



**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**GRAVES TANILI HASTALARIN
DEMOGRAFİK, ANTROPOMETRİK, KLİNİK
ÖZELLİKLERİ İLE ÇÖLYAK HASTALIĞI VE
DİĞER OTOİMMÜN HASTALIKLARLA
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aynur İNAN YÜKSEL

Antalya – 2024



**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK
SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GRAVES TANILI HASTALARIN
DEMOGRAFİK, ANTROPOMETRİK, KLİNİK
ÖZELLİKLERİ İLE ÇÖLYAK HASTALIĞI VE
DİĞER OTOİMMÜN HASTALIKLARLA
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aynur İNAN YÜKSEL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hale ÜNVER TUHAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya – 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bana yol gösteren, desteğini ve emeğini esirgemeyen,
bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Hale ÜNVER
TUHAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman ve her konuda bana yardımcı olan
üzerimde emeği çok olan değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm
asistan arkadaşlarıma,

En zor ve güzel anlarımda yanımda olan canım arkadaşlarım Ecenur KURT
AZAKLI ve Gonca Şahan NALBANT'a,

Desteklerini ve sevgilerini hep hissettiğim ailem, canım annem, babam ve
kardeşim Emine İNAN'a

Son olarak; her daim yanımda olan yol arkadaşım, sevgili eşim Hakan YÜKSEL'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tiroid Bezi.....	3
2.1.1 Tiroid Bezinin Gelişimi.....	3
2.1.2 Tiroid Bezinin Histolojisi.....	4
2.1.3 Tiroid Bezinin Fizyolojisi	4
2.1.4 Tiroid Hormon Biyosentezi.....	5
2.2 İyot Metabolizması	6
2.3 Tiroid İşlevlerinin Düzenlenmesi.....	7
2.4 Tiroid Hormon Metabolizması	7
2.5 Tiroid İşlevlerinin Değerlendirilmesi	8
2.5.1 TSH	8
2.5.2 Total ve Serbest T4.....	9
2.5.3 Total ve Serbest T3.....	9
2.5.4 Tiroglobulin (TG)	10
2.5.5 Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG).....	11
2.5.6 Tiroid Otoantikorları	11
2.5.7 Tiroid Ultrasonografisi.....	12
2.5.8 Radyonüklid Çalışmalar	12
2.6 Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm	13
2.7 Graves Hastalığı.....	16
2.7.1 Patogenez.....	16
2.7.2 Klinik.....	17
2.7.3 Laboratuvar Bulguları.....	18
2.7.4 Görüntüleme Yöntemleri	19
2.7.5 Ayırıcı Tanı.....	20
2.7.6 Tedavi.....	21
2.8 Çocukluk Çağında Diğer Hipertiroidizm Sebepleri	27

2.8.1 Neonatal Graves Hastalığı	27
2.8.2 Toksik Adenom ve Toksik Multinodüler Guatr.....	28
2.8.3 McCune Albright Sendromu.....	28
2.8.4 Tiroiditler.....	29
2.8.5 TSHR Gen Mutasyonu (Familyal Nonotoimmün Hipertiroidi)	30
2.8.6 TSH Sekrete Eden Adenomlar	30
2.8.7 Ekzojen Tiroid Hormon Alımı	30
2.8.8 Tiroid Hormon Direnci.....	31
2.8.9 İyot Alımına Bağlı Hipertiroidizm	32
2.8.10 Human Koryonik Gonadotropin Sekrete Eden Tümörler.....	32
2.9 Çölyak Hastalığı	32
2.9.1 Tarihçe.....	33
2.9.2 Epidemiyoloji.....	33
2.9.3 Etiyoloji	35
2.9.4 Patofizyoloji.....	35
2.9.5 Klinik.....	37
2.9.6 Tanı.....	43
2.9.7 Tarama	48
2.9.8 Ayırıcı Tanı.....	50
2.9.9 Tedavi	51
2.9.10 Prognoz ve Komplikasyonlar	53
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	56
3.1 Hastalar	56
3.1.1 Antropometrik Ölçümler ve Fizik Muayene	56
3.1.2 Laboratuar Değerleri ve Tiroid Otoantikörleri	57
3.1.3 Tiroid Görüntüleme Yöntemleri.....	58
3.1.4 Tanılar ve Tanımlamalar	58
3.2 Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemleri.....	59
3.3 İstatistiksel Analiz.....	59
4. BULGULAR.....	61
4.1 Demografik ve Antropometrik Özellikler	61
4.2 Başvuru Şikayetleri.....	62
4.3 Fizik Muayene Bulguları	63

4.4 Laboratuvar Bulguları.....	64
4.5 Görüntüleme Bulguları.....	66
4.6 Tedavi, İzlem ve Son Durum.....	67
4.7 Grupların Karşılaştırılması	74
5. TARTIŞMA.....	77
6. SONUÇLAR.....	93
7. ÖZET	95
8. ABSTRACT.....	97
9. KAYNAKLAR	99



KISALTMALAR

¹³¹I: İyot-131

^{99m}Tc: Teknesyum

AGA: Antigliadin antikoru

ALT: Alanin aminotransferaz

Anti-dTG: Anti-dokutransglutaminaz

Anti TG: Anti tiroglobulin

Anti TPO: Anti tiroid peroksidaz

ARA: Antiretikulin antikoru

AST: Aspartat aminotransferaz

cAMP: Siklik AMP

CM: Karbimazol

CMV: Sitomegalovirüs

ÇH: Çölyak Hastalığı

D1: Deiyodinaz 1

D2: Deiyodinaz 2

D3: Deiyodinaz 3

DEXA: Dual enerji x-ray absorbsiyometri

DGP: Deamide gliadin peptit

DIT: Diiyodotirozin

DM: Diyabetes Mellitus

EKG: Elektrokardiyografi

EMA: Antiendomisyum antikoru

ESPGHAN: Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği

FDA: Gıda ve İlaç İdaresi

GH: Graves Hastalığı

G_sα: G stimülatör protein α

H₂O₂: Hidrojen peroksit

HCG: İnsan koryonik gonadotropin

HLA: Human lökosit antijen

I⁻: İyodid

I₂: İyodin

IgA: İmmunglobulin A
IgE: İmmunglobulin E
IgG: İmmunglobulin G
IL: İnterlökin
KMY: Kemik mineral yoğunluğu
MIT: Monoiyodotirozin
MTZ: Metimazol
Na-131I: Sodyum iyot-131
NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
PTU: Propiltiourasil
RAI: Radyoaktif iyot
RAIU: Radyoaktif iyot uptake
rT3: Reverse(inaktif) T3
SDS: Standart sapma skoru
SSS: Santral sinir sistemi
sT3: Serbest triiyodotironin
sT4: Serbest tiroksin
T3: Triiyodotironin
T4: Tiroksin
TBG: Tiroksin bağlayan globulin
TBİİ: Tirotropin bağlayıcı inhibitör immunglobulin
TBPA: Tiroksin bağlayan prealbumin
TG: Tioglobulin
THRA: Tiroid hormon reseptör alfa
THRB: Tiroid hormon reseptör beta
TPO: Tiroid peroksidaz
TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH: Tiroid stimule edici hormon
TSHR: Tiroid stimule edici hormon reseptörü
TSHRab: Tiroid stimule edici hormon reseptör antikoru
TSI: Tiroid stimülan immunglobulin
TT3: Total triiyodotironin

TT4: Total tiroksin

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çölyak hastalığının oluşmasına neden olan faktörler.....	36
Şekil 2. Çölyak hastalığında buz dağı modeli	38
Şekil 3. Çölyak hastalarında tanı algoritması	43

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. TSH yüksekliği ve düşüklüğü	9
Tablo 2. Tirotoksikoz semptomları ve bulguları.....	13
Tablo 3. Tirotoksikoz nedenleri	14
Tablo 4. Hipertiroidi nedenleri	15
Tablo 5. Graves hastalığında tedavi seçenekleri.....	22
Tablo 6. Çölyak hastalığının dünyada ve risk gruplarında görülme oranları.....	34
Tablo 7. Çölyak hastalığında intestinal semptomlar	41
Tablo 8. Çölyak hastalığında ekstraintestinal semptomlar.....	42
Tablo 9. Çölyak hastalığına benzer histopatolojik bulgulara yol açan durumlar	46
Tablo 10. Çölyak hastalığında histolojik sınıflandırma.....	47
Tablo 11. ESPGHAN'a göre taranması gereken hasta grupları	49
Tablo 12. Çölyak hastalığı ayırıcı tanısı	50
Tablo 13. Çölyak hastalığı komplikasyonları	54
Tablo 14. Guatr için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) evrelemesi	57
Tablo 15. Risk grupları için puanlama sistemi.....	59
Tablo 16. Graves hastalığı tanılı olguların genel özellikleri.....	62
Tablo 17. Graves hastalığı tanılı olguların antropometrik özellikleri.....	62
Tablo 18. Graves hastalığı tanılı olguların başvuru şikayetleri.....	63
Tablo 19. Graves hastalığı tanılı olguların fizik muayene bulguları	64
Tablo 20. Graves hastalığı tanılı olguların tanı anındaki laboratuvar bulguları	65
Tablo 21. Graves hastalığı tanılı olguların takiplerdeki tiroid hormon testleri düzeyleri ..	65
Tablo 22. TSHRAb negatifleşme süresi	66
Tablo 23. Graves hastalığı tanılı olguların görüntüleme bulguları	67
Tablo 24. GH olgularının tedavi şekilleri ve tedavi yan etkileri.....	68
Tablo 25. Tedavi doz ve süreleri	68
Tablo 26. Antitiroid tedavi süresine göre gruplama	69
Tablo 27. Tedavi yan etkilerinin tedavi ayı ve tedavi dozu ortalamaları	70
Tablo 28. Yan etki ile ilişki.....	70
Tablo 29. Yan etki-sayısal değerler ilişkisi.....	71
Tablo 30. Remisyon ve ötiroid olma süreleri ve dozları	71
Tablo 31. Relaps durumu	72
Tablo 32. Relaps olan hastaların özellikleri.....	72
Tablo 33. Relaps ile ilişki	72

Tablo 34. Relaps-sayısal değerler ilişkisi	73
Tablo 35. Remisyon-relaps-remisyona girmeyen gruplaması	73
Tablo 36. Hastaların çalışma anındaki son durumu.....	74
Tablo 37. Risk grupları	74
Tablo 38. Tedavi sürelerine göre karşılaştırma.....	75
Tablo 39. Tedavi süresine göre remisyona girme oranları	75
Tablo 40. Risk gruplarına göre karşılaştırmalar	75
Tablo 41. Ağır-ağır olmayan hipertiroidizm	76
Tablo 42. Ağır-ağır olmayan hipertiroidizm sayısal değerler	76



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tirotoksikoz, tiroid bezi hormonlarının fazla salınımının neden olduğu bir sendromdur. Hipertiroidizm, tiroid bezinde fazla tiroid hormonu üretimini (hipertiroidizm ile birlikte tirotoksikoz) ifade ederken, tiroid dışı kaynaklardan üretilen fazla tiroid hormonları veya yıkıcı tirotoksikoz, hipertiroidizm olmadan tirotoksikoz olarak tanımlanır [1]. Çocukluk ve adölesan dönemde hipertiroidizmin en sık (%95) nedeni olan Graves Hastalığı (GH) ayrıca büyüme-gelişme üzerine önemli etkilere sahip endokrin bir sorundur [2]. Çocukluk çağında prevalansı 1/10.000 olan GH, tiroid bezinin reseptörlerine karşı gelişen antikorlar aracılığıyla uyarılması sonucunda ortaya çıkar [3, 4]. Çocukluk ve adölesan dönemde hipertiroidiye yol açan sebepler; GH, tiroiditler, toksik adenom, tiroid hormon direnci, iyot alım fazlalığına bağlı hipertiroidi, tiroid stimule edici hormon (TSH) sekrete eden pituitar adenom ve nadiren ekzojen yüksek doz tiroid hormon alımı olarak sıralanabilir [5]. Çocukluk ve adölesan dönemdeki tiroid hastalıklarının %15'ini oluşturan GH'nin diğer otoimmün hastalıklarda da olduğu şekilde çevresel ve genetik etmenlerin birleşimi ile oluştuğu düşünülmektedir [6, 7].

GH kızlarda erkeklere oranla daha sık görülür ve adölesan dönemde pik yapar [8]. Beş yaş öncesinde nadiren görülür, en sık görüldüğü yaş aralığı 11–15 yaşdır [9]. Detaylı öykü ve fizik muayeneyle hipertiroidizmden şüphelenilir. Laboratuvar tetkiklerinde ise serum TSH düzeyinde baskılanma ve serbest triiyodotironin (sT3) ile serbest tiroksin (sT4) düzeylerinde olan yükseklik ile tanı doğrulanır [10]. Graves hastalığında bakılan TSH Reseptör Antikoru (TSHRAb) tanı anında genellikle pozitif bulunur ve bu hastalığın tanısını koymada yardımcıdır [5]. GH, otoimmün bir hastalık olup poligenik özellik taşır. Çevresel ve genetik etmenlerin hastalığın gelişmesinde önemli rolü vardır. Bu nedenle GH tespit edilen hastaların ailelerinde de otoimmün tiroid hastalığı öyküsü olabilir [11]. Çocukluk çağında meydana gelen hipertiroidizm; fiziksel aktivitede artışla beraber egzersiz toleransında azalma, titreme, çarpıntı, istemsiz kilo kaybı, beklenenden hızlı boy uzaması, kemik mineralizasyonunun azalması ve okul başarısında düşme gibi semptomlara yol açtığı için tedavi edilmesi önemlidir [12].

GH'nin tedavisiz düzelme şansı oldukça düşük olduğu için hipertiroidizm tedavisinin yanında hastaların uzun dönem izlemi gerekir [3]. Graves hastalığında kullanılan güncel tedavi yöntemleri; medikal, cerrahi ve radyoaktif iyot (RAI) tedavisidir [13]. Bu üç tedavinin etkinliği, görülen yan etkiler ve hastalığın relaps gelişme sıklığı açısından değişiklikler göstermektedir. Bu üç tedavi yaklaşımının bir diğerine net üstünlüğü bulunmamaktadır. Çocukluk çağındaki hipertiroidizmde başlangıç tedavisi olarak tartışmalı olmakla birlikte medikal tedavi önerilmektedir [14]. Graves hastalığında, uygun medikal tedavisi sonrası relaps meydana gelmesi, ilaç tedavisine uyum problemi ve medikal tedaviye bağlı toksisite ise cerrahi veya RAI tedavi endikasyonlarını oluşturmaktadır [15].

Bu çalışmada, 01.01.2015-01.01.2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bölümüne başvuran Graves tanısı alan hastaların demografik, antropometrik, klinik özellikleri retrospektif olarak incelenip Çölyak hastalığı ve diğer otoimmün hastalıklarla arasındaki ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid Bezi

2.1.1 Tiroid Bezinin Gelişimi

Tiroid, dil tabanına yakın olan birinci ve ikinci faringeal keselerin arasından kaynaklanır. Prenatal üçüncü haftada, yani 20-24. günlerde, primitif farinksin endodermal hücreleri çoğalıp tiroid divertikülü oluşturur. Prenatal beşinci haftadan itibaren tiroid divertikülü orta hat boyunca kaudale doğru hareket ederek anteriorda hyoid kemik ve laringeal kıkırdağa doğru ilerler. Göç sırasında tiroid bezi, tiroglossal kanal aracılığıyla dile bağlı kalır. Erken inişte tiroidin içinde hücre bulunmaz ancak göç sırasında katılarak tiroidin foliküler elemanları oluşur. Tiroid bezinin iki loba bölünmesi prenatal beşinci haftada meydana gelir. Ayrıca beşinci haftada, dördüncü/beşinci faringeal keselerden ultimobronşiyal cisimler ortaya çıkar. Ultimobronşiyal cisimler kalsiyum homeostazisinde rolü olan parafoliküler C hücrelerine farklılaşır. Parafoliküler C hücrelerinin nöral krestten kaynaklandığı düşünülürken son çalışmalar endodermden kaynaklandığını saptamıştır [16]. Ultimobronşiyal cisimler tiroidin dorsolateral üst kısmı ile birleşip Zuckerkandl tüberkülünü oluşturur [17]. Parafoliküler C hücreleri sonrasında tiroid içine yayılır, fakat genellikle tiroidin superolateral yönleriyle sınırlı kalır, tiroidin alt üçte biri C hücrelerinden yoksun kalır. Tamamen gelişmiş olan C hücreleri, osteoklast fonksiyonunu inhibe edip serum kalsiyumunu azaltan kalsitonin hormonunu salgılar. Prenatal yedinci haftada tiroid bezi son lokalizasyonu olan boyuna ulaşır. Normalde tiroglossal kanal, prenatal onuncu haftada dejenerer olur, yalnızca foramen çekum eski varlığını gösterir. Kanalin tam olarak tıkanması ise tiroglossal kanal kistlerine, lingual tiroide veya piramidal lob gibi yapısal anomalilere yol açabilir. Hücresel olarak farklılaşma ve olgunlaşma, tiroid bezi fonksiyonel olarak prenatal 12. haftada olgunlaşana kadar devam eder [18].

Prenatal sekizinci haftada hücreler tübüler yapılarını kazanıp 10. haftada foliküller oluşur ve foliküllerde kolloid birikimi meydana gelir, intrauterin 11-12. haftada ise iyot bağlama özelliği ve tiroid hormon sentezi başlar [19].

Tiroid bezi anatomik olarak larinksin altında, trakeanın önünde bulunan iki lobdan oluşan yetişkinlerde 10-20 gram ağırlığında ve 7-10 mililitre hacminde, en büyük endokrin bezlerden birisidir [20-22]. Tiroid bezi 12 haftalık bir fetusta 80 miligram, yenidoğan bebeklerde ise iki gram olup, kahverengi-kırmızı renkli, vasküler ağdan zengindir [19].

2.1.2 Tiroid Bezinin Histolojisi

Tiroid parankimi yapısal olarak üç farklı tip epitel hücreden oluşur:

1. Folikül hücreleri: Tiroid hormonlarının sentezinden sorumlu olan esas hücrelerdir.
2. Parafoliküler C hücreleri: Kalsitoninin sentez ve salınımında görev alırlar.
3. Ultimobronşiyal cisim artıklarından oluşan ve görevi tiroid bezini normal konumuna getirmek olan ve artık görevi olmayan epitel hücreleridir [22, 23].

Tiroid bezinin esas fonksiyonel birimi iki tip hücreden oluşan foliküllerdir. Tiroid hormonları bu foliküllerde sentezlenip salınır. Folikül hücreleri ise içerisinde kolloid bulunan bir lümeni sarar, parafoliküler C hücreleri de bu folikül hücreleri arasında bulunmaktadır. Folikül hücreleri kendisini etrafındaki vasküler yapılardan ve nöronal hücrelerden ayıran bir bazal membranla çevrilidir [24-26].

2.1.3 Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Tiroid bezinin başlıca fonksiyonu; triiyodotironin (T3) ile tiroksin (T4) hormonlarının sentezi ve sekresyonudur. Tiroid hormonlarının sekrete edilmesi ön hipofizden salgılanan bir glikoprotein hormon olan TSH ile kontrol edilir [26].

Tiroid hormonlarının görevleri:

- Bazal metabolizmayı hızlandırır.
- Metabolik duruma bağlı lipolizi veya lipit sentezini indükler.
- Karbonhidrat metabolizmasını hızlandırır.
- Proteinlerin sentezini artırır, fazla miktarda olması halinde proteinlerin katabolizmasını da indükleyebilir.
- Katekolaminler üzerinde etkisi bulunur.
- Büyüme hormonuyla olan sinerjistik etkisi ile kemik büyümesini uyarır.

-Tiroid hormonunun santral sinir sistemine (SSS) etkisi de önemlidir. Prenatal dönemde beyin gelişimi için gereklidir. Hipertiroidizm sinirliliğe, hipotiroidizm ise hafızanın kötüleşmesine, konuşmanın yavaşlamasına ve uyku haline neden olabilir.

-Tiroid hormonu doğurganlığı, ovulasyonu ve menstruasyonu etkiler [27].

2.1.4 Tiroid Hormon Biyosentezi

Tiroid hormonlarının sentezindeki tüm aşamalar folikül hücrelerinde meydana gelir. Hormon sentezi basamakları:

-Tiroglobulin sentezi: Tiroid bezi foliküllerindeki tiroositler tarafından tiroglobulin (TG) adlı protein üretilir. TG iyot içermez, foliküllerin lümeninde depolanan öncü proteindir. Kaba endoplazmik retikulumda üretilir. Golgi cisimciği onu keseciklere doldurur sonrasında ekzositoz yoluyla da foliküler lümene girer.

-İyodür alımı: Protein kinaz A'nın fosforilasyonu ile iyodürün dolaşımdan tiroid bezine getirilmesi için $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaz}$ tarafından yönlendirilen bazolateral $\text{Na}^+ - \text{I}^-$ ortak taşıyıcılarının aktivitesi artar. İyodür bazolateralden hücrenin tepe noktasına difüze olup pendrin taşıyıcı yoluyla da kolloid içerisine taşınır.

-Tiroglobulinin iyodinasyonu: Protein kinaz A ek olarak tiroid peroksidaz (TPO) enzimini fosforile ve aktive eder. TPO'nun da üç işlevi vardır, bunlar;

- Oksidasyon: TPO, iyodidi (I^-) iyodine (I_2) oksitlemek amacıyla hidrojen peroksit (H_2O_2) kullanır. NADPH-oksidaz enzimi bu H_2O_2 'yi üretir.
- Organizasyon: TPO, TG'nin tirozin kalıntılarını I_2 'ye bağlar, monoiyodotirozinle (MIT) diiyodotirozin (DIT) üretimini sağlar. MIT'te iyotlu bir tirozin kalıntısı bulunurken DIT'te iki molekül iyotlu tirozin kalıntısı bulunur.
- Eşleşme reaksiyonu: TPO iyotlu tirozin kalıntılarını birleştirerek T3 ve T4 oluşturur. MIT ve DIT birleşip T3'ü oluşturur, iki DIT ise T4'ü oluşturur.

-Depolama: T4 ve T3 foliküler lümene depolanmak amacıyla TG'ye bağlanır.

-Salınım: Tiroid hormonları, tiroositler tarafından vasküler ağa şu adımlarla salınır:

- Tiroositler endositoz ile iyotlu TG'yi alır.
- Sonrasında lizozom, iyotlu TG içerikli endozomla birleşir.

- Endolizozomdaki proteolitik enzimler ile TG önce T3 ve T4'e, sonra MIT ve DIT'e ayrılır.
- MCT8 taşıyıcı yoluyla T3 (%20) ve T4 (%80) pencereci kılcal damarlara salınır.
- İyot molekülleri deiyodinaz enzimleriyle DIT ve MIT'ten uzaklaştırılır. İyot hücre içindeki iyodür havuzuna yeniden kazandırılır [27].

2.2 İyot Metabolizması

İyotun plazmadaki konsantrasyonu 1 µg/dL'den daha azdır, plazmadan da tiroid yoluyla ve renal yolla temizlenir. Renal iyot klirensine bakıldığında 30–50 mL plazma/dakikadır ve iyotun renal klirensinin en önemli belirleyicisi glomerüler filtrasyon hızıdır. Tiroid bezinin iyot klirensi ise diyetle alınan iyot miktarı ile doğru orantılıdır [28, 29].

Normal tiroid bezi plazmayla karşılaştırıldığında 20-50 kat fazla iyot içerir. Bu iyotun küçük bir kısmını diyetle alınan iyot meydana getirir, büyük kısmı ise iyodotirozinlerin deiyodinasyonuyla oluşur [30]. Tiroid bezine alınan iyot okside edilir. Bunun için TPO ile H₂O₂ ve iyotun bağlanabileceği TG gereklidir. TG sentezlenince hücre apikal membranında TPO yanına yerleşir. Sonrasında okside olan iyot, TG üzerindeki tirozine TPO enziminin etkisiyle bağlanarak MIT oluşturur. MIT'in bir iyotla birleşmesiyle DIT oluşur (organifikasyon). İki DIT birleşip T4 ve bir MIT'le bir DIT birleşip T3 oluşur [29-31].

Tiroid hormonlarının dolaşıma geçip hedef dokulara ulaşması için TG'den ayrılması gerekir. Bunun için de TG'ler proteolizise uğrar ve sonucunda T3, T4, DIT ve MIT serbest hale geçer. T4 ve T3 hücre içinden dolaşıma katılır. TG'den ayrılıp hücre içine geçen MIT ve DIT'in ise büyük bölümü dolaşıma geçemez, deiyodinaz enzimiyle deiyodinasyona uğrar. Deiyodinasyon sonucunda elde edilen iyot, tiroid bezi içindeki iyot havuzuna geri gelip tekrar hormon sentezlenmesinde kullanılır [28, 32]

2.3 Tiroid İşlevlerinin Düzenlenmesi

Tiroid işlevlerinin en önemli düzenleyicisi TSH olup; TSH'nın salınımı, hipotalamusta üretilen ve portal vasküler sistem aracılığıyla hipofiz bezine gelen tiotropin salgılatıcı hormonun (TRH) etkisindedir. TSH, hipotalamusla hipofiz düzeyinde etki eden tiroid hormonları ile negatif geri etkileşimdedir. Somatostatin, dopamin ve yüksek doz kortikosteroid TSH sekresyonunu baskılar. Çevre veya vücut ısısı düştüğünde ise TRH salınımı artar. TSH, tiroid bezinde bulunan reseptörüne bağlanarak bezin işlevini ve büyümesini sağlar [24].

Tiroid fonksiyonlarının fizyolojik düzeyde olabilmesi için diyetle yeterli miktarda iyot alınması önemlidir. Yetişkinlerde günlük alınması gereken iyot 150 mg iken hamilelerde 200 mg, bebek ve çocuklarda 90 mg, prematüre yenidoğanlarda ise 45 mg'dır [24].

İyot eksikliği olması durumunda tiroid bezinde iyot tutulumu artar ve artmış TSH salınımı tiroisitlerin proliferasyonunu arttırıp hormon üretiminin artmasına sebep olur. TG salınımı artarken, iyot eksikliği olunca DİT'e kıyasla MİT yapımı ve dolaylı olarak T4'e kıyasla T3 üretimi artar. İyot eksikliğinde ek olarak periferde T4'ün T3'e dönüşümü artar [24].

İyot fazla miktarda alındığında ise iyotun organifikasyonu inhibe olur, bu nedenle hormon yapımı inhibe edilir, bu da Wolff-Chaikoff etkisi olarak adlandırılır. Sağlıklı bireylerde iyot fazlalığına bağlı inhibisyon geçici bir süreçtir, hormon üretimi bir süre sonra normale döner [24].

2.4 Tiroid Hormon Metabolizması

T3 ile T4 iç ve dış halkalardan oluşan tironin molekülleri olup T4'ün dış halkası deiyodinize olunca T3, iç halkası deiyodinize olunca inaktif olan reverse T3 (rT3) oluşur. T4'ten T3'e dönüşüm deiyodinaz 1 (D1) ile deiyodinaz 2 (D2) enzimleriyle gerçekleşir. D1 karaciğer, böbrek ve tiroid dokusunda bulunup, periferde T4'ten T3'e dönüşümden sorumlu enzimdir. D1 enzimi az miktarda rT3 oluşturabilir. D2 enzimi hipofiz, SSS ve iskelet kasında bulunur ve T4'ten T3 üreten enzimdir. Deiyodinaz 3 (D3) enzimi ise beyin, plasenta, uterus ve bazı fetal dokularda bulunan ve T4 ile T3'ün iç halka monodeiyodinasyonu ile rT3

üretmesinden sorumlu olan enzimdir. Bu üç enzim selenoprotein yapısında olmasından ötürü tiroid hormon sentez ve metabolizmasında iyot ve selenyum en önemli eser elementlerdir [24, 26]. Tiroid bezinin ürettiği başlıca hormon olan T4, T3'e deiyodinasyonla aktive edilmesi gereken bir prohormondur [33].

2.5 Tiroid İşlevlerinin Değerlendirilmesi

Hipotalamustan sekrete edilen TRH, hipofizden TSH salınmasını uyarır, TSH da bunun üzerine tiroid hormonlarının vasküler sisteme geçmesini düzenler. TSH sekresyonunun denetimi, kandaki T4 ve T4'ten dönüşen T3 seviyesi ile ilişkilidir. Bu nedenle tiroid bezi fonksiyonlarını değerlendirirken ilk basamak olarak TSH ölçümü kullanılır.

2.5.1 TSH

Fetal yaşamın ortalarında TSH, fetusun hipofiz ve serumunda ölçülecek seviyeye gelir. Kord kanında annenin kanına oranla daha yüksek seviyelerde TSH bulunur. Doğumdan sonraki ilk birkaç saatte TSH düzeyleri normal TSH düzeyinin çok üzerine çıkar ve daha sonrasında kademeli olarak azalır. Erişkinlerde ve adölesanlarda TSH düzey ölçümlerinde önemli değişiklikler olmaz [34].

Hipotalamus–hipofiz yolağı sağlam olduğunda, hastalık durumu veya ilaç kullanımı olmadığı dönemlerde kandaki TSH düzeyi, tiroidin hormon sentezinin veya alıyorsa tiroid hormon tedavisinin yeterliliği hakkında doğru bilgi verir [35].

Tablo 1. TSH yüksekliği ve düşüklüğü

TSH Yüksekliği Saptanan Durumlar	TSH Düşüklüğü Saptanan Durumlar
Primer hipotiroidi Hipofiz tümörlerine bağlı gelişen tirotoksikoz Hashimoto tiroiditi Ektopik TSH sekrete eden tümörler Yetersiz tiroid hormon tedavisi kullanan hipotiroidi hastaları Tiroid hormon direnci TSH otoantikörleri (nadir bir durum)	Primer hipertiroidi Sekonder hipotiroidi Tersiyer hipotiroidi Hasta ötiroid sendromu Tedavi sonrası Graves hastalığı

TSH: Tiroid stimule edici hormon

2.5.2 Total ve Serbest T4

Fetal yaşamın ortalarında çok düşük saptanan total tiroksin (TT4), son trimesterde yetişkin düzeylerine ulaşır. Doğumdan sonra birkaç saat içerisinde hızlı bir yükselme görülür. Sonrasında bir miktar düşme görülse de altı yaşına kadar erişkin sınırların üstündedir [35].

TT4 düzeyindeki değişimler; taşıyıcı proteinlerle, özellikle de tiroksin bağlayan globulinle (TBG) ilgilidir. Tiroid hormonlarının küçük bir kısmı dolaşımda serbest haldedir. Metabolik aktif olan hormonlar plazmada serbest halde bulunan tiroid hormonlarıdır. Bundan dolayı tiroid fonksiyonları yorumlanırken serbest tiroid hormonları değerlendirilir. Serbest tiroid hormon düzeyleri hipertiroidizmde artar, hipotiroidizmde azalır.

2.5.3 Total ve Serbest T3

Total triiyodotironin (TT3) düzeyi T4'ün tersine doğumda düşük olup doğumdan sonra 24 saat içinde yetişkin düzeyinin iki katına çıkıp sonra kademeli olarak düşer. Bir yaşına kadar yetişkin düzeylerinin üst sınırına yakın seyreder [35].

Serum TT4 düzeyi üzerine etki gösteren taşıyıcı protein seviyeleri TT3 düzeyini de etkiler. TT3 seviyesi hipotiroidizmde azalırken, hipertiroidizmde artar. Tiroid fonksiyon testlerine bakıldığında T3/T4 oranı hipotiroidizmde, hipertiroidizmde ve iyot eksikliğinde artar. Hipertiroidizmde T3, T4'e kıyasla daha fazla artarken, hipotiroidizmde T3 düzeyi, T4'e oranla daha az azalır. Hipotiroidizmin çok ileri seviyede olmadığı durumlarda T3 normal aralıkta olabilir. Bu nedenle T3 düzeyi hipertiroidizmde anlamlıyken, T4 düzeyi hipotiroidizmde daha anlamlıdır. Özellikle iyot eksikliği durumunda, T3'ün daha az iyot barındırması ve aktif olan hormon olması nedeniyle yapımında T4'e göre daha çok artış vardır [36].

Tiroid fonksiyon testleri yorumlanırken sT4 ve sT3 tek başına yeterli değildir, TSH ile birlikte yorumlanmalıdır.

- TSH yüksekken, sT4 ve sT3 normal ise: Subklinik hipotiroidizm
- TSH yüksekken, sT4 ve sT3 düşük/normal ise: Hipotiroidizm
- TSH düşükken, sT4 ve sT3 normal ise: Subklinik hipertiroidizm
- TSH düşükken, sT4 ve sT3 normal/yüksek ise: Hipertiroidizm
- TSH düşük/normalken, sT4 ve sT3 düşük/normal ise: Hasta ötiroid sendromu, tiroid dışındaki hastalıklar, nadiren de hipofizer (sekonder) hipotiroidizm
- TSH yüksek/normalken, sT4 yüksek, T3 yüksek/normal ise: Tiroid hormon reseptör beta (THRB) direnci
- TSH normalken, sT4 düşük/normal, T3 yüksek/normal ise: Tiroid hormon reseptör alfa (THRA) direnci

2.5.4 Tiroglobulin (TG)

Yenidoğan bebeklerde TG seviyesi, yetişkinlerin 2–4 katı civarındadır. Çocukluk ve adolesan çağda kademeli olarak azalıp yetişkin seviyelerine ulaşır. Tiroid bezinin aşırı çalıştığı durumlarda, inflamasyonda, travmada, diferansiye tiroid kanserlerinde (papiller tiroid karsinomu, foliküler tiroid karsinomu ve hurthle hücreli karsinom) ve endemik guatrda serum TG seviyelerinde artış görülür. Tiroid bezinin aktivitesinin veya tiroid dokusunun azaldığı durumlarda,

supresyon dozunda tiroid hormonu alımlarında ve TG sentezinin bozukluklarında ise düşük saptanır. TG ölçümünün klinik kullanımı ekzojen tiroid hormonlarının alımına bağlı gelişen hipertiroidizmin ayırıcı tanısında, tiroid hormonu dışardan alındığında TG düzeyinin düşük olduğunu saptamak içindir [37].

Radyoaktif veya cerrahi yöntem ile total tiroidektomi yapılan tiroid kanseri olan hastalarda, rezidü doku veya rekürrens taramasında kullanılan duyarlı bir yöntemdir [36].

Ayrıca, yenidoğan dönemindeki hipotiroidizmde tiroid agenezisini diğer hipotiroidi nedenlerinden ayırmak için kullanılan bir parametredir [38]. İyot eksikliği ve dishormonogenezde de TG düzey artışı tanısız önemdedir [39].

2.5.5 Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG)

Tiroid bezi hormonları salgılanma sonrası dolaşımda albumin, TBG, tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA) olmak üzere çeşitli proteinlere bağlanırlar. Fizyolojik olarak afinitesi en yüksek protein TBG'dir. Dolayısıyla dolaşımdaki T4'ün büyük bölümü (%67) TBG'ye bağlıdır. Daha az oranlarda TBPA'ya (%20) ve en az albumine (%13) bağlanır. T3'e bakıldığında ise %99,8'i proteinlere (%53'ü albumine, %46'sı TBG'ye, %1'i TBPA'ya) bağlıdır.

Hastanın serbest hormon seviyeleri normal saptanıp total hormon düzeyleri yüksek bulunursa ve bu klinik ile uyuşmazsa TBG düzeyine bakılmalıdır [36].

2.5.6 Tiroid Otoantikörleri

Anti tiroglobulin (antiTG) ile antitiroid peroksidaz (antiTPO) otoimmün tiroiditlerin tanısında ve izleminde kullanılır. Hashimoto tiroiditinde otoantikörlere bakıldığında antiTPO pozitifliği %90 oranındadır; antiTG pozitifliği ise özellikle çocukluk döneminde daha az görülür [40].

GH, otoantikör düzeylerinin yüksek saptandığı bir diğer otoimmün tiroidittir. TSHRAb'ler stimulan ve blokan olarak iki çeşittir. Laboratuvarlarda en sık tiroid hücreindeki TSH reseptörlerine bağlanma düzeyi ölçülmekte olup, bununla stimulan ve blokan antikörlar ayırt edilemez.

Stimulan ve blokan antikorların ayrı ayrı ölçümü biyoassay yöntemiyle dokudaki siklik AMP (cAMP) üretimi saptanarak yapılır.

TSHRAb hipertiroidizmin ayırıcı tanısında özellikle GH tanısı için kullanılır. Ayrıca Graves hastası annelerden doğacak olan bebeklerde tirotoksikoz riskini saptamak amacıyla da antikor düzeyleri bakılabilir. Antitiroid tedavi alan Graves hastası çocuklarda tedavi süresi ve rekürrens riski belirlenmesi amacıyla da kullanılabilir [41].

2.5.7 Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid ultrasonografisiyle tiroid bezi lokalizasyon, boyut ve şekil açısından değerlendirilir. Ektopik tiroid dokusunu değerlendirmede yeterli değildir. Tiroglossal duktal kistten şüphelenilen çocuklarda da tiroid bezinin yerini göstermek için kullanılabilir. Otoimmün tiroid hastalığı düşünülen çocuklarda heterojenitenin gösterilmesinde yararlıdır [42].

Tiroid bölgesindeki boynun anatomisini göstermek, takip ve tedavi altındaki hastalarda nodüllerin, lenf nodlarının veya guatrın karşılaştırmalı olarak boyutunu değerlendirmek, terapötik radyasyona maruz kalan hastalarda ele gelmeyen tiroid lezyonlarını tespit etmek, maligniteyi tanımak, nodüllerin ince iğne aspirasyon biyopsisini kolaylaştırmak, postoperatif tiroid kitlesinin nüks durumunu değerlendirmek, tiroid kanseri hastalarının rezidü durumunu, tiroid bezinde malignitenin tekrarlamasını veya lenfadenopatiyi erken tanımak için de tiroid ultrasonografisi kullanılır [43].

2.5.8 Radyonüklid Çalışmalar

Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sensitivitesi yüksek testlerin artışıyla spesifik durumlar hariç radyoaktif iyot görüntülemelerinin oranı azalmıştır. Teknesyum (99mTc) ile iyot karşılaştırıldığında teknesyumun tiroid bezinde tutulması ancak organifikasyona uğramaması ve yarı ömrünün sadece altı saat olması sebebiyle çocuklarda güvenli bir radyoizotoptur.

Radyonüklid çalışmaların kullanım noktaları; tiroid disgenezisini belirlemek, ektopik olan tiroid dokusunu saptamak veya otonom tiroid nodüllerini değerlendirmektir.

Graves hastalarında ve diferansiye tiroid kanseri tanılı çocuklarda RAI tedavisi kullanılabilir. RAI tedavisinde kullanılan radyoizotop olan İyot-131 (131I)'in yarı ömrü sekiz gündür, sitotoksik etkileri daha fazladır [42].

2.6 Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm

Tirotoksikoz herhangi bir sebeple dolaşımda tiroid hormon miktarında artış olması, hipertiroidizm ise tiroid bezinden tiroid hormonlarının yapım ve salınımının artması durumudur. Tiroid hormon yüksekliğinin tedavisi nedene göre yapılacağından bu farklılığı bilmek gereklidir [44].

Tablo 2. Tirotoksikoz semptomları ve bulguları [44, 45]

	Semptom	Bulgu
Yapısal	İştah artışı, kilo kaybı, terleme, polidipsi, sıcağa tahammülsüzlük	Kilo kaybı
Nöromuskuler	Ellerde titreme, halsizlik, yorgunluk, dikkat eksikliği, uyku bozukluğu, sinirlilik	Tremor, hiperaktivite, kas güçsüzlüğü
Kardiyovasküler	Çarpıntı	Taşikardi, sistolik hipertansiyon
Pulmoner	Solunumda güçlük	Takipne
Gastrointestinal	Bulantı, kusma, ishal	Abdominal distansiyon
Cilt	Terlemede artış	Sıcak ve nemli bir cilt
Üreme sistemi	Adette düzensizlik	Menstrüel düzensizlikler
Oküler (Graves hastalığında)	Gözlerde yanma/batma hissi, çift görme, göz kapaklarında şişlik, göz çevresinde ağrı hissi, gözlerde belirginleşme	Propitozis, göz kapaklarında çekilme, oftalmopleji, periorbital ödem, konjonktival kemozis

Tablo 3. Tirotoksikoz nedenleri [44, 45]

Tirotoksikoz (Hipertiroidizmle birlikte)	
Tiroid stimulan etkiler	
TSH reseptör antikoru	Graves hastalığı
Uygunsuz TSH salınımı	TSH üreten pitüiter adenom, tiroid hormonuna pitüiter direnç
Aşırı HCG salınımı	Trofoblastik tümörler (molar gebelik, koryokarsinom gibi), hiperemezis gravidarum
Otonom tiroid fonksiyonu	
TSH reseptörü veya $G_s\alpha$ proteini mutasyonu	Ailevi nonotoimmün hipertiroidizm, soliter hiperfonksiyone adenom, multinodüler guatr
Tirotoksikoz (Hipertiroidizm eşlik etmeden)	
İnflamasyon ve depolanan hormon salınımı	
Tiroid bezinin otoimmün hasarı	Hashimoto hastalığı, postpartum tiroidit, sessiz tiroidit
Viral enfeksiyon	Subakut tiroidit (de Quervain tiroiditi)
Toksik	İlaçla indüklenen tiroidit (lityum, amiodaron, interferon- α vb.)
Bakteriyel veya fungal enfeksiyon	Akut süpüratif tiroidit
Radyasyon	Radyasyon tiroiditi
Ekstratiroidal	
Tiroid hormonlarının aşırı alınması	Aşırı ekzojen tiroid hormon alımı (iyatrojenik veya yapay)
Ektopik hipertiroidi	Struma ovarii, fonksiyonel tiroid kanserlerinin metastazları
Kontamine besin alınması	Hamburger tirotoksikozu
Aşırı doz iyot alımı	
Jod-Basedow etkisi	

TSH: Tiroid stimüle edici hormon; HCG: İnsan koryonik gonadotropin, $G_s\alpha$: G stimülatör protein α

Tablo 4. Hipertiroidi nedenleri [10, 46, 47]

Nedenler	Patofizyolojik özellikler
Dolaşımdaki tiroid uyaranları	
Graves hastalığı	Tiroid stimülan immünglobulinler
Neonatal graves hastalığı	Tiroid stimülan immünglobulinler
Tirotropin salgılayan tümör	Pituiter adenom
Koryokarsinom	Human koryonik gonadotropin salgılanması
Tiroid otonomisi	
Soliter adenom ve toksik multinodüler guatr	TSHR veya G proteinlerinde stimülatör mutasyonlar (McCune Albright sendromu gibi)
Konjenital hipertiroidi	TSHR’de stimülatör mutasyonlar
Papiller ve foliküler tiroid karsinomu	Hiperfonksiyon
İyot alımına bağlı hipertiroidi (Jod – Basedow)	Bilinmemekle birlikte, aşırı iyotun dolaşımda olması tiroid hormon üretimine yol açar
Tiroid foliküllerinin harabiyeti	
Subakut tiroidit	Viral enfeksiyon
Ağrısız (sessiz) tiroidit	Otoimmün
Amiodaronun neden olduğu tiroidit	Direkt olarak toksik
Akut tiroidit	Bakteriyel ve fungal enfeksiyon
Ekzojen tiroid hormonu	
İyatrojenik, yapay	Aşırı tiroid hormon alınması
Hamburgere bağlı hipertiroidi	Kontamine besin alınması
Ektopik tiroid dokusu	
Struma ovarii	Tiroid dokusu içeren over teratomu
Foliküler tiroid karsinom metastazı	Otonom tiroid hormonu salgılayan tümör kitlesi
Tiroid hormonuna karşı pituiter direnç	Tiroid hormon reseptör mutasyonu

TSHR: Tiroid sitümüle edici hormon reseptörü

2.7 Graves Hastalığı

Çocuklarda ve adölesanlarda hipertiroidinin en sık nedenidir [48]. Çocukluk dönemi tiroid hastalıklarının %10–15'ini oluşturur, insidansı ise yaklaşık 1/10.000'dir. Beş yaşın altında nadiren görülür ve en sık görüldüğü yaş aralığı 11–15 yaştır. Kızlarda erkeklere oranlara 6–8 kat fazla görülür [9].

2.7.1 Patogenez

Graves hastalığı otoimmün hastalık olup poligenik özellik taşır, ayrıca çevresel ve genetik etmenler de hastalığın gelişmesinde etkilidir. GH tanılı çocukların çoğunun ailesinde tanı konulmuş otoimmün tiroid hastalığı mevcuttur [24, 44]. Ailelerdeki analiz sonuçlarına bakılacak olursa 2q36, 6p21, 2q33, 11p15, 18p11, Xp11 ve 5q23 bölgelerine yoğunlaşmıştır, fakat ailevi vakaları açıklayacak özellikte tek bir lokus saptanamamıştır. Diğer predispozan nedenler ise; enfeksiyonlar, sigara kullanımı, stres, östrojen, iyot ve iyot içerikli ilaçlardır [11].

Tiroid bezinde yaygın lenfosit infiltrasyonu saptanır. Tiroid bezini infiltre eden aktive T hücreleri ile sitokinlerin salınması, B hücrelerinin disregülasyonuna ve antikor oluşmasına neden olur [49].

Tiroid bezinin başlıca antijenlerine (TG, TPO ve TSH reseptörleri (TSHR)) karşı antikorlar gelişir. GH'de başlıca rol oynayan antijen TSHR'dir. GH'de stimülan antikorlar bulunarak hipertiroidiye neden olur. Blokan antikorlar genel olarak kronik otoimmün tiroid hastalığında görülür. Bazen GH'de de stimülan antikorlarla beraber bulunabilir. Stimülan ve blokan antikorlar arasındaki denge ile hipertiroidinin seyri ve şiddeti belirlenir [8, 50].

Graves hastalığının iyi bilinen histopatolojik bulguları arasında; tiroid bezinde ve periorbital dokularda lenfositoz, plazma hücrelerince infiltrasyon, periferik lenfositoz ayrıca timusta genişleme, splenomegali, lenfadenopati bulunmaktadır. Net olarak anlaşılamamakla birlikte T supresör hücrelerdeki bir yetersizlik sonucu yardımcı T hücrelerinin TSH'ye duyarlılık geliştirdiği ve B hücreleri ile etkileşerek TSHRab üretimine sebep olduğu düşünülmektedir [10, 49]. TSHRab, TSH reseptörüne bağlanarak cAMP üretimine sebep olur ve

sonucunda tiroid hiperplazisi ile kontrolsüz tiroid hormon sentezi meydana gelir [49].

Graves hastalığında antikorların gelişimi üzerine çeşitli mekanizmalar düşünülmektedir. Bunlardan birincisi moleküler benzerlik olup yersinia enteropatojen bakteriler ve retrovirüsler suçlanmaktadır [51]. İkinci mekanizmada bazı virüslerin, tiroid folikül hücresinin yüzeyinde majör doku uygunluk kompleks sınıf II antijen ifadesine sebep olup bu hücreleri antijen sunucu hücreler haline getirmesi, bu yolla da immün yanıtı ve antikor oluşumuna sebep olduğu düşünülmektedir. Üçüncü mekanizma ise tiroid hücrelerinin bazı virüsler tarafından saldırıya uğrayıp antijenik yanıtın uyarıldığı ve sonucunda tiroid antijenlerine karşı antikor geliştirdiği düşünülmektedir [51].

Graves hastalığındaki oftalmopatinin gelişiminde tiroid ve retroorbital dokularda bulunan benzer antijenlerin rol aldığı düşünülmektedir. Retroorbital adipositlerde saptanan TSHR'nin antikorlar için hedef olabileceği düşünülmektedir. TSHRAb'ler ekstraoküler kaslar ve orbital fibroblastlara bağlanıp glikozaminoglikan ve sitokin yapımına sebep olurlar. Çocuklarda graves hastalığına %50-75 oranında göz bulguları eşlik etse de oftalmopati yetişkinlerde olandan çok daha hafif seyreder [44].

Graves hastalığı, human lökosit antijen (HLA) gruplarından HLA-DR3 ve HLA-B8'le ilişkilendirilmiştir. HLA-DR3 bulunan bireylerde GH görülme oranı yedi kat daha fazladır. Graves hastalığı ayrıca diğer HLA-DR3 ilişkili hastalıklardan olan miyastenia gravis, çölyak hastalığı, Addison hastalığı ve tip 1 diyabetle ilişkilendirilmiştir. Graves hastalığı olan çocuklarda romatoid artrit, vitiligo, sistemik lupus eritematozus, pernisiyöz anemi ve idiyopatik trombositopenik purpura gibi diğer hastalıklar da saptanmıştır. Aile bireylerine bakıldığında GH ile en sık ilişkilendirilen hastalık otoimmün tiroid hastalığıdır [24, 44].

2.7.2 Klinik

Graves hastalığında görülen hipertiroidinin başlangıcı genellikle sinsidir. Çocukluk çağında görülen GH'de klinik çok çeşitlidir, remisyon için daha uzun tedavi süresi gereklidir.

En erken bulgular okul başarısında azalma, davranış değişiklikleri, hiperaktivite, duygusal değişiklikler şeklinde nonspesifik olabildiğinden tanı gözden kaçabilir. Çocuklardaki tipik GH bulguları genel olarak yetişkinlerle benzer olup terleme, sinirlilik, çarpıntı, halsizlik, ellerde titreme, kas güçsüzlüğü, uykusuzluk ve iştahta artış olmasına rağmen kilo kaybı şeklindedir [44].

Çocukluk döneminde GH'de fizik muayenede genellikle guatr saptanır. Tiroid bezi diffüz olarak büyümüş, yumuşak ve ağrısızdır. Tiroid bezindeki kan akımının artmış olması sebebiyle trill saptanabilir veya oskültasyonda üfürüm duyulabilir. Fizik muayenede ayrıca taşikardi, ellerde tremor, hipertansiyon, nabız basıncında artış, sıcak-nemli cilt, derin tendon reflekslerinde artış ve proksimal kas güçsüzlüğü görülebilir. Ayrıca hastalarda boyun normalden hızlı uzaması ve kemik yaşında hızlı ilerleme saptanabilir. Hipertiroidizm erken yaşta başlarsa büyüme üzerinde etkisi daha da belirgindir. Tedaviyle büyüme paterni normale yaklaşır [11, 49]. Hastaların birçoğunda oftalmolojik anormallikler görülür. Göz aşağı yöne baktığında üst göz kapağının takipte gecikmesi, konverjans bozukluğu ve üst göz kapağında retraksiyon görülebilir. Genellikle yetişkinlere kıyasla daha hafif de olsa ekzoftalmus çoğu hastada farkedilir [44, 49]. Hipertiroidizmin puberte başlama zamanını değiştirdiği yönünde kanıt olmamakla birlikte pubertal kızlarda sekonder amenore de görülebilir. Tiroid hormonlarının androjen hormonları östrojene dönüşümünü arttırmasına rağmen erkeklerde jinekomasti gelişmez [44]. Tiroid hormonları ayrıca kemik rezorbsiyonunu arttırdığı için özellikle kronik hipertiroidizmi olan hastalarda düşük kemik dansitesi ve fraktüre yatkınlık görülebilir, bu durum tedavi ile normale döner. Diğer otoimmün hastalıkların görülme ihtimali arttığından ötürü tip 1 diyabet, çölyak hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları yönünden semptomlar sorgulanmalıdır [44].

2.7.3 Laboratuvar Bulguları

Serum TSH'si baskılanmış, total ve serbest tiroid hormonları artmıştır [52].

Aşkar hipertiroidide, TSH'de baskılanmanın yanı sıra sT4 ve/veya sT3'te artış görülür [53, 54]. Hafif hipertiroidide ise, serum TSH düzeyi baskılıyken, sT4 normal, sT3 artmış bulunabilir. Subklinik hipertiroidide TSH düzeyi düşükken sT3 ve sT4 normal aralıkta saptanır [54]. Bu nedenle, hipertiroididen

şüphelenildiğinde sT4 ve sT3 düzeyi beraber ölçülmelidir. Hafif, orta ve aşikar hipertiroide semptom ve bulgular benzerdir fakat şiddeti değişebilir [54].

Hipertiroidi değerlendirilirken en sensitif ve spesifik test serum TSH ölçümüdür [53, 55]. Serum sT4 ve TSH arasında ters orantılı bir ilişki vardır [53]. Serum T3/T4 oranı hipertiroidi sebebinin tiroid bez metabolizmasının artışına bağlı olup olmadığı konusunda ayırıcı tanıda önemlidir.

Graves hastalığında TSHRAb tanı sırasında genellikle pozitif bulunur, tanıda yardımcıdır [56]. TSHRAb, TSHR'yi stimüle veya bloke edebilir. Eğer tiroid stimulan antikorlar baskınsa hipertiroidi, tiroid blokan antikorlar baskınsa hipotiroidi gözlenir [57].

TSHRAb iki yöntemle ölçülür, ilki reseptör yöntemidir. Reseptör yöntemi TSHR'ye bağlanan bütün antikorların ölçümünün yapıldığı tirotropin bağlayıcı inhibitör immünglobulin (TBİİ) yöntemidir [56]. İkinci yöntem TSHR aracılı cAMP üretiminin ölçülebildiği Tiroid stimulan immünglobulin (TSI) yöntemidir. TSI yöntemi, TSHRAb'lerin TSHR aktivitesini uyarma ya da inhibe etme kapasitesini ölçebildiği için fonksiyonel bir ölçümdür. Pahalı olması, uzmanlık ve uygulanması için zaman gerektirmesi nedeniyle kullanımı pek yaygın değildir [57]. GH için iki yöntemin de duyarlılığı %96-97, özgünlüğü ise %99 olup benzerdir.

Ölçülebilen diğer antikorlar ise antiTPO ve antiTG olup bunlar GH için özgün değildir ve kronik otoimmün tiroid hastalığı olanlarda daha yüksek saptanır [44].

TSHRAb diğer tiroid hastalıklarında da örneğin; multinodüler guatrda %17,2, ağrısız tiroiditte %9,2, hipotiroide %9 ve subakut tiroiditte %6,7 oranında pozitif bulunabilir [57-59].

2.7.4 Görüntüleme Yöntemleri

Graves hastalığında ultrasonografinin sensitivitesi ve spesifitesi düşük olması nedeniyle tanı için gerekli olmayıp tiroid bez boyutlarını göstermede ve gerekirse ayırıcı tanıda kullanılabilir [60, 61]. Ultrasonografide tiroid bezi genel olarak diffüz büyümüş ve homojen yapıdadır. Parankim ekojenitesi normal veya tiroiditlerdeki gibi hipoekojen saptanabilir.

Ayrıca tiroid bezinin aktivitesini değerlendirmek amacıyla radyoaktif iyot uptake (RAIU) testi yapılabilir fakat hastalığın tanısı için şart değildir [8]. Tanı net değilse veya RAI tedavisi planlanıyorsa yapılmalıdır. Eğer sintigrafi çekildiyse GH’de diffüz tutulum gözlenirken, hiperfonksiyone tiroid nodülü varlığında fokal tutulum gözlenir [44].

2.7.5 Ayırıcı Tanı

Hipertiroidi kliniği olmasına rağmen TSH düzeyi baskılanmamış olan hastalarda hipofiz adenomuyla tiroid hormon direnci akla getirilmelidir. Hipertiroidi kliniği olmamasına rağmen TT4 düzeyi yüksek saptanıp, TSH düzeyi normal olan hastalarda ise tiroid hormon bağlayıcı protein düzeylerinde artış düşünülmelidir [52, 53].

Graves hastalığında kandaki TG düzeyi artmışken, ekzojen tiroid hormon alımına bağlı tirotoksikozda düşüktür [52].

Hipertiroidi etyolojisi anamnez, fizik muayene, tiroid otoantikörlerinin ölçülmesi ve RAIU incelemesiyle aydınlatılabilir [53].

Tirotoksikoz tanısı şüphelenildiği zaman kolayca konulabilir. TSH baskılıyken sT4 ve sT3 yüksek saptanırsa tirotoksikoz tanısı konulur. Fizik muayenede diffüz guatr ve laboratuvar değerlerinde uzamış tirotoksikoz (>8 hafta) birlikteliği genellikle GH sebebiyle olup TSHRAb ölçümü veya karakteristik oftalmolojik ve deri bulgularının varlığı tanı koydurucudur [44]. Etiyoloji belirlenemezse RAI görüntüleme ile hipertirodizmin diğer tirotoksikoz nedenlerinden ayrımı yapılabilir.

Palpabl nodül varlığında, sintigrafi çekilerek olası hiperfonksiyone nodül açısından değerlendirilmelidir.

Toksik multinodüler guatr tanısı alan çocukların bazılarında TSHR aktivatör mutasyonu ya da McCune-Albright sendromu olabilir. Eğer hipertiroidizme eşlik eden puberte prekoks, poliostotik fibröz displazi ile cafe-au-lait lekeleri mevcutsa McCune-Albright sendromu tanısı olasıdır [10, 44].

Tiroid hormon direncinde sT4 ve sT3 seviyeleri artmış, TSH seviyeleri ise normal veya yüksek saptanır ancak bu hastaların ayrıca TSH salgılayan hipofiz tümörleri açısından da değerlendirilmesi çok önemlidir.

TBG seviyesinde yükseklik olan veya ailevi disalbuminemik hipertiroksinemi tanısı olan hastalarda serum TT4 düzeyi artmışken, sT4 ve TSH normal düzeyde olup hastalar ötiroiddir [44].

Tirotoksikozun sebebi ekzojen tiroid hormon alımı ise Graves hastalığında olduğu gibi sT4 yüksek ve TSH seviyeleri baskılı olmasına karşın tiroid boyutu normaldir, TG düzeyi ve radyoaktif iyot tutulumu düşüktür [44].

2.7.6 Tedavi

Graves hastalığında kullanılan güncel tedavi yöntemleri medikal, RAI ve cerrahi tedavidir [13]. Fakat çocuklarda hangi tedavinin ideal olduğu tartışmalıdır [13, 50].

Tablo 5. Graves hastalığında tedavi seçenekleri [44]

Tedavi	Avantaj	Dezavantaj	
Antitiroid ilaçlar	- Noninvaziv - Düşük maliyet - Kalıcı hipotiroidi riski yok - Remisyona girme olasılığı mevcut	- Remisyon oranı uzun dönem tedaviyle %30-50 arasında - Yan etkileri mevcut - Tedaviye uyum sorunu	- Çocuklarda ve hamilelerde ilk tedavi seçeneği - Ciddi vakalarda ve operasyon hazırlığında kullanılan yöntem
Radyoaktif İyot	- Hipertiroidizm için kalıcı iyileşme şansı - En maliyet etkin seçenek	- Kalıcı hipotiroidizm riski - Oftalmopatide olası ilerleme riski - Hamilelik yaklaşık 6-12 ay ertelenir ve anne emziremez - Düşük de olsa hipertiroidizmde artış riski	- Önerilen güncel dozlarda kullanıldığı zaman infertilite, doğumsal defekt ve sekonder kanser riskinde artış gösteren bilimsel kanıt bulunmamakta
Cerrahi	- Hızlı ve etkin tedavi yöntemi	- En invaziv tedavi - Komplikasyon riski (rekürren laringeal sinir harabiyeti ve hipoparatiroidizm gibi) - Maliyeti en yüksek tedavi - Ağrı, operasyon skarı riski	- Hamilelikte ilaçlara yan etki gelişmesi halinde kullanılabilir - Masif tiromegali varlığında veya şüpheli nodül birlikteliğinde etkin - Radyoaktif iyot tedavisi istemeyenler için tedavi seçeneği

Antitiroid İlaçlar

Tiyonamid grubu olup propiltiourasil(PTU), metimazol(MTZ) ile karbimazol(CM)'dür [62, 63]. Temel etki yöntemleri, tiroid hormon sentezinin inhibisyonudur. İyotun organifikasyonunu engellerler [63]. Ayrıca iyodotirozinlerin birleşip T3 ve T4 oluşturmalarını engellerler. Tiroid bezinin iyot konsantrasyon kapasitesi ve tiroid bezinde depolanmış olan hormonların dolaşıma salınmasında etkileri yoktur [13]. Ek olarak, immün sistemi indirekt etkileyip hastalığın sınırlandırılmasında da rolü vardır.

Metimazol, yarı ömrünün 6-8 saat olup ve etkisinin 40 saat kadar devam etmesi nedeniyle doz aralığı uzun olan bir ilaçtır. Günde 1–2 doz kullanılabilirdiği için tedaviye uyumu kolaylaştırır [63].

Propiltiourasil ise yarı ömrünün 1-2 saat olup, etkisinin 24 saat sürmesi ve MTZ'ye ek periferde T4'ün T3'e dönüşmesini bloke etmesi nedeniyle şiddetli tirotoksikozda avantajlı bir antitiroid ilaçtır [63, 64].

Metimazol serumda serbest halde bulunurken, PTU %80-90 oranında proteinlere bağlı bulunur bu nedenle plasentayı geçme kapasitesi daha az olup anne sütüne de daha az geçer [63, 64]. Teorik olarak PTU hamilelik döneminde ve emziren annelerde ilk tercih edilen ilaçtır.

Uzun yıllar boyunca bu iki ilaç kullanılmış olmasına rağmen özellikle son yıllarda çocukluk çağında PTU tedavisi alan hastalarda ciddi karaciğer hastalıkları, karaciğer nakli ihtiyacı ve hatta ölümcül yan etkiler bildirildiğinden 2009 yılından beri çocuklarda sadece MTZ kullanımı önerilmektedir [65, 66].

Antitiroid ilaç dozları sT3 ve sT4 düzeyini normal aralıkta tutacak seviyede ayarlanır. MTZ başlangıç dozu günde iki kez olacak şekilde 0,5–1 mg/kg/gün, PTU'nun ise günde üç kez olacak şekilde 5–10 mg/kg/gün'dür.

Ağır vakalarda ötiroid olana kadar β -bloker ilaçlar da tedaviye eklenebilir. En sık propranolol 0,5–2 mg/kg/gün dozuyla kullanılır. Antitiroid ilaçlar önceden sentezlenip depolanmış olan hormonlar üzerinde etkili değildir. Bu yüzden β -bloker ilaçlar depolanmış olan hormonların etkisi geçene kadar (6–12 hafta) kullanılabilir [13, 67].

Antitiroid ilaca klinik olarak yanıt ortalama 3–6 hafta arasında çıkar, 3-4 ay içerisinde kontrol sağlanır [44].

Antitiroid ilaç tedavisi için doz titrasyonu ve blokaj+replasman olacak şekilde iki yaklaşım vardır. Doz titrasyonunda başlangıçtaki yüksek ilaç dozları ötiroid durum sağlanacak minimum düzeye azaltılırken, blokaj+replasmanda ilaçlar yüksek dozda verilip hormon üretimi büyük ölçüde baskılanır ve ötiroid durumu sağlamak için de tedaviye levotiroksin eklenir [68]. Hastalık kontrolü açısından birbirlerine üstünlüğü olmayıp blokaj+replasman rejiminde ilaç dozlarının daha yüksek olması sebebiyle yan etkiler daha sık görülmektedir [68].

Tiroid hormonları normal seviyeye gelince hastalar 3–6 ay aralarla izlenir. Uygun tedavi süresi net değildir. Genelde tedavinin en kısa iki yıl yapıldığı, günümüzde uzun tedavi süresi ile remisyon oranının arttığı belirtilmektedir [69].

Antitiroid tedavinin, hastayı ötiroid tutan en düşük dozda kullanıldığında (örneğin MTZ için 5–10 mg/gün) kesimi denenebilir. TSHRAb'nin kan düzeyi veya pozitifliğine göre tedavinin devamına karar verilmemekle birlikte tedavi kesiminde TSHRAb pozitif olan hastaların tamamında hipertiroidizmin tekrarladığı, TSHRAb negatif olanların ise %78'inin ötiroid kaldığı gösterilmiştir [69]. İlaç tedavisi tamamlandıktan 6-12 ay sonra relaps riski mevcuttur. Relaps gelişmesi halinde antitiroid ilaç tedavisine tekrar başlanabileceği gibi radyoaktif iyot veya cerrahi tedavi de denenebilir [44].

Antitiroid İlaçların Yan Etkileri

Çocuklarda antitiroid ilaçların yan etkileri yetişkinlerle kıyaslandığında daha sık görülmektedir. Prepubertal çocuklarda yan etki sıklığı diğer çocuklara göre daha fazladır.

Medikal tedavilerin, minör ve majör olarak sınıflandırılan ağırlık dereceleri farklı olan yan etkileri gösterilmiştir [63]. Minör yan etkiler arasında ürtiker, döküntü, kaşıntı, saç dökülmesi, bulantı, artralji, tat ve kokuda değişiklikler bulunur [50]. Minör yan etkilerin kendiliğinden düzelme ihtimali vardır fakat etkilerin devam etmesi durumunda ilaç değişikliği yapılmalıdır [63]. Majör yan etkiler ise aplastik anemi, trombositopeni, agranülositoz (granülosit sayısı <2500/mm³), Stevens-Johnson sendromu, nefrotik sendrom, kolestatik hepatit, lupus benzeri sendrom, lenfadenopati ve hipoprotrombinemidir [50, 63, 68].

Antitiroid ilaçlara bağlı yan etkiler önceden öngörülemez ve tedavi süresinden bağımsız herhangi bir zaman diliminde görülebilir [8, 63]. Karaciğer enzimlerinde artış ve granülositopeni genelde tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar. MTZ kolestatik hepatit, PTU sitotoksik hepatit nedeni olup her iki hepatitin de görülmesi halinde ilacın hemen kesilip gerekirse kortikosteroid tedavi başlanması gerekebilir. Ağır granülositopeni olduğunda da ciddi fırsatçı enfeksiyon riskinin artmış olması nedeniyle tedavinin kesilmesi önerilir.

Radyoaktif İyot Tedavisi (RAI)

RAI veya cerrahi tedavi genellikle medikal tedavinin etkisiz olduğu, medikal tedaviye ciddi yan etkilerin geliştiği ya da hastanın medikal tedaviye uyumsuz olduğu durumlarda tercih edilir [44]. Bu tedavinin en önemli avantajı uygulamanın kolaylığı, izlemin daha az sıklıkla yapılabilmesi ve uzun dönemde yan etkilerinin daha az görülmesidir. Tiroid bezinin ablasyonu için RAI tedavisi verildikten sonra hipotiroidi gelişimini önlemek için tedavide tiroksin kullanılmalıdır [24].

RAI tedavisi selektif olarak tiroitte ablasyona yol açar [13]. Bu tedavide, sodyum iyot-131 (Na-131I) içerikli oral solüsyon veya kapsül hastaya enteral olarak verilir. Na-131I gastrointestinal sistemden emilip tiroid bezinde konsantre edilir ve sonra organifikasyona uğrar. İyot-131'den (131I) salınan beta ışınlarıysa yaygın doku hasarına sebep olur [12].

RAI tedavisinde görülen histolojik bulgular akut inflamasyonla uyumlu olup folikül epitelinde ödem, nekroz, şişme, lökosit infiltrasyonu gözlenir. Tedavinin başlangıç döneminde meydana gelen bu akut inflamasyonu tiroitte fibrosis gelişimi takip eder. RAI tedavisindeki amaç hipotiroidinin sağlanmasıdır [50].

RAI tedavisinin etkisi 6 hafta-3 ayda ortaya çıkar. Bu süreçte RAI tedavisine ek olarak β -bloker tedavi veya düşük doz antitiroid ilaç tedavisi gerekebilir [52]. Bu süre içerisinde tedaviye yanıtız olup hipertiroidizmi düzelmeyen hastalar için ikinci doz RAI tedavisi düşünülür.

Çocuklarda RAI tedavisi için standart doz rejimi yoktur. Kullanılacak olan iyot dozu tiroid bezinin büyüklüğüne ve hastanın yaşına göre hesaplanır. Tiroid

bezinin tahmini büyüklüğü hesaplanarak her 1 gram tiroid dokusuna önerilen doz 50–200 miliküri (mCi) ^{131}I 'dır.

RAI tedavisinin başarısı tiroid bezinin büyüklüğüne ve dolaşımında bulunan TSHRAb seviyelerine bağlıdır. Büyük bir tiroid bezi ve antikor seviyeleri yüksek olan hastalarda bu tedaviye yanıt daha düşüktür. Bundan ötürü tiroid bezi büyük olan hastalarda RAI tedavisine kıyasla cerrahi daha çok tercih edilir [9, 12].

Çocukluk çağında RAI tedavisinin komplikasyonları nadirdir. RAI tedavisinin 1–3 gün sonrasında radyasyon tiroiditi olarak tiroid bezinde hafif ağrı görülebilir, bazen ağrıya şişlik de eşlik edebilir [13]. Radyasyon tiroiditi kendini sınırlar ve tedavide nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir [13]. RAI tedavisinden 1–14 gün sonrasında nadiren de olsa tiroid krizi gelişebileceği bildirilmiştir, bu risk tiroid bezi boyutunun çok büyük olduğu ve hipertiroidinin ağır olduğu hastalarda daha yüksektir [13, 15, 70]. RAI tedavisi ile nadiren paratiroid disfonksiyonu sonucunda hipoparatiroidi veya hiperparatiroidi görülebilir [71]. Tiroid bezine radyasyon alımı sonrası malignensi riski mevcuttur. RAI tedavisi sonrasında total vücut radyasyon dozu yaşla birlikte değişmektedir. Yaşı küçük hastalarda radyasyon maruziyeti daha yüksektir [53]. Radyasyon dozu da malignensi gelişiminde majör rol oynamaktadır [13]. Tiroid kanser riski düşük ve orta dozda (0,1–25 Gy; 0,09–30 mikroküri(μCi)/gram) alınan eksternal radyasyon maruziyetinde en yüksek seviyededir ve Graves hastalığının tedavisinde alınan daha yüksek dozda (>150 Gy; 180 μCi /gram) radyasyon ile beklenmemektedir [13].

Cerrahi Tedavi

Graves hastalığında kullanılan en eski tedavi yöntemlerindendir [13]. Subtotal tiroidektomi ile relaps görülme riski daha yüksek olduğundan, Graves hastalığında total tiroidektomi tercih edilir [9, 13, 72]. En önemli avantajı hipertiroidizmin cerrahi sonrası hemen düzelmesidir. Hastaların operasyon anında tirotoksikoz krizine (tiroid fırtınasına) girmemesi için preoperatif antitiroid ilaçlar kullanılarak ötiroid hale getirilmesi önemlidir. Ayrıca operasyon öncesi 10–14 gün tiroid bezinin vaskülaritesinin azaltılması için iyot tedavisi veya β -bloker kullanılması önerilmektedir [50].

Genellikle medikal tedaviye yanıtızsız, çok büyük boyutta tiroid bezi olan, RAI tedavisi almayı kabul etmeyen veya ağır oftalmopatisi olduğu için RAI uygulanamayan hastalarda tercih edilir [73].

Cerrahi tedavinin akut komplikasyonları hipokalsemi gelişmesi, hematoma veya larengeal sinir parezisi görülmesidir. Uzun dönemde ise kalıcı hipoparatiroidi veya rekürren larengeal sinir hasarı görülebilir [13, 73].

Komplikasyon oranı cerrahın tecrübesiyle ilişkilidir [73]. Tecrübeli cerrahların operasyonlarında kalıcı hipoparatiroidi ve rekürren larengeal sinir harabiyeti görülme ihtimali sırayla %2 ve %1'in altında saptanmıştır [54].

2.8 Çocukluk Çağında Diğer Hipertiroidizm Sebepleri

2.8.1 Neonatal Graves Hastalığı

Nadir görülüp, çocukluk çağında hipertiroidizm nedenlerinin %1'inden daha azını oluşturur [74]. Hastaların annelerinde gebelik öncesi veya gebelik döneminde, geçirilmiş veya aktif GH öyküsü bulunur. Patogeneizde anneden bebeğe plasenta yoluyla geçen TSH stimulan antikorlar bulunur [75]. Hipertiroidizm bulguları gebelik döneminin ikinci yarısından itibaren görülebilir. En önemli klinik bulgusu taşikardidir (fetal kalp tepe atımı>160/dakika).

Kraniyosinostoz, frontal bölgede belirginleşme, prematüre doğum, intrauterin büyüme-gelişme geriliği ve hatta ölüm; intrauterin dönemde görülebilecek komplikasyonlardandır [74, 75]. Bu komplikasyonlardan korunmak için annenin tedavi alması gerekmektedir.

PTU ve MTZ gebelik döneminde kullanılabilecek antitiroid ilaçlar olup PTU; 150–300 mg/gün olarak başlanıp fetal kalp tepe atımının 160/dakikanın altında tutulması hedeflenecek şekilde ilaç dozu ayarlanmaktadır.

Yenidoğan döneminde görülen hipertiroidizm bulguları; guatr, taşikardi, aritmi, ekzoftalmus, hipertansiyon, tremor, kilo kaybı, ishal, irritabilite ve kemik yaşında ileriliktir. Hastalarda fizik muayenede hepatosplenomegali, sarılık; laboratuvar tetkiklerinde trombositopeni görülebilir.

Hastalığın toplam süresi stimulan antikorların bebekten atılım hızına bağlı olup ortalama 2–3 ay sürerken bazı hastalarda bir yıldan uzun devam edebilir [75]. Tedavisinde PTU (5-10 mg/kg/gün), MTZ (0,5–1 mg/kg/gün), iyot (KI 1 damla/gün, Lugol solüsyonu 1–3 damla/gün) veya β -blokerler (propranolol 1–2 mg/kg/gün) kullanılabilir. Yenidoğan döneminde RAI tedavisi kontrendikedir. İlaç dozları ayarlanırken iki haftada bir olacak şekilde serbest tiroid hormonları ve TSH ölçülür. Tedavi 2–3 ayda veya dolaşımdan stimulan antikorlar temizlendikten sonra tamamlanabilir [74].

2.8.2 Toksik Adenom ve Toksik Multinodüler Guatr

İzole toksik adenom diğer adıyla Plummer hastalığı ile toksik multinodüler guatr çocukluk döneminde nadir görülen hastalıklardır. Her ikisinde de TSHR geninde aktive edici mutasyonlar tanımlanmıştır.

Toksik adenomlar çoğunlukla üç santimetrenin üzerindedir ve bu hastalarda spontan iyileşme genellikle görülmez. Toksik adenomun tedavisi cerrahi eksizyondur.

Çocukluk çağında görülen toksik multinodüler guatr genellikle Mc-Cune-Albright sendromunun bir parçasıdır. Toksik multinodüler guatrın tedavisi ise subtotal tiroidektomidir.

2.8.3 McCune Albright Sendromu

Klinikte karşımıza puberte prekoks, fibröz displazi ve cafe-au-lait lekeleriyle çıkan sporadik bir hastalıktır. Bu sendroma hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, akromegali ve Cushing sendromu gibi bazı endokrin bozukluklar eşlik edebilir [76].

Etkilenen dokular üç embriyonel yapaktan (endoderm, mezoderm, ektoderm) da köken aldığı için bu sendromun embriyonal yaprakların gelişmesi öncesi bir somatik mutasyon ile meydana geldiği düşünülmektedir [76].

Bu sendromda hipertiroidizm, genellikle geç çocuklukta ortaya çıkmaktadır. Hastalığın başlangıç döneminde tiroid diffüz olarak büyüyüp zaman içinde multinodüler hal alır. Tedavisinde antitiroid ilaçlar geçici çözümdür. Bu

nedenle bu hastalara kalıcı çözüm olan RAI veya cerrahi tedavi önerilmektedir [76].

2.8.4 Tiroiditler

Çocuklar ve adölesanlardaki en sık tiroid hastalığı Hashimoto tiroiditidir. Serumda tiroide spesifik otoantikorlar saptanır [77].

Histolojik olarak bakıldığında tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu mevcuttur. Kızlarda erkeklere kıyasla 4–7 kat fazla görülür [77]. Pediatrik yaş grubunda en çok erken ve orta adölesan dönemde görülür. En sık klinik bulgu guatr olup başvuru anında laboratuvar olarak ötiroid, hipotiroid veya hipertiroid görülebilir [78].

Hashimoto tiroiditinin patogenezinde hücrel ve humoral yanıtın rol aldığı ve diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir [78]. Hashimoto hastalığı, Graves hastalığından sonra çocukluk döneminde hipertiroidinin en sık ikinci nedendir. Hashimoto hastalığının geçici olan hipertiroidi fazı hashitoksikoz olarak adlandırılır [79, 80]. Hipertiroidinin tiroid bezinin inflamasyon süresinde depolanmış olan hormonların düzensiz salınımı sebebiyle meydana geldiği düşünülmektedir [81]. Bu durumda antitiroid tedavi gerekebilir.

Subakut tiroidit (De Quervain tiroiditi); viral bir enfeksiyon sonrası gelişen ateş, halsizlik ve tiroid bölgesinde ağrı ile karakterizedir. Tiroid bezinde hassasiyet ve büyüme vardır. Genellikle kısa süreli hipertiroidizmi takiben ötiroidizm ve sonrasında hipotirodizm görülür. Hastaların %40 kadarında geçici olarak antitiroid antikorlar yüksek bulunabilir. Hastalık kendini sınırlar fakat semptomatik tedavi için steroid, asetil salisilik asit ve β -bloker verilebilir.

Akut tiroidit (süpüratif tiroidit), çocukluk çağında nadir görülür ve %2,5 gibi düşük bir oranda hipertiroidizm eşlik eder. Bu hastalara tedavi olarak parenteral antibiyoterapi ve cerrahi drenaj önerilir.

Radyasyon tiroiditi ise RAI tedavisinin yan etkisidir. Tiroid bezinde ağırlı inflamasyon mevcuttur. RAI tedavi uygulanan hastaların %1'inde görülür. Tedavisinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve β -bloker kullanılır. Tedaviye rağmen ağrı dirençli devam ediyorsa steroidler düşünülmelidir [55].

2.8.5 TSHR Gen Mutasyonu (Famlyal Nonotoimmün Hipertiroidi)

TSHR geninde aktive edici mutasyonlara bağılı oluşan otozomal dominant kalıtım gösteren nadir bir hastalıktır [82]. TSH'den bağımsız olarak TSHR'nin sürekli aktivasyonu mevcuttur [82].

Çocukluk döneminde genellikle diffüz büyümüş tiroid bezi görülürken daha ileri yaşlarda tiroid bezi multinodüler hal alır. Oftalmopati görülmez ve bu önemli bir tanısal ölçüt oluşturur [82, 83].

Laboratuvar bulgularında Graves hastalarının tersine antitiroid antikorlar bulunmaz. Tiroid dokusunun histopatolojik incelemesinde mononükleer hücre infiltrasyonu, immünohistolojik incelemesinde otoimmün belirleyiciler görülmez. Tedavisinde cerrahi total tiroidektomi veya RAI ile yüksek doz total tiroid ablasyonu önerilir.

2.8.6 TSH Sekrete Eden Adenomlar

Çocukluk döneminde hipertiroidinin çok nadir görülen bir nedenidir. Pitüiter adenomlar; TSH'nin yanında büyüme hormonu, prolaktin veya glikoprotein hormonların alfa subunitini de salgılayabilmektedir [84-86]. Genellikle agresif davranışlı büyük tümörlerdir. Hipertiroidi semptomları dışında hipopituitarizm ve diabetes insipidusa sebep olabilirler. TSH düzeyi normal veya artmış, sT4 ve sT3 düzeyleri artmıştır [84, 86].

Ayrııcı tanıda hipofizer tiroid hormon direnci düşünölmelidir. Hipofizer tiroid hormon direncinde TRH testi yapıldığında TSH yanıtı alınabilirken, TSH sekrete eden tümörlerde TSH artışı gözlenmez. TSH sekrete eden tümörlerin tedavisinde cerrahi ilk seçenektir [85, 86]. Büyük tümörlerde total eksizyon yapılamazsa somatostatin analogu olan oktreotid tedavisi denenebilir. Oktreotid ile tümörde küçölme meydana gelen hastalar bildirilmiştir [85, 86].

2.8.7 Ekzojen Tiroid Hormon Alımı

Yüksek doz ekzojen tiroid hormon alımı da hipertiroidiye neden olabilir. Ağır toksisite belirtileri çocukluk çağında çok nadirdir [87]. Bunlar; taşikardi,

ateş, kusma, ishal, huzursuzluk, hiperaktivite ve nadiren konvülsiyondur. Hipertiroidi bulguları alım sonrası 12–48 saatte ortaya çıkar ancak bulguların görülmesi 10 gün kadar da sürebilir [87].

Tiroid bezinde büyüme olmaz. Laboratuarda tiroid hormonları yüksek, TSH düzeyi baskılı, rT3 yüksek, TG düzeyi düşük saptanır. Tedavide akut alımlarda kusturma ve gastrik lavaj önerilir, tedaviye β -bloker ilaçlar da eklenebilir. Ağır hastalarda ise diyaliz veya plazmaferez düşünülmelidir.

2.8.8 Tiroid Hormon Direnci

Hedef dokuların tiroid hormonuna olan duyarlılığının azalması şeklinde görülen otozomal dominant bir hastalıktır [88]. Vakaların %85'inde olan mutasyon THRB mutasyonudur. Mutant olan reseptör normal reseptör üzerinde dominant negatif bir etki göstererek fonksiyonel bozukluğa yol açmaktadır [89]. Nadiren THRA mutasyonu olan vakalar da bildirilmiştir [90].

Klinik belirtiler ve hormon direnci değişken seviyelerdedir. Hastaların çoğunluğu klinikte ötiroid olsa da, bazıları hipertiroidi özellikleri taşımaktadır. Hipotiroidi de nadiren görülebilmektedir [91].

Tiroid hormon direncinin açıklaması zor olan özelliği aynı hastada ya da aynı mutasyona sahip hastalarda, farklı doku düzeylerinde görülen farklı tiroid hormon direncidir [89, 92, 93].

Klinikte en sık görülen bulgu guatrdir. Diğer bulgular ise sinüs taşikardisi, gelişme geriliği, kısa boy, psikolojik anormallikler, işitme kaybı, kemik yaşı geriliği ve tekrarlı üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır [93].

Hastalarda hipofizer tirotrop hücrelerdeki direnç sebebiyle artan TSH salınımı dolaşımdaki tiroid hormonlarını artırır, buna rağmen TSH düzeyi yeterince baskılanamaz. TSH yüksek/normal, sT4 yüksek, T3 yüksek/normal iken THRB direnci; TSH normal, sT4 düşük/normal, T3 yüksek/normalken de THRA direnci düşünülür [93].

Hastaların çoğu tedavisiz izlenir. Bu hastalarda antitiroid ilaç kullanılması hipertiroidizmi azaltmasına rağmen tiroid bezinde aşırı derecede büyümeye sebep olur. THRA direncinde l-tiroksin tedavisi verilebilir. Hastalara semptomatik tedavi amacıyla β -bloker tedavi verilebilir.

2.8.9 İyot Alımına Bağlı Hipertiroidizm

Vücuda fazla iyot alımı tiroid hormonlarının sentez ve salınımını artırıp hipertiroidizme neden olabilir. Hipertiroidizm gelişme riski, otonomi kazanmış tiroid nodüllerinde, multinodüler guatrda ve uzun zamandır iyot eksikliği olan endemik guatrda fazladır. Vücuttaki iyot miktarı arttığı zaman, tiroid içindeki otonom alanlar, normalde kullanılan düzenleyici mekanizmalardan bağımsız çalışıp tiroid hormonu üretmeye başlar, bu durum Jod-Basedow fenomeni olarak adlandırılır. Bu iyotun kaynağı yiyecekler dışında, amiodaron, ekspektoranlar, topikal antiseptikler (povidon iyodür), radyolojik görüntülemeler için kullanılan kontrast maddeler olabilir.

sT4 daha belirgin olarak yüksekken, sT3 normal veya hafif yüksek bu sebeple sT4/sT3 oranı yüksek, idrarda iyot atılımı fazla ve TG düzeyi normal aralıktadır. İyot alımına bağlı olan hipertiroidi kendini sınırlama eğilimindedir, ortalama olarak 1-18 ay sürer. Tedavisinde iyot alımının kesilmesi ve gerekirse semptomatik tedavi olarak β -bloker veya antitiroid ilaç+ β -bloker verilmesi bulunur.

2.8.10 Human Koryonik Gonadotropin Sekrete Eden Tümörler

Adölesan çağda görülebilen koryokarsinom, mol hidatiform gibi human koryonik gonadotropin (HCG) salgılayan tümörler de hipertiroidiye sebep olabilir [52]. HCG, glikoprotein yapıdadır ve α subuniti ile TSH arasında yapısal benzerlik bulunur [10]. HCG, yüksek konsantrasyonda bulunduğu TSH reseptörünü aktive edip hipertiroidiye yol açmaktadır [10].

2.9 Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın kişilerde tahıllarda bulunan glutene duyarlılık sebebiyle gelişen kronik otoimmün bir enteropatidir. Diğer isimleri, glutene duyarlı enteropati, Çölyak sprue veya non-tropikal spruedur [94].

Gluten başlıca buğdayda, arpada ve çavdarda bulunup, ÇH bunlara karşı kalıcı intolerans olarak nitelendirilir. Diyetten gluten proteininin çıkarılmasıyla

iyileşip alındığında tekrar meydana gelen proksimal ince bağırsak mukozasının kronik inflamasyon durumu ile karakterizedir [95].

Kronik ishal, kilo kaybı, steatore, gelişim geriliği gibi klasik bulgularının yanı sıra anemi, demir eksikliği, bitkinlik, osteopeni, nörolojik ve psikososyal bozukluklar ile de bulgu verebilir [96].

2.9.1 Tarihçe

Çölyak hastalığı, günümüzden 10.000 yıl önce tarımın gelişip tahılların insan beslenmesine girmesi sonucunda ortaya çıkmış olan bir hastalıktır [97]. Milattan sonra ikinci yüzyılda ilk kez Kapadokyalı Arataeus tarafından, en sık kadınları etkileyen bir yetişkin hastalığı olarak tariflenmiştir [98]. Arataeus, bu hastalığı 'koiliakos' olarak adlandırılmıştır ve Yunanca'da "Koelia" yani karın anlamına gelmektedir. 1856 yılında Francis Adams tarafından Yunanca'dan İngilizce'ye çevrilerek 'Celiac' olarak adlandırılmıştır [99].

İkinci Dünya Savaşı yıllarında besin ve tahıl yokluğunda zor bulunan buğday, arpa, çavdarın yenilememesiyle bazı çocukların iyileşip, savaş sonunda, kıtlık sona erdiğinde şikayetlerinin tekrarladığı görülmüştür [100, 101].

Histolojik değişiklikler 19. yüzyılda otopsilerde gösterilmiş, Paulley ise 1954 senesinde ince bağırsak örneklerinde de histolojik değişiklikleri göstermiştir [102].

1986 yılında Howell ve arkadaşları, ÇH'nin spesifik olarak HLA-DQ2 haplotipleri ile ilişkisini tespit etmişlerdir. Hastalığın tanı kriterleri 1969 yılında ilk kez Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından belirlenmiştir [103].

2.9.2 Epidemiyoloji

Çölyak Hastalığı dünya çapında %1,4, biyopsi ile tanı konulan vakalar dikkate alındığında %0,7 olarak bildirilmiştir [104]. 2021 yılında Yeni Zelanda, Avusturalya, Türkiye, Hindistan, İran, İsrail, Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirliği, Kuveyt, Umman, Malezya, Japonya ve Çin'den alınmış 61 çalışmayı

içeren meta-analiz çalışmasında ülkeler aşağıdaki gibi dört coğrafik bölgeye ayrılmıştır:

- Okyanusya (Yeni Zellanda ve Avusturalya),
- Orta-Doğu ülkeleri (İran, İsrail, Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirliği, Kuveyt, Umman ve Türkiye),
- Güney Asya (Hindistan ve Malezya),
- Doğu Asya (Çin ve Japonya).

Düşük risk grubundaki hastaların coğrafik bölgelere göre prevalansına bakıldığında Okyanusya’da %0,61, Orta-Doğu’da %0,59, Güney Asya’da %0,87 ve Doğu Asya’da %0,05 olarak görülmüştür [105]. ÇH prevalansı risk grupları arasında da farklılık göstermektedir (Tablo 6) [106].

Tablo 6. Çölyak hastalığının dünyada ve risk gruplarında görülme oranları [106]

Risk Grupları	Prevalans
Otoimmün hepatit	13,5
Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM)	3-12
Williams sendromu	9,5
Turner sendromu	6,5
Down sendromu	5,5
IgA nefropatisi	4
Otoimmün tiroid hastalığı	3
IgA eksikliği	3
Juvenil idiyomatik artrit	1,5-2,5

IgA: İmmunglobulin A

ÇH prevalansı yaşa, cinsiyete, coğrafi bölgeye göre değişir. Biyopsiyle kanıtlanmış ÇH, çocuklarda erişkinlere kıyasla iki kat, kızlarda erkeklere kıyasla bir buçuk kat sık görülür [107].

Emzirme süresinin uzun tutulması semptomatik hastalık görülme sıklığının azalmasını sağlar. İlk bir yaşa kadar olan fazla gluten alımı ise hastalığın insidansını arttırabilir [108].

Çölyak hastalığının; hashimoto tiroiditi, GH, tip 1 DM, dermatitis herpetiformis gibi otoimmün hastalıklarla, Williams, Turner, Down sendromu gibi genetik hastalıklarla ve epilepsi, multipl skleroz, dilate kardiyomiyopati gibi idiopatik hastalıklar ile birlikteliği sıktır [109]. Selektif IgA eksikliği tanılı bireylerde çölyak hastalığı %8 oranında gözlenirken, çölyak hastalığı tanılı bireylerin %1,7-3'ünde selektif IgA eksikliği vardır [95].

2.9.3 Etyoloji

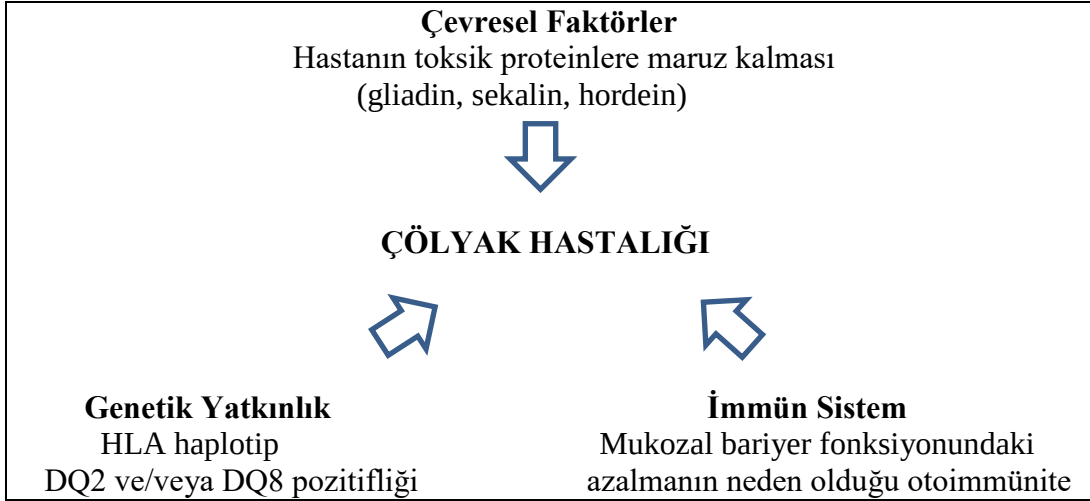
Çölyak hastalığı etyolojisinde doğuştan ve kazanılmış immün yanıtlar ve genetik faktörler (HLA-DQ2 ile HLA-DQ8) mevcuttur. Gluten içerikli beslenme ile aktiflenir. Bazı çalışmalarda etyolojide bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin azalması ile firmicutes ve bacteroidetes cinsi bakterilerin artışının da yer aldığı öne sürülmüştür [110].

2.9.4 Patofizyoloji

Çölyak hastalığının gelişmesinde en önemli faktör glutendir. Gluten; yulaf, arpa, çavdar ve buğdayın prolamin depolama proteinlerine verilen isimdir [111]. Gluten, glutaminden ve prolinden zengin olup insan gastrointestinal sisteminde zayıf olarak sindirilebilmektedir [112].

Çölyak hastalığında görülen bağırsak mukozasına özgü değişiklikler; intraepitelyal lenfosit sayısında artış, villöz atrofi ve kript hiperplazisidir. Çölyak hastalığında ince bağırsak mukozası etkilenir. Submukoza, muskuler tabaka ve seroza normaldir [113].

Hastalığın patogenezinde çevresel ve genetik etkenler dışında gliadin ve gliadin ilişkili proteinlere yanıt olarak meydana gelen humoral ve hücrel immün yanıt yer alır [114, 115]. Genetik olarak farklı olmalarına rağmen çavdar, buğday ve arpadan gelen prolaminler immünolojik olarak çapraz reaktiviteye sahiptir [116].



Şekil 1. Çölyak hastalığının oluşmasına neden olan faktörler [117]

Genetik Faktörler

Çölyak hastalığının en karakteristik genetik risk etmeni HLA-DQ2 ile HLA-DQ8'dir. Hastaların yaklaşık %90'ı HLA-DQ2 pozitifken geri kalanı HLA-DQ8 pozitifdir. HLA başlıca risk faktörlerinden birisi olmasına karşın tek başına hastalığı oluşturmaz, hastalığın gelişmesinde birçok genetik faktör etkilidir [118]. Monozigotik ikiz çalışmaları da bunu destekler [119].

Tip 1 DM hastası bireylerde HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 genotipi olanlarda genelde seroloji pozitifliği saptanır. ÇH ve Tip 1 DM'nin birlikte görüldüğü hastaların %80'inde HLA-DQ2, kalan kısmında da HLA-DQ8 pozitifliği saptanmıştır. Down sendromlu hastalarda neredeyse %100 HLA-DQ2 pozitifliği varken, HLA-DQ2 pozitifliği olan Turner sendromlu bireylerde ÇH sık görülmektedir. Ayrıca, ÇH olup HLA-DQ2 pozitifliği görülen hastaların birinci dereceden akrabalarında da ÇH riski yüksek bulunmuştur. Bu sebeple ÇH olan bireylerin birinci derece akrabaları ile Down, Turner ve Williams sendromu benzeri genetik hastalığı olan kişiler ÇH açısından taranmalıdır [120].

İmmünolojik Faktörler

Çölyak hastalığında intraepitelyal lenfosit artışı ve bu lenfositlerden salınan interleukin (IL) 15 otoimmün sürece katkı sağlar. Ayrıca doğal immünitenin parçası olan nötrofil, eozinofil ve mast hücreleri patogeneizde etkilidir [121].

Çölyak hastalığında ince bağırsakta gama-delta pozitif T hücre reseptörüne sahip olan intraepitelyal lenfositlerin oranı fazladır. Bu durum da, çölyak hastalığını villöz atrofiye neden olan diğer durumlar olan alerjik enteropati (inek sütü, soya proteini), akut gastroenterit ve postenterit, kollajen doku hastalıkları koliti, tedaviye yanıtız diyare, otoimmün enteropati, tropikal sprue, edinsel hipogamaglobulinemi, protein enerji malnütrisyonu, intestinal staz sendromu ve giardiyazisden ayırır [113] .

Çevresel Faktörler

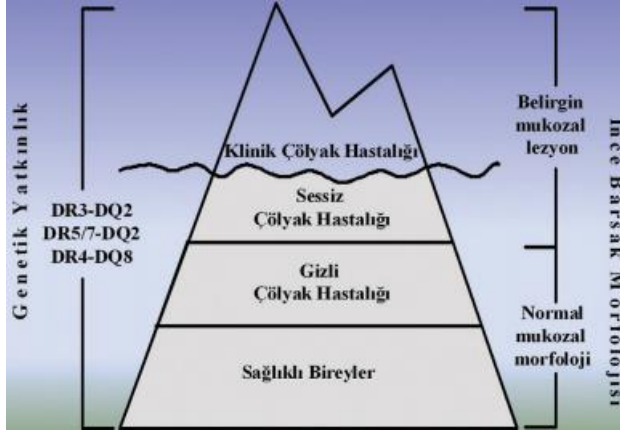
Çölyak hastalığı batı ülkelerinde yaygın görülür fakat ana sebebinin ne olduğu açıklanamamıştır. Bu durumu bağırsak florasıyla ilişkilendiren çalışmalar olmasına rağmen çölyak hastalığını ortaya çıkaran belirgin bir mikrobiyata belirlenememiştir [122].

Glutene maruziyet zamanının da çölyak hastalığının gelişiminde risk faktörü olup olmadığı araştırılmaktadır. ÇH görülme riski yüksek olan infantlarda yapılan araştırmada 12 aydan önce glutene maruziyet durumunda 12 aydan sonra olan maruziyete oranla daha fazla risk mevcuttur [123]. Tam tersi sonucu bulunan çalışmalar da mevcuttur. Glutenle karşılaşma zamanının risk faktörü olmadığı Welande ve ark. tarafından 2015 yılında 9364 hasta değerlendirilerek gösterilmiştir [124].

2.9.5 Klinik

Klinik Sınıflama

2011 Oslo klasifikasyonuna göre tipik (klasik), atipik, sessiz, potansiyel ve latent olacak şekilde beşe ayrılır [109, 125]. Asemptomatik hastaların tanı alma şansı, serolojik testlerin kullanıma girip, risk gruplarında tarama yapılmasıyla birlikte artmıştır [126]. Hastalığın genel olarak sessiz veya atipik olarak görülmesi nedeniyle de “buz dağı” modeline benzetilmiştir [127]. Klasik belirti gösterip tanı alanlar buz dağının üstündeki bölümü oluştururken, asemptomatik olduğu için teşhis edilemeyenler buz dağının altındaki bölümü oluşturur [128].



Şekil 2. Çölyak hastalığında buz dağı modeli

Tipik (Klasik) Çölyak Hastalığı

Tipik çölyak hastalığı genelde altı ayla iki yaş arasındaki çocuklarda gluten tüketiminin başlaması sonrası görülen karın şişliği, karın ağrısı, kusma, iştahsızlık, kronik ishal, büyüme-gelişme geriliği gibi gastrointestinal bulgularla karakterizedir. Hastaların dışkıları genelde yumuşak kıvamda, yağlı ve pis kokuludur. Duygusal olarak içe kapanık, huzursuz çocuklar olabilirler ayrıca bu çocuklarda rikets tablosu görülebilir. Seroloji testleri pozitif ve duodenal biyopsileri de çölyak hastalığı ile uyumlu görülmektedir [129, 130].

Tedavi ömür boyu glutensiz diyetdir. Tedaviyle semptomlarda gerileme görülür. Tanıda gecikme olması ve diyetle uyumsuzluk halinde pubertede gecikme, malnutrisyon, boyda kısalık, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi ve rikets görülebilir [131, 132].

Atipik Çölyak Hastalığı

Gastrointestinal sistem bulgularının geri planda kalıp ekstraintestinal bulguların ortaya çıktığı tip olup yıllar geçtikçe arttığı belirtilmektedir. Klinik olarak boy kısalığı, anoreksi, büyüme-gelişme geriliği, demir eksikliği anemisi, aftöz stomatit, huzursuzluk, kronik halsizlik, tekrarlayan karın ağrısı, artmış karaciğer enzim düzeyleri, dermatitis herpetiformis görülebilmektedir [129, 133]. En sık görülen bulgusu açıklanamayan, tedaviye dirençli olan demir eksikliği anemisidir. ÇH'nin dermatolojik eşdeğeri dermatitis herpetiformis olup daha çok

genç erişkinlerde görülür [134]. Dermatitis herpetiformis dışında cilt bulgusu olarak ürtiker, atopik dermatit, aftöz stomatit, alopesi areata, psöriazis, rozasea ve kutanöz vaskülitler de ÇH ile ilişkilendirilmektedir [135]. Çölyak hastalığında ekstraintestinal bulgu olarak osteoporoz da görülmekte ancak yeterli ve uygun diyetle kemik dansitesinin artabileceği bilinmektedir [136, 137]. Bu hastaların seroloji testleri pozitif olarak sonuçlanır ve biyopsilerinde intestinal hasar görülür.

Sessiz Çölyak Hastalığı

Bu hastaların çölyak hastalığıyla ilgili şikayeti yoktur. Risk grubunda oldukları için taranmışlardır, antikorların pozitifliği ve biyopsilerde ÇH ile uyumlu bulgular saptanmıştır [130]. Çocuklarda yapılan çalışmalarda çölyak hastalığının en sık formunun sessiz çölyak hastalığı olduğu görülmektedir [138, 139].

Risk grubunda olan kişilerin taranması, tanı almaları açısından önemli olup tanı alan her çölyak hastasına karşı tanı almamış olan beş çölyak hastası olduğu tahmin edilmektedir. Tedavi edilmemeleri durumunda osteoporoz, infertilite, lenfoma ve DM ile otoimmün tiroiditler gibi diğer otoimmün hastalıkların görülme riski olup gluten alımının durdurulması sonucu bu komplikasyonlarla karşılaşılma riski azaltılmaktadır [138].

Potansiyel Çölyak Hastalığı

Doku transglutaminaz antikorlarının ve/veya endomisyum antikorunun pozitif olduğu fakat duodenal biyopside ÇH ile uyumlu değişikliklerin gösterilemediği durumdur. HLA-DQ2 ile HLA-DQ8 de pozitif olup ilerleyen zamanda ÇH geliştirme riski nedeniyle takip altında tutulmalıdırlar. Bir kohort çalışmasında bu hastaların takibinde bir kısmında antikor dalgalanması görülürken bir kısmında villöz atrofi saptanmıştır [140].

Latent Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığıyla ilişkili HLA'ya sahip olan, biyopsilerinde ise normal diyetle beslenirken normal ve/veya hafif değişiklikler gösterirken yaşamlarında en

az bir kez düzleşmiş mukoza gibi ÇH ile uyumlu bulgular gösteren hastalardır. Bu hastalarda klinik belirtiler ve seroloji bulguları bulunabilir veya bulunmayabilir [141, 142]. Hayatlarının belli bir döneminde glutene bağlı olarak villöz atrofi gelişir, bu dönemde de glutensiz diyet uygulanır. Ancak lezyonların tutulumunun yamasal olması nedeniyle biyopsi genellikle negatif olarak saptanır, gama-delta pozitif T hücre reseptörüne sahip intraepitelyal lenfosit artışı da tipik bulgudur [143].

Klinik Bulgular

İlk iki yaştaki hastalarda kronik ishal ve karın şişliği gibi gastrointestinal semptomlar sık görülürken iki yaş sonrası ilk klinik bulgu boy kısalığı, pubertede gecikme, osteoporoz veya demir eksikliği anemisi olabilir. Bir çalışmada; ilk başvuru şikayetinin en sık ishal olduğu fakat ishal sıklığının 12 yaş ve üzerindeki hastalarda azalıp, yaş ilerledikçe en sık şikayetin boy kısalığı ve büyüme-gelişme geriliği olduğu saptanmıştır. Fizik muayenede, karın şişliği iki yaş altında daha sık görülürken, laboratuvar değerlerinde en sık demir eksikliğine bağlı anemi görülmektedir [144].

Gastrointestinal Bulgular

Klasik bulguları arasında kronik ishal, karın şişliği ve kilo kaybı bulunur. Ancak karın ağrısı, kabızlık, bulantı ve kusma gibi birçok gastrointestinal semptoma da sebep olabilir. Glutensiz diyet başlanan hastaların ilk düzelen şikayeti ishaldir [145].

Çölyak hastalığı klasik formu daha çok gastrointestinal semptomlar ile başvurur. İki yaş altında görülen en sık intestinal bulgu akut ya da sinsli olarak ortaya çıkan ishaldir. Dışkı açık renkli, yumuşak ve pis kokuludur. Bu hastalarda malabsorbsiyon olması nedeniyle çoğunlukla kilo alımları geridir [134].

Tablo 7. Çölyak hastalığında intestinal semptomlar [134]

Erken Başlangıçlı (<2 yaş)	Geç Başlangıçlı (>2 yaş)
İştahsızlık Kilo alamama Kronik ishal/yağlı dışkı Abdominal distansiyon Apati/huzursuzluk Hipotoni Kas erimesi, ciltaltı yağ dokusu kaybı	Kilo kaybı İshal ve yumuşak dışkı(değişken/aralıklı) Kabızlık Tekrarlayan karın ağrısı Karında rahatsızlık hissi, dispepsi Bulantı/kusma

Diş minesini kusurları, atrofik glossit, tekrarlayan aftöz stomatit, eozinofilik özofajit, gastroözefageal reflü, tekrarlayan pankreatit atakları, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hepatosteatoz, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit gibi ciddi karaciğer hastalıkları ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları çölyak hastalığıyla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca gluten alınmasıyla tetiklenen ciddi ishal, elektrolit dengesizliği ve abdominal distansiyonla kendini gösteren ve nadir görülen çölyak krizi hastane yatış gerektiren bir tablodur [146].

Ekstraintestinal Bulgular

En sık klinik gösteren ekstraintestinal bulgular demir eksikliği anemisi ile metabolik kemik hastalığıdır. Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi görülen hastalarda, genç yaşta osteopeni veya osteoporoz görülenlerde tanıda ÇH düşünülmelidir. Hastalarda vitamin D eksikliği nedeniyle sekonder hiperparatiroidi görülebilir. Ekstremitelerde karıncalanma, yanma veya batma gibi periferik nöropati bulguları ÇH'nin diğer bir bulgusudur. Dermatitis herpetiformis, infertilite, dilate kardiyomiyopati, miyokardit, IgA nefropatisi, idiyopatik pulmoner hemosiderozis, depresyon, periferik nöropati gibi nöropsikiyatrik bulgular; demir, folat ve B12 eksikliği anemisi ve tip 1 DM ile otoimmün tiroiditler gibi otoimmün hastalıklar da diğer ekstraintestinal bulgulardır [146].

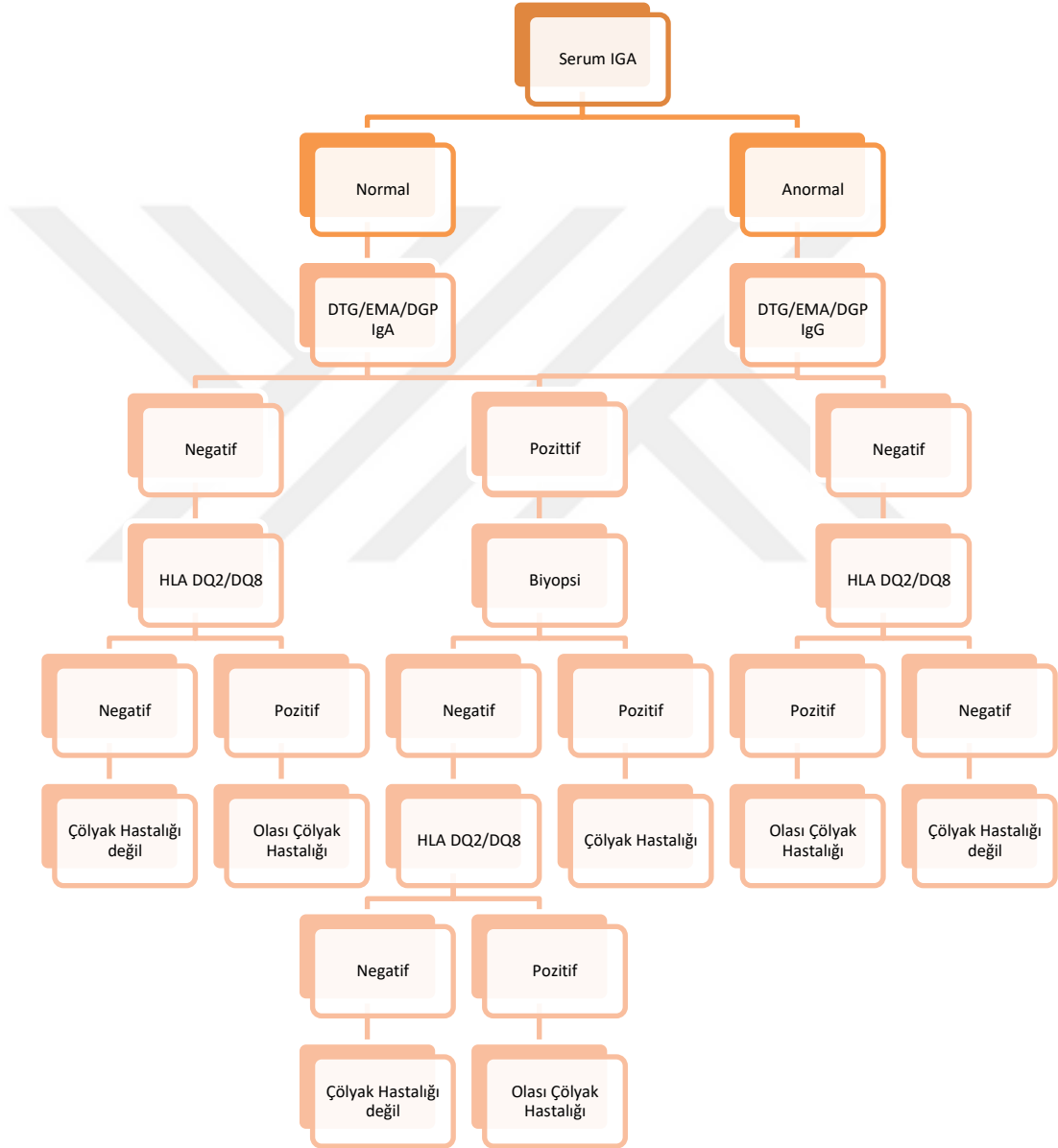
Tablo 8. Çölyak hastalığında ekstraintestinal semptomlar [134, 146]

Ekstraintestinal Bölüm	Bulgular
Deri	Dermatitis herpetiformis
Endokrin ve kas-iskelet sistemi	Vitamin D ve/veya kalsiyumun eksikliğine bağlı gelişen osteopeni/osteoporoz ve rikets Boy kısalığı Hipertiroidi/hipotiroidi(otoimmün tiroidit) Tip 1 diyabetes mellitus Artrit/artralji ve miyopati
Üreme sistemi	Gecikmiş puberte Adet düzensizlikleri veya amenore İnfertilite ve tekrarlayan düşükler
Kalp-Akciğer	Miyokardit İskemik kalp hastalığı İdiopatik dilate kardiyomiyopati İdiopatik pulmoner hemosiderozis
İmmünolojik sistem	IgA eksikliği
Nöropsikiyatrik sistem	Baş ağrısı, migren Periferik nöropati Epilepsi Depresyon, anksiyete, dikkat eksikliği
Hematolojik sistem	Folat, ferritin ya da B12 vitamini eksikliği anemisi Lökopeni, trombositopeni Hiposplenizm Vitamin K ve E eksikliği
Renal	Proteinüri/hematüri (IgA nefropatisi)
Genetik	Willams, Down, Turner sendromu
Romatolojik sistem	Romatoid artrit Sjögren sendromu
Diğer	Vaskülit İntestinal lenfoma Saç dökülmesi

2.9.6 Tanı

Tanı klinik bulgularla birlikte seroloji testlerinin pozitifliği ve biyopsi bulgularıyla konulur. Son 10 yılda farkındalık artmış olup geliştirilmiş testlerin kullanılması nedeniyle daha çok tanı konulmaktadır [132].

Tanı için ilk basamak seroloji testleri, altın standart yöntem ince bağırsak biyopsisidir [126].



Şekil 3. Çölyak hastalarında tanı algoritması [147, 148]

Serolojik Testler

Semptomatik çocuklar, risk grubundaki Çölyak hastalarının birinci dereceden akrabaları ve ÇH ile görülen hastalığı olanlara tarama yapılmalıdır. Serolojik testler ilk basamak tarama yapmak için kullanılır [149].

Bunlar; anti-doku transglutaminaz (anti-dTG) IgA, anti-endomisyum (EMA) IgA, anti-gliadin (AGA) IgA ve IgG ile anti-retikulin (ARA) IgA antikorlarıdır [120]. Bu testler ile besinlerde bulunan gluten ile bağırsak yapısında bulunan endomisyum, retikulin ve transglutaminaz proteinlerine karşı oluşan antikorlar ölçülür [134].

EMA en yüksek özgüllüğü olan testtir. Ancak maliyeti yüksektir ve tekniği zor olduğu için özel eğitimli laboratuvar teknisyenine ihtiyaç vardır. Bundan dolayı rutin taramada önerilmemektedir. Fakat yüksek riskli hastalarda tanı net konulamazsa doğrulayıcı olarak kullanılabilir [150]. EMA testi immünfloresan yöntemle, lamina propriadaki CD4+ T lenfositlerin aktivasyonu ve mukozal remodelling sonucunda ortaya çıkmaktadır. Mukoza hasarına bağlı düzeyi değişiklik gösterir [151]. Bu sebeple iki yaşından küçük hafif enteropatisi olan hastalarda yanlış negatif çıkabilir [152].

Doku transglutaminaz antikorları hızlı, ucuz, kolay ve güvenilirliğinin yüksek olması sebebiyle taramada tercih edilen ilk testtir [153]. Doku transglutaminaz, ELİSA testi olduğu için çalışana bağımlı değildir [151]. Doku transglutaminaz, doku hasarı sonrası salgılanan bir enzimdir. Miktarı da doku hasarının derecesiyle koreledir. Bu nedenle iki yaştan küçük hastalarda EMA gibi yanlış negatif sonuçlanabilir [152].

AGA IgA ve IgG testlerinin sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür. Sağlıklı kişilerde ve gastrointestinal inflamasyonda da pozitif çıkabilir. Bu yüzden tarama için kullanımı önerilmemektedir. Fakat hastalıkta ilk çıkan antikorlar olduğu için iki yaştan küçük hastalarda tanıda önemlidir. IgA eksikliği olan Çölyak tanılı hastalarda AGA-IgG testi %2-10 pozitif görülür. Glutensiz diyetten 3-6 ay sonra AGA-IgA negatifleşir. Bu yüzden diyetle uyumu takipte kullanılabilir [152]. ESPGHAN son rehberinde AGA'dan bahsedilmemektedir [154].

Çölyak hastalığında, dTG enzimi gliadin peptitleri deaminasyona uğratar. Deaminasyona uğramış sentetik gliadin peptitlere karşı antikor üretilip bu

antikorun ÇH için sentetik olmayan glutene karşı üretilen antikorlarla karşılaştırıldığında özgüllüğü daha yüksektir [126]. Deamide gliadin peptit (DGP), ÇH'nin teşhisinde ve takibinde kullanılan nispeten daha yeni bir test olup DGP-IgG diğer seroloji testlerine kıyasla daha duyarlı olduğu için iki yaşından küçük hastalarda ve selektif IgA eksikliği olanlarda kullanılabilir [150]. Ancak bu hastalarda birden fazla antikorun bir arada bakılmasının duyarlılığı daha yüksektir [155].

Günümüzde çok sık kullanılmayan antiretikülin antikor testi ise immünfloresan yöntemiyle çalışılır ve duyarlılığı daha düşüktür [149].

En sensitif ve spesifik testler dTG IgA ve EMA'dır [134, 156].

Antikor sonuçlarını hastanın yaşı, gluten tüketimi, serum total IgA değeri ve immünsupresif ilaç kullanımı etkiler. Glutensiz diyet altında veya gluten maruziyeti kısa süreli ise test yanlış negatif sonuçlanabilir. Bu nedenle tarama testleri gluten içeren diyet altında yapılmalıdır. Ek olarak serum total IgA düzeyine bakılarak düşük (IgA düzeyi <0,2 g/L) olduğunda spesifik IgG tip antikorlarla tarama yapılmalıdır [154]. Testlerin yapılış teknikleri, sonuç verme süreleri, maliyetleri ve güvenilirlikleri düşünüldüğünde tarama testi olarak dTG kullanılması önerilmektedir [134]. DTG antikorları diğer otoimmün hastalıklar, bazı enfeksiyonlar, karaciğer hastalıkları veya malignite gibi durumlarda düşük pozitif görülebilir. Ancak bu durumlara EMA pozitifliği eşlik etmez. Bu sebeple şüphelenilen hastalarda spesifitesi daha yüksek olan EMA tercih edilmelidir. Seroloji testleri negatif olup ciddi klinik şüphe olan hastalarda ince bağırsak biyopsisi ile patolojik tanı ve genetik testler önerilmektedir [154].

Biyopsi ve Histopatoloji

Tanıda altın standart yöntem olarak proksimal ince bağırsak biyopsisi kullanılmaktadır. Serolojik testlerin pozitif olması halinde veya serolojik test negatif olup klinik şüphe yüksekse ince bağırsak biyopsisi önerilmektedir. İki yaşın altında bağışıklık sisteminin immatüritesi, anne sütüyle beslenme ve gluten maruziyetinin az olması gibi sebeplerle serolojik testler negatif sonuçlanabilir. Bu gibi durumlarda da biyopsi yapılması gerekebilir [154].

ÇH, ince bağırsağın proksimalinden distaline kadar mukozal hasara sebep olur. Glutensiz diyetle 6-24 ayda iyileşme görülür ve en son proksimal mukoza iyileşir [149].

Biyopsi yapılırken, hastalar en az 2-8 haftadır glutenli diyet alıyor olmalıdır. Mukozal hasar yamasal tutulum şeklinde görülebileceğinden, duodenumun ampulla bölgesi dahil edilecek şekilde en az 4-6 alandan biyopsi alınmalıdır [157]. Duodenumun ikinci segmentinden alınan iki biyopsi %90, üç biyopsi %95, dört biyopsi %100 oranda tanı koydurur [156].

Tipik biyopsi bulguları ise intraepitelyal lenfosit artışı, total villus atrofisi ve kript hiperplazisidir. Villuslarda değişen derecelerde atrofi saptanabilir [134]. Biyopsi bulguları çölyak hastalığına patognomonik değildir. Ayrıca inek sütü alerjisinde, giardiyazisde, immün yetmezlikte ve bakteriyel aşırı çoğalmada da görülebilir [154].

Tablo 9. Çölyak hastalığına benzer histopatolojik bulgulara yol açan durumlar [154]

İntraepitelyal lenfositozise yol açanlar	Villöz kısalma/düzleşmeye yol açanlar
Besin alerjisi (gluten dışı) Helicobacter pylori ile birlikte görülen gastroduodenitis Giardia, cryptosporidium, CMV gibi enfeksiyonlar Otoimmün enteropati Crohn hastalığı Başta NSAİİ olmak üzere ilaçlar Bakteriyel aşırı çoğalma IgA eksikliği İnce bağırsak allograft rejeksiyonu Yaygın değişken immün yetmezlik	Mikrovillus inklüzyon hastalığı Otoimmün enteropati Tropikal sprue Kollajenöz sprue Refrakter sprue Radyoterapi, kemoterapi Nutrisyonel eksiklikler Enteropatinin indüklediği T hücreli lenfoma Graft-versus-host hastalığı

CMV: Sitomegalovirüs, IgA: İmmünglobulin A, NSAİİ: Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar

Çölyak hastalığında ince bağırsaktaki lezyonlar farklı derecelerdir. Histopatolojik sınıflandırma ilk kez Marsh tarafından yapılmıştır. Daha sonrasında modifiye edilmesi Oberhuber ve Corozza tarafından [94].

Günümüzde histopatolojik değerlendirme amacıyla modifiye Marsh (Marsh-Oberhuber) sınıflaması kullanılır (Tablo 10) [101].

Tablo 10. Çölyak hastalığında histolojik sınıflandırma [101]

Modifiye Marsh (Oberhuber)	Histolojik Kriterler		
	İntraepitelyal lenfosit artışı*	Kript hiperplazisi	Villus atrofisi
Tip 0	Yok	Yok	Yok
Tip 1	Var	Yok	Yok
Tip 2	Var	Var	Yok
Tip 3a	Var	Var	Var(parsiyel)
Tip 3b	Var	Var	Var(subtotal)
Tip 3c	Var	Var	Var(total)

* Her 100 enterosite karşılık >40 intraepitelyal lenfosit

Marsh Tip 1’de hafif düzeyde infiltratif değişiklikler, her 100 enterosite 40’ın üzerinde olacak şekilde intraepitelyal lenfosit artışı mevcuttur. Villus atrofisi görülmez. Hafif düzeyde infiltratif değişiklik saptanan hastaların %10 kadarı Çölyak hastasıdır. Marsh Tip 1 ve 2’de intraepitelyal lenfositin yüksek olması çölyak tanısı için daha spesifiktir. Mukozadaki anti dTG depolarının varlığı çölyak hastalığının daha ciddi paternlere dönüşümünde önem arz eder. Tip 3 ise intraepitelyal lenfosit sayısında artış, kript hiperplazisi ve villus atrofisiyle karakterizedir [154].

Genetik İncelemeler

HLA-DQ2 ile HLA-DQ8 genotipinin pozitifliği tanısal değildir, maliyeti yüksektir fakat negatif prediktif değeri yaklaşık %100’dür. Klinik şüphe kuvvetliyse, serolojik testler negatifse veya biyopside hafif infiltratif değişiklikler mevcutsa HLA bakılması tanıda yardımcı olabilir. HLA-DQ2 ile HLA-DQ8

pozitifliği olan Çölyak hastalarının aile bireylerinin de düzenli takibe alınması önerilmektedir [146]. HLA-DQ2 pozitifliği tek başına %91, HLA-DQ2 ile HLA-DQ8'in birlikte pozitifliği ise %96 duyarlıdır [158]. HLA ayrıca diğer risk gruplarında serolojik izlemin gerekliliğini belirlemede yardımcıdır. Negatif sonuçlarda çölyak hastalığı görülme riski düşük olduğu için rutin izlem önerilmemektedir.

Anti dTG normal sınırın 10 katından daha yüksek olan hastalara tanıyı güçlendirmek amacıyla HLA-DQ2 ile HLA-DQ8 bakılması önerilmektedir. Çünkü semptomatik olan hastalarda, dTG IgA seviyesi üst sınırın 10 katından fazlaysa, EMA pozitifse ve HLA DQ2 veya DQ8 pozitifse biyopsi atlanarak glutensiz diyetle başlanması önerilmektedir, bu hastalarda sonraki takiplerde klinik olarak düzelme ve antikör seviyelerinin normale gelmesi gerekmektedir.

Radyolojik Bulgular

Floroskopik incelemede; ince bağırsağın dilatasyonu, çoklu nonobstruktif invajinasyonlar (sarmal yay görünümü), kontrastın açılması, genişlemiş jejunal halka ve kıvrımların kaybolduğu 'moulage sign' ve flokülasyon (baryumun parçalı iri görüntüsü) görülebilirken, manyetik rezonans görüntüleme veya tomografide, jejunoileal kıvrım paterninin tersine dönmesi (en yüksek özgülülüğe sahip), ileal kıvrımın kalınlaşması, submukozal yağ dokuda artış, lenfadenopati ve asit izlenebilir [159].

2.9.7 Tarama

Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada asemptomatik çölyak hastası çocukların %90'ının tanı almadığı gösterilmiştir [160]. Serolojik testlerin ilerlemesiyle tanı alan hastalardan çok daha fazla hastanın olup, bu hastaların asemptomatik şekilde hayatlarına devam ettiği ortaya çıkmıştır. İtalya'da okul çağı çocuklarda yapılan tarama çalışmasında ise ÇH tanısı konulan çocukların %64'ünün sessiz çölyak, %28'inin tipik çölyak, %7'sinin atipik ve %1'inin de potansiyel çölyak hastası olduğu görülmüştür [161].

Sessiz çölyak hastaları hayatlarına devam ederken herhangi bir şikayetleri olmamasına rağmen ilerleyen yaşlarda infertilite, osteoporoz, lenfoma, DM ve otoimmün tiroiditler gibi komplikasyonlarla karşılaşmaktadırlar. Bu komplikasyonlar hastalığın tanısı konulduğu takdirde azalmaktadır. Asemptomatik hastaların tanı alabilmeleri için taranması gerekmektedir [138] .

Tablo 11. ESPGHAN’a göre taranması gereken hasta grupları [154]:

Grup 1: Nedeni açıklanamayan aşağıdaki semptomları olan çocuklar	Grup 2: Asemptomatik olup aşağıdaki durumlara sahip olan çocuklar
-Gelişim geriliği, büyümede duraksama -Kilo kaybı -Demir eksikliği anemisi -Kronik veya aralıklı ishal -Amenore veya gecikmiş puberte -Bulantı ya da kusma -Kronik kabızlık -Kronik karın ağrısı, kramp, abdominal distansiyon -Kronik halsizlik -Tekrarlayan aftöz stomatit -Dermatitis herpetiformis -Düşük enerjili travmalar ile kırıklar, osteopeni, osteoporoz -Anormal karaciğer enzim düzeyleri -Alopesi -Diş mine hipoplazisi	-Otoimmün tiroidit -Tip 1 diyabetes mellitus -Turner sendromu -Down sendromu -Williams sendromu -Selektif IgA eksikliği -Otoimmün karaciğer hastalıkları -Birinci derece yakınarda çölyak hastalığı olması

Grup 2 için taramada ilk basamak olarak eğer çalışılabiliriyorsa HLA-DQ2/DQ8 çalışılması maliyet etkin görülmektedir. Her iki allel de negatifse hasta takipten çıkarılabilir. Eğer HLA-DQ2/DQ8 çalışılmıyorsa antikorlar ile tarama yapılabilir. Çölyak antikorları negatifse selektif IgA eksikliği de ekarte edilip çölyak hastası olmadığı söylenebilir. Fakat hastanın çölyak hastası olmayışı

ilerleyen dönemde çölyak hastalığı geliştirmeyeceğini öngöremediği için 2-3 yılda bir antikorlara yeniden bakılması gerekmektedir [154].

2.9.8 Ayırıcı Tanı

ÇH, multifaktöriyel ve multisistemik bir hastalıktır. Hem kliniği hem de histopatolojik bulgularıyla birçok hastalıkla benzerlik gösterir. Tedavisi yaşam boyu glutensiz diyet olduğu için ayırıcı tanı konusunda dikkatli olunmalıdır. Ülkemizde sık rastlanılan hastalıklar özellikle malabsorpsiyona neden olanlar ayırıcı tanıda yer alır [146].

Tablo 12. Çölyak hastalığı ayırıcı tanısı

Ayrıcı Tanı
1- Bakteriyel ve viral gastroenteritler
2- Gluten dışı protein intoleransı
3- İnek sütü veya soya alerjisi
4- Giardiazis
5- Tropikal sprue
6- Eozinofilik gastroenterit/mikroskopik kolit
7- İrritabl bağırsak sendromu
8- İnflamatuar bağırsak hastalıkları (Crohn hastalığı, otoimmün enteropati)
9- Bakteriyel aşırı çoğalma sendromu
10- İmmün yetmezlik durumları
11- Geçici gluten intoleransı
12- Laktoz ve fruktoz intoleransı
13- İlaçlar (özellikle NSAİİ)
14- Radyoterapi
15- Graft versus host hastalığı
16- Ekzokrin pankreas yetmezliği
17- Diğer malabsorbsiyon sendromları
18- Lenfoma (enteropati ilişkili T hücreli lenfoma)
19- Dermatitis herpetiformis

NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar

Adölesanlarda ve erişkin dönemde ayırıcı tanıda ek olarak gluten alerjisi ve çölyak dışı gluten intoleransı yer alır.

Çölyak dışı gluten intoleransı gluten alımından itibaren saatler-günler içinde meydana gelen ve sadece intestinal semptomlara sebep olan nadir bir hastalıktır. Çölyak hastalığında bakılan serolojik testler negatiftir ve eğer yapılırsa ince bağırsak biyopsisinde dokularda eozinofili saptanabilir. Tedavide diyetten gluten çıkarılır.

Buğday alerjisi ise alımdan dakikalar-saatler içinde ortaya çıkan klinikte hafif ürtikeryal döküntüden anafilaksiye uzanan bütün alerjik semptomlara sebep olabilen IgE aracılı bir hastalıktır. Buğday spesifik IgE ve/veya buğday için yapılan deri prick testi pozitifdir, biyopsi yapılırsa dokuda eozinofili görülebilir. Bu durumda buğday içeren gıdalardan uzak durulmalıdır. Diğer gıda alerjilerinde olduğu gibi ortalama altı yaşında geriler [\[162\]](#).

Çölyak hastalığı ve otoimmün enteropatinin ayırıcı tanısı zor olabilir. Otoimmün enteropati hastaları genellikle kanlı ishal şikayeti ile başvururlar. Çölyak hastalığında olduğu gibi anti-dTG veya EMA pozitifliği görülebilir. Biyopside villöz atrofi saptanır fakat intraepitelyal lenfosit artışı görülmez. Çölyak hastalığından şüphelenilen hastalarda glutensiz diyet ile şikayetlerin gerilemesi tanıyı doğrulamada yardımcı olabilir [\[163\]](#).

Özellikle erişkin çağda irritabl bağırsak sendromu ve ÇH ayırıcı tanıda en dikkat çeken ve klinik bulguları benzer olan hastalıklardır. İrritabl bağırsak sendromu tanımlı hastalarda dispeptik yakınmalar, ishal ağırlıklı olmakla birlikte dışkılama değişiklikleri ve gaz şikayeti sık rastlanan bulgulardır. Serolojik testler bu hastalarda negatiftir. Bazı klinisyenler irritabl bağırsak sendromu düşünülen hastalarda çölyak hastalığının da taranması önermektedir [\[164\]](#).

Sonuçta etyolojisi net olmayan birçok hastalıkta ayırıcı tanıda ÇH akla gelmelidir.

2.9.9 Tedavi

Bilinen tek tedavi hayat boyu yapılan glutensiz diyetdir. ÇH tanımlı fakat glutensiz diyet uygulamayan hastalarda morbidite ve mortalitenin arttığı bilinmekte olup, glutensiz diyetle morbidite ve mortalitenin azaldığı

gösterilmiştir. Bu nedenle tanının olabildiğince erken zamanda konulması amaçlanmaktadır [[109](#), [120](#)].

Glutensiz diyet ile gastrointestinal ve ekstraintestinal şikayetlerde gerileme olur, atrofiye uğrayan intestinal villuslar tekrar oluşmaya başlar ve antikorlar negatifleşir. Hollanda’da yapılan bir çalışmada Marsh 3a, 3b, 3c lezyonlarda iki yıl boyunca glutensiz diyet sonucunda %65, beş yıllık takipte %85 düzelme olduğu görülmüş, %7 hastada villöz atrofinin devam ettiği saptanmıştır. Çölyak hastalarında glutensiz diyet sonrası histolojik düzelmenin uzun zaman aldığı ve bazı hastalardaysa tam olarak gerçekleşmediği görülmüştür. Bunun yanı sıra çalışmada çocuklar az sayıda olsa da yetişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklarda iyileşme hızının daha iyi olduğu görülmüştür [[165](#)].

Bu avantajlara rağmen hayat boyu glutensiz diyetin getirdiği dezavantajlar vardır. Hayat kalitesi düşer, istemsiz olarak gluten tüketimi korkusu meydana gelir, vitamin veya mineral eksiklikleri oluşabilir ve gastrointestinal sistem rahatsızlıkları gelişebilir. İsveç’te yapılan bir çalışmada 10 yıl glutensiz diyet yapan çölyak hastalarında folat, B6 ve B12 düzeylerinde sağlıklı popülasyona göre düşüklük saptanmıştır [[166](#)].

Epitelyal hücrelerin azalması, mukozal değişikliklerin olması ve malabsorbsiyonla birlikte sekonder disakkaridaz eksikliği de ortaya çıkabilir. Tüm disakkaridazlar arasında en sık laktaz eksikliği görülmektedir. Glutensiz diyetle hastalık kliniğinde ve histolojik bulgulara düzelme olmasıyla birlikte bağırsaktaki disakkaridaz seviyesi normale dönmeye başlar. Bu nedenle glutensiz diyetin başında meyve ve meyve sularıyla süt ve süt ürünlerinden kaçınılmalıdır [[167](#)].

Takipte semptomatik değişikliklere dikkat edilmelidir. İlk tanı koyulunca hasta altı ay sonra kontrole çağırılmalı ve sonrasında yıllık olarak takibe devam edilmelidir. Takiplerde ferritin, folat ve vitamin D gibi eser element ve vitamin düzeyleri kontrol edilmelidir. Otoimmün tiroid hastalıkları açısından hastalar değerlendirilmelidir. Erişkin hastalarda glutensiz diyetle başlandıktan yaklaşık 12-18 ay sonra kemik dansitesi ölçülerek osteoporoza karşı değerlendirilmelidir [[109](#)]. Hastalarda vitamin eksikliği riski olması nedeniyle takipte diyetisyen desteği almaları önemlidir. Bir çalışmada 10 yıldır glutensiz diyet yapan hastalar

değerlendirildiğinde yarısında vitamin eksikliği gösterilmiştir [166]. Takipte dTG IgA antikor kullanılır, devamlı yüksek seyretmesi halinde diyetle uyumun olmadığı yönünde yorumlanabilir [168].

Glutensiz diyet tek tedavi olmasına karşın hastalar için zorlayıcıdır. Son yıllarda yeni tedavi yöntemleri gündemdedir. Yeni terapötik yaklaşımların temelini gluten detoksifikasyonu, immün yanıtın düzenlenmesi ve bağırsak geçirgenliğinin inhibisyonu oluşturmaktadır. Glutenin genetik olarak modifikasyonu ile toksisitesi azaltılıp T hücrelerini daha az uyaran gluten elde edilebilmektedir. Böylelikle daha az immünojenik olan buğday üretimi yapılabilir [169]. Gluteni toksik olmayan parçalara ayırabilen ALV003 gibi enteral proteazlar da denenmektedir [170]. Larazotid asetat (AT-1001) gliadin ve sitokinler aracılığıyla hücresel değişiklikleri kontrol eden bir sıkı bağlantı regülatörü olup bir çalışmada düzenli larazotid asetat kullanımının ishal semptomunu azalttığı saptanmıştır. Ancak henüz deney aşamasında olup güvenliği ve etkinliği net bilinmemektedir [171]. Ayrıca HLA-DQ2'yi bloke etmek, aşılama ve TNF- α , IL-15, IFN- γ gibi patofizyolojide rolü olan sitokinlerin inhibe edilerek immün yanıtın düzenlenmesi üzerine tedaviler denenmektedir. Tüm bunlara rağmen günümüzde glutensiz diyetle alternatif uygulanabilecek tedavi yöntemi bulunmamaktadır [158].

2.9.10 Prognoz ve Komplikasyonlar

ÇH erken tespit edildiği ve glutensiz diyetle sıkı uyulduğu takdirde iyi prognozludur. Geç tanı konulması ise artmış morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Komplikasyonlar uzun yıllar sonra görülür, yetişkinlerde çocuklara oranla daha siktir. Tedavi edilmeyen çölyak hastası çocuklarda saptanan en önemli komplikasyonlar arasında osteoporoz, otoimmün hastalıklar ve enteropati ilişkili T hücreli lenfoma gibi maligniteler bulunmaktadır. Sık görülen komplikasyonlar aşağıda listelenmiştir.

Tablo 13. Çölyak hastalığı komplikasyonları [[120](#), [150](#), [172](#)]

Gecikmiş puberte, infertilite
Vitamin ve mineral eksiklikleri
Dermatitis herpetiformis
Çölyak krizi
Otoimmün miyokardit
Epilepsi
Ataksi, periferik nöropati
Lenfoma
IgA nefropatisi
Osteopeni/osteoporoz /rikets
Gastrointestinal adenokarsinom
Ülseratif jejunoileit
Psikolojik bozukluklar
İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Refrakter çölyak hastalığı
Anemi
Otoimmün tiroid hastalığı
Obezite
Diyabetes mellitus

En korkulan ve en kötü prognoz gösteren ileri dönem komplikasyon enteropati ilişkili T hücreli lenfomadır [[120](#), [150](#), [172](#)].

Akut çölyak krizi, gluten maruziyeti sonrası ortaya çıkan bir tablo olup nadir görülür. Şiddetli ishal, abdominal distansiyon, dehidratasyon, hipotansiyon, metabolik asidoz ve elektrolit anomalileriyle seyreden ağır bir tablo olup sıvı-elektrolit dengesini sağlamak için hızlı tedavi edilmesi gerekir ve tedaviye steroid eklenebilir [[152](#)].

Tanı anında Çölyak hastalarında osteopeni veya osteoporoz görülebilir. Osteoporozun en önemli sebebi malabsorbsiyondur. Osteoporozu alevlendiren diğer etmenler, laktoz intolerasına bağlı kalsiyum düşüklüğü ve yetersiz D

vitamini alımı, refrakter çölyak hastalığı veya eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar sebebiyle steroid kullanımı sayılabilir.

Çölyak hastası olan çocukların alması gereken günlük kalsiyum miktarı 500-800 mg, D vitamini miktarı 400-600 mg olup hastada osteoporoz, osteopeni ve/veya D vitamini eksikliği varsa ihtiyaç artabilir. Kemik mineral dansitesi hastaların çoğunda azalmıştır. Bu durum morbidite, mortaliteyi artırır [94].

Refrakter ÇH; 12 ay glutensiz beslenmeye rağmen semptomların, antikor pozitifliğinin ve villöz atrofinin devam etmesidir. Erişkinlerde yaklaşık %1 oranında görülür. Bu tanıyı koyabilmek için glutensiz diyetle uyumsuzluk veya ince bağırsağı ilgilendiren diğer hastalıkların dışlanması gerekir. Histopatolojilerindeki intraepitelyal lenfosit tiplerine göre sınıflandırılır. Tip 1’de normal intraepitelyal lenfosit artışı mevcutken, tip 2’de monoklonal lenfosit artışı görülür. Tip 2 kötü pronozlu olup maligniteye dönüşüm riski daha yüksektir. Sıkı diyetin yanında immünsupresif tedavi ve yakın takip gerektirir [150]. Bu hastalarda genellikle ülseratif jejunit gelişir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Hastalar

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalında 01.01.2015-01.01.2023 tarihleri arasında Graves hastalığı tanısı ile izlenen 40 çocuk dahil edildi. Dosyalar retrospektif olarak incelenerek hastaların cinsiyet, yaş, puberte durumu, ailede tiroid hastalığı öyküsü, anne-baba arasında akrabalık, vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKİ SDS, başvuru şikayeti, başvurdaki bulgular, oftalmopati varlığı, ek hastalıklar, diğer otoimmün hastalıklar, down sendromu varlığı, TSH, serbest T4, serbest T3, TSHRAb, çölyak antikorları, diğer otoantikorlar, vitamin B12 düzeyi, anemi varlığı, ultrasonografi bulguları, tiroid sintigrafisi, elektrokardiyografi (EKG) bulgusu, ilaç tedavisi (Propiltiourasil/Metimazol), ilaç dozları (mg/kg/gün), tedavi süreleri (ay), tanıda/izlemde ek ilaç (propranolol, l-tiroksin), radyoaktif iyot tedavisi, cerrahi tedavi, tedavi yan etkisi, relaps durumu ve çalışma anındaki durumları gibi tüm bilgileri elde edildi.

3.1.1 Antropometrik Ölçümler ve Fizik Muayene

Hastaların başvuru sırasında ölçülen vücut ağırlığı, boy ve hesaplanan vücut kitle indeksi (VKİ) kaydedildi. Vücut ağırlığı, boy ve VKİ persentil değeri, standart sapma skorları (SDS) hesaplandı. Persentil ve SDS değerleri Olcay Neyzi verilerine göre hesaplandı [173].

Hastaların başvurdaki fizik muayene bulguları arasındaki kalp tepe atımı, kan basıncı, üfürüm, tremor, guatr ve egzoftalmus varlığı ve puberte durumu kaydedildi. Kalp tepe atımı ile kan basıncı yaşa, cinsiyete ve boya göre belirlenen referans aralıklarına göre değerlendirildi. Yaşa, cinsiyete ve boya göre belirlenen aralıklar dikkate alındığında kan basıncı için 95. persentilin üstü hipertansiyon olarak kabul edildi [174]. Kalp tepe atımı ise yaşa göre belirlenen aralıklara bakılarak 90. persentilin üzerinde ise taşikardi olarak değerlendirildi [175]. Fizik muayenede guatrın ve egzoftalmusun varlığı subjektif olarak hastayı değerlendiren pediatrik endokrinoloji hekiminin notuna göre değerlendirildi.

Tablo 14. Guatr için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) evrelemesi [176]

Evre 0	Guatr yok
Evre 1	Palpe edilen fakat baş normal pozisyondayken görünmeyen guatr
Evre 2	Baş normal pozisyondayken dahi boyundaki şişliğin görüldüğü guatr

3.1.2 Laboratuvar Değerleri ve Tiroid Otoantikorları

Hastaların tanı anındaki ve takipteki serum transaminaz düzeyleri, hemoglobin ve lökosit değerleri kaydedildi.

Serum aspartat aminotransferazın (AST) 34 U/l'nin üstü ve/veya alanin aminotransferazın (ALT) 33 U/l'nin üstünde olması transaminaz yüksekliği olarak kabul edildi.

Anemi açısından hemoglobin alt sınırları 6 ay-2 yaş arası 10,5 g/dL, 2-12 yaş arası 11,5 g/dL, 12 yaş üzerinde kız çocuklarda 12 g/dL, erkek çocuklarda ise 13 g/dL olarak kabul edildi [177].

Yaşa göre lökosit değerinin alt sınırı; 1 ay-1 yaşta 5000/mm³, 1-10 yaşta 6000/mm³, 10 yaş ve üzerinde 4500/mm³ olarak kabul edildi [178].

Hormonal değerlendirmeler için tanı sırasında, 1, 3, 6, 12. aylar ve son başvuruda bakılan sT3, sT4 ve TSH düzeyleri kaydedildi. Tiroid hormonları için referans değerler; sT3: 2,53–5,22 ng/dL, sT4: 0,97–1,67 ng/dL, TSH: 0,6–4,84 mIU/L idi.

Hastaların tiroid otoantikorları olarak TSHRAb, antiTPO ile antiTG pozitiflikleri kayıt edildi. Referans üst sınır değerleri; AntiTPO için 34 IU/mL, AntiTG için 115 IU/mL ve TSHRAb için 1,5 U/L idi. Hastaların TSHRAb negatifleşme süreleri kayıt edildi.

Ek olarak hastaların B12 vitamini seviyeleri ve Çölyak otoantikorları kayıt edildi. B12 vitamini için referans aralık 197-771 ng/L kabul edildi. Çölyak otoantikorları pozitif veya negatif olarak kayıt edildi.

3.1.3 Tiroid Görüntüleme Yöntemleri

Tiroid ultrasonografileri hastanenin radyoloji hekimi tarafından yapılmış olup sonuçları (tiroid bezi volümü, nodül varlığı, parankim heterojenitesi, diffüz hiperplazi, hipoekojenite, kanlanma artışı) kayıt edildi. Tiroid hacmi hesaplaması için ultrasonografide ölçülen tiroid bezi boyutları bakılarak; “Tiroid hacmi (her lobu için): genişlik x yükseklik x derinlik x 0,529” formülü kullanıldı [179]. Tiroid bezi hacmi WHO tarafından belirlenen yaş ve cinsiyete göre tiroid hacmi referans değerleri ile karşılaştırılıp değerlendirildi ve SDS olarak kayıt edildi [176].

Tiroid sintigrafisi yapılan olguların sintigrafi sonuçları kayıt edildi. Sintigrafide diffüz artmış aktivite görülmesi GH lehine yorumlandı [180].

Hastaların EKG’lerinde patolojik bulgu olup olmaması da kayıt altına alındı.

3.1.4 Tanılar ve Tanımlamalar

Hipertiroidi; sT4 ve/veya sT3 düzeylerinin artışı ile birlikte TSH’nin baskılanması ve klinik bulgularının eşlik etmesi ile konuldu. Hipotiroidi, sT4 düşüklüğüyle birlikte TSH düzeyinde artış olarak tanımlandı. Ötiroidi ise, TSH, sT3 ve/veya sT4’ün normal referans aralığında olması şeklinde tanımlandı.

Çalışmadaki 40 hasta kayıtlardaki izlemleri boyunca anti tiroid ilaç kullanma sürelerine göre bir yıldan az, 1-2 yıl ve iki yıldan fazla olmak üzere üç gruba ve ek olarak remisyona girme, relaps gelişme, remisyona girmeme şeklinde de üç gruba ayrıldı.

Kaguelidou F. ve ark. tarafından yapılan çalışmaya dayanarak; hastalar etnik kökenleri, tanı yaşları, tanı anındaki sT4 değerleri, tanı anındaki TSHRAb değerleri ve tedavi sürelerine göre puanlanıp; A grubu (0–3 puan, düşük risk), B grubu (4–7 puan, orta risk) ve C grubu (8–11 puan, yüksek risk) olacak şekilde sınıflandırıldı [8].

Tablo 15. Risk grupları için puanlama sistemi

Puan	0	1	2	3
Etnik köken	Kafkas		Kafkas olmayan	
Tanı yaşı (yıl)	> 12	5-12	< 5	
sT4 düzeyi (pmol/l)	< 50			≥ 50
Normal TRAb düzeyinin üst sınırı	≤ 4 x (N)	> 4 x (N)		
Antitiroid tedavi süresi (ay)	> 24			≤ 24

Remisyon: Anti tiroid ilaç tedavi kesiminden en az bir yıl sonrasında klinik ve laboratuvar olarak ötiroidi olma ve takip süresince relaps olmadan ötiroidi durumunun devam etmesi olarak tanımlandı [181].

Relaps: Anti tiroid ilaç tedavisi kesildikten veya remisyon sağlandıktan sonra serum TSH seviyesinde baskılanmayla birlikte sT4 veya sT3 seviyelerinde artış olarak tanımlandı [69].

Remisyona girmeme: Tiroid hormon düzeylerinin normal aralıkta tutulması için ilaç tedavisinin mecbur olması veya ötiroidi durumunun ilaçsız şekilde bir yıldan daha kısa süreli devam etmesi olarak tanımlandı.

3.2 Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemleri

Kullanılan anti tiroid ilaç (MTZ veya PTU), başlangıçta ve 1, 3, 6, 12. aylardaki dozları, yan etkileri, kullanım süreleri, medikal tedavi sonrasındaki remisyon oranları kaydedildi. Tedavi başlangıcında ek ilaç (propranolol ve/veya l-tiroksin) kullanımı olup olmadığı kaydedildi.

RAI tedavisi veya cerrahi tedavi uygulanıp uygulanmadığı kaydedildi.

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, IBM SPSS 23 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Veri analizi aşamasında tanımlayıcı istatistik analizi ve frekans analizi tekniği uygulandı. Tanımlayıcı istatistiklerden aritmetik ortalama, ortanca değer, standart sapma değeri, minimum-maksimum değerler hesaplandı. Kategorik veriler

arasındaki ilişkileri değerlendirmek için ki-kare analizi uygulandı. Hipotez testleri için hata payı %5 olarak alındı.

Numerik değişkenler ortalamaları ve standart sapma değerleriyle birlikte verildi. Verilerin normal dağılımda olup olmadığını saptamak için Kolmogorov Smirnov testi yapıldı. Normal dağılımda olan veriler için bağımsız örnek t-testi, normal dağılımda olmayan veriler içinse nonparametrik test olan Mann-Whitney-U testi uygulandı. Kategorik verilerin arasında ilişki olup olmadığını saptamak amacıyla pearson ki-kare testi kullanıldı. İki'den fazla grup ortalamaları karşılaştırılırken normal dağılımda olan veriler için ANOVA varyans analizi, normal dağılımda olmayan veriler içinse Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı.

İkili grup karşılaştırılması için tüm testlerde $p < 0,05$ olması, ikiden fazla grup karşılaştırılırken ise yapılan Kruskal Wallis analizi sonrası ikili grup karşılaştırmaları için bonferroni düzeltmesi kullanılarak üç grup olması nedeniyle $p < 0,016$ değeri istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul izni alınarak yapılmıştır. Etik kurul sayı numarası: 70904504/391

4. BULGULAR

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda 01.01.2015-01.01.2023 tarihleri arasında Graves hastalığı tanısı ile izlenen 40 olgunun verileri değerlendirildi.

4.1 Demografik ve Antropometrik Özellikler

Çalışmaya alınan 40 hastanın 32'si (%80) kız, sekizi (%20) erkek, kız/erkek oranı dört idi. Olguların ortalama tanı yaşı $13,3 \pm 3,48$ yıl (dağılım 3,2-17,7 yıl; ortanca 14) bulundu. Olguların sekizi (%20) prepubertal, 32'si (%80) pubertal dönemdeydi.

Olguların aileleri incelendiğinde, üç (%7,5) olguda anne ve baba arasında akrabalık vardı. 22 (%55) hastanın ailesinde tiroid hastalığı öyküsü vardı.

Olguların 14'ünün (%35) ek hastalığı mevcuttu, dördüne (%10) Down sendromu eşlik ediyordu. Bir hastada Çölyak hastalığı, bir hastada da psöriazis olmak üzere iki (%5) hastada ek otoimmün hastalık mevcuttu.

Tablo 16. Graves hastalığı tanılı olguların genel özellikleri

Özellik	n=40
Cinsiyet	
Kız n (%)	32 (%80)
Erkek n (%)	8 (%20)
Kız/Erkek oranı	4
Tanı anında yaş (yıl) ort.±SDS	13,3±3,48
Puberte durumu	
Pubertal n (%)	32 (%80)
Prepubertal n (%)	8 (%20)
Anne baba arasında akrabalık olan olgular n (%)	3 (%7,5)
Ailede tiroid hastalığı öyküsü olan olgular n (%)	22 (%55)
Eşlik eden hastalığı olan olgular n (%)	14 (%35)
Down Sendromu olan olgular n (%)	4 (%10)
Ek otoimmün hastalığı olan olgular n (%)	2 (%5)

Ort: Ortalama, SDS: Standart sapma skoru

Tanı anındaki antropometrik bulgulara bakıldığında hastaların ortalama vücut ağırlığı SDS'si $0,12 \pm 1,69$, ortalama boy SDS'si $0,18 \pm 1,18$ ve ortalama VKİ SDS'si $-0,06 \pm 1,7$ idi.

Tablo 17. Graves hastalığı tanılı olguların antropometrik özellikleri

Vücut ağırlığı SDS (ort±SDS)	$0,12 \pm 1,69$
Boy SDS (ort±SDS)	$0,18 \pm 1,18$
VKİ SDS (ort±SDS)	$-0,06 \pm 1,7$

Ort: Ortalama, SDS: Standart sapma skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi

4.2 Başvuru Şikayetleri

Tanı anında hastaların başvuru şikayetleri sıralandığında; en sık şikayet çarpıntı (%40) olup, bunu saç dökülmesi (%30), kilo kaybı (%27,5), halsizlik (%20), titreme (%17,5), terleme (%15), sinirlilik (%15), boyunda şişlik (%10),

nefes darlığı (%10), sıcak intoleransı (%7,5), ishal (%5), uyku bozukluğu (%5), göz şikayeti (%2,5), iştah artışı (%2,5) izlendi.

Tablo 18. Graves hastalığı tanılı olguların başvuru şikayetleri

Şikayet	n (%)
Çarpıntı	16 (%40)
Saç dökülmesi	12 (%30)
Kilo kaybı	11 (%27,5)
Halsizlik	8 (%20)
Titreme	7 (%17,5)
Terleme	6 (%15)
Sinirlilik	6 (%15)
Boyunda şişlik	4 (%10)
Nefes darlığı	4 (%10)
Sıcak intoleransı	3 (%7,5)
İshal	2 (%5)
Uyku bozukluğu	2 (%5)
Göz şikayeti	1 (%2,5)
İştah artışı	1 (%2,5)

4.3 Fizik Muayene Bulguları

Hastaların muayene bulguları değerlendirildiğinde; %47,5’inde guatr %37,5’inde taşikardi, %7,5’inde üfürüm, %7,5’inde oftalmopati, %2,5’inde tremor ve %2,5’inde hipertansiyon mevcuttu. Hastaların cinsiyetlerine göre sınıflandırılmış fizik muayene bulguları aşağıda verilmiştir.

Tablo 19. Graves hastalığı tanılı olguların fizik muayene bulguları

Bulgu	Kız (n=32) n(%)	Erkek (n=8) n(%)	Toplam (n=40) n(%)
Guatr	17 (%53,1)	2 (%25)	19 (%47,5)
Taşikardi	14 (%43,8)	1 (%12,5)	15 (%37,5)
Üfürüm	3 (%9,4)	0 (%0)	3 (%7,5)
Oftalmopati	2 (%6,3)	1 (%12,5)	3 (%7,5)
Tremor	1 (%3,1)	0 (%0)	1 (%2,5)
Hipertansiyon	0 (%0)	1(%12,5)	1 (%2,5)

4.4 Laboratuvar Bulguları

Başvuruda hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; ortalama sT3 düzeyi $10,83 \pm 6,47$ pg/ml, ortalama sT4 düzeyi $3,2 \pm 1,66$ ng/dl, ortalama TSH düzeyi $0,02 \pm 0,05$ μ IU/ml idi.

Tiroid otoantikörlerine bakıldığında ise anti-TPO 40 olgunun 37'sinde bakılmış olup %62,2'sinde (23 olgu) pozitif saptanmıştı. Buna karşılık antiTG 38 olguda bakılmış ve %44,7'sinde (17 olgu) pozitif bulunmuştu.

TSHRAb düzeyi tüm hastalarda bakılmış ve %77,5 (31 hasta) sıklıkla pozitif saptanmıştı. TSHRAb değeri negatif olan 9 olgudan üçünün tiroid sintigrafi sonuçlarına göre, altı olgunun ise klinik bulgularına dayanılarak GH tanısı aldığı belirlendi.

Vitamin B12 düzeyi 22 hastada bakılmış olup üç (%13,6) hastada düşük düzeyde saptandı.

Tüm hastaların hemoglobin değerlerine bakılmış olup 10 (%25) hastada anemi görüldü.

Çölyak otoantikor 22 hastada bakılmış olup bir (%4,5) hastada pozitif saptandı.

Tablo 20'de olguların tanı anındaki tiroid hormon değerleri, tiroid otoantikörleri ve TSHRAb pozitifliğinin sıklığı ile diğer laboratuvar bulguları yer almaktadır.

Tablo 20. Graves hastalığı tanılı olguların tanı anındaki laboratuvar bulguları

Tiroid Hormon Testleri	Ort.±SDS
sT3 (pg/ml)	10,83±6,47
sT4 (ng/dl)	3,2±1,66
TSH (μIU/ml)	0,02±0,05
Tiroid Otoantikorları	n (%)
Anti-TPO pozitifliği (n=37)	23 (%62,2)
Anti-TG pozitifliği (n=38)	17 (%44,7)
TSHRAb pozitifliği (n=40)	31 (%77,5)
Diğer Laboratuvar Bulguları	n (%)
Anemi	10 (%25)
B12 vitamin düşüklüğü (n=22)	3 (%13,6)
Çölyak otoantikor pozitifliği (n=22)	1 (%4,5)

Ort: Ortalama, SDS: Standart sapma skoru, sT3: Serbest triiyodotironin, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid sitümüle edici hormon, Anti-TPO: Antitiroid peroksidaz, Anti-TG: Anti tiroglobulin, TSHRAb: Tiroid sitümüle edici hormon reseptör antikor

Tablo 21. Graves hastalığı tanılı olguların takiplerdeki tiroid hormon testleri düzeyleri

	Tanı (n=40)	1.ay (n=36)	3.ay (n=33)
sT3 (pg/ml) (ort±SDS)	10,83±6,47	5,37±2,86	3,91±1,31
sT4 (ng/dl) (ort±SDS)	3,2±1,66	1,57±0,56	1,15±0,42
TSH (μIU/ml) (ort±SDS)	0,02±0,05	0,21±0,64	2,64±5,73
	6.ay (n=30)	12.ay (n=25)	Son kontrol (n=36)
sT3 (pg/ml) (ort±SDS)	3,65±0,98	4,05±1,87	3,72±0,92
sT4 (ng/dl) (ort±SDS)	1,07±0,26	1,27±0,36	1,21±0,38
TSH (μIU/ml) (ort±SDS)	3,96±5,92	3±3,49	2,88±6,62

sT3: Serbest triiyodotironin, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid sitümüle edici hormon, Ort: Ortalama, SDS: Standart sapma skoru

Hastaların TSHRAb negatifleşme süreleri de değerlendirildi. Başlangıçta 31 hastada TSHRAb pozitifliği saptandı, bir (%10) hastada 0-6 ay içerisinde, altı (%60) hastada 6-12 ay içerisinde, üç (%30) hastada 12 aydan uzun sürede olmak üzere 10 hastanın TSHRAb negatifliği görüldü. 12 aydan uzun süre TSHRAb

pozitifliği devam eden hastaların birisinde 13.ayda, birisinde 23.ayda birisinde ise 24.ayda TSHRAb negatifleşti. 21 hastada TSHRAb pozitifliği devam etti.

Tablo 22. TSHRAb negatifleşme süresi

TSHRAb negatifleşme süresi	n=10
0-6 ay	1 (%10)
6-12 ay	6 (%60)
12 aydan uzun	3 (%30)
12-24 ay	2 (%20)
>24 ay	1 (%10)

TSHRAb: Tiroid sitümüle edici hormon reseptör antikor

4.5 Görüntüleme Bulguları

Olguların başvuru anındaki görüntüleme yöntemleri değerlendirildiğinde 39 olguya tiroid ultrasonografisi yapıldığı tespit edildi. Bu olguların guatr volüm SDS'si $5,57 \pm 5,55$ olarak görüldü. 12 (%30,8) hastada nodül saptandı, 31 (%79,5) hastada parankim heterojenitesi, beş (%12,8) hastada diffüz hiperplazi, 15 (%38,5) hastada hipoekojenite, 21 (%53,8) hastada ise kanlanma artışı görüldü.

Dokuz hastaya yapılan tiroid sintigrafilerinin tümünde diffüz artmış aktivite izlendi.

Bütün hastalarda EKG çekildi, 14 (%35) hastada sinüs taşikardisi saptanırken, diğer hastaların EKG'lerinde patolojik bulguya rastlanmadı.

GH tanılı olguların görüntüleme bulguları aşağıda verilmiştir.

Tablo 23. Graves hastalığı tanılı olguların görüntüleme bulguları

Tiroid Ultrasonografisi (n=39)	
Guatr volümü SDS (ort.±SDS)	5,57±5,55
Nodül varlığı [n (%)]	12 (%30,8)
Parankim heterojenitesi [n (%)]	31 (%79,5)
Diffüz hiperplazi [n (%)]	5 (%12,8)
Hipoekojenite [n (%)]	15 (%38,5)
Kanlanma artışı [n (%)]	21 (%53,8)
Tiroid Sintigrafisi (n=9)	n (%)
Diffüz artmış aktivite	9 (%100)
EKG	n (%)
Sinüs taşikardisi	14 (%35)

EKG: Elektrokardiyografi, Ort: Ortalama, SDS: Standart sapma skoru

4.6 Tedavi, İzlem ve Son Durum

Tanı anında olguların tamamına birinci basamak tedavi seçeneği olan antitiroid ilaç başlandığı belirlendi. Bütün hastalarda antitiroid ilaç tedavisi olarak metimazol başlandığı, bir hastada birinci aydan sonra propiltiourasile geçildiği bilgisi dosya bilgilerinden elde edildi. Ayrıca tedavi başlangıcında olguların %80'ine (32 olgu) β -bloker tedavisi başlanmış olduğu görüldü. Antitiroid tedavi yan etkisi olarak bir (%2,5) hastada döküntü, dört (%10) hastada transaminaz yüksekliği, altı (%15) hastada ise lökopeni görüldü. GH tanılı olguların tedavi şekilleri ve yan etkileri Tablo 24'te verilmiştir.

Tablo 24. GH olgularının tedavi şekilleri ve tedavi yan etkileri

Medikal tedavi (n=40)	n (%)
Tedavi başlangıcında	
Metimazol	40 (%100)
PTU	0 (%0)
Tedavi devamında	
Metimazol	39 (%97,5)
PTU	1 (%2,5)
Tedavi başlangıcında ek ilaç	
β-bloker	32 (%80)
Tedavi yan etkisi	
Döküntü	1 (%2,5)
Transaminaz yüksekliği	4 (%10)
Lökopeni	6 (%15)
Radyoaktif iyot tedavisi	0
Cerrahi tedavi	0

PTU: Propiltiourasil

Hastaların metimazol tedavisi başlangıç dozu $0,37 \pm 0,15$ mg/kg/gün olarak görüldü. PTU kullanan bir hastada ise 7 mg/kg/gün dozundan tedavi başlandı.

Metimazol için ortalama tedavi süresi minimum bir ay (sonrasında PTU'ya geçilmiş olan hasta), maksimum 60 ay olacak şekilde görülerek ortalama $20,48 \pm 13,65$ ay olarak hesaplandı. PTU tedavisi alan hasta ise bir ay metimazol sonrası dokuz ay PTU tedavisi aldı.

Tablo 25. Tedavi doz ve süreleri

Metimazol	
Başlangıç dozu (mg/kg/gün) (ort.±SDS)	$0,37 \pm 0,15$
Tedavi süresi (ay) (ort.±SDS)	$20,48 \pm 13,65$
Propiltiourasil (n=1)	
Başlangıç dozu (mg/kg/gün) (ort.±SDS)	7
Tedavi süresi (ay) (ort.±SDS)	9

Hastalar antitiroid ilaç tedavi süresine göre <1 yıl, 1-2 yıl ve >2 yıl olarak gruplandırıldıklarında ise tedavi alırken takibi bırakan 12 hasta harici değerlendirildiğinde dört (%14,3) hasta bir yıldan daha kısa süre tedavi almış, yedi (%25) hasta 1-2 yıl arası tedavi almış ve 17 (%60,7) hasta ise iki yıldan uzun süre tedavi almış gruptaydı.

Tablo 26. Antitiroid tedavi süresine göre gruplama

Tedavi süresi (n=28)	n (%)
<1 yıl	4 (%14,3)
1-2 yıl	7 (%25)
>2 yıl	17 (%60,7)

Antitiroid tedavi yan etkileri değerlendirildiği zaman döküntü bir (%2,5) hastada, transaminaz yüksekliği dört (%10) hastada, lökopeni ise altı (%15) hastada saptandı. Transaminaz yüksekliği saptanan hastalara bakıldığında iki hastada tedavinin birinci ayında, bir hastada ikinci ayında bir hastada ise 29.ayında olduğu görüldü. Transaminaz yüksekliği görülen doza bakıldığında ortalama $0,29 \pm 0,11$ mg/kg/gün olacak şekilde metimazol kullanıldığı görüldü. Lökopeni gelişen altı hasta değerlendirildiğinde ise bir hastada tedavinin ikinci ayında, bir hastada dördüncü ayında, bir hastada 11.ayında, bir hasta 23.ayında, bir hastada 24.ayında ve bir hastada da 29.ayında olduğu görüldü. Lökopeni gelişen ortalama doz $0,33 \pm 0,15$ mg/kg/gün metimazol olarak görüldü. Hem transaminaz hem de lökopeni yan etkisi bir hastada birlikte görüldü, her iki yan etki de tedavinin ikinci ayında ve $0,4$ mg/kg/gün metimazol kullanırken gelişti. Bu hastanın tedavi dozu azaltılarak devam edildi ve hala tedavi altında izlenmekte.

Tablo 27. Tedavi yan etkilerinin tedavi ayı ve tedavi dozu ortalamaları

Yan etki	
Transaminaz yüksekliği (n=4)	
Tedavi ayı (ay) (ort.±SDS)	8,25±13,84
Tedavi dozu (mg/kg/gün) (ort.±SDS)	0,29±0,11
Lökopeni (n=6)	
Tedavi ayı (ay) (ort.±SDS)	15,5±11,36
Tedavi dozu (mg/kg/gün) (ort.±SDS)	0,33±0,15

Ort: Ortalama, SDS: Standart sapma skoru

Yan etkilere bakıldığında erkeklerde kızlara göre anlamlı şekilde daha fazla yan etki görüldü. Tedavi süresi >24 ay olanlarda da anlamlı şekilde daha fazla yan etki mevcuttu. Ayrıca başvuru yaşı küçüldükçe ve tedavi süresi arttıkça yan etki görülme sıklığı arttı. Ek ilaç kullanımı, relaps varlığı, başlangıçtaki TSH, sT4, sT3 değerleri, tedaviye başlangıç dozu ve ultrasonografideki tiroid volüm SDS'si ile yan etki varlığı arasında ise anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 28. Yan etki ile ilişki

	Yan etki olanlar	Yan etki olmayanlar	p
Kız n (%)	4 (%12,5)	28 (%87,5)	0,02
Erkek n (%)	5 (%62,5)	3 (%37,5)	
Ek ilaç (propranolol) kullananlar n (%)	7 (%21,9)	25 (%78,1)	0,85
Ek ilaç (propranolol) kullanmayanlar n (%)	2 (%25)	6 (%75)	
Relaps olanlar n (%)	1 (%16,7)	5 (%83,3)	0,711
Relaps olmayanlar n (%)	8 (%23,5)	26 (%76,5)	
Tedavi süresi >24 ay n (%)	7 (%43,7)	9 (%56,3)	0,009
Tedavi süresi ≤24 ay n (%)	2 (%8,3)	22 (%91,7)	

Tablo 29. Yan etki-sayısal değerler ilişkisi

	Yan etki varlığına göre karşılaştırma (p değeri)
Başvuru yaşı (yıl)	0,040
TSH (0.ay) (μ IU/ml)	0,844
sT4 (0.ay) (ng/dl)	0,710
sT3 (0.ay) (pg/ml)	0,571
Guatr volümü (SDS)	0,117
Tedavi dozu (mg/kg/gün)	0,218
Tedavi süresi (ay)	0,024

TSH: Tiroid stimüle edici hormon, sT4: Serbest tiroksin, sT3: Serbest triiyodotironin, SDS: Standart sapma skoru

Herhangi bir dönemde remisyona giren hasta sayısı 11 (%27,5) olarak görüldü. Remisyona girme süresi ortalama $19,18 \pm 10,63$ ay saptandı. Hastaların remisyona girdiği ortalama doz ise 10 hastada metimazol ile olup $0,21 \pm 0,14$ mg/kg/gün olarak hesaplandı. Bir hasta PTU ile remisyona girmiş olup remisyona girme süresi 10 ay remisyona girdiği doz ise $7,37$ mg/kg/gün olarak görüldü.

40 hastaya bakıldığında 33 hastanın herhangi bir dönemde ötiroid olduğu, ortalama ötiroid olma süresinin $7,12 \pm 6,81$ ay olduğu görüldü. Ötiroid olma dozu ise 32 hastada metimazol ile $0,24 \pm 0,15$ mg/kg/gün olarak hesaplandı. PTU ile ötiroid olan hasta ise 10.ayda $7,37$ mg/kg/gün doz altında ötiroid olarak görüldü.

Tablo 30. Remisyon ve ötiroid olma süreleri ve dozları

	Remisyon (n=11)	Ötiroid(n=33)
Süre (ay) (ort. $\pm$ SDS)	$19,18 \pm 10,63$	$7,12 \pm 6,81$
Doz		
Metimazol (mg/kg/gün) (ort. $\pm$ SDS)	$0,21 \pm 0,14$	$0,24 \pm 0,15$
PTU (mg/kg/gün) (ort. $\pm$ SDS)	$7,37$	$7,37$

PTU: Propiltiourasil, Ort: Ortalama, SDS: Standart sapma skoru

Hastaların altısında (%15) relaps geliştiği görüldü. Ortalama relaps gelişme süresi $14,17 \pm 12,7$ ay olarak hesaplandı. En kısa relaps gelişme süresinin üç ay en uzun sürenin ise 39 ay olduğu görüldü.

Tablo 31. Relaps durumu

Relaps	
Varlığı n (%)	6 (%15)
Süresi (ay) (ort.±SDS)	14,17±12,7

Ort: Ortalama, SDS: Standart sapma skoru

Tablo 32. Relaps olan hastaların özellikleri

Başvuru yaşı (yıl) (ort.±SDS)	12,93±1,34
TSH (0.ay) (μIU/ml) (ort.±SDS)	0,011±0,004
sT4 (0.ay) (ng/dl) (ort.±SDS)	2,36±1,2
sT3 (0.ay) (pg/ml) (ort.±SDS)	8,45±4,55
Toplam tedavi süresi (ay) (ort.±SDS)	27,67±12,61
Başlangıç metimazol dozu (mg/kg/gün) (ort.±SDS)	0,41±0,07
USG’de tiroid volümü (SDS) (ort.±SDS)	3,74±2,90

TSH: Tiroid stimüle edici hormon, sT4: Serbest tiroksin, sT3: Serbest triiyodotironin, USG: Ultrasonografi, Ort: Ortalama, SDS: Standart sapma skoru

Relaps olan hastalara bakıldığında cinsiyet, ek ilaç kullanımı, tedavi süresi, başvuru yaşı, başlangıçtaki TSH, sT4, sT3 değerleri, tedaviye başlangıç dozu ve ultrasonografideki tiroid volüm SDS’si ile relaps durumu arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Tablo 33. Relaps ile ilişki

	Relaps olanlar	Relaps olmayanlar	p
Kız n (%)	4 (%12,5)	28 (%87,5)	0,376
Erkek n (%)	2 (%25)	6 (%75)	
Ek ilaç (propranolol) kullananlar n (%)	6 (%18,7)	26 (%81,3)	0,184
Ek ilaç (propranolol) kullanmayanlar n (%)	0 (%0)	8 (%100)	

Tablo 34. Relaps-sayısal değerler ilişkisi

	Relaps durumuna göre karşılaştırma (p değeri)
Başvuru yaşı (yıl)	0,334
TSH (0.ay) (μIU/ml)	0,792
sT4 (0.ay) (ng/dl)	0,173
sT3 (0.ay) (pg/ml)	0,426
Guatr volümü (SDS)	0,533
Tedavi dozu (mg/kg/gün)	0,448
Tedavi süresi (ay)	0,085

TSH: Tiroid stimüle edici hormon, sT4: Serbest tiroksin, sT3: Serbest triiyodotironin, SDS: Standart sapma skoru

Antitiroid ilaç tedavisi alan 40 olgunun sekizi takibi bırakması veya erişkin endokrinoloji için başka merkezde takibe girmesi nedeniyle remisyon açısından değerlendirilemedi. Kalan 32 olgunun beşinin (%15,6) remisyon girip hala remisyonunda olduğu görüldü. Altı (%18,8) olguda relaps izlenirken 21 (%65,6) olgunun remisyon girmedeği saptandı.

Tablo 35. Remisyon-relaps-remisyon girmeyen gruplaması

	n=32
Relaps gelişmeyip remisyonunda olan n (%)	5 (%15,6)
Relaps gelişen n (%)	6 (%18,8)
Remisyon girmeyen n (%)	21 (%65,6)

Çalışma anındaki son durumda ise 16 (%40) hasta tedavi ile izleniyor, altı (%15) hasta erişkin endokrinolojiye tedavi altında devir edilmiş, 12 (%30) hasta tedavi alırken takibi bırakmış, altı (%15) hasta ise tedavisi kesilmiş ve remisyonunda izleniyor.

Tablo 36. Hastaların çalışma anındaki son durumu

Çalışma anındaki son durum	n(%)
Tedavi ile izleniyor	16 (%40)
Erişkin endokrinolojiye devir	6 (%15)
Tedavi alırken takibi bırakmış	12 (%30)
Tedavisi kesilmiş remisyonda	6 (%15)

Kaguelidou F. ve ark.'ın yaptığı çalışma temel alınarak, tanıdaki klinik bulgular, laboratuvar değerleri, demografik özellikleri ve anti tiroid ilaç tedavisi için öngörülen süreye göre risk gruplaması yapıp hastalar düşük, orta ve yüksek risk olacak şekilde gruplara ayrıldı [8]. 10 (%25) hastanın düşük risk, 19 (%47,5) hastanın orta risk, 11 (%27,5) hastanın yüksek risk grubunda olduğu görüldü.

Tablo 37. Risk grupları

Risk grubu	n (%)
Düşük risk	10 (%25)
Orta risk	19 (%47,5)
Yüksek risk	11 (%27,5)

4.7 Grupların Karşılaştırılması

Hastalar tedavi aldıkları süreye göre <1 yıl, 1-2 yıl ve >2 yıl olarak sınıflandırılıp başlangıçtaki TSH, sT4, sT3 değerleri, başvuru yaşı, guatr volümü (SDS) olarak karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Ayrıca remisyona girme açısından da aralarında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 38. Tedavi sürelerine göre karşılaştırma

	<1 yıl	1-2 yıl	>2 yıl	p
TSH (0.ay) (μ IU/ml) (ort $\pm$ SDS)	0,01 $\pm$ 0,0	0,01 $\pm$ 0,0	0,03 $\pm$ 0,08	0,352
sT4 (0.ay) (ng/dl) (ort $\pm$ SDS)	2,57 $\pm$ 1,03	4,54 $\pm$ 2,0	2,71 $\pm$ 1,09	0,077
sT3 (0.ay) (pg/ml) (ort $\pm$ SDS)	10,19 $\pm$ 5,57	15,46 $\pm$ 8,44	10,32 $\pm$ 5,29	0,319
Başvuru yaşı (yıl) (ort $\pm$ SDS)	12,4 $\pm$ 1,96	12,62 $\pm$ 3,33	12,07 $\pm$ 3,98	0,948
Guatr volümü (SDS) (ort $\pm$ SDS)	5,12 $\pm$ 1,87	4,72 $\pm$ 3,94	6,71 $\pm$ 6,4	0,883

TSH: Tiroid stimüle edici hormon, sT4: Serbest tiroksin, sT3: Serbest triiyodotironin, Ort: ortalama, SDS: Standart sapma skoru

Tablo 39. Tedavi süresine göre remisyona girme oranları

	Remisyona girenler n (%)	Remisyona girmeyenler n (%)	p
<1 yıl	2 (%50)	2 (%50)	0,686
1-2 yıl	2 (%28,6)	5 (%71,4)	
>2 yıl	7 (%46,7)	8 (%53,3)	

Ayrıca hastalar risk gruplarına göre üç gruba ayrılıp başlangıçtaki TSH, sT4, sT3 değerleri, başvuru yaşı, guatr volümü (SDS) karşılaştırıldı. TSH, başvuru yaşı ve guatr volümü açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Hastaların sT4 ve sT3 değerlerinde yüksek risk grubuyla orta risk grubu arasında (p değeri sırasıyla <0,001 ve 0,001) ve yüksek risk grubuyla düşük risk grubu arasında (p değeri sırasıyla <0,001 ve 0,003) anlamlı fark saptanırken düşük ve orta risk grubu arasında (p değeri sırasıyla 0,409 ve 0,783) anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 40. Risk gruplarına göre karşılaştırmalar

	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	p
TSH (μ IU/ml) (ort $\pm$ SDS)	0,01 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,07	0,01 $\pm$ 0,0	0,332
sT4 (ng/dl) (ort $\pm$ SDS)	2,34 $\pm$ 0,62	2,47 $\pm$ 1,05	5,25 $\pm$ 1,43	<0,001
sT3 (pg/ml) (ort $\pm$ SDS)	8,67 $\pm$ 3,47	8,3 $\pm$ 5,53	17,18 $\pm$ 6,03	0,001
Başvuru yaşı (yıl) (ort $\pm$ SDS)	14,22 $\pm$ 1,65	12,54 $\pm$ 4,27	13,9 $\pm$ 3,09	0,612
Guatr volümü (sds) (ort $\pm$ SDS)	6,04 $\pm$ 6,57	4,52 $\pm$ 5,00	7,01 $\pm$ 5,74	0,311

TSH: Tiroid stimüle edici hormon, sT4: Serbest tiroksin, sT3: Serbest triiyodotironin, Ort: ortalama, SDS: Standart sapma skoru

Hastalar Kaguelidou ve ark.'ın [69] çalışmasında olduğu gibi ağır ve ağır olmayan hipertiroidizm şeklinde iki gruba ayrıldı. Taşikardi, hipertansiyon, bir kilogram ve üzerinde tartı kaybı ile egzofalmi bulgularından en az ikisi varsa ağır hipertiroidizm, en fazla biri varsa ağır olmayan hipertiroidizm olarak değerlendirildi. Hastaların beşi (%12,5) ağır hipertiroidizm, 35'i (%87,5) ağır olmayan hipertiroidizm kabul edildi. Gruplar arasında cinsiyet, remisyona girme sıklığı, remisyona girme süresi, TSHRAb pozitifliği, başvuru yaşı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, USG bulgularından guatr volümüne bakıldığı zaman ağır kliniği olan hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Tablo 41. Ağır-ağır olmayan hipertiroidizm

	Ağır hipertiroidizm	Ağır olmayan hipertiroidizm	p
Kız n (%)	3 (%9,4)	29 (%90,6)	0,257
Erkek n (%)	2 (%25)	6 (%75)	
Remisyona giren n (%)	2 (%18,2)	9 (%81,8)	1,000
Remisyona girmeyen n (%)	3 (%14,3)	18 (%85,7)	
TSHRAb pozitif olan n (%)	5 (%16,1)	26 (%83,9)	0,570
TSHRAb negatif olan n (%)	0 (%0)	9 (%100)	

TSHRAb: Tiroid stimüle edici hormon reseptör antikoru

Tablo 42. Ağır-ağır olmayan hipertiroidizm sayısal değerler

	Ağır olan ve olmayan hipertiroidizm (p değeri)
Guatr volümü (SDS)	0,04
Başvuru yaşı (yıl)	0,951
Remisyona girme süresi (ay)	0,723

SDS: Standart sapma skoru

5. TARTIŞMA

Çocukluk ve adölesan dönemde hipertiroidizmin en sık (%95) nedeni Graves hastalığıdır [2]. Çocukluk çağında prevalansı 1/10.000 olan GH, tiroid bezinin reseptörlerine karşı gelişen antikorlar aracılığıyla uyarılması sonucunda ortaya çıkar [3, 4]. Çocukluk ve adölesan dönemdeki tiroid hastalıklarının %15'ini oluşturur [6, 7]. GH kızlarda erkeklere kıyasla daha fazla görülür ve ergenlik döneminde pik yapar [8]. Beş yaş öncesinde nadiren görülür ve en sık görüldüğü yaş aralığı 11–15 yaştır [9]. Rabon ve ark. [7], 291 GH tanılı çocukla yaptıkları çalışmada ortalama tanı alma yaşını $12,3 \pm 3,8$ yıl, kız/erkek oranını ise 3,69/1 bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ortanca tanı alma yaşı 13,4 yıl, ortalama $12,6 \pm 3,6$ yıl, kız/erkek oranı ise 3,12/1 olarak bulunmuştur [182]. Tunç ve ark. [183], yaptığı tek merkezli çalışmada ortanca tanı yaşını 12,5 yıl, kız/erkek oranını 4/1 bildirilmiştir. Kaguelidou ve ark. [69] 154 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında ortanca yaşını 11,9 yıl, kız/erkek oranını 3,27/1 olarak saptamışlardır. Işık ve ark.'ın [46] çalışmasında 63 hastada ortalama tanı alma yaşı $11,59 \pm 3,65$ yıl, kız/erkek oranı 2,6/1 saptanmıştır. Jevalikar ve ark. [184] 65 olguyla yaptıkları çalışmada ortanca tanı yaşını 13 yıl, kız/erkek oranını 7,12/1 olarak saptamıştır. Ülkemizde yapılan Bayramoğlu ve ark.'ın [185] çalışmasında ortalama tanı alma yaşı $13 \pm 2,9$ yıl, kız/erkek oranı 1,4/1 olarak bulunmuştur. Poyrazoğlu ve ark. [186] 143 olgu ile çalışıp kız/erkek oranını 3,08/1 olarak bulmuşlardır. Gastaldi ve ark. [187] GH tanılı 115 çocukta ortalama tanı yaşını $11,3 \pm 3,5$ yıl, kız/erkek oranını 5,76/1 olarak bulmuşlardır. Gjokopulli ve ark. [188], 15 hastayla yaptıkları çalışmada ortalama tanı yaşını $10,56 \pm 3,37$ yıl, kız/erkek oranını 2,75/1 olarak bulmuşlardır. Ülkemizde 44 hastayla yapılan bir çalışmada ortanca tanı yaşı 13,2 yıl, kız/erkek oranı 3,88/1 olarak bulunmuştur [189]. Kaplan ve ark. [190] 45 hastayla yaptıklarında çalışmalarında ortanca tanı yaşını 14,2 yıl, kız/erkek oranını 2/1 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu şekilde ortanca tanı yaşı 14 yıl, ortalama tanı yaşı $13,3 \pm 3,48$ yıl, kız/erkek oranı 4/1 olarak saptanmıştır.

Bayramoğlu ve ark.'ın [185] yaptığı çalışmada puberte sıklığı %82,3 bulunmuştur. Tunç ve ark.'ın [183] yaptığı çalışmada olguların %71'i pubertal

dönemde saptanmıştır. Poyrazoğlu ve ark. [186] olguların %62'sinin pubertal dönemde olduğunu saptamıştır. Işık ve ark.'ın [46] çalışmasında tanı anında hastaların %62,9'u pubertal dönemde bildirilmiştir. Gastaldi ve ark. [187] GH tanılı çocukları puberteye göre gruplandığında %60,7'sini başvuru anında pubertal dönemde bulmuştur. Gjokopulli ve ark.'ın [188] yaptığı çalışmada 15 hastanın %53,3'ü pubertal dönemde bulunmuştur. Ülkemizdeki bir çalışmada 44 hastanın %52,3'ünün pubertal dönemde olduğu saptanmıştır [189]. Kaplan ve ark.'ın [190] çalışmasında ise hastaların %64,4'ü pubertal dönemde saptanmıştır. Çalışmamızda hastalarımızın %80'i pubertal dönemdedi, literatüre göre pubertal dönemde saptanma oranı daha fazla olup bu, yıllar içinde puberteye girmenin daha erken yaşta olmasıyla açıklanabilir. Yapılan bir meta analizde, kız çocuklarda meme gelişim başlangıç eğilimi incelemiş ve son 36 yılda dünya çapında her on yılda 0,24 yıllık bir azalma olduğu belirtilmiştir [191]. 4131 sağlıklı Amerikalı erkek çocuğu içeren bir çalışmada ise, puberte yaşının geçmiş çalışmalara göre altı ay ile iki yıl kadar daha erken olduğu görülmüştür [192].

Graves hastalığı otoimmün bir hastalık olup poligenik özellik taşır, çevresel ve genetik etmenler gelişmesinde etkilidir. Bu sebeple hastaların ailelerinde de otoimmün tiroid hastalığı görülebilir [11, 193, 194]. Gjokopulli ve ark. [188], yaptıkları çalışmalarında ailede tiroid hastalığı öyküsünü %33,3 olarak bulmuşlardır. Tunç ve ark. [183] çalışmasında ailede otoimmün tiroidit öyküsünü %72 olarak bildirmiştir. Gastaldi ve ark.'ın [187] çalışmasında 108 olgunun %55,6'sının aile öyküsü tiroid hastalığı açısından pozitifdir. Glaser ve ark.'ın [195] çalışmasında olguların %57'sinin ailesinde tiroid hastalığı öyküsü pozitif saptanmıştır. Sönmez ve ark. [189] yaptıkları çalışmada ailede tiroid hastalığı öyküsünü %75 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ailede tiroid hastalığı öyküsü %55 oranında görüldü ve bu literatürle uyumluydu. Bu durum, genetik yatkınlığın rolünün otoimmün tiroid hastalığı gelişimindeki önemini göstermektedir. Ek olarak hastalarımızda %7,5 oranında anne baba arasında akrabalık görüldü. Kaplan ve ark.'ın [190] çalışmasında anne baba arasındaki akrabalık oranı %35,5 olarak saptanmıştır.

Ayrıca çalışmamızdaki hastaların ikisi ikiz hastalardı. Danimarka’da yapılmış olan bir ikiz çalışmasında GH gelişimine ilişkin sorumluluğun %79'unun genetik faktörlere atfedilebileceği gösterilmiştir [196].

Yapılan çalışmalarda tip 1 DM gibi bazı otoimmün hastalıkların GH olan çocuklarda erken yaşlarda görülebildiği saptanmıştır [197]. Çalışmamızda iki hastamızda Graves hastalığına eşlik eden otoimmün hastalık izlendi. Bir hastada psöriazis görülürken diğer hasta Çölyak hastasıydı. ÇH görülen hasta aynı zamanda Down sendromu olan bir hastaydı. Bu hasta 29 aylık metimazol tedavisi ile remisyona girmiş ve remisyonda tedavisi kesilmiş şekilde takip edilmektedir.

Türkiye’de sağlıklı okul çağındaki çocuklarla yapılan bir çalışmada ÇH prevalansı 1/212 (%0,47) olarak tespit edilmiştir [114]. Otoimmün tiroid hastalığı olan çocuklarda ÇH prevalansını inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastalarda çölyak hastalığı prevalansı %1,25 (1/80) olarak belirlenmiş [78]. Sattar ve ark. [198] otoimmün tiroiditli (%5 GH, %95 hashimoto tiroiditi) 302 çocuk olgunun 14’ünde (%4,6) dTG-IgA’yı pozitif bulmuşlar ve bu olguların yedisinde (%2,3) bağırsak biyopsisi ile ÇH tanısının doğrulandığını bildirmişlerdir. Bu yedi hastanın birisinin GH hastası olduğu ve Down sendromunun eşlik ettiği tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada otoimmün tiroid hastalığı, ÇH’li 343 hastanın 90’ında (%26,2) (62’si glutensiz diyet altında) ve kontrol grubundaki hastaların 20’sinde (%10) bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiş [199]. Bu çalışmada otoimmün tiroid hastalığı tanısı anormal USG bulguları (diffüz guatr veya hipoekojenite) ile Anti-TPO’nun 100 U/mL’den yüksek olması veya Anti-TPO’nun 800 U/mL’den yüksek olması veya Anti-TG’nin 50 U/mL’den yüksek olması veya anormal USG bulguları ile konulmuş.

Prospektif bir çalışmada, ÇH’li pediatrik hastaların %41,1’inde tiroid otoantikor pozitiflikleri tanımlanmıştır ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür [200]. Bunların bazılarında hipertiroidizm bazılarında ise hipotiroidizm görülmüştür. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada otoimmün tiroid hastalığı tanılı 101 hastanın sekizinde (%7,9) anti-dTG IgA pozitif saptanmış, yedi hasta biyopsiyi kabul etmiş ve beşinde (%4,9) belirgin subtotal villöz atrofi (Marsh tip 3b) mevcutken ikisinde normal histoloji görülmüş. Sonuç

olarak otoimmün tiroid hastalığı olan çocuklarda biyopsi ile kanıtlanmış ÇH prevalansı %4,9 olarak tespit edilmiş, bu oran da 103 hastanın olduğu sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak değerlendirilmiş [201]. Bu çalışmada otoimmün tiroid hastalığı tanısı anti-TPO ve/veya anti-TG pozitifliğine ve USG'de otoimmün tiroid hastalıklarının karakteristik bulgusu olan tiroid bezinin yaygın veya düzensiz hipoekojenitesine dayanıyordu. Bizim çalışmamızda ÇH %2,5 (bir hasta) oranında görülmüş olup, ÇH tanılı hastanın aynı zamanda Down sendromu olması nedeniyle GH ile ilişkilendirilemedi. GH için predispozan başka bir patolojisi olmayan diğer hastalarda ÇH tespit edilememesi hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklanabilir.

Down sendromu ve DiGeorge sendromu gibi genetik hastalığı olan çocuklarda GH görülme riskinin arttığı gösterilmiştir [197]. Kaplan ve ark.'ın [190] çalışmasında iki hastada Down sendromu olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise dört hastada Down sendromu mevcuttu.

Çocukluk çağında GH klinik olarak ağırlık kaybı ve boy artışı şeklinde bulgu verebilir [50, 61, 182]. Ülkemizde Esen ve ark.'ın [182] yaptığı çalışmada ortalama boy SDS'si $0,07 \pm 1,24$, ortalama ağırlık SDS'si $-0,29 \pm 1,37$ ve ortalama VKİ SDS'si $-0,44 \pm 1,34$ olarak saptanmıştır. Genel olarak literatür tarandığında antropometrik ölçümlerin değerlendirildiği çalışmalarda boy SDS'si ortalama değerlerin üzerinde, ağırlık SDS'si ve VKİ SDS'si ortalama değerlerin altında bildirilmiştir [183, 195, 197]. Ülkemizde 44 hastayla yapılan bir çalışmada ortalama boy SDS'si $-0,8 \pm 0,9$, ortalama ağırlık SDS'si $-1,2 \pm 1,2$, ortalama VKİ SDS'si $-1,3 \pm 0,5$ olarak saptanmıştır [189]. 45 hastayla yapılan bir çalışmada hastaların ortalama ağırlık SDS'si $-0,10 \pm 0,9$ ve ortalama VKİ SDS'si $0,40 \pm 0,89$ idi [188]. Kaplan ve ark. [190] olgularının ortalama boy SDS'sini $0,28 \pm 1,17$, ortalama ağırlık SDS'sini $-0,35 \pm 1,14$, ortalama VKİ SDS'sini ise $-0,34 \pm 1,50$ olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ortalama boy SDS'si $0,18 \pm 1,18$, ortalama ağırlık SDS'si $0,12 \pm 1,69$ ve ortalama VKİ SDS'si $-0,06 \pm 1,7$ olarak görülmüş olup bu bulgular literatürle uyumlu değerlendirildi.

Graves hastalarında en sık başvuru şikayetleri arasında çarpıntı, terleme, sinirlilik, kilo kaybı gibi hipertiroidizm bulguları vardır [11, 42, 52, 182]. Yapılan

bir çalışmada başvurudaki en sık şikayetin çarpıntı ve sinirlilik olduğu bildirilmiştir [188]. Işık E.'nin çalışmasında [46], sinirlilik (%67,7), çarpıntı (%64,5), terleme (%56,5), göz şikayeti (%50), halsizlik (%48,4), ellerde titreme (%43,5), sıcağa intolerans (%38,7) en sık gözlenen şikayetlerdi. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada saptanan en sık şikayet %45,1 oranıyla çarpıntı olarak gösterilmiş ve bunu %28,3 oranıyla kilo kaybı, %28 oranıyla aşırı terleme izlemiştir [182]. Léger ve ark.'ın çalışmasında en sık çarpıntı, guatr ve kilo kaybı şikayetleriyle karşılaşılmıştır [202]. Kaguelidou ve ark.'ın [69] yaptığı çalışmada en sık olarak taşikardi (%83) ve kilo kaybı (%59) saptanmış, hipertansiyon görülme sıklığı %17 oranında bulunmuştur. Sönmez ve ark. [189] yaptıkları çalışmada 23 (%52,3) hastada çarpıntı, 23 (%52,3) hastada terleme, 17 (%38,6) hastada kilo kaybı, 15 (%34) hastada tremor ve 13 (%29,5) hastada sinirlilik olduğunu bildirmişler, ayrıca başvurudaki fizik muayenelerinde; 19 (%43,1) hastada taşikardi, 18 (%40,9) hastada guatr, dokuz (%20,5) hastada hipertansiyon ve yedi (%15,9) hastada egzoftalmus tespit etmişlerdir. Kaplan ve ark. [190] hastalarının %68,9'unda çarpıntı, %60'ında terleme, %46,7'sinde kilo kaybı, %42'sinde halsizlik şikayeti olduğunu belirtmiştir. Aynı hastaların fizik muayenelerinde %64,4 taşikardi, %62,2 guatr, %28,9 tremor saptanmıştır [190]. Bizim hastalarımızda çarpıntı %40, saç dökülmesi %30, kilo kaybı %27,5 oranında en sık görülen şikayetler olarak bulundu. Literatüre bakıldığında saç dökülmesi sıklığı bizim hastalarımızda daha yüksek oranda görüldü, bunun sebebi ülkemizde nutrisyonel eksikliğin de sık görülmesi ve saç dökülmesi şikayetinin GH hariç diğer hastalıklarda görülmesi olabilir. Fizik muayene bulgularına bakıldığında ise %47,5 hastada guatr, %37,5 hastada taşikardi saptandı ve literatürle uyumlu olarak değerlendirildi.

Graves oftalmopatisi orbital dokuların inflamatuvar bir hastalığı olup prevalansı GH tanımlı çocuklarda %17-67 arasında değişmektedir [203, 204]. Gjokopulli ve ark.'ın [188] yaptığı araştırmada olguların %86,6'sında egzoftalmus görülmüştür. Lee ve ark.'ın çalışmasında [205] bu oran %39 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada oftalmopati görülme sıklığı %10,1 olarak bildirilmiştir [182]. Kaguelidou ve ark.'ın [69] çalışmasında oftalmopati sıklığı %59 olarak bulunmuştur. Sönmez ve ark. [189] yaptıkları çalışmada oftalmopati sıklığını

%15,9 olarak bildirmişlerdir. Kaplan ve ark.'ın [190] çalışmasında oftalmopati %8,9 oranında bulunmuştur. Tunç ve ark.'ın [183] çalışmasında ise %24,4 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda oftalmopati sıklığı %7,5 olarak görüldü, bu oran literatüre göre düşük olup bunun sebebinin hastalarımızın erken tanı alması veya oftalmopatinin klinik olarak tanı konulması olabileceği düşünüldü. Literatürde, oftalmopati tanısı fizik muayene bulgularıyla konulduğu için oranlar arasında bireysel farklılık olabileceği görülmüştür. Ayrıca hastalar erken tanı aldıkça oftalmopati oranının düştüğü düşünülmektedir.

Graves hastalığı TSH reseptörünün TSHRAb ile aktive edilmesiyle oluşur [187]. Graves tanılı hastalarda %95 civarında TSHRAb pozitif saptanmaktadır [8, 11, 206]. Hastaların bir kısmında ise modern tetkik yöntemleri kullanılmasına rağmen TSHRAb negatifliği mevcuttur [57]. Graves hastalığında hipertiroidinin ana sebebi tiroid stimulan antikorlar olsa bile, bazı hastalarda tiroid stimulan antikor düzeyi saptanamayacak düzeyde olabilir [207]. Bunun nedeni kullanılan tetkik yönteminin duyarsızlığı, antikorların yalnızca tiroid bezi içinde üretilmesi ya da tanının yanlış olması olabilir [11]. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında; Esen ve ark. [182], yaptığı çok merkezli çalışmada TSHRAb için %81,6, Tunç ve ark. [183] çalışmasında %68, Işık E. [46] ise çalışmasında %95,2 oranında pozitiflik bildirmiştir. Kaguelidou ve ark.'ın [69] çalışmasında 147 hastanın 129'unda (%88) TSHRAb pozitifliği saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada TSHRAb pozitiflik oranı %84 olarak tespit edilmiştir [189]. Rahhal ve ark.'ın [208] çalışmasında 57 çocuk olgunun %43,8'inde TSHRAb negatif saptanmış, çocukluk döneminde TSHRAb negatiflik oranının daha yüksek olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda 40 GH tanılı olgunun 31'inde (%77,5) TSHRAb pozitif saptandı, literatüre göre düşük bir oran olup laboratuvar teknikleri sebebiyle olabileceği düşünüldü. TSHRAb negatif olan dokuz olgunun üçüne tiroid sintigrafisi yapılabilmiş ve hepsinde tiroid bezinde artmış diffüz tutulum görülmesi üzerine GH tanısı konulmuştu. Çalışmamızda, TSHRAb'si pozitif tüm hastalar GH olarak kabul edildi. Bu hastaların bulguları ve klinik seyirleri GH ile uyumluydu. Ancak diğer hastaların TSHRAb'si negatif saptanmasına karşın; hipertiroidinin uzun süredir olması, sintigrafi bulgusunun olması, uzun süre medikal tedavi gerekmesi, relaps görülmesi ve klinik seyirlerinin Graves

hastalığının seyrine benzemesi gibi nedenler ile bu hastalar TSHRAb negatif GH olarak kabul edilmiştir.

Anti-TPO ve Anti-TG bakılması otoimmün tiroid hastalığı açısından destekleyicidir. Bu otoantikörler Graves hastalığında %60-90 civarında pozitifdir. Normal popülasyonda veya otoimmün tiroid hastalıkları dışındaki tiroid hastalıklarında düşük titrede pozitif bulunabilirler [209]. Çalışmamızda 40 hastanın 37'sinde anti-TPO bakılmış olup 23 (%62,2) hastada pozitiflik görüldü, 38 hastada bakılan anti-TG ise 17 (%44,7) hastada pozitif saptandı. Her ikisinin de bakılmış olduğu 37 hastanın ise 14'ünde (%37,8) her ikisi birlikte pozitifliği. Bu otoantikörlerin pozitiflik oranı da literatürle uyumlu saptandı.

Çalışmalarda tiroid sintigrafisi GH tanısında rutin bir yöntem değildir. Tiroid dokusunun varlığını, boyutunu, şeklini, yerini ve fonksiyonunu değerlendiren bir görüntüleme metodudur [210]. Rutinde tiroid ultrasonografisi diğer yöntemlerin önüne geçmiştir. Sintigrafi GH, toksik nodüler guatr ve hashitoksikoz ayırımında kullanılır. Sintigrafide GH'de diffüz tutulum gözlenirken, hiperfonksiyone tiroid nodülü varlığında fokal tutulum gözlenir [44]. Hashitoksikozda ise tutulum düşüktür veya yoktur [211]. Ayrıca radyoaktif iyot tedavisi verilecek hastalarda rehber olma açısından önem taşır [180, 212]. Tanı net değilse veya RAI tedavisi planlanıyorsa yapılmalıdır. Çalışmamızda dokuz (%22,5) hastaya tiroid sintigrafisi uygulandı ve hepsinde diffüz artmış aktivite saptandı.

GH'de tiroid bezi boyutu genellikle artmıştır [60, 184]. Ultrasonografide tiroid bezi diffüz olarak büyük, heterojen ve hipoekoik saptanır. Doppler USG'de ise bezin kanlanması artış görülür [213, 214]. Ancak tiroid USG, tanı için gerekli değildir [60]. USG tiroid bezi boyutlarının saptanıp homojenliğinin değerlendirilmesinde ve ayırıcı tanıda nodül varlığının ayırt edilmesinde önemlidir [61]. Sönmez ve ark. [189] çalışmalarında 20 (%45,4) hastada parankim heterojenitesi, 15 (%34,1) hastada hipoekojen görünüm, sekiz (%18,2) hastada psödonodüler patern, beş (%11,4) hastada diffüz hiperplazi ve üç (%6,8) hastada nodül saptamışlardır. Ülkemizdeki bir çalışmada ortalama guatr volüm SDS'si $7,41 \pm 6,72$ olarak bulunmuş ayrıca hastaların %80'inde parankim heterojenitesi, %35,5'inde kanlanma artışı, %15,5'inde de nodül saptanmıştır [190]. Çalışmamızda 40 olgunun 39'una tiroid USG yapılmış, bu olguların guatr volüm

SDS ortalaması $5,57 \pm 5,55$ olarak saptanmıştır. Hastaların 31'inde (%79,5) parankim heterojenitesi, 21'inde (%53,8) kanlanma artışı, 15'inde (%38,5) hipoekojenite, 12'sinde (%30,8) nodül, 5'inde (%12,8) ise diffüz hiperplazi görülmüştür, bu bulgular da genel olarak literatürle uyumludur.

Uzun süreli ve tedavisiz hipertiroidi hastalarında kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma görülebilir ve sekonder osteoporoz gelişebilir [215]. Tanı anında da KMY'de düşüklük (L1-L4 KMY z skoru <-2.0) görülebilmekle beraber çocukluk döneminde Graves hastalarında osteopeni sıklığı bilinmemektedir [215]. Lee ve ark.'ın [216] yaptığı 41 GH tanılı çocuk olguda hipertiroidizmin KMY üzerine olan etkilerini değerlendiren çalışmada %26,8'sinde (11 olgu) lomber vertebra KMY'de azalma görülmüştür. Lucidarme ve ark.'ın [215] çalışmasında 26 hastanın %42'sinde (11 hasta) KMY'de belirgin düşüklük saptanmış, bir yıllık antitiroid tedavi sonrası hastaların tamamına yakınında belirgin düzelme bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hiçbir hastaya DEXA çekilmemiş olup çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle KMY açısından değerlendirme yapılamamıştır.

Çocuklarda Graves hastalığının optimal tedavisi tartışmalıdır ve genellikle tatmin edici değildir [181]. Çocuklarda tedavi seçenekleri arasında antitiroid ilaçlar, RAI tedavisi ve cerrahi tedavi bulunur ve her birinin kendine özgü riskleri mevcuttur [13, 50, 217]. Antitiroid ilaçlar çocuk ve adölesanlarda çoğu ülkede ilk basamak tedavi seçeneğidir [61, 195]. Ancak antitiroid tedaviyle tam remisyon çocuklarda yetişkinlere oranla daha fazla zaman almakta ve daha zor olmaktadır [8, 61, 69].

Çocukluk döneminde uzun yıllardır kullanılan antitiroid ilaçlar PTU ile MTZ olup, bunların çeşitli yan etkileri bulunmaktadır [12]. Fumarola ve ark. [63] çalışmalarında MTZ'nin yan etkilerini dozla ilişkilendirirken, PTU'nun yan etkilerinin dozdan bağımsız olduğunu bildirmişlerdir. Hepatotoksisite ortaya çıkan ciddi ve mortal yan etkilerden biridir. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda [218-220], MTZ ile ortaya çıkan hepatotoksisitenin genellikle kolestatik tipte olmasının yanı sıra hepatosellüler hasara da neden olabildiği, buna karşılık PTU'nun mortalitesi yüksek olan fulminan sitotoksik hepatik nekroza neden olabildiği ve bazı hastalarda karaciğer transplantasyonuna neden olabilecek kadar ciddiyete

ulaşabildiği belirtilmiştir. Karaciğer fonksiyon testlerinin takibiyle bu mortal yan etki önlenemez [65]. Rivkees ve ark. [66], 14 çocukta PTU'ya bağlı gelişen karaciğer yetmezliği bildirmiştir. PTU'ya bağlı gelişen karaciğer yetmezliği hızlı ilerleyen seyir gösterir ve genellikle geri dönüşümsüzdür. 2009'da Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından PTU tedavisinin çocuklarda kullanılmaması önerilmiştir [221, 222]. Ancak RAİ veya cerrahi tedavi seçeneklerinin olmadığı ve/veya kabul edilmediği durumlarda ya da MTZ yan etkilerinin geliştiği durumlarda PTU'nun kullanılabileceği belirtilmektedir [9]. PTU, MTZ'nin potansiyel teratojenik etkisi sebebiyle gebelik döneminde birinci trimesterde kullanılması önerilen antitiroid ilaştır [9, 223, 224].

Literatürde çocuk ve adölesanlarda en sık kullanılan ilaç metimazoldür. MTZ'nin yarı ömrünün uzun olması nedeniyle az dozda kullanılması tedavi uyumu açısından avantajlıdır. PTU, MTZ'ye ek olarak periferde de T4'ün T3'e dönüşümünü engeller ve ağır hipertiroidisi olan hastalarda avantaj sağlar [63]. MTZ'nin başlangıç dozu günde iki doz şeklinde 0,5-1 mg/kg/gün, PTU'nun günde 3 doz şeklinde 5-10 mg/kg/gün'dür. Taşikardinin eşlik ettiği hastalarda tedaviye β-bloker (en sık propranolol) eklenmelidir [13, 195].

Rivkees ve ark. [225], MTZ tedavisi alan 100 çocukta yan etkileri değerlendirmişler ve 19 (%19) hastada yan etki saptamışlardır. En sık görülen yan etkiler; kaşıntı ve ürtiker olup sekiz (%8) hastada bildirilmiştir. Diğer yan etkilere bakıldığında yaygın eklem veya kas ağrısı beş (%5) hastada, kan sayımında nötropeni iki (%2) hastada, eozinofili ve lökopeni ise bir (%1) hastada gelişmiştir [225]. Stevens-Johnson sendromu üç hastada gelişmiştir, hastaların birinin hastaneye yatışı gerekmiştir, bu hastalarda yaygın mukozal tutulum ve ciltte soyulma saptanmıştır [225]. Hafif karaciğer hasarı da bir hastada gözlenmiştir, ilaç kesilmesi sonrası bir ayda normale dönmüştür. Metimazol ile yan etki gelişen hastalarla gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, tedavi dozu, etnik köken, tanı anında bakılan tiroid hormon seviyeleri veya dolaşımdaki immünglobülinler açısından fark saptanmamıştır [225]. Metimazole bağlı yan etki, hastaların %20'sinde ilk bir ay içinde, %50'sinde ilk üç ayda, %90'ında ilk altı ay içinde gözlenmiştir. Üç hastada ise bir buçuk yıllık tedavi sonrasında görülmüştür [225]. MTZ'ye bağlı yan etki gelişen hastalar değerlendirildiğinde, üç hastada

(yaş:3-4 yıl) cerrahi tedavi yapılmış, 13 hastada (yaş:8-18 yıl) ise RAI tedavisi uygulanmıştır. RAI tedavisini ve cerrahi tedaviyi kabul etmeyen üç hastada ise PTU'ya geçiş sağlanmıştır. Bu merkezde MTZ tedavisinin iki yıldan daha uzun süre verilmemesi nedeniyle uzun dönem yan etkiler görülmemiştir [225]. Çocuklarda agranülositoz görülme insidansı ile ilgili bilgi mevcut değildir fakat düşük olduğu düşünülmektedir [225]. Ancak, tedavinin ilk 10 gününde ya da bir yıl kadar uzun sürede agranülositoz gelişen vakalar bildirilmiştir, bu da agranülositozun doz, yaş ve tedavi süresinden bağımsız ortaya çıkabileceğini göstermektedir. [226, 227]. Rabon ve ark. [7] çalışmasında MTZ tedavisi alan 251 hastanın 53'ünde (%21) yan etki geliştiğini; 29'unda döküntü, 12'sinde artralji, 10'unda transaminaz artışı ve dokuzunda hafif nötroopeni olduğunu bildirmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında, Bayramoğlu ve ark. [185], MTZ kullanan 48 hastanın 11'inde (%22,9) yan etki bildirmiştir. İkisinde (%4,1) tedavi kesimine neden olacak seviyede cilt reaksiyonunun olduğunu, beşinde (%10,4) transaminaz artışı ve dördünde (%8,2) hafif nötroopeni geliştiğini saptamışlardır [185]. Bu yan etkilerin zamanına bakıldığında sekiz (%72,7) hastada ilk üç ayda, 10 (%90,9) hastada ilk altı ay içinde gelişmiştir, bir hastada ise tedaviye başladıktan 14 ay sonra hafif nötroopeni görülmüştür [185]. Işık E. [46] hastalarının %30,6'sında yan etki geliştiğini; sıklık sırasına göre transaminaz artışı (%12,9), lökopeni (%9,7), artrit/artralji (%3,2), trombositopeni (%3,2) ve alerjik döküntü (%1,6) şeklinde olduğunu belirtmiştir. Bu 19 hastanın dördüne RAI tedavisi, beşine cerrahi tedavi uygulanmış, dördünün antitiroid ilaç tedavisi değiştirilmiş, üç hastada ilaç dozu azaltılmış, iki hastada ilaç tedavisine iki hafta ara verilmiş, bir hasta ise RAI tedavisi sonrası medikal tedavi almaktayken hipertiroidisinin düzelmesi üzerine tedavisi kesilmiştir [46]. PTU veya MTZ alan herhangi bir hastada karaciğer yetmezliği görülmediğini ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen transaminaz artışının PTU kullanan hastalarda MTZ kullananlara kıyasla daha fazla saptandığını bildirmiştir [46]. Tunç ve ark. [183] 45 hastayla yaptıkları çalışmada iki hastada (%4,4) yan etki görüldüğünü, iki hastanın da PTU aldığını, birinde transaminaz artışı, diğerinde ciltte döküntü geliştiğini ve bu hastaların tedavilerine MTZ ile devam edildiğini bildirmiştir. Sönmez ve ark. [189] çalışmalarında iki (%4,5) hastada transaminaz yüksekliği,

bir (%2,3) hastada ise lökopeni saptamışlardır. Léger ve ark. [197] 127 hastayla yaptığı çalışmada, bir hastada nötropeni, bir hastada alerjik reaksiyon ve bir hastada artralji bildirmişlerdir.

Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da antitiroid ilaç tedavisi olarak MTZ tercih edildi ve taşikardinin eşlik ettiği olgularda tedaviye β -bloker eklendi. 40 hastanın tamamına metimazol başlandı, tedavinin birinci ayında bir hastanın tedavisi PTU'ya geçildi, fakat hastanın dosya bilgilerinden sebebine ulaşılamadı. Tedavi başlangıcında 32 (%80) hastaya ek olarak propranolol başlandı. Hastalarımızın tedavi yan etkilerine bakılacak olduğunda; bir (%2,5) hastada döküntü, dört (%10) hastada transaminaz yüksekliği, altı (%15) hastada ise lökopeni görüldü. Bizim hastalarımızda yan etki sıklığı literatüre göre bir miktar yüksek orandadır, bunun sebebi yakın takip ve kan tetkiklerinin rutin olarak takip edilmesi olabilir. Transaminaz yüksekliği için ortalama tedavi ayı $8,25 \pm 13,84$ ay, lökopeni için ise $15,5 \pm 11,36$ ay olarak saptandı. Transaminaz yüksekliği hastaların üçünde tedavinin ilk üç ayında saptanırken, bir hastada tedavinin başlangıcından 29 ay sonra saptandı. Lökopeni ise bir hastada tedaviye başladıktan iki ay sonra, bir hastada dört ay sonra, bir hastada 11 ay sonra, bir hastada 23 ay sonra, bir hastada 24 ay sonra, bir hastada ise 29 ay sonra görüldü. Transaminaz yüksekliği olan bir hastanın tedavi dozu azaltılmış olup, düşük doz MTZ tedavisine devam ettiği ve transaminaz düzeylerinin normal seviyede seyrettiği öğrenilmiştir.

Çocukluk çağında tedavide, yalnızca antitiroid tedavi öncesi hemogram ve transaminaz düzeyi bakılması önerilmekte, izlemde rutin olarak yapılması önerilmemektedir [61]. Bunun sebebi hastalığa bağlı hafif nötropeni veya transaminaz yüksekliği gelişebilmesi ve ayrıca ilaca bağlı karaciğer hasarının nadiren görülmesidir [61]. Tedavi altında ateş görülmesi halinde acil tam kan sayımı yapılması; sarılık, sindirim sistemi sorunları, kaşıntı gibi durumlardaysa karaciğer enzimlerine bakılması önerilmektedir [61]. Aileler yan etkiler açısından bilgilendirilip; kaşıntı, kızarıklık, karın ağrısı, ateş, akolik gaita, koyu renkli idrar, artralji, halsizlik, bulantı, sarılık, iştahsızlık, farenjit gibi şikayetlerin ilaca bağlı görülebileceği, eğer bu durumlar gelişirse hastaneye başvurmaları gerektiği

yönünde uyarılmalıdır. Görülen bu belirtiler genelde hafif düzeyde ve geçicidir [181, 228].

Antitiroid ilaç tedavisinin optimal süresi hakkında bir fikir birliği yoktur, prospektif randomize kontrollü çalışmalarla optimal sürenin değerlendirilmesi gerekmektedir [8]. Bir ya da iki yıldan daha fazla kullanılmasının uzun dönem remisyon ihtimalini artırdığına dair az sayıda kanıt vardır [13]. Yaklaşık iki yıllık tedaviden sonra dahi remisyon oranı %30'dan düşüktür [69, 197]. Tunç ve ark. [183] 45 hastayla yaptığı retrospektif çalışmada iki yıllık ilaç tedavisi sonrasında remisyon olmasa bile radikal tedavinin geciktirilebileceğini saptamış, bu çalışmada remisyon oranı %53,4, relaps oranı %46,6 olarak tespit edilmiştir. Remisyon olan hastalarda antitiroid tedavinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun süre ($42,14 \pm 14,35$ ay) verildiği ve remisyon için önemli bir etmen olduğu gösterilmiştir. Esen ve ark. [182] ülkemizde 12 şehir ve 22 merkezden topladıkları 375 hastayla yaptığı çalışmada, ilk basamak olarak antitiroid ilaç tedavisi verilen 370 hastada kümülatif remisyon oranını %17,6 olarak bulmuşlar, ilaç kesimi denenen 112 hastanın 47'sinde (%41,9) relaps bildirilmişler ve ortanca tedavi süresini 22,8 (0,3–127) ay olarak saptamışlardır. Literatürde çocukluk döneminde Graves hastalığında 1-2 yıllık antitiroid tedavi sonrası remisyon oranı genellikle %15-30 arasında bildirilmesine rağmen [8, 184, 195, 229, 230] %40'a varan oranlar da bulunmaktadır [197]. Ayrıca bazı kaynaklarda çocuk hastaların yaklaşık üçte birinde remisyon, sonrasında yarısında relaps geliştiği gösterilmiştir [181, 204]. Çalışmamızda antitiroid tedavi sonrası remisyon gelişimi %27,5 (11 hasta) sıklıktadır ve remisyon gelişen hastaların %54,5'inde (6 olgu) relaps gelişmiş olup, bu oranlar literatürle uyumludur. Bu çalışmamızda remisyona giren ve girmeyen hastalar tedavi sürelerine göre <1 yıl, 1-2 yıl ve >2 yıl olarak ayrıldığında tedavi süreleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ohye ve ark. [181], 639 hastanın 334'ünde kümülatif remisyon oranıyla tedavi süresi arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Bayramoğlu ve ark.'ın [185] çalışmasında, iki yıldan uzun tedavi verilen hastaların %24'ünde remisyon bildirilmiş, düşük sT4 değerleriyle uzun metimazol tedavisi verilme süresi remisyon ile ilişkili bulunmuş, erkek cinsiyet relaps riskini arttırabilen bir etmen

olarak gösterilmiştir. Glaser ve ark. [231], yüksek VKİ ve tanı anında küçük guatr boyutunun remisyon açısından bağımsız belirleyici olduğunu saptamış, Mussa ve ark. [232] tanı anında ve antitiroid ilaç tedavi süresi boyunca düşük seyreden TSHRab düzeylerinin remisyonla ilişkili olduğunu göstermiştir. Gastaldi ve ark. [187] ise çalışmasında yüksek TSHRab düzeylerinin relaps açısından öngörücü olduğunu savunmuş fakat hasta yaşı veya tedavi süresi ile ilişki bulamadığını belirtmiştir. Bizim çalışmamızda remisyona girenler ve girmeyenler arasında tanı yaşı, VKİ SDS, guatr volümü ve tanı anındaki sT4 açısından anlamlı fark bulunamadı, bunun sebebi çalışmamızdaki hasta sayısının az olması olabilir.

Remisyon veya relaps açısından öngörücü olabilecek faktörleri ve erken dönemde radikal tedavi gerekliliğini araştıran çalışmalar ise sınırlıdır. Kaguelidou ve ark.'ın [8] çalışmasında, hastalar etnik kökenlerine, tanı yaşlarına, tanı anındaki sT4 değerlerine, tanı anındaki TSHRab değerlerine ve tedavi sürelerine göre puanlanıp; A grubu (düşük risk, 0–3 puan), B grubu (orta risk, 4–7 puan) ve C grubu (yüksek risk, 8–11 puan) olarak sınıflandırılmışlardır. A grubu hastalarda antitiroid ilaç tedavisi bitiminden sonraki iki yıl içinde relaps oranı %46, B grubunda %77, C grubunda ise %98 olarak saptanmıştır. Kaguelidou ve ark. çok merkezli prospektif çalışmalarında 154 çocuk hastayı 24±3 ay karbimazol tedavisi sonrası birinci ve ikinci yılda relaps açısından değerlendirmişler, tedavi kesimi sonrası ilk yıl relaps oranını %59, ikinci yıl %68 olarak görmüşlerdir [69]. Relaps riskinin beyaz ırktan olmayan hastalarda ve tanı anında TSHRab ve sT4 yüksekliği olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır [8, 69]. Çalışmamızda hastalarımızı, Kaguelidou ve ark.'ın [8] çalışmasındaki kriterlere göre risk gruplarına ayırdık. Düşük risk grubunda 10 hasta (%25), orta risk grubunda 19 hasta (%47,5) ve yüksek risk grubunda ise 11 hasta (%27,5) saptadık. Düşük risk grubunda yedi hastada (%70) remisyon saptanıp bunların dördünde (%57,1), orta risk grubunda ise dört hastada (%21) remisyon saptanıp bunların ikisinde (%50) relaps gelişti, yüksek risk grubundaki hastalarımızda remisyon görülmedi. Ancak düşük risk grubu hastaların remisyondan önce antitiroid ilaç sürelerinin ortanca değeri 19 ay iken, orta risk grubunda ortanca değer 11 ay idi. Bu da literatürle uyumlu olarak, daha uzun süre antitiroid ilaç kullanımının relaps açısından bakıldığında hastanın düşük riskli gruba dahil edildiği şeklinde yorumlanabilir.

Tedavi süresi kısa görülen hastaların tedavilerini kendilerinin bıraktığı dosya bilgilerinden elde edildi.

Léger ve ark. [197], 154 hastayla yaptıkları çalışmada tedavi süresi arttıkça remisyon oranının arttığını göstermiştir. Ortalama tedavi süresi 10,4 yıl olup, 68 hasta remisyona girmiş, 45 hasta kesin tedavi olmuş ve 14 hastanın tedavisi devam etmekte, 27 hasta ise takipten ayrılmıştır. Dört yıl sonraki remisyon oranı %20, altı yıl sonraki %37, sekiz yıl sonraki %45, on yıl sonraki %49 olarak verilmiştir [197].

Çalışmalarda tiroid hacmi büyükse (yaşa göre tiroid hacminin 2,5 katı), hasta 12 yaşından küçükse, VKİ azalmışsa, TSHRAb düzeyi yüksekse ya da sT4 düzeyi 4 ng/dl'den büyükse relaps riskinin arttığı gösterilmiştir [9, 195, 197, 233].

Birçok çalışmada remisyon açısından öngörücü belirteçler değerlendirilmiş olsa da farklı sonuçlar da bildirilmiştir. Glaser ve ark.'ın [195] yaptığı prospektif çalışmada iki yıllık antitiroid tedavi sonrası remisyona giren ve girmeyen hastalar arasında bakılan yaş, cinsiyet, VKİ SDS'si, aile öyküsü, ekzoftalmus varlığı ve guatr evresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak remisyonadaki hastalarda tanı anındaki sT4 ve sT3 seviyeleri remisyona girmeyen hastalara göre anlamlı derecede düşük, üç aylık PTU tedavisi sonrası ötiroid olma sıklığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca remisyona giren hastaların yaş ortalaması remisyona girmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuca bakılarak tanı anında yaşı 14-15'in üzerinde olan hastalarda cerrahi veya RAI tedavisi öncesi antitiroid ilaç tedavi süresinin uzun tutulabileceği önerilmiştir. Glaser ve ark. [195], tanıda ve tiroid fonksiyonlarının normale dönmesi sırasında düşük sT3 seviyesi olmasının, remisyon için pozitif öngörücü faktör olduğunu bildirmişlerdir. Léger ve ark.'ın [197] çalışmasında tanıdaki düşük sT4 seviyelerinin remisyon açısından pozitif belirleyici faktör olduğu ve tedavi süresi uzadıkça remisyon oranının arttığı belirtilmiştir, fakat tanı yaşının ve tanıdaki TSHRAb düzeyinin remisyon belirteci olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir.

Sato ve ark.'ın [234] çocukluk döneminde PTU ve MTZ'yi karşılaştırdıkları çalışmada sT4 seviyelerinin normale dönme süresi ve hastaların remisyona girmeleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır fakat PTU alanlarda yan etkiler

daha fazla görülmüştür. Çalışmamızda hastalarımıza yalnızca MTZ başlanmıştır. Günümüzde çocukluk çağında GH tedavisi için önerilen tek ilaç MTZ'dir [235].

Çalışmalarda özellikle adölesan hastaların tedaviye uyum problemi nedeniyle remisyonun etkilenebileceğini bu nedenle adölesanlarda RAI tedavi veya cerrahi tedavinin daha erken dönemde düşünülmesi gerektiği öne sürülmüştür [50, 69]. Medikal tedavi ile başarısız olduğu, antitiroid ilaca karşı ciddi yan etki geliştiği, hastanın tedaviye uyum sorunu olduğu, uzun süre tedaviye karşın relaps geliştiği veya ailenin/hastanın isteği olması durumunda cerrahi veya RAI tedavisi uygulanabilir [61, 236]. Beş yaşın altında sekonder tiroid kanseri gelişme riski nedeniyle RAI tedavisi önerilmemektedir [229]. Bu yaş grubundaki çocuklarda ve yaştan bağımsız büyük, nodüler veya komşu dokulara bası yapan guatr olması halinde cerrahi tedavi öne çıkmaktadır. Fakat komplikasyon gelişimini önlemek için cerrahi tedavinin tecrübeli bir merkezde yapılması önemlidir [237].

Elfenbein ve ark. [237], dört buçuk yıl sürdürdükleri çalışmalarında cerrahi tedavi uygulanan 167 hastanın 31'ini çocuk olarak bildirmişler, çocukluk dönemindeki grubun yaş ortalamasının 14 yıl, en küçük hastanın ise dört yaşında olduğunu belirtmişlerdir. Çocuk hastaların %26'sında medikal tedavinin 18 aydan uzun kullanıldığı tespit edilmiştir. Çocuk hastaların %55'inde cerrahi sebebi antitiroid ilaç tedavisinin başarısızlığı olarak belirtilmiştir [237]. Çocuklarda cerrahi tedavi diğer seçeneklere göre daha az tercih edilmektedir. Tiroidektomi özellikle 80 gramın üzerindeki tiroid bezlerinde tercih edilir [9, 236]. Diğer cerrahi tedavi endikasyonları medikal tedavi sonrası relaps varlığı, tiroid bezinin düşük iyot tutulumu ve hastada ciddi göz bulguları olmasıdır. Total veya subtotal tiroidektomi nüksü önlemek için önerilir [236, 238]. Bazen kalıntı dokular için RAI tedavisi gerekebilir.

Gastaldi ve ark. [187] remisyonu girmeyen 77 hastanın %55,8'inin iki yıldan uzun süre medikal tedaviye devam ettiğini, %24,7'sinin cerrahi, %19,5'inin ise RAI tedavisi aldığını bildirmişlerdir. Esen ve ark.'ın [182] çalışmasında 375 hastanın %7,2'sine (27 hasta) ikinci basamak bir tedavi yöntemi uygulanmış olup 17'sine cerrahi, 10'una RAI tedavisi yapılmıştır. Çalışmamızda RAI veya cerrahi tedavi uygulanan hasta yoktu. Daha önceki yıllarda, çocukluk döneminde iki yıllık medikal tedavi sonrası remisyon gelişmezse diğer tedavi seçenekleri önerilirken,

günümüzde medikal tedavinin remisyon açısından uzun süreli devam edilebileceği görüşü benimsenmiştir [197, 229].

Graves hastalığı, çocukluk döneminde hipertiroidizmin en sık sebebi olmakla birlikte hastaların başvuru şikayetleri oldukça değişkendir [239]. Kaguelidou ve ark. [69] çalışmasında hastaları ağır ve ağır olmayan hipertiroidizm olacak şekilde iki gruba ayırmıştır. Taşikardi, hipertansiyon, bir kilogram ve üzerinde tartı kaybı ile egzofalmlı bulgularından en az ikisi varsa ağır hipertiroidizm, en fazla biri varsa ağır olmayan hipertiroidizm olarak değerlendirilmiştir. Ağır hipertiroidizm grubunda TSHRAb anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur [69]. Çalışmamızda hastalar ağır ve ağır olmayan hipertiroidizm olacak şekilde iki gruba ayrıldığında cinsiyet, remisyona girme sıklığı, remisyona girme süresi, TSHRAb pozitifliği ve başvuru yaşı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, USG bulgularından guatr volüm SDS'sine bakıldığında ağır kliniği olan hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulundu. Ancak çalışmamızda kantitatif TSHRAb düzeyleri değil de TSHRAb pozitifliği çalışmaya alındığı için hipertiroidizm kliniğiyle TSHRAb seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilemedi.

Sonuçta diğer endokrinolojik hastalıklarla kıyaslandığında daha az görülmesine rağmen ciddi klinik sorunlara yol açtığı için çocukluk çağında Graves hastalığının tedavisi ve remisyon ve relaps gelişimine etki eden faktörlerin değerlendirildiği prospektif, çok merkezli ve geniş serili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Graves hastalığı kızlarda erkeklere oranla dört kat sık görülmüştür.
2. Graves hastalığı tanısı alan hastaların ortalama tanı yaşları $13,3 \pm 3,48$ yıl, ortanca tanı yaşı 14 yıl olarak saptanmıştır.
3. Graves hastalığı pubertal dönemde prepubertal döneme göre dört kat sık görülmüştür.
4. Graves hastalığı tanısı konulan hastaların %55'inde ailede tiroid hastalığı öyküsü olduğu saptanmıştır.
5. Graves hastalığı tanısı konulan hastaların %7,5'inde anne-baba arasında akrabalık saptanmıştır.
6. Graves hastalığı tanısı alan 40 hastanın ikisi ikiz hastaydı.
7. Graves hastalığı tanısı alanların %10'u aynı zamanda Down sendromlu hastayken, bir hastada psöriazis, bir hastada Çölyak hastalığı olmak üzere iki (%5) hastada eşlik eden otoimmün hastalık mevcuttu.
8. Tanı anında hastaların ortalama vücut ağırlığı SDS'si $0,12 \pm 1,69$, ortalama boy SDS'si $0,18 \pm 1,18$ ve ortalama VKİ SDS'si $-0,06 \pm 1,7$ olarak saptanmıştır.
9. Graves hastalığının en sık başvuru semptomları çarpıntı, saç dökülmesi, kilo kaybı, halsizlik ve tremor olarak saptanmıştır.
10. Graves hastalarının başvuruındaki en sık fizik muayene bulguları guatr ve taşikardi olarak saptanmıştır.
11. Tanı anında %77,5 oranında TSHRAb, %62,2 Anti-TPO ve %44,7 Anti-TG pozitifliği görülmüştür.
12. Tanı anında hastaların %25'inde eşlik eden anemi, %13,6'sında B12 vitamini düşüklüğü bulunmaktaydı.
13. Tanı anında TSHRAb pozitifliği görülen 31 hastanın 10'unda tedavi sürecinde TSHRAb'nin negatifleştiği görülmüştür.
14. Tiroid USG'si yapılan hastaların ortalama guatr volüm SDS'si $5,57 \pm 5,55$ olarak saptanmıştır ve %79,5'inde parankim heterojenitesi saptanmıştır.
15. Tiroid sintigrafisi yapılan dokuz hastanın hepsinde tiroid bezinde diffüz artmış aktivite görülmüştür.
16. Hastaların tanı anında çekilen EKG'lerinde %35 oranında sinüs taşikardisi saptanırken eşlik eden patolojiye rastlanmamıştır.

17. Graves hastalığı tanılı hastaların tamamında ilk basamak tedavide antitiroid ilaç tedavisi olarak MTZ tercih edilmiş, bir hastanın takibinde PTU'ya geçilmiştir.
18. MTZ tedavisi alan hastaların yan etkilerine bakıldığında %2,5'inde döküntü, %10'unda transaminaz yüksekliği ve %15'inde lökopeni görülmüştür.
19. Yan etki sıklığına bakıldığında erkeklerde (%62,5) kızlara (%12,5) göre anlamlı olacak şekilde sık yan etki görülmüştür ($p<0,05$).
20. Ayrıca hastanın tanı yaşı küçüldükçe de yan etki sıklığı anlamlı derecede fazla tespit edilmiştir ($p<0,05$).
21. Hastalarımızın hiçbirisine RAI tedavisi veya cerrahi tedavi uygulanmamıştır.
22. Remisyon gelişme oranı %27,5, remisyon sonrası relaps gelişme oranı ise %54,5 olarak saptanmıştır.
23. Hastalar tedavi alma sürelerine göre <1 yıl, 1-2 yıl ve >2 yıl olarak sınıflandırıldıklarında tanı anındaki TSH, sT4, sT3 değerleri, başvuru yaşı ve guatr volüm SDS'si arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
24. Risk gruplarına göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılıp tanı anındaki TSH, sT4, sT3 değerleri, başvuru yaşı ve guatr volüm SDS'si karşılaştırıldığında sadece sT4 ve sT3 değerlerinde yüksekle orta risk grubu arasında ve yine yüksekle düşük risk grubu arasında anlamlı şekilde fark saptanmıştır ($p<0,05$).
25. Hastalar ağır ve ağır olmayan hipertiroidizm olarak ayrıldıklarında ise cinsiyet, remisyon girme sıklığı, TSHRAb pozitifliği, başvuru yaşı açısından anlamlı fark saptanmayıp USG'deki guatr volüm SDS'si ağır kliniği olan hastalarda anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($<0,05$).

7. ÖZET

Graves Tanılı Hastaların Demografik, Antropometrik, Klinik Özellikleri İle Çölyak Hastalığı Ve Diğer Otoimmün Hastalıklarla Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Giriş: Çocukluk ve adölesan dönemde hipertiroidizmin en sık (%95) nedeni olan Graves Hastalığı büyüme ve gelişme üzerine önemli etkilere sahip endokrin bir sorundur. Çocukluk çağında prevalansı 1/10.000 olup, tiroid bezinin reseptörlerine karşı gelişen antikorlar aracılığıyla uyarılması sonucunda ortaya çıkar. Otoimmün bir hastalık olup poligenik özellik taşır, çevresel ve genetik etmenlerin hastalığın gelişmesinde önemli rolü vardır.

Amaç: Bu çalışmada, Graves tanısı alan hastaların demografik, antropometrik, klinik özellikleri retrospektif olarak incelenip Çölyak hastalığı ve diğer otoimmün hastalıklarla arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalında 01.01.2015-01.01.2023 tarihleri arasında Graves hastalığı tanısı ile izlenen 40 çocuk hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik ve antropometrik özellikleri, başvuru şikayetleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, tedavi ile ilgili özellikleri, remisyon ve relaps durumları değerlendirildi. Hastalar klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerine göre risk gruplarına (düşük, orta ve yüksek risk) ayrıldı. Ayrıca tedavi sürelerine (<1 yıl, 1-2 yıl ve >2 yıl) ve hipertiroidizm düzeylerine (ağır ve ağır olmayan) göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 40 hasta dahil edildi. Bu hastaların 32'si (%80) kız, sekizi (%20) erkek, ortanca yaşları 14 yıl (3,2-17,7 yıl) olarak bulundu. Hastaların 32'si (%80) pubertal dönemdeydi. Ailede tiroid hastalığı öyküsü %55 oranında, anne-baba arasında akrabalık ise %7,5 oranında görüldü. Bir (%2,5) hastada psöriazis, bir (%2,5) hastada Çölyak hastalığı olmak üzere iki (%5) hastada eşlik eden otoimmün hastalık olduğu tespit edildi. En sık başvuru şikayetleri; çarpıntı 16 (%40), saç dökülmesi 12 (%30), kilo kaybı 11 (%27,5), halsizlik sekiz (%20), titreme yedi (%17,5), terleme altı (%15) ve sinirlilik altı (%15) hastada görüldü.

Başvuru fizik muayene bulgularında; 19 (%47,5) hastada guatr, 15 (%37,5) hastada taşikardi, üç (%7,5) hastada üfürüm, üç (%7,5) hastada oftalmopati, bir (%2,5) hastada tremor ve bir (%2,5) hastada hipertansiyon mevcuttu. Hastaların tamamına başlangıç tedavisi olarak metimazol tedavisi başlandı, bir hastada tedavinin birinci ayında propiltiourasile geçildi. Hastalar takibi bırakanlar dışlanarak tedavi süresine göre gruplandırıldıklarında dört (%14,3) hastanın <1 yıl, yedi (%25) hastanın 1-2 yıl, 17 (%60,7) hastanın ise >2 yıl tedavi aldığı görüldü. Risk gruplarına bakıldığında 10 (%25) hastanın düşük risk, 19 (%47,5) hastanın orta risk, 11 (%27,5) hastanın ise yüksek risk grubunda olduğu görüldü. Ayrıca hastaların beşi (%12,5) ağır hipertiroidizm, 35'i (%87,5) ağır olmayan hipertiroidizm olarak kabul edildi.

Sonuç: Çalışmamızda yan etki sıklığının cinsiyet, tanı yaşı ve tedavi süresi ile ilişkili olduğu, başvurudaki sT4 ve sT3 değerinin risk grupları arasında anlamlı olacak şekilde farklı olduğu tespit edildi. Ayrıca ağır hipertiroidizm grubunda olan hastaların ultrasonografideki tiroid volümünün anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Çocuklarda Graves hastalığı, Çölyak hastalığı, hipertiroidi, anti tiroid tedavi

8. ABSTRACT

Demographic, Anthropometric and Clinical Characteristics of Patients Diagnosed with Graves and Examining the Relationship Between Celiac Disease and Other Autoimmune Diseases

Background: Graves' Disease, which is the most common (95%) cause of hyperthyroidism in childhood and adolescence, is an endocrine problem that has significant effects on growth and development. Its prevalence in childhood is 1/10.000 and it occurs as a result of stimulation of the thyroid gland by antibodies developed against its receptors. It is an autoimmune disease, polygenic, and environmental and genetic factors play an important role in the development of the disease.

Aim: In this study, it was aimed to retrospectively examine the demographic, anthropometric and clinical characteristics of patients diagnosed with Graves' disease and to examine the relationship between Celiac disease and other autoimmune diseases.

Materials and Methods: The files of 40 pediatric patients who were followed up with the diagnosis of Graves' disease between 01.01.2015-01.01.2023 in Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology were retrospectively analyzed. Demographic and anthropometric characteristics, presenting complaints, physical examination and laboratory findings, treatment-related characteristics, remission and relapse status of the patients were evaluated. Patients were divided into risk groups (low, intermediate and high risk) according to clinical, laboratory and treatment characteristics. They were also classified according to the duration of treatment (<1 year, 1-2 years and >2 years) and the level of hyperthyroidism (severe and non-severe).

Results: 40 patients were included in the study. Of these patients, 32 (80%) were girls and eight (20%) were boys and their median age was 14 years (3.2-17.7 years). 32 of the patients (80%) were in the pubertal period. A family history of thyroid disease was seen in 55% and consanguinity between parents was seen in 7.5%. It was determined that two (5%) patients had an accompanying

autoimmune disease, one (2.5%) patient with psoriasis and one (2.5%) patient with Celiac disease. The most common presenting complaints were palpitations in 16 (40%), hair loss in 12 (30%), weight loss in 11 (27.5%), fatigue in 8 (20%), chills in 7 (17.5%), sweating in 6 (15%) and nervousness in 6 (15%) patients. Physical examination findings at presentation included goiter in 19 (47.5%) patients, tachycardia in 15 (37.5%), murmur in three (7.5%), ophthalmopathy in three (7.5%), tremor in one (2.5%) and hypertension in one (2.5%). All patients were started on methimazole as initial treatment and one patient was switched to propylthiouracil in the first month of treatment. When the patients were grouped according to the duration of treatment by excluding those who dropped out of follow-up, four (14.3%) patients received treatment for <1 year, seven (25%) for 1-2 years, and 17 (60.7%) for >2 years. When risk groups were analyzed, 10 (25%) patients were in the low risk group, 19 (47.5%) patients were in the medium risk group, and 11 (27.5%) patients were in the high risk group. In addition, five (12.5%) patients were considered to have severe hyperthyroidism and 35 (87.5%) patients were considered to have non-severe hyperthyroidism.

Conclusion: In our study, it was found that the frequency of side effects was associated with gender, age at diagnosis and duration of treatment, sT4 and sT3 values at presentation were significantly different between risk groups. In addition, patients in the severe hyperthyroidism group had significantly higher thyroid volume on ultrasonography.

Keywords: Graves' disease in children, Celiac disease, hyperthyroidism, anti-thyroid treatment

9. KAYNAKLAR

Uncategorized References

1. Wiersinga, W.M., K.G. Poppe, and G. Effraimidis, *Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2023. **11**(4): p. 282-298.
2. Williamson, S. and S.A. Greene, *Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland*. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **72**(3): p. 358-63.
3. Rivkees, S.A., *Pediatric Graves' disease: management in the post-propylthiouracil Era*. Int J Pediatr Endocrinol, 2014. **2014**(1): p. 10.
4. Smith, J. and R.S. Brown, *Persistence of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in children and adolescents with Graves' disease treated using antithyroid medication*. Thyroid, 2007. **17**(11): p. 1103-7.
5. ACAR S., A.A., *Çocuklarda Hipertiroidi Tanı ve Tedavisi*, in *ÇOCUK VE ERGENLERDE TİROİD HASTALIKLARI*, R.T. Yusuf Kenan Haspolat, Fesih Aktar, Mehmet Küçüköner, Editor. 2019, Orient Yayınevi: Ankara. p. 227-257.
6. Okawa, E.R., F.D. Grant, and J.R. Smith, *Pediatric Graves' disease: decisions regarding therapy*. Curr Opin Pediatr, 2015. **27**(4): p. 442-7.
7. Rabon, S., A.M. Burton, and P.C. White, *Graves' disease in children: long-term outcomes of medical therapy*. Clin Endocrinol (Oxf), 2016. **85**(4): p. 632-5.
8. Kaguelidou, F., J.C. Carel, and J. Leger, *Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy*. Horm Res, 2009. **71**(6): p. 310-7.
9. Rivkees, S.A., *Pediatric Graves' disease: controversies in management*. Horm Res Paediatr, 2010. **74**(5): p. 305-11.
10. Leger, J. and J.C. Carel, *Hyperthyroidism in childhood: causes, when and how to treat*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2013. **5 Suppl 1**(Suppl 1): p. 50-6.
11. Weetman, A.P., *Graves' disease*. N Engl J Med, 2000. **343**(17): p. 1236-48.
12. Rivkees, S.A., C. Sklar, and M. Freemark, *Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(11): p. 3767-76.
13. Rivkees, S.A., *The treatment of Graves' disease in children*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2006. **19**(9): p. 1095-111.
14. Committee on Pharmaceutical Affairs, J.S.f.P.E., et al., *Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan, 2016*. Clin Pediatr Endocrinol, 2017. **26**(2): p. 29-62.
15. Levy, W.J., O.P. Schumacher, and M. Gupta, *Treatment of childhood Graves' disease. A review with emphasis on radioiodine treatment*. Cleve Clin J Med, 1988. **55**(4): p. 373-82.
16. Nilsson, M. and D. Williams, *On the origin of cells and derivation of thyroid cancer: C cell story revisited*. European Thyroid Journal, 2016. **5**(2): p. 79-93.
17. Chintamani, "Friend or Foe" of a Thyroid Surgeon?—the Tubercle of Zuckerkandl. 2013, Springer. p. 337-338.
18. Rosen, R.D. and A. Sapra, *Embryology, Thyroid*. 2019.
19. Braverman LE, C.D., *Werner & ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text: Lippincott Williams & Wilkins*. 2012.

20. Berghout, A., et al., *Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area*. Clin Endocrinol (Oxf), 1987. **26**(3): p. 273-80.
21. Pankow, B.G., J. Michalak, and M.K. McGee, *Adult human thyroid weight*. Health Phys, 1985. **49**(6): p. 1097-103.
22. Rotando F, K.K., Horvath E, *Anatomy and pathology of the thyrotrophs.*, in *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, L.E. Braverman, Editor. 2013, Lippincott Williams & Wilkins (LWW): Philadelphia. p. 24-31.
23. De Felice M, D.L.R., *Thyroid gland: Anatomy and development.*, in *Endocrinology Adult and Pediatric.*, D.G.L. Jameson J, Editor. 2001, Saunders: Philadelphia. p. 1268-89.
24. Brook CG, B.R., *Handbook of clinical pediatric endocrinology*. 1 ed. 2008, Massachusetts: Blackwell Publishing.
25. Kirsten, D., *The thyroid gland: physiology and pathophysiology*. Neonatal Netw, 2000. **19**(8): p. 11-26.
26. LaFranchi SH, H.S., *Thyroid Development and Physiology*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, S.B. Kliegman R, St. Geme JW, Schor NF, Editor. 2016, Elsevier: Philadelphia. p. 2663-4.
27. Shahid, M.A., M.A. Ashraf, and S. Sharma, *Physiology, thyroid hormone*. 2018.
28. Carrasco, N., *Iodide transport in the thyroid gland*. Biochim Biophys Acta, 1993. **1154**(1): p. 65-82.
29. HE, L., *Thyroid physiology: Synthesis and release, iodine metabolism, binding and transport*, in *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, B. KL, Editor. 2001, Lippincott-Williams & Wilkins: Philadelphia.
30. Wolff, J., *Transport of Iodide and Other Anions in the Thyroid Gland*. Physiol Rev, 1964. **44**: p. 45-90.
31. Cavalieri, R.R., *Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts*. Thyroid, 1997. **7**(2): p. 177-81.
32. Dunn, J.T. and A.D. Dunn, *Update on intrathyroidal iodine metabolism*. Thyroid, 2001. **11**(5): p. 407-14.
33. St Germain, D.L. and V.A. Galton, *The deiodinase family of selenoproteins*. Thyroid, 1997. **7**(4): p. 655-68.
34. Herbstman, J., et al., *Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status*. Thyroid, 2008. **18**(1): p. 67-76.
35. Norman AW, L.G., *Hormones*. 1997: Academic Press.
36. Refetoff, S. and E.G. Lever, *The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice*. JAMA, 1983. **250**(17): p. 2352-7.
37. Mariotti, S., et al., *Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia*. N Engl J Med, 1982. **307**(7): p. 410-2.
38. Heinze, H.J., et al., *Spectrum of serum thyroglobulin elevation in congenital thyroid disorders*. Thyroid, 1993. **3**(1): p. 37-40.
39. Knudsen, N., et al., *Serum Tg--a sensitive marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiological studies*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(8): p. 3599-603.
40. Loeb PB, D.A., Kenny FM, *Prevalence of low-titer and "negative" antithyroglobulin antibodies in biopsy-proved juvenile hashimoto's thyroiditis*. The Journal of Pediatrics, 1973. **82**(1): p. 17-21.
41. Saravanan, P. and C.M. Dayan, *Thyroid autoantibodies*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001. **30**(2): p. 315-37, viii.

42. AJ, W. and S. JR., *Thyroid Hormone Studies*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, K. R, et al., Editors. 2020, Elsevier: Philadelphia.
43. Blum, M., *Ultrasonography of the Thyroid*. 2015.
44. JR, S. and W. AJ, *Thyrotoxicosis*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, K. R, et al., Editors. 2020, Elsevier: Philadelphia.
45. De Leo, S., S.Y. Lee, and L.E. Braverman, *Hyperthyroidism*. *The Lancet*, 2016. **388**(10047): p. 906-918.
46. Işık, E., *Çocuk ve Adölesan Yas Grubundaki Hipertiroidili Olguların Değerlendirmesi ve Uzun Süreli İzlemi*. 2013.
47. Sönmez, A.A., et al., *Evaluation of clinical characteristics and treatment outcomes of Graves' disease in children and adolescents*. *Trends in Pediatrics*, 2021. **2**(1): p. 18-27.
48. *Pediatric graves' disease: A case report*, in Alenazi B, Alanazi A, Alshaya A, Al Duraibi S ve ark. 2017, International Journal of Health Sciences and Research.
49. Michels, A.W. and G.S. Eisenbarth, *Immunologic endocrine disorders*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010. **125**(2): p. S226-S237.
50. Bauer, A.J., *Approach to the pediatric patient with Graves' disease: when is definitive therapy warranted?* *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. **96**(3): p. 580-588.
51. Zimmerman, D. and M. Gan-Gaisano, *Hyperthyroidism in children and adolescents*. *Pediatric Clinics of North America*, 1990. **37**(6): p. 1273-1295.
52. SL, F., *Hyperthyroidism*, in *Nelson textbook of pediatrics*, R.B. B. S. Drs. Robert Kliegman, Drs. Joseph St. Geme and Nina Schor, Editor. 2011.
53. Association, A.T., et al., *Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists*. *Thyroid*, 2011. **21**(6): p. 593-646.
54. Franklyn, J.A. and K. Boelaert, *Thyrotoxicosis*. *The Lancet*, 2012. **379**(9821): p. 1155-1166.
55. Seigel, S.C. and S.P. Hodak, *Thyrotoxicosis*. *Medical Clinics*, 2012. **96**(2): p. 175-201.
56. McLachlan, S. and J. Furmaniak, *Autoantibodies to the thyrotropin receptor*. *Endocrine Reviews*, 1988. **9**(1): p. 106-121.
57. Kamath, C., M. Adlan, and L. Premawardhana, *The role of thyrotrophin receptor antibody assays in Graves' disease*. *Journal of Thyroid Research*, 2012. **2012**.
58. Kamijo, K., K. Ishikawa, and M. Tanaka, *Clinical evaluation of 3rd generation assay for thyrotropin receptor antibodies: the M22-biotin-based ELISA initiated by Smith*. *Endocrine journal*, 2005. **52**(5): p. 525-529.
59. Pedersen, I.B., et al., *Assays for thyroid-stimulating hormone receptor antibodies employing different ligands and ligand partners may have similar sensitivity and specificity but are not interchangeable*. *Thyroid*, 2010. **20**(2): p. 127-133.
60. Hegedüs, L., *Thyroid ultrasound*. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2001. **30**(2): p. 339-360.
61. Léger, J., et al. *Graves' disease in children*. in *Annales d'Endocrinologie*. 2018. Elsevier.
62. Cooper, D.S., *Antithyroid drugs*. *New England Journal of Medicine*, 2005. **352**(9): p. 905-917.
63. Fumarola, A., et al., *Medical treatment of hyperthyroidism: state of the art*. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 2010: p. 678-684.
64. Streetman, D.D. and U. Khanderia, *Diagnosis and treatment of Graves disease*. *Annals of Pharmacotherapy*, 2003. **37**(7-8): p. 1100-1109.

65. Rivkees, S.A. and D.R. Mattison, *Ending propylthiouracil-induced liver failure in children*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(15): p. 1574-1575.
66. Rivkees, S.A. and D.R. Mattison, *Propylthiouracil (PTU) hepatotoxicity in children and recommendations for discontinuation of use*. International journal of pediatric endocrinology, 2009. **2009**: p. 1-8.
67. Reid, J.R. and S.F. Wheeler, *Hyperthyroidism: diagnosis and treatment*. American family physician, 2005. **72**(4): p. 623-630.
68. Abraham, P. and S. Acharya, *Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism*. Therapeutics and clinical risk management, 2010: p. 29-40.
69. Kaguelidou, F., et al., *Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(10): p. 3817-3826.
70. McDermott, M.T., et al., *Radioiodine-induced thyroid storm: case report and literature review*. The American journal of medicine, 1983. **75**(2): p. 353-359.
71. Krassas, G.E., *Ophthalmic complications in juvenile Graves' Disease-clinic and therapeutic approaches*. Pediatric endocrinology reviews: PER, 2003. **1**: p. 223-9; discussion 229.
72. Lal, G., et al., *Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease?* Thyroid, 2005. **15**(6): p. 569-574.
73. Sugino, K., et al., *Surgical treatment of Graves' disease in children*. Thyroid, 2004. **14**(6): p. 447-452.
74. Zimmerman, D., *Fetal and neonatal hyperthyroidism*. Thyroid, 1999. **9**(7): p. 727-733.
75. McKenzie, J., *Neonatal Graves' disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1964. **24**(7): p. 660-668.
76. Dumitrescu, C.E. and M.T. Collins, *McCune-albright syndrome*. Orphanet journal of rare diseases, 2008. **3**: p. 1-12.
77. Setian, N., *Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment*. Jornal de pediatria, 2007. **83**: p. S209-S216.
78. Tuhan, H., et al., *Celiac disease in children and adolescents with Hashimoto Thyroiditis*. Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi, 2016. **51**(2): p. 100.
79. Kraiem, Z. and R. Newfield, *Graves' disease in childhood*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2001. **14**(3): p. 229-244.
80. Zimmerman, D. and A.N. Lteif, *Thyrotoxicosis in children*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 1998. **27**(1): p. 109-126.
81. Wasniewska, M., et al., *Outcomes of children with hashitoxicosis*. Hormone research in paediatrics, 2012. **77**(1): p. 36-40.
82. Duprez, L., et al., *Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism*. Nature genetics, 1994. **7**(3): p. 396-401.
83. Leclere, J., et al., *Clinical consequences of activating germline mutations of TSH receptor, the concept of toxic hyperplasia*. Hormone Research in Paediatrics, 1997. **47**(4-6): p. 158-162.
84. Nakayama, Y., et al., *Thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)-secretion pituitary adenoma in an 8-year-old boy: case report*. Pituitary, 2012. **15**: p. 110-115.
85. Mindermann, T. and C.B. Wilson, *Pediatric pituitary adenomas*. Neurosurgery, 1995. **36**(2): p. 259-269.

86. Laws, E.R., M.L. Vance, and J.A. Jane, *TSH adenomas*. Pituitary, 2006. **9**: p. 313-315.
87. Litovitz, T.L. and J.D. White, *Levothyroxine ingestions in children: an analysis of 78 cases*. The American journal of emergency medicine, 1985. **3**(4): p. 297-300.
88. Refetoff, S., L.T. DeWind, and L.J. DeGroot, *Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1967. **27**(2): p. 279-294.
89. Wu, S.Y., et al., *Tissue responses to thyroid hormone in a kindred with resistance to thyroid hormone harboring a commonly occurring mutation in the thyroid hormone receptor β gene (P453T)*. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 2005. **146**(2): p. 85-94.
90. Bochukova, E., et al., *A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(3): p. 243-249.
91. Weiss, R.E. and S. Refetoff, *Resistance to thyroid hormone*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2000. **1**: p. 97-108.
92. Beck-Peccoz, P. and V.K.K. Chatterjee, *The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome*. Thyroid, 1994. **4**(2): p. 225-232.
93. Weiss, R., M. Weinberg, and S. Refetoff, *Identical mutations in unrelated families with generalized resistance to thyroid hormone occur in cytosine-guanine-rich areas of the thyroid hormone receptor beta gene. Analysis of 15 families*. The Journal of clinical investigation, 1993. **91**(6): p. 2408-2415.
94. Al-Toma, A., et al., *European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders*. United European gastroenterology journal, 2019. **7**(5): p. 583-613.
95. Rostom, A., J.A. Murray, and M.F. Kagnoff, *American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease*. Gastroenterology, 2006. **131**(6): p. 1981-2002.
96. Itzlinger, A., et al., *Gluten-free diet in celiac disease—forever and for all?* Nutrients, 2018. **10**(11): p. 1796.
97. Meresse, B., et al., *Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis*. Mucosal immunology, 2009. **2**(1): p. 8-23.
98. Paveley, W.F., *From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease*. BMJ: British Medical Journal, 1988. **297**(6664): p. 1646.
99. Akhondi, H. and A.B. Ross, *Gluten Associated Medical Problems*. 2019.
100. Samasca, G., et al., *Gluten-free diet and quality of life in celiac disease*. Gastroenterology and hepatology from bed to bench, 2014. **7**(3): p. 139.
101. Vaezi, M.F., J.E. Pandolfino, and M.F. Vela, *ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2013. **108**(8): p. 1238-1249.
102. Paulley, J., *Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhea*. British medical journal, 1954. **2**(4900): p. 1318.
103. Sahin, Y., *Celiac disease in children: A review of the literature*. World journal of clinical pediatrics, 2021. **10**(4): p. 53.
104. Lebwohl, B. and A. Rubio-Tapia, *Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease*. Gastroenterology, 2021. **160**(1): p. 63-75.
105. Ashtari, S., et al., *Prevalence of celiac disease in low and high risk population in Asia-Pacific region: A systematic review and meta-analysis*. Scientific Reports, 2021. **11**(1): p. 2383.

106. Leonard, M.M., et al., *Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review*. Jama, 2017. **318**(7): p. 647-656.
107. Singh, P., et al., *Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis*. Clinical gastroenterology and hepatology, 2018. **16**(6): p. 823-836. e2.
108. Kliegman S, S.G., Schor, Behrman, *Sindirim Sistemi*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2015. p. 1308.
109. Caio, G., et al., *Celiac disease: a comprehensive current review*. BMC medicine, 2019. **17**: p. 1-20.
110. Bascuñán, K.A., et al., *Dietary gluten as a conditioning factor of the gut microbiota in celiac disease*. Advances in Nutrition, 2020. **11**(1): p. 160-174.
111. Lebowitz, B., D.S. Sanders, and P.H. Green, *Coeliac disease*. The Lancet, 2018. **391**(10115): p. 70-81.
112. Green, P.H. and C. Cellier, *Celiac disease*. New england journal of medicine, 2007. **357**(17): p. 1731-1743.
113. Semra Sökücü GS, Ö.D., *Mide ve Bağırsak Hastalıkları*, in *Pediyatri*, F.D. Olcay Neyzi TE, Editor. 2020, Nobel Tıp Kitabevi. p. 951-3.
114. Dalgic, B., et al., *Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2011. **106**(8): p. 1512-1517.
115. Demirçeken, F.G., et al., *Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children*. 2008.
116. Lionetti, E. and C. Catassi, *New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment*. International reviews of immunology, 2011. **30**(4): p. 219-231.
117. Bacchetti, T., L. Saturni, and G. Ferretti, *The Gluten-Free Diet: Safety and Nutritional Quality*. 2010.
118. Parzanese, I., et al., *Celiac disease: From pathophysiology to treatment*. World journal of gastrointestinal pathophysiology, 2017. **8**(2): p. 27.
119. Kuja-Halkola, R., et al., *Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins*. Gut, 2016. **65**(11): p. 1793-1798.
120. Hill, I.D., et al., *Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2005. **40**(1): p. 1-19.
121. Dunne, M.R., et al., *Coeliac disease pathogenesis: the uncertainties of a well-known immune mediated disorder*. Frontiers in Immunology, 2020. **11**: p. 1374.
122. Verdu, E.F., H.J. Galipeau, and B. Jabri, *Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2015. **12**(9): p. 497-506.
123. Sellitto, M., et al., *Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants*. PloS one, 2012. **7**(3): p. e33387.
124. Welander, A., et al., *Infectious disease and risk of later celiac disease in childhood*. Pediatrics, 2010. **125**(3): p. e530-e536.
125. Ludvigsson, J.F., et al., *The Oslo definitions for coeliac disease and related terms*. Gut, 2013. **62**(1): p. 43-52.
126. Lindfors, K., O. Koskinen, and K. Kaukinen, *An update on the diagnostics of celiac disease*. International reviews of immunology, 2011. **30**(4): p. 185-196.

127. A., E. and A. Y., *Gluten Enteropatisinde Son Gelişmeler*. Güncel Gastroenteroloji Derg, 2005. **Mart**(9/1(5)): p. 18-28.
128. Sag, E., et al., *Prevalence of celiac disease in children with joint hypermobility*. Acta Reumatologica Portuguesa, 2021. **46**(2): p. 134-139.
129. Fasano, A. and C. Catassi, *Celiac disease*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(25): p. 2419-2426.
130. Ravikumara, M., D.P. Tuthill, and H.R. Jenkins, *The changing clinical presentation of coeliac disease*. Archives of disease in childhood, 2006. **91**(12): p. 969-971.
131. Farrell, R.J. and C.P. Kelly, *Diagnosis of celiac sprue*. The American journal of gastroenterology, 2001. **96**(12): p. 3237-3246.
132. Husby, S. and J.A. Murray, *Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers*. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 2014. **11**(11): p. 655-663.
133. Tonutti, E. and N. Bizzaro, *Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity*. Autoimmunity reviews, 2014. **13**(4-5): p. 472-476.
134. Demirçeken, F.G., *Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler*. Güncel Gastroenteroloji, 2011. **15**(1): p. 58-72.
135. Rodrigo, L., et al., *Cutaneous and mucosal manifestations associated with celiac disease*. Nutrients, 2018. **10**(7): p. 800.
136. Kalayci, A.G., et al., *Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood*. Pediatrics, 2001. **108**(5): p. e89-e89.
137. Stazi, A.V., A. Trecca, and B. Trinti, *Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2008. **14**(4): p. 498.
138. Çaltepe, G., *The hidden danger: silent celiac disease*. The Turkish Journal of Gastroenterology, 2018. **29**(5): p. 530.
139. Mustalahti, K., et al., *The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project*. Annals of medicine, 2010. **42**(8): p. 587-595.
140. Tosco, A., et al., *Natural history of potential celiac disease in children*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2011. **9**(4): p. 320-325.
141. Husby, S., et al., *European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2020. **70**(1): p. 141-156.
142. Troncone, R., et al., *Latent and potential coeliac disease*. Acta Paediatrica, 1996. **85**: p. 10-14.
143. Collin, P., K. Kaukinen, and M. Mäki, *Clinical features of celiac disease today*. Digestive diseases, 1999. **17**(2): p. 100-106.
144. KONDOLOT, M., F. DEMİRÇEKEN, and Ü. ERTAN, *52 CASES WITH CELIAC DISEASE IN TURKISH CHILDREN*. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 2009. **3**(1): p. 10-17.
145. Murray, J.A., et al., *Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease*. The American journal of clinical nutrition, 2004. **79**(4): p. 669-673.
146. Harris, L.A., et al., *Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review*. Gastrointestinal endoscopy, 2012. **76**(3): p. 625-640.
147. Bai, J.C., et al., *World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease*. Journal of clinical gastroenterology, 2013. **47**(2): p. 121-126.
148. Lebowitz, B., et al., *Diagnosis of celiac disease*. Gastrointestinal Endoscopy Clinics, 2012. **22**(4): p. 661-677.
149. Egritas, O. and B. Dalgic, *Celiac disease in children*. Journal of Pediatric Sciences, 2011. **3**(4): p. 1-32.

150. Elli, L., et al., *Management of celiac disease in daily clinical practice*. European journal of internal medicine, 2019. **61**: p. 15-24.
151. Aydoğdu, S. and G. Tümgör, *Çölyak hastalığı*. Güncel Pediatri, 2005. **3**(1): p. 47-53.
152. Farrell, R.J. and C.P. Kelly, *Celiac sprue*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(3): p. 180-188.
153. Lebowitz, B. and P.H. Green, *Antitissue transglutaminase IgA for celiac disease testing*. JAMA, 2016. **315**(1): p. 81-82.
154. Husby, S., et al., *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2012. **54**(1): p. 136-160.
155. Zucchini, L., et al., *Interpretation of serological tests in the diagnosis of celiac disease: anti-deamidated gliadin peptide antibodies revisited*. Autoimmunity, 2016. **49**(6): p. 414-420.
156. Yönel, O. and S. Özdemir, *Çölyak hastalığı*. Güncel Gastroenteroloji, 2014. **18**(1): p. 93-100.
157. Green, P.H., B. Lebowitz, and R. Greywoode, *Celiac disease*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2015. **135**(5): p. 1099-1106.
158. ERTEM, D., *Çölyak Hastalığı*. Klinik Tıp Pediatri Dergisi, 2014. **9**(1): p. 1-10.
159. Buckley, O., et al., *The imaging of coeliac disease and its complications*. European journal of radiology, 2008. **65**(3): p. 483-490.
160. Ravikumara, M., V. Nootigattu, and B. Sandhu, *Ninety percent of celiac disease is being missed*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2007. **45**(4): p. 497-499.
161. Nenna, R., et al., *The celiac iceberg: characterization of the disease in primary schoolchildren*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2013. **56**(4): p. 416-421.
162. Schuppan, D. and K.-P. Zimmer, *The diagnosis and treatment of celiac disease*. Deutsches Ärzteblatt International, 2013. **110**(49): p. 835.
163. Garnier-Lengliné, H., N. Cerf-Bensussan, and F.M. Ruemmele, *Celiac disease in children*. Clinics and research in hepatology and gastroenterology, 2015. **39**(5): p. 544-551.
164. Korkut, E., et al., *The prevalence of celiac disease in patients fulfilling Rome III criteria for irritable bowel syndrome*. European Journal of Internal Medicine, 2010. **21**(5): p. 389-392.
165. Wahab, P.J., J.W. Meijer, and C.J. Mulder, *Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery*. American journal of clinical pathology, 2002. **118**(3): p. 459-463.
166. Hallert, C., et al., *Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2002. **16**(7): p. 1333-1339.
167. Plotkin, G.R. and K.J. Isselbacher, *Secondary disaccharidase deficiency in adult celiac disease (nontropical sprue) and other malabsorption states*. New England Journal of Medicine, 1964. **271**(20): p. 1033-1037.
168. Vahedi, K., et al., *Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease*. The American journal of gastroenterology, 2003. **98**(5): p. 1079-1087.
169. Spaenij-Dekking, L., et al., *Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients*. Gastroenterology, 2005. **129**(3): p. 797-806.

170. M'hir, S., et al., *Gluten proteolysis as alternative therapy for celiac patients: A mini-review*. African Journal of Biotechnology, 2012. **11**(29).
171. Leffler, D.A., et al., *A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge*. The American journal of gastroenterology, 2012. **107**(10): p. 1554.
172. Chand, N. and A.A. Mihas, *Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment*. Journal of clinical gastroenterology, 2006. **40**(1): p. 3-14.
173. Neyzi, O., et al., *Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children*. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2015. **7**(4): p. 280.
174. Wühl, E., et al., *Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions*. Journal of hypertension, 2002. **20**(10): p. 1995-2007.
175. Fleming, S., et al., *Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies*. The Lancet, 2011. **377**(9770): p. 1011-1018.
176. Organization, W.H. and I.C.f.C.o.I.D. Disorders, *Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years*. World Health Organization. Bulletin of the World Health Organization, 1997. **75**(2): p. 95.
177. KARAMAN, S. and Z. KARAKAŞ, *Anemik Çocu» a Yaklaşım*. Journal of the Child/Cocuk Dergisi, 2013. **13**(4).
178. Orkin, S.H., et al., *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood*. 2014: Elsevier Health Sciences.
179. Shabana, W., E. Peeters, and M. De Maeseneer, *Measuring thyroid gland volume: should we change the correction factor?* American Journal of Roentgenology, 2006. **186**(1): p. 234-236.
180. Okosieme, O.E., et al., *The utility of radioiodine uptake and thyroid scintigraphy in the diagnosis and management of hyperthyroidism*. Clinical Endocrinology, 2010. **72**(1): p. 122-127.
181. Ohye, H., et al., *Antithyroid drug treatment for Graves' disease in children: a long-term retrospective study at a single institution*. Thyroid, 2014. **24**(2): p. 200-207.
182. Esen, İ., et al., *Management of thyrotoxicosis in children and adolescents: a Turkish multi-center experience*. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2019. **11**(2): p. 164.
183. Tunc, S., et al., *Long-term monitoring of Graves' disease in children and adolescents: a single-center experience*. Turkish journal of medical sciences, 2019. **49**(2): p. 464-471.
184. Jevalikar, G., J. Solis, and M. Zacharin, *Long-term outcomes of pediatric Graves' disease*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2014. **27**(11-12): p. 1131-1136.
185. Bayramoğlu, E., et al., *Evaluation of long-term follow-up and methimazole therapy outcomes of pediatric Graves' disease: a single-center experience*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2019. **32**(4): p. 341-346.
186. Poyrazoğlu, Ş., et al., *Evaluation of diagnosis and treatment results in children with Graves' disease with emphasis on the pubertal status of patients*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2008. **21**(8): p. 745-752.
187. Gastaldi, R., et al., *Graves disease in children: thyroid-stimulating hormone receptor antibodies as remission markers*. The Journal of pediatrics, 2014. **164**(5): p. 1189-1194. e1.

188. Gjokopulli, A., et al., *Graves' disease in Albanian children*. Current health sciences journal, 2014. **40**(3): p. 190.
189. Aldemir Sönmez, A., *Çocuk ve adölesan yaş grubunda graves tanılı hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi*.
190. Kaplan, E.M., *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi bölümüne 2000-2017 yılları arası başvuran graves hastalarının demografik özellikleri, klinik izlemi, tedavi seçimi ve tedavi sonuçlarının retrospektif incelenmesi*.
191. Eckert-Lind, C., et al., *Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: a systematic review and meta-analysis*. JAMA pediatrics, 2020. **174**(4): p. e195881-e195881.
192. Herman-Giddens, M.E., et al., *Secondary sexual characteristics in boys: data from the Pediatric Research in Office Settings Network*. Pediatrics, 2012. **130**(5): p. e1058-e1068.
193. Hadj-Kacem, H., et al., *Autoimmune thyroid diseases: genetic susceptibility of thyroid-specific genes and thyroid autoantigens contributions*. International journal of immunogenetics, 2009. **36**(2): p. 85-96.
194. Cappa, M., C. Bizzarri, and F. Crea, *Autoimmune thyroid diseases in children*. Journal of thyroid research, 2011. **2011**.
195. Glaser, N.S., D.M. Styne, and O.o.P.E.o.N.C.C.G.D.S. Group, *Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study*. Pediatrics, 2008. **121**(3): p. e481-e488.
196. Brix, T.H., et al., *Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(2): p. 930-934.
197. Léger, J., et al., *Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(1): p. 110-119.
198. Sattar, N., et al., *Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease*. The Journal of pediatrics, 2011. **158**(2): p. 272-275. e1.
199. Ansaldi, N., et al., *Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2003. **37**(1): p. 63-66.
200. Kowalska, E., K. Wasowska-Krolikowska, and E. Toporowska-Kowalska, *Estimation of antithyroid antibodies occurrence in children with coeliac disease*. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2000. **6**(4): p. 719-721.
201. Sari, S., et al., *Prevalence of celiac disease in Turkish children with autoimmune thyroiditis*. Digestive diseases and sciences, 2009. **54**: p. 830-832.
202. Léger, J., et al., *Graves' disease in children*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **28**(2): p. 233-243.
203. Szczapa-Jagustyn, J., A. Gotz-Wiğckowska, and J. Kociğcki, *An update on thyroid-associated ophthalmopathy in children and adolescents*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2016. **29**(10): p. 1115-1122.
204. Azizi, F. and A. Amouzegar, *Management of thyrotoxicosis in children and adolescents: 35 years' experience in 304 patients*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2018. **31**(2): p. 159-165.
205. Lee, J.H., et al., *Thyroid peroxidase antibody positivity and triiodothyronine levels are associated with pediatric Graves' ophthalmopathy*. World Journal of Pediatrics, 2014. **10**: p. 155-159.

206. Zöphel, K., D. Roggenbuck, and M. Schott, *Clinical review about TRAb assay's history*. Autoimmunity reviews, 2010. **9**(10): p. 695-700.
207. Prummel, M.F. and P. Laurberg, *Interferon- α and autoimmune thyroid disease*. Thyroid, 2003. **13**(6): p. 547-551.
208. Rahhal, S.N. and E.A. Eugster, *Thyroid stimulating immunoglobulin is often negative in children with Graves' disease*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2008. **21**(11): p. 1085-1088.
209. Garber, J., et al., *American Association of Clinical E, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association*. Endocr Pract, 2012. **18**(6): p. 988-1028.
210. TOSUN, F.C., *Tiroit sintigrafisi*. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 2012. **29**(4S): p. 289-300.
211. Nabhan, Z.M., N.C. Kreher, and E.A. Eugster, *Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history*. The Journal of pediatrics, 2005. **146**(4): p. 533-536.
212. Ross, D.S., *Syndromes of thyrotoxicosis with low radioactive iodine uptake*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 1998. **27**(1): p. 169-185.
213. Chang, Y.W., H.S. Hong, and D.L. Choi, *Sonography of the pediatric thyroid: a pictorial essay*. Journal of Clinical Ultrasound, 2009. **37**(3): p. 149-157.
214. Babcock, D.S., *Thyroid disease in the pediatric patient: emphasizing imaging with sonography*. Pediatric radiology, 2006. **36**: p. 299-308.
215. Lucidarme, N., et al., *Reduced bone mineral density at diagnosis and bone mineral recovery during treatment in children with Graves' disease*. The Journal of pediatrics, 2000. **137**(1): p. 56-62.
216. Lee, H.S., et al., *Low bone mineral density at initial diagnosis in children and adolescents with Graves' disease*. Journal of Clinical Densitometry, 2021. **24**(2): p. 275-280.
217. Ross, D., et al., *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis [published erratum appears in Thyroid 2017. 27, 2017: p. 26]*. 2017: p. 26.
218. Vilchez, F.J., et al., *Concomitant agranulocytosis and hepatotoxicity after treatment with carbimazole*. Annals of Pharmacotherapy, 2006. **40**(11): p. 2059-2063.
219. Woeber, K.A., *Methimazole-induced hepatotoxicity*. Endocrine Practice, 2002. **8**(3): p. 222-224.
220. Ruiz, J.K., et al., *Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil*. Annals of Pharmacotherapy, 2003. **37**(2): p. 224-228.
221. Rivkees, S.A. and A. Szarfman, *Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(7): p. 3260-3267.
222. Rivkees, S.A., *63 years and 715 days to the "boxed warning": unmasking of the propylthiouracil problem*. International Journal of Pediatric Endocrinology, 2010. **2010**: p. 1-3.
223. Bahn, R.S., et al., *The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration*. Thyroid, 2009. **19**(7): p. 673-675.
224. De Groot, L., et al., *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(8): p. 2543-2565.

225. Rivkees, S.A., K. Stephenson, and C. Dinauer, *Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children*. International journal of pediatric endocrinology, 2010. **2010**: p. 1-4.
226. TAMAI, H., et al., *METHIMAZOLE-INDUCED AGRANULOCYTOSIS IN JAPANESE PATIENTS WITH GRAVES'DISEASE*. Clinical Endocrinology, 1989. **30**(5): p. 525-530.
227. McGavack, T.H. and J. Chevalley, *Untoward hematologic responses to the antithyroid compounds*. The American Journal of Medicine, 1954. **17**(1): p. 36-40.
228. Bahn, R., et al., *American Thyroid Association. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists*. Endocr Pract, 2011. **17**: p. 456-520.
229. Rivkees, S., *Controversies in the management of Graves' disease in children*. Journal of endocrinological investigation, 2016. **39**: p. 1247-1257.
230. Havgaard Kjær, R., M. Smedegård Andersen, and D. Hansen, *Increasing incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark: a nationwide study, 1998-2012*. Hormone research in paediatrics, 2015. **84**(2): p. 102-107.
231. Glaser, N.S. and D.M. Styne, *Predictors of early remission of hyperthyroidism in children*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1997. **82**(6): p. 1719-1726.
232. Mussa, G.C., et al., *Factors at Onset Predictive of Lasting Remission in Paediatric Patients with Graves' Disease Followed for at Least Three Years*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 1999. **12**(4): p. 537-542.
233. Léger, J. and J.-C. Carel, *Management of endocrine disease: arguments for the prolonged use of antithyroid drugs in children with Graves' disease*. European Journal of Endocrinology, 2017. **177**(2): p. R59-R67.
234. Sato, H., et al., *Comparison of methimazole and propylthiouracil in the management of children and adolescents with Graves' disease: efficacy and adverse reactions during initial treatment and long-term outcome*. 2011.
235. Cooper, D.S. and S.A. Rivkees, *Putting propylthiouracil in perspective*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(6): p. 1881-1882.
236. Lee, J.A., M.M. Grumbach, and O.H. Clark, *The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(3): p. 801-803.
237. Elfenbein, D.M., et al., *Thyroidectomy for Graves' disease in children: Indications and complications*. Journal of pediatric surgery, 2016. **51**(10): p. 1680-1683.
238. Miccoli, P., et al., *Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy?* Surgery, 1996. **120**(6): p. 1020-1025.
239. SEGNI, M., et al., *Special features of Graves' disease in early childhood*. Thyroid, 1999. **9**(9): p. 871-877.