrin cerrahisi kliniğinde yapıldığında son derece güvenli olduğunu bildirmiştir.

Guo ve ark. (107), 2013 yılında yayınladığı, 4 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği meta-analizde total tiroidektomi sonrası geçici ve kalıcı hipokalsemi oranlarını sırasıyla %32,5 ve %2,6 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda geçici ve kalıcı hipokalsemi oranları bununla uyumluydu (sırasıyla %26,3 ve %1,8). Tiroid cerrahisinde geçici sinir hasarı % 2.6 – 11 arasında değişmektedir (108,109). Biz hasta grubumuzda geçici sinir hasarı %7 oranında bulduk ve kalıcı sinir hasarı görmedik. Literatürde postoperatif hematoma oranları %0,2-4 arasında değişmektedir (110,111). Çalışmamızda lokal komplikasyonlar %10,4 (hematom %7, seroma %1,7, yara yeri enfeksiyonu %1,7) oranında bulundu. GH'ın cerrahi

tedavisinden sonra komplikasyon oranının tiroidin diğer cerrahi patolojilerine kıyasla daha fazla olmasının yüksek tiroid hacmi, dokunun vaskülaritesinin artması ve mevcut kronik inflamasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir.

RAİ sonrası görülen hipotiroidi ile ilgili literatürde çeşitli görüşler bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar hipotiroidinin tedavi yanıtı olduğu, bazıları ise bir hastalığı başka bir hastalık oluşturarak tedavi etmenin hatalı olduğu kanaatindedir (112,113). Hem RAİ hem de tiroidektominin amacı hastayı hayat boyu tiroid hormonu replasmanı gerekli olacak şekilde hipotiroid hale getirmektir (114). Araştırmamızda RAİ grubunda tedavi sonrası %67,4 (n= 31) hastada kalıcı hipotiroidi, %28,3 (n=13) hastada ötiroidi gelişmiştir.

5. SONUÇLAR

Bu çalışmada Graves hastalığında kalıcı tedavi modalitelerinin klinik yanıtlarını değerlendirdik. Çalışmamızda ilk RAİ dozu sonrası %30'a varan oranda tedavi başarısızlığı görüldü. Bu hastaların bir süre medikal tedaviye devam ettiği ve ikinci RAİ dozu için tekrar hastane ziyaretlerinin olduğu görüldü. Araştırmamızda RAİ tedavisinden sonra gelişen hipotiroidi oranı cerrahi sonrası görülen hipotiroidi oranından düşük olsa da, hastaların %67,4 gibi büyük bir kısmında görülmesi kalıcı tedavi kararında dikkate alınması gereken hususlardan biri olduğunu düşünmekteyiz.

Cerrahi sonrası komplikasyon oranı RAİ tedavisine kıyasla daha yüksek olmasına rağmen komplikasyonların çoğunluğu geçiciydi. GH için total tiroidektomi, uzman endokrin cerrahları tarafından özelleşmiş merkezlerde yapıldığında minimal komplikasyon riski ile remisyon oranı neredeyse %100'e varan bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır.

Çalışmamızda Graves hastalığında kalıcı tedavi olarak cerrahi tedavinin aktif GO'si olan olgularda RAİ tedavisine kıyasla daha yüksek başarı oranına sahipti. Bu nedenle aktif GO'si olan hastalarda kalıcı tedavi modalitelerinden cerrahi seçeneği öncelikli tedavi olarak düşünülmelidir. Aynı zamanda araştırmamızda bulunan verilere dayanarak kalıcı tedavi sonrası erken tedavi yanıtının değerlendirilmesinde KAS'ın tek parametre olarak kullanılması kanaatindeyiz.

Yaptığımız çalışmada görülen malignitelerin çoğunluğunun mikrokarsinom ve T1 tümörler olduğunu göz önünde bulundurursak eskiden var olan "Graves tiroidi kanserden korur" ifadesinin Graves hastalarında rutin kontroller sırasında insidental ortaya çıkan ve tedavi edilen tiroid maligniteleri sebebiyle "Graves tiroidi kanserin ilerlemesinden korur" ifadesi ile yer değiştirdiğini görüyoruz. Bunun Graves hastalığının tedavisinde artan cerrahi eğilim ve son yirmi yılda insidental papiller mikrokarsinom saptanma oranındaki artış ile uyumlu olduğu kanaatindeyiz.

6. ÖZET

Graves Hastalığının Kalıcı Tedavisinde Tiroidektomi ve RAİ Tedavisinin Klinik Sonuçlarının Değerlendirmesi

Giriş: Graves hastalığı (GH), dolaşımdaki TSH reseptör antikorların (TRAb) varlığı ile karakterize olup günümüzde hipertiroidizmin en sık nedeni olmaktadır. Graves hastalarında ortaya çıkan retro oküler dokuların otoimmün bir hastalığı olan Graves Oftalmopatisi (GO) hastalığın en sık tiroid dışı bulgusudur. Graves hipertiroidili hastaların yaklaşık %20-25’inde klinik olarak aşikar Graves oftalmopatisi görülürken, sadece %5’inde orta ila şiddetli GO saptanmıştır. GH ile GO’nin patogenezi birbirine bağlıdır ve GO seyri tedavi modalitesinin seçimini etkilemektedir. Graves Hastalığı antitiroid ilaçlar ve kalıcı tedavi modaliteleri olan RAİ ve cerrahi tedavi olmakla üç tedavi modalitesi mevcuttur. Bu çalışmada Graves hastalığının kalıcı tedavisinde kullanılan RAİ ve cerrahi tedavi modalitelerinin hastalığın semptomları ve Graves oftalmopatisi üzerine olan etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2015 - Aralık 2020 arasında multidisipliner Endokrin Konseyinde Graves Hastalığı tanısı ile 119 hastaya kalıcı tedavi planlanmıştır. Çalışma grubumuzu verilerine ulaşamadığımız 16 hasta dışlandığında cerrahi tedavi uygulanan 57 ve RAİ tedavisi uygulanan 46 hasta oluşturmaktadır. Çalışmaya GO olan hastaların kalıcı tedavi öncesi ve sonrası Göz Hastalıkları Polikliniğinde göz muayenesi olan hastalar dahil edildi. Demografik, klinik, patoloji ve sonuç verileri hastane bilgisayar veri tabanından toplanmıştır.

Bulgular: RAİ grubundaki hastalar cerrahi gruba kıyasla daha yaşlıydı (sırasıyla 49,6 ve 41,8 p= .005). Graves oftalmopati varlığında iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu (cerrahi %75,4 RAİ %32,6 p=0,0001). İlk RAİ dozundan sonra hastaların %69,5 remisyon görüldü. Ek RAİ dozları sonrası genel remisyon oranı %95,6 idi. Cerrahi grubundaki hastaların tamamına total tiroidektomi uygulanmıştı. Cerrahi tedavi endikasyonları içerisinde %42,1 oranıyla GO dikkat çekmekteydi. Göz bulguları KAS, hastalığın şiddeti ve proptozis ile değerlendirildi.

Kalıcı tedavi sonrası RAİ grubunda %21,8 (n=10) oranında, cerrahi grupta %8,8 (n=5) oranında GO progresyonu olduğu görüldü.

Sonuç: Bu çalışmada Graves hastalığında kalıcı tedavi modalitelerinin klinik yanıtlarını değerlendirdik. Çalışmamızda Graves hastalığında cerrahi tedavinin aktif GO'si olan olgularda RAİ tedavisine kıyasla daha yüksek başarı oranına sahipti. Bu nedenle aktif GO'si olan hastalarda kalıcı tedavi olarak cerrahi seçeneği öncelikli tedavi olarak düşünülmelidir. Aynı zamanda her iki grupta tedavi yanıtının değerlendirilmesinde KAS'ın diğer parametrelere kıyasla daha değerli olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Graves Hastalığı, Graves Oftalmopatisi, Klinik Aktivite Skoru, TSH Reseptör Antikoru

7. ABSTRACT

Evaluation of the Clinical Results of Thyroidectomy and RAI Treatment in the Definitive Treatment of Graves' Disease

Background: Graves' disease (GD) is characterized by the presence of circulating TSH receptor antibodies (TRAb) in the blood and is currently the most common cause of hyperthyroidism. Graves' Ophthalmopathy (GO), an autoimmune disease of retro-ocular tissues that occurs in patients with Graves', is the most common extrathyroidal symptom of the disease. Approximately 20-25% of patients with Graves' hyperthyroidism have clinically significant Graves' ophthalmopathy, whereas only 5% have moderate to severe GO. The pathogenesis of GH and GO are related to each other, and the course of GO influences the choice of treatment modality. There are three treatment modalities for Graves' Disease: Anthyroid drugs and definite treatment modalities, RAI, and surgical treatment. In this study, we aimed to compare the effects of RAI and surgical treatment modalities used in the definitive treatment of the patients with Graves' disease who have symptoms of the disease and Graves' ophthalmopathy.

Materials and Methods: Definitive treatment was planned for 119 patients with the diagnosis of Graves' Disease decided in the multidisciplinary endocrine council between January 2015 and December 2020 at Akdeniz University Faculty of Medicine. Patients with GO who had eye examination in the ophthalmology outpatient clinic before and after definitive treatment were included in the study. Demographic, clinical, pathological and outcome data were collected from the hospital computer database.

Results: Patients in the RAI group were older than the surgical group (49.6 and 41.8 p=.005). There was a significant difference between the two groups in the presence of Graves' ophthalmopathy (surgical 75,4% RAI 32,6% p=0.0001). After the first dose of RAI, 69,5% of the patients had remission. The overall remission rate after additional RAI was 95,6%. Total thyroidectomy was performed in all of the patients in the surgical group. GO was remarkable with a rate of 42,1% among the surgical treatment indications. Ocular symptoms were evaluated with CAS,

disease severity and proptosis. After definitive treatment, GO progression was observed at a rate of 21,8% (n=10) in the RAI group and 8,8% (n=5) in the surgical group.

Conclusion: In this study, we evaluated the clinical responses of definitive treatment modalities in Graves' disease. The surgical treatment in Graves' disease had a higher success rate compared to RAI treatment in cases with active GO. The surgery should be considered as the primary treatment as the definitive treatment in patients with active GO. At the same time, CAS was found to be more valuable than other parameters in the evaluation of treatment response in both groups.

Key Words: Graves' Disease, Graves' Ophthalmopathy, Clinical Activity Score, TSH Receptor Antibody

8. KAYNAKLAR

1. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: Current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14(6): 747–93. doi: 10.1210/edrv-14-6-747
2. Sawin CT. Theories of causation of graves' disease: A historical perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27(1): 63–72. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70298-x
3. Skandalakis J. Neck: Thyroid. In: *Surgical Anatomy the Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery*, Vol 1. 2004.
4. Pearse AG, Polak JM. Cytochemical evidence for the neural crest origin of mammalian ultimobranchial C cells. *Histochemie* 1971; 27(2): 96–102. doi: 10.1007/BF00284951
5. İşgör A. Fonksiyonel Embriyoloji. In: *Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi*. İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık 2000; 3–12.
6. Policeni BA, Smoker WRK, Reede DL. Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Semin Ultrasound CT MRI* 2012; 33(2): 104–14. doi: 10.1053/j.sult.2011.12.005
7. Braun EM, Windisch G, Wolf G, Hausleitner L, Anderhuber F. The pyramidal lobe: Clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surg Radiol Anat* 2007; 29(1): 21–7. doi: 10.1007/s00276-006-0165-1
8. Pelizzo MR, Toniato A, Gemo G. Zuckerkindl's tuberculum: An arrow pointing to the recurrent laryngeal nerve (constant anatomical landmark). *J Am Coll Surg* 1998; 187(3): 333–6. doi: 10.1016/s1072-7515(98)00160-4
9. Hanks J. Thyroid. In: *Sabiston DR, editor. Textbook of Surgery*. Philadelphia, WB Saunders Comp 2001; 603–28.
10. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*, Vol 43, Elsevier 2010; 221–7.
11. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Thyroid hormone transporters-functions and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(7): 406–17. doi: 10.1038/nrendo.2015.66

12. Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, Greenhouse J, Levey GS. Graves' disease: An analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med* 1989; 87(5): 558–61. doi: 10.1016/s0002-9343(89)80614-x
13. Laurberg P, Vestergaard H, Nielsen S, Christensen SE, Seefeldt T, Helleberg K, et al. Sources of circulating 3,5,3'-triiodothyronine in hyperthyroidism estimated after blocking of type 1 and type 2 iodothyronine deiodinases. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2149–56. doi: 10.1210/jc.2007-0178
14. 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. doi: 10.1089/thy.2016.0229
15. Caplan RH, Pagliara AS, Wickus G. Thyroxine toxicosis. A common variant of hyperthyroidism. *JAMA* 1980; 244(17): 1934–8. doi: 10.1001/jama.244.17.1934
16. Önnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engström BE, Wahlberg J, et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2): 626–35. doi: 10.1210/jc.2012-336
17. 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 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 930–4. doi: 10.1210/jcem.86.2.7242
18. Brand OJ, Gough SCL. Genetics of thyroid autoimmunity and the role of the TSHR. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322(1-2): 135–43. doi: 10.1016/j.mce.2010.01.01
19. Chen QY, Huang W, She JX, Baxter F, Volpe R, Maclaren NK. HLA-DRB1108, DRB1103/DRB310101, and DRB310202 Are Susceptibility Genes for Graves' Disease in North American Caucasians, Whereas DRB1107 Is Protective. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(9): 3182–6. doi: 10.1210/jcem.84.9.5991
20. Campi I, Salvi M. Graves' disease. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier, 2018; 698–701.

21. Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD. Smoking and other lifestyle factors and the risk of graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005; 165(14): 1606–11. doi: 10.1001/archinte.165.14.1606
22. Rapoport B, McLachlan SM. Reflections on Thyroid Autoimmunity: A Personal Overview from the Past into the Future. *Horm Metab Res* 2018; 50(12): 840–52. doi: 10.1055/a-0725-9297
23. Kotwal A, Stan M. Thyrotropin Receptor Antibodies-An Overview. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; 34(4S Suppl 1): 20–7. doi: 10.1097/IOP.0000000000001052
24. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: From theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(5): 1026–7. doi: 10.1210/jcem.78.5.8175954
25. Zader SJ, Williams E, Buryk MA. Mental health conditions and hyperthyroidism. *Pediatrics* 2019; 144(5): e20182874. doi: 10.1542/peds.2018-2874
26. Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26(6): 885–902. doi: 10.1016/0190-9622(92)70130-8
27. Chan W, Wong GWK, Fan DSP, Cheng ACK, Lam DSC, Ng JSK. Ophthalmopathy in childhood Graves' disease. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(7): 740–2. doi: 10.1136/bjo.86.7.740
28. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13(4-5): 398–402. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013
29. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2016; 375(16): 1552–65. doi: 10.1056/NEJMra1510030
30. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: A large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 2715–26. doi: 10.1210/jc.2009-2495
31. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 2012; 22(7): 661–79. doi: 10.1089/thy.2011.0334

32. MacFarland SP, Bauer AJ, Adzick NS, Surrey LF, Noyes J, Kazahaya K, et al. Disease burden and outcome in children and young adults with concurrent Graves disease and differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(8): 2918–25. doi: 10.1210/jc.2018-00026
33. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine--a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(8): 2986–93. doi: 10.1210/jcem.81.8.8768863
34. Corvilain B, Hamy A, Brunaud L, Borson-Chazot F, Orgiazzi J, Bensalem Hachmi L, et al. Treatment of adult Graves' disease. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018; 79(6): 618–35. doi: 10.1016/j.ando.2018.08.003
35. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Törring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: A 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(1): 69–75. doi: 10.1530/EJE-07-0450
36. Brito JP, Payne S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR, et al. Patterns of Use, Efficacy, and Safety of Treatment Options for Patients with Graves' Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Thyroid* 2020; 30(3): 357–64. doi: 10.1089/thy.2019.0132
37. Alexander EK, Larsen PR. High Dose 131 I Therapy for the Treatment of Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 1073–7. doi: 10.1210/jcem.87.3.8333
38. Boelaert K, Syed AA, Manji N, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, et al. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving 131 I for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(1): 129–38. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03291.x
39. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol* 2016; 84(1): 115–20. doi: 10.1111/cen.12688
40. Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P, Walpert N, Howard R. The Effect of Antithyroid Drug Pretreatment on Acute Changes in Thyroid Hormone Levels after 131I Ablation for Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7): 3016–21. doi: 10.1210/jcem.86.7.7639

41. Lee SW, Lee J, Bae JH, Seo JH, Kang SM, Ahn BC, et al. Paradoxical exacerbation of preexisting Graves' disease induced by insufficient radioiodine treatment: A report of five patients. *Nucl Med Commun* 2009; 30(4): 275–80. doi: 10.1097/MNM.0b013e328324b447
42. Bonnema SJ, Bennedbæk FN, Gram J, Veje A, Marving J, Hegedüs L. Resumption of methimazole after ¹³¹I therapy of hyperthyroid diseases: Effect on thyroid function and volume evaluated by a randomized clinical trial. *Eur J Endocrinol* 2003; 149(6): 485–92. doi: 10.1530/eje.0.1490485
43. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2007; 334(7592): 514–7. doi: 10.1136/bmj.39114.670150.BE
44. Stan MN, Durski JM, Brito JP, Bhagra S, Thapa P, Bahn RS. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: Implications for graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid*. 2013; 23(5): 620–5. doi: 10.1089/thy.2012.0258
45. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9): 5321–3. doi: 10.1210/jc.2005-0507
46. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(3): 273–85. doi: 10.1530/EJE-07-0666
47. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12): 4549–58. doi: 10.1210/jc.2012-2802
48. Holm LE, Hall P, Wiklund K, Lundell G, Berg G, Bjelkengren G, et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst*. 1991; 83(15): 1072–7. doi: 10.1093/jnci/83.15.1072
49. Read CH, 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

50. Metso S, Auvinen A, Huhtala H, Salmi J, Oksala H, Jaatinen P. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer*. 2007; 109(10): 1972–9. doi: 10.1002/cncr.22635
51. Kitahara CM, Preston DL, Sosa JA, Berrington de Gonzalez A. Association of Radioactive Iodine, Antithyroid Drug, and Surgical Treatments With Solid Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism. *JAMA Netw Open* 2020; 3(7): e209660. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9660
52. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg* 2020; 271(3): E21–93. doi: 10.1097/SLA.0000000000003580
53. Palit TK, Miller CC, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res* 2000; 90(2): 161–5. doi: 10.1006/jsre.2000.5875
54. Baeza A, Aguayo J, Barria M, Pineda G. Rapid preoperative preparation in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35(5): 439–42. doi: 10.1111/j.1365-2265.1991.tb03562.x
55. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34(1): 101388. doi: 10.1016/j.beem.2020.101388
56. Pearce SHS, Dayan C, Wraith DC, Barrell K, Olive N, Jansson L, et al. Antigen-Specific Immunotherapy with Thyrotropin Receptor Peptides in Graves' Hyperthyroidism: A Phase I Study. *Thyroid* 2019; 29(7): 1003–11. doi: 10.1089/thy.2019.0036
57. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3464–70. doi: 10.1210/jc.2005-2813
58. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362(8): 726–38. doi: 10.1056/NEJMra0905750
59. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves'

Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 72. doi: 10.1186/s13023-017-0625-1

60. Khong JJ, Finch S, De Silva C, Rylander S, Craig JE, Selva D, et al. Risk factors for graves' orbitopathy; The Australian thyroid-associated orbitopathy research (ATOR) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(7): 2711–20. doi: 10.1210/jc.2015-4294
61. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European thyroid association guideline for the management of graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7(4): 167–86. doi: 10.1159/000490384
62. Werner SC. Modification of the Classification of the Eye Changes of Graves' Disease. *Am J Ophthalmol* 1977; 83(5): 725–7. doi: 10.1016/0002-9394(77)90140-4
63. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5(1): 9–26. doi: 10.1159/000443828
64. Xu N, Cui Y, Xie T, Zheng M. Comparative Efficacy of Medical Treatments for Thyroid Eye Disease: A Network Meta-Analysis. *J Ophthalmol* 2018; 2018: 7184163. doi: 10.1155/2018/7184163
65. Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. *Lancet Diabetes Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2017; 5(2): 134–42. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30046-8
66. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med* 2020; 382(4): 341–52. doi: 10.1056/NEJMoa1910434
67. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1748–61. doi: 10.1056/NEJMoa1614949
68. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodríguez Alvarez FM, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol* 2018; 195: 181–90. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.038

69. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC, Hegedüs L. The rationale for B lymphocyte depletion in Graves' disease. Monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(5): 623–32. doi: 10.1530/eje.1.02140
70. El Fassi D, Banga JP, Gilbert JA, Padoa C, Hegedüs L, Nielsen CH. Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Immunol* 2009; 130(3): 252–8. doi: 10.1016/j.clim.2008.09.007
71. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Currò N, Simonetta S, Covelli D, et al. Rituximab treatment in a patient with severe thyroid-associated ophthalmopathy: Effects on orbital lymphocytic infiltrates. *Clin Immunol* 2009; 131(2): 360–5. doi: 10.1016/j.clim.2008.12.005
72. Garrity JA, Fatourehchi V, Bergstralh EJ, Bartley GB, Beatty CW, DeSanto LW, et al. Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1993; 116(5): 533–47. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73194-0
73. Garrity JA. Orbital lipectomy (fat decompression) for thyroid eye disease: An operation for everyone? *Am J Ophthalmol* 2011; 151(3): 399–400. doi: 10.1016/j.ajo.2010.10.036
74. Weetman AP. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2000; 343(17): 1236–48. doi: 10.1056/NEJM200010263431707
75. Gough SCL. The genetics of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29(2): 255–66. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70130-4
76. Tomer Y, Davies TF. The genetic susceptibility to Graves' disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997; 11(3): 431–50. doi: 10.1016/s0950-351x(97)80678-7
77. Brix TH, Christensen K, Holm NV, Harvald B, Hegedüs L. A population-based study of Graves' disease in Danish twins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48(4): 397–400. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00450.x
78. Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 2015; 38(3): 283–94. doi: 10.1007/s40618-014-0214-2

79. 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. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.003
80. Schott M, Morgenthaler NG, Fritzen R, Feldkamp J, Willenberg HS, Scherbaum WA, et al. Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. *Horm Metab Res* 2004; 36(2): 92–6. doi: 10.1055/s-2004-814217. PMID: 15002058.
81. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves' disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9(12): 724–34. doi: 10.1038/nrendo.2013.193
82. TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği). Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara, Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret AŞ 2020; 54–67. ISBN: 978-625-401-061-3
83. Stern RA, Robinson B, Thorner AR, Arruda JE, Prohaska ML, Prange AJ. A survey study of neuropsychiatric complaints in patients with Graves' disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8(2): 181–5. doi: 10.1176/jnp.8.2.181
84. Liu X, Qiang W, Liu X, Liu L, Liu S, Gao A, et al. A second course of antithyroid drug therapy for recurrent Graves' disease: An experience in endocrine practice. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(3): 321–6. doi: 10.1530/EJE-14-0704
85. Kotwal A, Stan M. Current and Future Treatments for Graves' Disease and Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res* 2018; 50(12): 871–86. doi: 10.1055/a-0739-8134
86. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26(3): 273–9. doi: 10.1016/j.beem.2011.10.005
87. Laurberg P, Berman DC, Pedersen IB, Andersen S, Carle A. Incidence and clinical presentation of moderate to severe Graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(7): 2325–32. doi: 10.1210/jc.2012-1275

88. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, et al. Prevalence and natural history of graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(4): 1443–9. doi: 10.1210/jc.2012-3873
89. Villadolid MC, Yokoyama N, Izumi M, Nishikawa T, Kimura H, Ashizawa K, et al. Untreated graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle (EOM) enlargement by magnetic resonance. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(9): 2830–3. doi: 10.1210/jcem.80.9.7673432
90. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269(4): 479-82. PMID: 8419666
91. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between Therapy for Hyperthyroidism and the Course of Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998 Jan 8;338(2):73–8.
92. Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, Wallin G, Ljunggren J-G, Blomgren H, et al. Occurrence of Ophthalmopathy after Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 1992 Jun 25;326(26):1733–8.
93. Wiersinga WM, Kahaly GJ, editors. Graves' Orbitopathy [Internet]. S. Karger AG; 2017.
94. Pellegriti G, Mannarino C, Russo M, Terranova R, Marturano I, Vigneri R, et al. Increased mortality in patients with differentiated thyroid cancer associated with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(3): 1014–21. doi: 10.1210/jc.2012-2843
95. Gabriele R, Letizia C, Borghese M, De Toma G, Celi M, Izzo L, et al. Thyroid Cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Res Paediatr* 2003; 60(2): 79–83. doi: 10.1159/000071875
96. Staniforth JUL, Erdirimanne S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int J Surg* 2016; 27: 118–25. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.11.027
97. Boutzios G, Vasileiadis I, Zapanti E, Charitoudis G, Karakostas E, Ieromonachou P, et al. Higher Incidence of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma in Graves' disease. *Thyroid* 2014; 24(2): 347–54. doi: 10.1089/thy.2013.0133

98. Ren M, Wu MC, Shang CZ, Wang XY, Zhang JL, Cheng H, et al. Predictive Factors of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *World J Surg* 2014; 38(1): 80–7. doi: 10.1007/s00268-013-2287-z
99. Ergin AB, Saralaya S, Olansky L. Incidental papillary thyroid carcinoma: Clinical characteristics and prognostic factors among patients with Graves' disease and euthyroid goiter, Cleveland Clinic experience. *Am J Otolaryngol* 2014; 35(6): 784–90. doi: 10.1016/j.amjoto.2014.04.013
100. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2012; 44(04): 255–62. doi: 10.1055/s-0031-1299741
101. Papanastasiou A, Sapalidis K, Goulis DG, Michalopoulos N, Mareti E, Mantalovas S, et al. Thyroid nodules as a risk factor for thyroid cancer in patients with Graves' disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies in surgically treated patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 91(4): 571–7. doi: 10.1111/cen.14069
102. Premoli P, Tanda ML, Piantanida E, Veronesi G, Gallo D, Masiello E, et al. Features and outcome of differentiated thyroid carcinoma associated with Graves' disease: results of a large, retrospective, multicenter study. *J Endocrinol Invest* 2020; 43(1): 109–16. doi: 10.1007/s40618-019-01088-5
103. Keskin C, Sahin M, Hasanov R, Aydogan BI, Demir O, Emral R, et al. Frequency of thyroid nodules and thyroid cancer in thyroidectomized patients with Graves' disease. *Arch Med Sci* 2020; 16(2): 302–7. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.81136>
104. Gray WK, Aspinall S, Tolley N, Day J, Lansdown M. The volume and outcome relationship for thyroidectomy in England. *Langenbeck's Arch Surg* 2021.
105. Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, Tufano RP. The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. *Surgery* 2013; 154(6): 1346–53. doi: 10.1016/j.surg.2013.04.068
106. Chiapponi C, Stocker U, Mussack T, Gallwas J, Hallfeldt K, Ladurner R. The Surgical Treatment of Graves' Disease in Children and Adolescents. *World J Surg* 2011; 35(11): 2428–31. doi: 10.1007/s00268-011-1238-9
107. Guo Z, Yu P, Liu Z, Si Y, Jin M. Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: a meta-analysis of

- randomized clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79(5): 739-46. doi: 10.1111/cen.12209
108. Baumgarten HD, Bauer AJ, Isaza A, Mostoufi-Moab S, Kazahaya K, Adzick NS. Surgical management of pediatric thyroid disease: Complication rates after thyroidectomy at the Children's Hospital of Philadelphia high-volume Pediatric Thyroid Center. *J Pediatr Surg* 2019; 54(10): 1969–75. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.02.009
 109. Christou N, Mathonnet M. Complications after total thyroidectomy. *J Visceral Surg* 2013; 150(4): 249–56. doi: 10.1016/j.jvisc Surg.2013.04.003
 110. Abboud B, Sleilaty G, Rizk H, Abadjian G, Ghorra C. Safety of thyroidectomy and cervical neck dissection without drains. *Can J Surg* 2012; 55(3): 199–203. doi: 10.1503/cjs.025710
 111. Efremidou EI, Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Manolas KJ. The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 cases. *Can J Surg* 2009; 52(1): 39–44. PMID: 19234650
 112. Wiersinga WM, Kahaly GJ (eds): *Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach - Questions and Answers*. Basel, Karger 2017; I-XVII. doi: 10.1159/000475943
 113. Wiersinga WM. Graves' disease: Can it be cured? *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019; 34(1): 29–38. doi: 10.3803/EnM.2019.34.1.29
 114. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, et al. Comparative Effectiveness of Therapies for Graves' Hyperthyroidism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(9): 3671–7. doi: 10.1210/jc.2013-1954