

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ORAL ANTİTİROİD İLAÇ TEDAVİSİ ALAN
GRAVES HASTALARINDA NÜKS VE ÖTİROİD
KALMA ORANLARI**

UZMANLIK TEZİ

DR. MERVE ÖZTÜRK

İZMİR, 2019

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ORAL ANTİTİROİD İLAÇ TEDAVİSİ ALAN
GRAVES HASTALARINDA NÜKS VE ÖTİROİD
KALMA ORANLARI**

UZMANLIK TEZİ

DR. MERVE ÖZTÜRK

DANIŞMAN: PROF. DR. FIRAT BAYRAKTAR

İZMİR, 2019

TESEKKÜRLER

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince sadece bir hoca olmayıp hayatın getirdiği iyi ve kötü her anımda yanımda olan çok değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatoş ÖNEN'e,

Ve yine aynı şekilde ihtiyacım olan her anımda yanımda olan, tezimin her aşamasında değerli katkılarıyla beni yönlendiren çok değerli hocam Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR'a,

Uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı çok değerli tüm İç Hastalıkları Anabilimdalı öğretim üyelerine,

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında yardımcı olan, bilgi ve önerileriyle, yardımseverliğiyle her zaman destek olan sevgili Uzm. Dr. Mehmet ÇALAN'a,

Uzmanlık hazırlık sürecimde ve tezimin hazırlanmasında yardımcı olan arkadaşım Uzm. Dr. Büşra TÜVEN'e,

Birlikte çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Her zaman sevgi ve sabırla yanımda olan anneme, hekim olmamı en çok isteyen ancak tıp fakültesini bitirdiğimi göremeyen babama çok teşekkür ederim.

Dr. Merve ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Graves Hastalığı.....	8
2.1.1. Etiyoloji.....	8
2.1.2. Epidemiyoloji.....	8
2.1.3. Patogenez.....	8
2.1.4. Klinik Manifestasyonlar.....	9
2.1.5. Laboratuvar.....	14
2.1.6. Tedavi.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
3.1. İstatiksel Yöntemler.....	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	26
6. KAYNAKLAR.....	30
EKLER.....	40

KISALTMALAR

ALP - Alkalen fosfataz	TBG – Tiroksin bağlayıcı globulin
ALT – Alanin aminotransferaz	TNF alfa – Tümör nekrozis faktör
Anti TPO – Anti-tiroperoksidaz antikor	TRAb – TSH reseptör antikor
Anti TG – Anti-tiroglobulin antikor	TRH – Tiroid bağlayıcı globulin
AST – Aspartat aminotransferaz	TSH – Tiroid stimulan hormon
ATA – Amerikan tiroid birliği	TSİ-Tiroid sitimulan immunglobulin
ATİ – Anti tiroid ilaç	TSHR – Tiroid uyarıcı hormon
CAS – Kliniksel aktivite skoru	reseptörü
CBZ – Karbimazol	
CTLA-4 – Sitotoksik lenfosit bağlayan antijen -4	
DIT – Diiodotirozin	
GGT – Gama glutamil taransferaz	
GH – Graves hastalığı	
GO – Graves oftalmopatisi	
HLA-DR 4 – İnsan Lökosit Antijeni	
IFN gama – İnterferon gama	
IL-1 – İnterlökin-1	
KCFT – Karaciğer fonksiyon testleri	
KI – Potasyum iyodür çözeltisinin	
MIT – Monoiyodotirozin	
MMI – Metimazol	
PTPN 22 – Protein tirozin fosfataz 22	
PTU – Propiltiourasil	
RAI – Radyoaktif iyot	
SHBG – Seks hormonu bağlayıcı globulin	
sT3 – Serbest triiyodotironin	
sT4 – Serbest tetraiyodotironin	
T3 – Triiyodotironin	
T4 – Tetraiyodotironin	

SEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Tiroid hormonlarının üretilmesini ve salınmasını düzenleyen negatif geri besleme döngüsü

Şekil 2: ROC eğrisi, TRAb düzeyinin remisyonadaki belirleyiciliği

Şekil 3: ROC eğrisi, TRAb düzeyinin oftalmopatiadaki belirleyiciliği

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hipertiroidi ve tirotoksikoz nedenleri

Tablo 2: Tirotoksikoz hastalarında klinik bulguların görülme sıklığı

Tablo 3: Propiltiourasil ve metimazolün farmakolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4: Cinsiyet oranı

Tablo 5: Tedavi şeması

Tablo 6: İlaç, RAI ve cerrahi oranları

Tablo 7: RAI ile tedavi dozu ve nüks oranı

Tablo 8: Yaş, cinsiyet, TFT değerleri

Tablo 9: Operasyon patoloji raporlarına göre, nodül ve malignite sayıları

Tablo 10: Antitiroid ilaçların yan etki oranları

Tablo 11: Remisyon ve non-remisyon grubunun değerlendirilmesi

Tablo 12: TRAb düzeyinin ilaç ile remisyonu öngörmedeki sensitivite ve spesifitesi

Tablo 13: TRAb ve oftalmopati ilişkisi

Tablo 14: TRAb düzeyinin oftalmopatiadaki öngörmedeki sensitivite ve spesifitesi

ÖZET

AMAÇ:

Endokrinoloji ve Genel dahiliye polikliniğinde oral antitiroid ilaç ile tedavi alan TSH reseptör antikor (TRAb) pozitif ve 18 yaş üstündeki Graves hastalarında tedavi sonrası nüks ve ötiroid kalma oranları retrospektif olarak taranacaktır. Ayrıca kalıcı tedavi uygulanmış hastaların tedavi sonucu durumları da araştırılacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Endokrinoloji ve Genel dahiliye polikliniğine Mart/2010 – Kasım/2017 yılları arasında başvuran hipertiroidi tanılı, TRAb pozitif toplam 194 hasta araştırmaya dahil edildi. Hastaların laboratuvar değerleri ve klinik durumları takip edildi. İlaç tedavisi alan hasta sayısı ve nüks eden hasta sayısı değerlendirildi. Kalıcı tedavi radyoaktif iyot (RAI) alan hastalarda RAI dozu ve nüks edenler araştırıldı, opere olan hastalarda benign/malign olma ihtimali değerlendirilmeye alındı.

BULGULAR:

Araştırmaya dahil edilen hastaların, 144'ü (%74.2) kadın, 50'si (%25.8) erkekti. Ortanca yaş 45 (18-78) olarak bulundu. Hastaların 30 (%15.5)'unda oftalmopati vardı. Hastaların graves tedavisinde ilk tercih olarak çoğunlukla metimozol (MMI, 125 kişi, % 64.4), daha az bir kısmında ise propiltiourasil (PTU) kullanıldığı görüldü. Toplam 13 hastada PTU de 9 (% 5), MMI de 3 (% 1.5) kişide ilaç yan etkisi görüldü. Hastaların 46 (% 23.7) sında ilaç tedavisi sonrasında nüks olmadı, 10 (% 5.2) unda nüks sonrası kalıcı tedavi yapılmadı, 54 (% 27.8) RAI, 83 (% 42.8) ü operasyon ile tedavi gördü.

Opere olup nodülü olan hastalarda malignite çıkma riski, nodülü olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Yapılan binary logistik regresyon analizinde **nodül varlığı, malignite riskini 8.3 kat artırıyordu** (Sırayla 19 ve 2, OR = 8.34, P = 0.007).

Çalışmamızda ilaç tedavisi sonrası nüks olmayan ve kalıcı tedaviye gereksinim duyulan hastalar kıyaslandı. İki grup arasında sadece, oftalmopati (p:0.002), TRAb (p:002) ve sT4'ün tedavi sonu değerinde (p:0.005) anlamlı fark bulundu. ROC analizinde TRAb düzeyi 8.45 ve üzerinde olduğunda, % 83 spesifite ile hastada ilaç tedavisiyle remisyon sağlanamayacağı ve bu hastalarda % 70 spesifiteye yakın oftalmopatiyi öngördüğü saptandı.

SONUÇ:

Graves nedeniyle tedavi alan hastalarımızın sadece % 23.7’inde remisyon sağlanmış iken, büyük bir çoğunluğunda kalıcı tedaviye (RAI tedavisi veya cerrahi tedavi) gereksinim duyulmuştur.

ANAHTAR KELİMELELER:

Graves hastalığı, TRAb pozitifliği, Nüks ve ötiroid kalma oranları



SUMMARY

OBJECTIVES:

For TSH receptor antibody (TRAb) positive, 18 year or older Graves patients who were treated with oral antithyroid drugs, rates of recurrence and euthyroidism after treatment would be retrospectively reviewed in the endocrinology and general internal medicine outpatient clinic. In addition, the treatment results of patients who were applied with permanent treatment will also be investigated.

MATERIALS AND METHODS:

A total of 194 patients with hyperthyroidism and TRAb positive who were admitted to the endocrinology and general internal medicine outpatient clinic between March/2010-November/2017 were included in our study. Laboratory values and clinical status of the patients were followed. The number of patients receiving medication and the number of recurrent patients were evaluated. In patients who received Radioactive Iodine (RAI), RAI dose and recurrence rate were investigated. The probability of benign / malignant in patients who received surgery was evaluated.

RESULTS:

Of the patients included in the study, 144 (74.2%) were female and 50 (25.8%) were male. The median age was calculated as 45 (18-78). 30 (15.5%) of the patients had ophthalmopathy. It was seen that methimazole (MMI, 125 persons, 64.4%) was used as the first choice in the treatment of graves, and propylthiouracil (PTU) was used in a lesser proportion. In 13 patients, 9 (5%) of PTU and 3 (1.5%) of MMI had side effects. 46 (23.7%) of the patients did not have any relapse after drug treatment, 10 (5.2%) had no permanent treatment after recurrence, 54 (27.8%) were treated with RAI and 83 (42.8%) were treated with surgery.

For the patients with nodules who received surgery, the risk of malignancy was significantly higher than the patients without nodules. In binary logistic regression analysis, **the presence of nodules increased the risk of malignancy 8.3 times** (95% CI 1.9 and 36.2, OR = 8.34, P = 0.007, respectively).

In our study, patients who had no relapse and needed permanent treatment were compared. Among the two groups, only the end-of-treatment result (p: 0.005) of ophthalmopathy (p: 0.002), TRAb (p: 0.002) and sT4 were significantly different. In the ROC analysis, when the level of TRAb was 8.45 and above, it was determined that remission could

not be achieved with drug treatment in 83% specificity and ophthalmopathy close to 70% specificity is predicted in these patients.

CONCLUSION:

In 23.7% of patients treated for Graves, remission was achieved, whereas in most of them, permanent treatment (RAI therapy or surgical treatment) was needed.

KEYWORDS:

Graves disease, TRAb positivity, Recurrence and euthyroidism rates



1. GİRİŞ VE AMAC

Hipertiroidi toplum sıklığı % 2-5^{1,2} e ulaşan ve hastada can sıkıcı belirti ve bulgularla seyreden önemli bir sorundur. En sık nedeni Graves hastalığıdır ve özellikle nükseden vakalarda olmak üzere kalıcı tedavi planlamaları gerektirmektedir. Hipertiroid tedavisi 60 yıl öncesine göre kıyaslandığında, önemli bir değişiklik göstermemiş ve yeni tedaviler geliştirelememiştir. Hastalar, günümüzde de, 60 yıl öncesinde olduğu gibi, anti-tiroid ilaçlar, tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisi ile tedavi edilmektedir. DEÜ Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniklerinde de bu olanaklar çerçevesinde hipertiroidi tedavisi yürütülmektedir. Bilim dalımızın, medikal tedavi süreçleri sonrasında hasta akıbetleri konusunda durumunu gösteren datalarımız mevcut değildir. Bu nedenle, uyguladığımız medikal tedaviler sonrasında oluşan; ilaç yanıtıyla ötiroidik kalma, nüks sıklığı, nükslerdeki kalıcı tedavi seçimlerimiz ve RAI tedavisi sonrası hipotiroidi sıklığı gibi tedavi sonuçlarımızı görmek üzere bu çalışma planlandı.

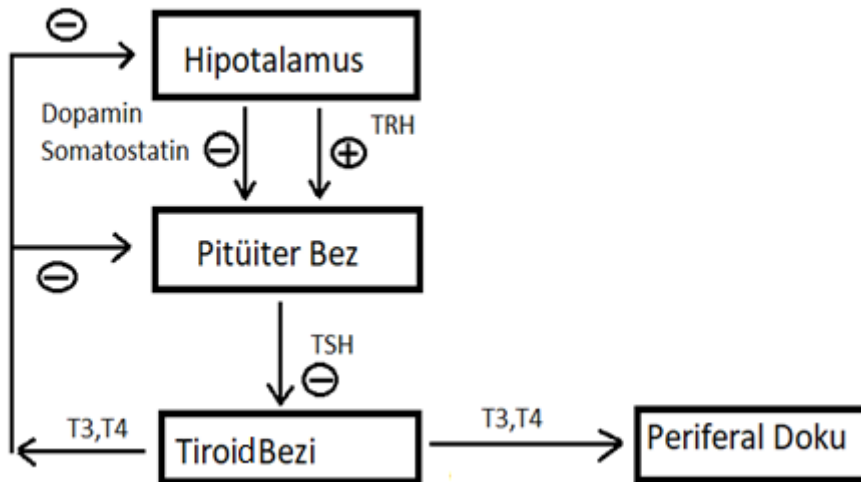
Çalışmamıza, Endokrinoloji ve Genel dahiliye polikliniğinde oral antitiroid ilaç ile tedavi alan TRAb pozitif ve 18 yaş üstündeki graves hastalarında tedavi sonrası nüks ve ötiroid kalma oranları retrospektif olarak taranacaktır. Ayrıca, kalıcı tedavi uygulanmış hastaların tedavi sonucu durumları da araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Tiroid bezi boyunda, trakeanın önünde krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında yerleşmiştir. Tiroid istmus ile birbirine bağlı olan iki lobdan ibarettir. Normalde 12-20 g boyutunda oldukça damarsal ve yumuşak kıvamda bir yapıdır ³. Tiroid, vücudun metabolizma hızını belirleyen tiroid hormonlarını üretmektedir.

Tiroid hormonlarının üretimi ve salınımı, hipotalamus, hipofiz bezi ve tiroid bezini içeren negatif geri besleme döngüsü ile düzenlenir (Şekil 1). Hipotalamus tarafından tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salgılanır bu da hipofizden tiroid stimüle edici hormon (TSH) salgılatır ve tiroid bezi uyarılarak tiroid bezinden T3 ve T4 salgılanır. Tiroid hormonunun üretiminin artması, hipotalamus ve hipofiz tarafından sırasıyla TRH ve TSH salınımının inhibe edilmesine neden olur. Bu sistemin bozulması, yeniden üretim ve tiroid hormonu salımına ve hipertiroidizme yol açar. Tiroid bezinde tiroid hormonlarının üretimi iyota bağlıdır ⁴. Diyetteki iyodür hücreler içerisine aktarılır ve iyodine dönüştürülür. İyot, daha sonra tiroid peroksidaz tarafından tiroglobuline bağlanır ve daha sonra monoiyodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DIT)⁵ oluşturur. MIT ve DIT, sırasıyla T4 ve T3'ü oluşturmak üzere birleştirilir. T3 biyolojik olarak daha aktiftir ve tipik olarak T4'ün T3'e dönüştürülmesiyle periferde oluşur. Tiroid hormonu serumda tipik olarak proteine bağlıdır ve inaktiftir. Bağlanmamış (serbest) tiroid hormonunun miktarını arttıran herhangi bir işlem tirotoksikoza neden olur.

Şekil 1: Tiroid hormonlarının üretilmesini ve salınmasını düzenleyen negatif geri besleme döngüsü



Tirotoksikoz, kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel bir terimdir. Hipertiroidi ise tiroid bezinden artmış hormon sentezinden kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder. Subklinik hipertiroidide baskılanmış TSH ($<0,4$ mU/mL) ile birlikte normal serbest T3 (sT3) ve serbest (sT4), aşikâr (klinik) hipertiroidide ise baskılanmış TSH, yüksek sT4 ve/veya sT3 vardır ⁴.

Tirotoksikoz tanısı kesinleştikten sonra en uygun tedaviyi belirlemek amacıyla altta yatan nedenin saptanması önemlidir. T4 ve T3'deki yükselmelerin göreceli boyutları bazen yardımcı olabilmektedir. Graves hastalığında tipik olarak T3 baskınlığı görülür, toksik nodüler guatrda da benzer bir durum söz konusudur. Bunun tersine T4 baskınlığı subakut veya ağrısız tiroidit için daha tipiktir. T4 toksikozu iyoda bağlı hipertiroidizmli hastalarda daha sıktır ⁶.

Tablo 1: Hipertiroidi ve tirotoksikoz nedenleri

Normal veya artmış RAI tutululumu ile ilişkili tirotoksikoz

- Graves hastalığı
- Toksik multi nodüler guatr (TMNG)
- Toksik adenom (TA)
- Koriyonik gonodotropin hormon artışına bağlı nedenle
 - ✓ Trofoblastik hastalıklar (koryokarsinom, mol hidatiform)
 - ✓ Gestasyonel Hipertiroidizm
- TSH salgılayan hipofiz adenomu
- Tiroid hormon direnci

Azalmış RAI tutulumu ile ilişkili tirotoksikoz

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

Tablo 1 'de görüldüğü üzere hipertiroidinin çok nedeni vardır. Ancak en sık nedeni Graves hastalığıdır. Klinik pratiğimizde önem taşıyan diğer iki neden Plummer hastalığı ve toksik multinodüler guatrdir. Hastalarımızın çok büyük çoğunluğu, bu 3 nedenden kaynaklanan hipertiroidi hastalarıdır.

2.1. Graves Hastalığı

Graves hastalığı, iyodun yeterli olduğu bölgelerde hipertiroidizmin en yaygın nedenidir ve TSH reseptörüne karşı antikorların (TRAb) varlığı ile karakterizedir ^{7,8}. Hipertiroidizmin yanı sıra Graves orbitopati (GO), tiroid dermopati ve akropakisi ⁹ dahil olmak üzere tiroid dışı belirtiler de olabilir. Genetik ve çevresel faktörler, bu otoimmün bozukluğun ortaya çıkmasına katkıda bulunur ^{10,11}. Bu durum, 20-40 yaşlarındaki kadınlarda ⁷, çocukluklarda olmak üzere herhangi bir yaşta gelişebilir ¹². Graves hastalığının tıbbi tedavisi, antitiroid ilaçlar (ATİ'lar) tionamidler [metimazol (MMI), karbimazol (CBZ), propiltiourasil (PTU)] kullanımına dayanır ^{13,14}, ancak hipertiroidizmde nüks oranı yüksekliği nedeniyle radyoiyot (RAI) tedavisi veya tiroidektomi ile tiroid ablasyonu yapmak gerekebilmektedir.

2.1.1. Etyoloji

GH'nin tam etiyolojisi hala bilinmemektedir. Ancak araştırmacıların çoğunluğu GH'nin tiroid antijenlerine karşı immün tolerans kaybına yol açan genetik ve çevresel faktörlerin olduğunu düşündürmektedir. Bağışıklık düzenleyici genler (HLA-DR, CTLA4, CD40, PTPN22) ve tiroid spesifik genler (tiroglobulin, TSHR) ¹⁵ olarak sınıflandırılabilen çeşitli GH duyarlılık genleri tanımlanmıştır. Ancak, genetik belirleyicilerin penetrasyonu da olasıdır. GH'nin etiyolojisinde yer alan nongenetik faktörler arasında enfeksiyonlar, iyot alımı, sigara ve psikiyatrik stresin kesin bir kanıt olmamasına rağmen rol oynadığı öne sürülmüştür ¹⁵.

2.1.2. Epidemioloji

Hipertiroidizm yaygın bir endokrin bozukluktur ve yaşam boyu %2-5 oranında görülür. Graves hastalığı, hipertiroidizmin iyot yeterli alanlarda görülen en yaygın hastalığıdır ^{1,2}. Graves hastalığı, hipertiroidizm vakalarının % 60 ila % 80'ini oluşturan en yaygın nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde hipertiroidizm yaygınlığı 20 / 100.000 ila 50 / 100.000 arasında bir insidansla % 1.2'dir. En çok 20 ila 50 yaş arası insanlarda görülür. Graves hastalığı kadınlarda erkeklerden daha yaygındır. Bazı veriler kadınlarda ve erkeklerde yaşam boyu riskinin sırasıyla % 3 ve % 0,5 olduğunu göstermektedir ¹⁶.

2.1.3. Patogenez

Otoimmün hipotiroidide olduğu gibi, HLA-DR4, CTLA-4 ve PTPN22 (bir T hücre düzenleyici geni) polimorfizmi gibi genetik faktörlerin kombinasyonu Graves yatkınlığına katkıda bulunur. Monozigotik ikizlerde graves hastalığı konkordansı %20-30 iken, dizigotik ikizlerde bu oran <%5 tir. Stresin immün sistem üzerindeki nöroendokrin etkisine bağlı önemli

bir çevresel faktör olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Sigara Graves hastalığı için minör risk faktörüdür ve oftalmopati gelişimi için major risk faktörüdür. İyot alımındaki ani artış Graves hastalığını hızlandırabilir ve postpartum dönemde graves hastalığı oluşumunda üç kat artış görülür.

Graves hastalığındaki hipertiroidi tiroid bezinde olduğu kadar kemik iliği ve lenf bezlerinde de sentezlenen TRAb lar nedeniyle oluşur. Bu antikorlar biyoassaylar ile veya daha yaygın olarak kullanılan TRAb assayları ile saptanabilir. Tirotoksikozlu bir hastada bu assaylar yüksek TSI olduğunu gösteren güçlü indirekt bir delildir ve hipotiroideye neden olabilen gebe kadınlardaki graves hastalığının izleminde yararlıdır. Otoimmun hipotiroidekine benzer şekilde, diğer tiroid otoimmun yanıtları Graves hastalığı olanlarla birlikte görülür. Özellikle , vakaların %80 inde TPO antikorları oluşur ve otoimmunitenin kolaylıkla ölçülebilir bir belirteci olarak görev yapar. T hücre aracılı sitotoksikite de tiroid fonksiyonlarını etkileyebileceğinden, tiroid stimulan düzeyi ile tiroid hormon düzeyi arasında direkt bir ilişki yoktur. Uzun dönemde, graves hastalarının %15 inde spontan otoimmun hipotiroidi gelişebilir.

Tiroid ile ilişkili oftalmopatide major rolü sitokinler oynuyor gibi görülmektedir. Aktive T hücreleri tarafından ekstraoküler kasların infiltrasyonu vardır; IFN-gama, TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin salınımı fibroblast aktivasyonu ve su tutulmasına neden olan glikozaminoglikanların sentezinin artması ile sonuçlanarak, karakteristik kas şişmesine yol açar. Hastalığın geç dönemlerinde, fibrozis ve kas hücresinde hasar gören bulgular vardır. Orbital fibroblastların sitokinlere olan özel hassasiyeti, immun yanıtın anatomik lokalizasyonunu açıklayabilir. Tiroid ile ilişkili oftalmopatinin patogenezi açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte TRAb ekspirasyonun önemli bir orbital otoantijen bir yığın delil vardır. Bu fikri desteklemek üzere bazı sıçan türlerine verilen TRAb enjeksiyonu ile otoimmun hipertiroidi ve oftalmopati indüklemiştir. Oftalmopati hastalarında orbital kasa ve fibroblast antijenlerine karşı oluşan otoantikorlar saptanmıştır. Ancak bu antikorlar T hücre aracılı otoimmun yanıtı bağlı sekonder fenomenler olarak ortaya çıkarlar ³.

2.1.4. Klinik Manifestasyonlar

GH'nin kliniği, çoklu organ sistemlerinde dokuları etkileyen artmış tiroid hormon üretiminin bir sonucudur. Ek olarak, Graves'in oftalmopati (GO), dermopati ve tiroid akropakisi dahil olmak üzere TSH reseptörüne (TRAb) karşı antikorların otoimmunité ile ilişkili klinik belirtiler vardır (Tablo 2)

Tablo 2: Tirotoksikoz hastalarında klinik bulguların görülme sıklığı

Çalışma süresi	1984-2008	1960-1988	1943-1945
Çalışma bölgesi	Birmingham, U. K.	Honolulu	Boston
Hasta sayısı*	3049	880	247
Semptom			
• Kilo kaybı	% 61	%61	%85
• Sıcak intoleransı	%55	%55	%89
• Tremor	%54	RE	RE
• Palpitasyon	%51	%65	%89
• Sinirlilik/aksiyete	%41	%69	%99
• Defekasyonda artış	%22	%22	%33
• Boyun dolgunluğu	%22	RE	RE
• Göz şikayetleri **	%11	RE	%54
• Dispne	%10	RE	%75
• Kilo alımı	%7	%12	%2
• Yorgunluk	RE	%69	%88
• Terleme	RE	%45	%91
• Artmış iştah	RE	%42	%65
Fiziksel Bulgular			
• Guatr palpasyonu	%69	%93	%100
• Göz bulguları	%63	%34	%71
• Tremor	%42	%69	%97
• Atriyal fibrilasyon	%4	%3	%10
• Nemli cilt	RE	%34	RE
• Taşikardi	RE	%80	%100

Kısaltmalar: RE, rapor edilmemiş

* 1984-2008 yıllarında Göz belirtileri ve bulguları, Graves hastalığı doğrulanmış 1189 hastanın alt grubunun yüzdesini incelemektedir.

** Nordyke çalışmasındaki göz işaretleri kapak değişiklikleriyle sınırlıdır.

Burch HB'den. Tirotoksikozun klinik belirtilerine genel bakış. In: Braverman LE, Cooper DS, editörler. Werner & Ingbar'ın The Thyroid, 10. Baskısı Philadelphia: Lippincott, Williams ve Wilkins; 2013. s. 435; izinle.

2.1.4.1. Kardiyovasküler

Artmış tiroid hormonunun kardiyovasküler etkileri, metabolik aktivitenin artışından kaynaklanır, bir yandan da tiroid hormonu doğrudan kardiyak kontraktileteyi etkileyebilir ¹⁷. Tiroid hormonu, kalbin ve vasküler düz kas hücrelerinin sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarını da etkiler, sistemik vasküler rezistansı azaltırken kalp hızını artırarak kalp debisini artırır ¹⁸.

Hipertiroidizmde sinüs taşikardisi, istirahat ve aktivite halinde en sık görülen kardiyak yakınmadır. Tirotoksik hastaların % 5 ila % 15'inde, özellikle kalp hastalığı olanlarda atriyal fibrilasyon görülür. Atriyal flutter, ventriküler erken kasılmalar ve ventriküler taşiaritmiler gibi diğer aritmiler nadirdir ¹⁷.

Tirotoksikozdaki yüksek kardiyak iş yükü, taşikardi nedeniyle sol ventrikül disfonksiyonundan kaynaklanan konjestif kalp yetmezliği riskini artırmaktadır ^{18,19}. Reversibl pulmoner arteriyel hipertansiyon da hipertiroidizm ile ilişkilidir ve sağ kalp yetmezliğine yol açabilir ^{19,20}. Kalp üzerindeki bu tirotoksik etkiler, özellikle kardiyovasküler hastalığı olanlarda ve yaşlılarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir ²¹.

2.1.4.2. Göğüs Hastalıkları

Özellikle egzersizle birlikte olan dispne, hipertiroid hastalarında sık görülen bir şikayettir ²². Hipermetabolik durumda tirotoksik dispne oluşur, bazal metabolik hız, oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimindeki artışa neden olur, sonuç olarak aşırı karbondioksit ve hipoksi nedeniyle artmış solunum yanıtı sağlar ²³.

2.1.4.3. Gastrointestinal

Hipertiroidizm ile ilişkili sık görülen gastrointestinal semptomlar arasında hiperfaji, defekasyon sıklığında artış ve karaciğer disfonksiyonu yer almaktadır. En sık görülen semptom kilo kaybıdır ²⁴. Steatore, hızlı besin geçisi ile defekasyon ve diyare görülür ²⁵. Nadiren de olsa disfaji, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi hipertiroidizm belirtileri de görülebilir ^{25,26}.

Hipertiroidizm, karaciğer fonksiyon testlerinde artışa neden olabilir. Karaciğer hasarı, artan oksijen ihtiyacına bağlı olarak karaciğerdeki nispi hipoksiye bağlanmıştır. Hipertiroidli hastalarda, AST artışı % 6 ila % 27 ve ALT yükselmesi % 23 ila % 37 oranında tedavi görmemiş hastalarda görülür ²⁸⁻³⁰.

ALP yüksekliği, tedavi edilmeyen hastaların % 44 ila % 60' ında görülür. Tirotoksikozda yüksek kemik döngüsünden dolayı ALP çoğunlukla kemik kökenlidir. Bu vakaların sadece % 14 ila % 27 arasında, birlikte GGT yüksekliği görülmüştür ²⁷⁻²⁹. Bu da tirotoksikoz seyrinde görülebilen KCFT yüksekliği ile açıklanabilmektedir.

Karaciğer transaminazlarında ve ALP'de ATİ'lerin başlatılmasından sonra artış olabilir ve PTU, KCFT yüksekliğine nadiren neden olur. Tedavi edilmemiş tirotoksikozda tedavi öncesi KCFT yüksekliği kontrol edilmelidir ³¹. GH'li hastalar ATİ'lerle tedavi edildiğinde tedavi edilmeyen hastalarla karşılaştırıldığında, AST ve ALT'ın benzer bir yükselme vardır.

Tedavi başlangıcından sonra görülen karaciğer anormallikleri genellikle ATİ tedavisinden kaynaklanmaz ²⁸. GH'nin ayrıca otoimmün gastrit, ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve çölyak hastalığı gibi gastrointestinal hastalıklar ile ilişkili olduğu bulunmuştur ³².

2.1.4.4. Nöropsikiyatrik

Tirotoksikozdaki nöropsikiyatrik bulgular, huzursuzluk, sinirlilik ve ajitasyondan depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu ve psikoz gibi daha şiddetli psikiyatrik semptomlara kadar uzanmaktadır. Hipertiroidili hastalar, sağlıklı insanlara göre depresyon ve anksiyete belirtileri gösterme eğilimindedirler ^{33,34}.

2.1.4.5. Üreme Sistemi

Hipertiroidizm, yetişkin erkeklerde ve kadınlarda üreme fonksiyonunu etkiler. Hipertiroidili erkeklerde, seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) artar, serbest testosteron / serbest östrojen oranı normal bireylere göre daha düşüktür, bu da tirotoksik erkeklerde jinekomasti insidansının artmasına sebep olabilir ³⁵.

Gecikmiş ejakülasyon, erken boşalma, erektil disfonksiyon ve azalmış libido gibi cinsel işlev bozukluğu hipertiroidili erkeklerde sık görülür ve genellikle hipertiroidizm tedavisi ile düzelir ³⁴. Hipertiroidiyi içeren çok merkezli bir çalışmada, % 50'sinde erken boşalma varken, bu oran tirotoksikoz tedavisi ile % 15'e düşmüştür ³⁶. Ortalama sperm motilitesi tirotoksik erkeklerde daha düşüktür ve ötiroidizmin sağlanması ile normale döner ³⁷.

Tirotoksik kadınlarda anormal adet, kontrollere göre daha sık görülür. Erken bir çalışmada, hipertiroidizimli kadınlarda oligomenore insidansı % 58 (38) idi; ancak daha yakın tarihli bir çalışma, 214 hipertiroidi hastasının % 21.5' inde kontrollerin % 8.4' üne karşılık gelen, adet düzensizliği prevalansının daha düşük olduğunu göstermiştir ³⁹.

2.1.4.6. Kas İskelet Sistemi

Tirotoksikozda osteoporoz ve kırılabilirlik kırılmalarına yol açabilen artmış kemik döngüsü vardır ⁴⁰. Normal kontrollerle karşılaştırıldığında, hipertiroid hastalarında kırık ve düşük kemik mineral yoğunluğu için artmış risk vardır ve tirotoksikozun etkin tedavisi ile iyileşir ⁴¹.

2.1.4.7. Oftalmopati

GO, GH' li hastaların % 25 ila % 50'sinde görülür, tirotoksikoz tanısı konulduktan sonraki 18 ay içinde oftalmopati tanısı alacak hastaların %85 i tanısını alır ^{42,43}. Semptomlar hafif

kuruluğa, ağrıya, çift görmeye ve hatta körlüğe kadar değişebilir. GO, özellikle daha şiddetli formlarda, yaşam kalitesinde ve üretkenlik kaybına ve uzun süreli tedaviye bağlı maliyetlerde önemli azalmaya neden olur ⁴⁴. İki taraflı göz tutulumu, vakaların % 85-% 95'inde görülür ve sıklıkla asimetriktir. Neyse ki, ciddi oftalmopati sadece GH'li hastaların sadece % 3 ila % 5'inde görülür ⁴³.

GO'nun patojenezinin, orbital fibroblastlar, adipositler ve TRAb gibi ortak bir tiroid-göz antijeninden kaynaklandığı düşünülmektedir. TSH reseptörünün otoantikorlar tarafından uyarılması, retro-orbital yağ ve glikozaminoglikan sentezinde artış ve retrooküler fibroblastlardan salınım ile sonuçlanır ve GO' da proptoza, konjonktival enjeksiyona ve periorbital ödemlere yol açan şişmiş orbital kaslara yol açar ⁴⁵. GH'deki göz değişiklikleri sıklıkla klinik aktivite skoru (CAS) kullanılarak klinik aktivitenin subjektif ve objektif ölçümleri ile sınıflandırılır ^{43,46}.

CAS'ın 7 değişmeyen unsuru, son 4 hafta boyunca gözün arkasındaki ağrıyı, göz hareketiyle olan ağrıyı, göz kapaklarının kızarıklığını, konjonktivanın kızarıklığını, göz kapağı şişmesini, kemozu ve şişmiş çarkı içerir. Her bir statik elemanın varlığı bir puan kazanır ve 3 ya da daha fazla CAS, antiinflamatuvar tedaviye yanıt verme olasılığı daha yüksek olan aktif GO'yu belirtir. GO'nun şiddeti, Avrupa Grubunun Graves Orbitopatisi tarafından geliştirilen bir sınıflandırma şeması kullanılarak, hafif, orta veya şiddetli veya görmeyi tehdit eden hastalıkları içeren kategorilerle derecelendirilebilir ⁴⁷.

2.1.4.8. Dermatopati ve Akropaki

Tiroid dermatopati (lokalize pretibial miksödem olarak da bilinir) ve akropakisi GH'nin nadir durumlarından. Dermatopati ve akropaki patogenezi, oftalmopatininkine benzerdir. Tiroid dermatopatisi deride lokalize kalınlaşma ile karakterizedir, genellikle kabarık, balmumu ve eritematöz veya sarımsı kahverengi olan pretibial bölgede bulunur ^{48,49}. Akropaki, parmak cildinin kalınlaşmasıyla birlikte dijital clubbing ile karakterizedir ⁴⁸. Bu dermatolojik durumlar GO ile ilişkilidir ve daha ağır bir otoimmün hastalığı gösterir ^{49,50}.

GO'lu hastalarda hastaların % 4 ila % 13'ünün dermatopatisi olduğu ve dermatopatisi olan hastaların % 20'sinin akropakisi olduğu tahmin edilmektedir.

Hafif tiroid dermatopati vakaları, kendiliğinden veya eş zamanlı oftalmopatiyi tedavisi için kullanılan kortikosteroidler sonrası geliştiğinde müdahale gerektirmez ⁵⁰. Lokal terapiler, değişken sonuçlara sahip daha ılımlı ve şiddetli vakalarda kullanılabilir. Topikal tedavi ile tedavi edilen vakaların % 25'inden daha azında tam remisyona elde edilemez ⁴⁹.

2.1.4.9. Asemptomatik (Apatetik) Tirotoksikoz

Yaşlı hastalarda, klasik hipertiroidi semptomları belirgin olmayabilir, bu da tanı ve tedaviyi geciktirebilir ve bu hastalarda gözlenen yüksek morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur. Daha genç hastalar ile karşılaştırıldığında, 61 yaşın üstündeki kişiler, kilo kaybı ve nefes darlığı dışında, az sayıda klasik semptoma sahiptir (Apatetik tirotoksikoz.).

70 yaşından büyük hastalarda terleme, ısı intoleransı, sinirlilik, polidipsi ve iştah değişimleri ve daha az hiperaktif refleks ve tremor dereceleri azalmıştır⁵¹. Nadiren, ergenlerde ve genç erişkin hastalarda da semptomsuz hipertiroidizm tanımlanmıştır^{52,53}.

2.1.5. Laboratuvar

GH'nin laboratuvar özelliği, saptanamayan serum TSH ile ilişkili yüksek serum T4 ve yüksek T3 düzeylerinin bulunmasıdır. Total T4 ve T3 ölçümleri, serum tiroksin bağlayıcı globülini (TBG)⁵⁴ etkileyen birçok durumdan etkilendiği için, daha pahalı olsa bile, serbest tiroid hormonu [serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3)] ölçümü günümüzde kabul edilmektedir. Tirotoksikoz tanısı için ilk tarama testi TSH, tanının doğruluğu arttırmak için sT4'ün ölçümü önerilir⁵⁵. GH için TRAb patognomoniktir. Tedavi edilmeyenlerin yaklaşık % 98'inde serumda tespit edilebilirler.

Serum anti-tiroid peroksidaz (TPO) ve antitiroglobulin ölçümü (Tg) antikorlar, GH hastalarının çoğunda saptanabilir olsa da, GH teşhisi için genellikle yararlı değildir.

2.1.6. Tedavi

Graves hipertiroidisi 3 yöntem ile tedavi edilebilir: Anti-tiroid ilaç (ATİ) tedavisi, radyoaktif iyot (RAI) ve tiroidektomi. Radyoaktif iyot tedavisi hala Amerika Birleşik Devletleri'nde GH tedavisinde en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen, ATİ'lerin daha sık kullanılmasına doğru bir kayma olmuştur^{56,57}.

2.1.6.1. Antitiroit İlaçlar

Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan anti-tiroid ilaçlar, MMI ve PTU'dur. Karbimazol aktif değildir, MMI'ya dönüştürülen ön ilaçtır⁵⁸. Tiyonamidler (ATİ), iyot organizmasının inhibe edilmesi ve iyodotirozların tiroglobulin moleküllerine bağlanması ve böylece tiroid hormonlarının sentezini azaltmasıyla hareket eder⁵⁸. Buna ek olarak propiltiyoüasil, periferel dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü bir dereceye kadar inhibe edebilir⁵⁸. Her iki ilaç da hipertiroidizmi kontrol etmede etkilidir, fakat metimazol en az 10 kat daha güçlüdür⁵⁸.

Tiyonamidlerle tedaviye başlandıktan sonra, önceden oluşturulmuş hormonların salınmasını engellemediğinden ötiroidizm genellikle 1-6 haftadan önce elde edilmez ⁵⁸.

ATİ'ler ayrıca, ATİ tedavisi ile TRAb'da gözlenen azalmalara katkıda bulunabilen intratiroidal lenfositlerin apoptosisi dahil olmak üzere immünosupresif etkilere sahiptir ⁵⁹. ATİ için uygun aday olan hastalar; yüksek derecede remisyona sahip olanlar (küçük guatrli ve hafif tirotoksikozlu kişiler), orta-şiddetli aktif oftalmopatisi olanlar ve radyoaktif iyotlu kontrendikasyonları olanlar veya tiroidektomi için yüksek risk altında olanlardır.

Hem MMI hem de PTU ile ilişkili yan etkiler arasında hepatit, sarılık, ürtiker, döküntü, lupus benzeri sendrom ve agranülositoz bulunur. Agranülositoz tipik olarak ilaç başlangıcından sonra 2 hafta ila 90 gün içinde başlayabilir ⁶⁰. ATİ'ler ile yan etkilerin oranı yaklaşık % 13' tür ve PTU' nun yaygın yan etki olarak hepatik tutulumu (% 2.7) ve MMI kullananlarda döküntü (% 6) görülür ⁶¹. Genellikle, ATİ'lerin başlatılmasından sonra hepatik transaminazlarda bir artış olabilir. Bunun çok yüksek oranda PTU ya bağlı olması nedeniyle özellikle Kuzey Amerika endokrinologlarının metimazole geçişinin temel nedeni, PTU verilen hastalarda ciddi karaciğer toksisitesi raporlarının artmasıdır ^{62,63}.

Özellikle PTU kullanan hastalarda karın ağrısı veya sarılık gibi karaciğer fonksiyon bozukluğunu gösteren belirtilerin olması halinde doktor başvurusu konusunda uyarılmalıdır ⁶⁴.

2011 yılı ATA / AACE önerilerinde, ilk trimesterde PTU, sonraki trimesterlerde MMI kullanımının uygun olacağı vurgulanmıştır. Tiroid fırtınasında T4'ten T3'e dönüşümü de engellediğinden PTU seçimi daha uygun olacaktır ^{31, 65}.

ATİ'ler sonrası uzun süreli nüks oranı, 12 ila 18 aylık bir tedaviden sonra % 51 ila % 68 aralığındadır ⁶⁶. Tanı anında TRAb titreleri çok yüksek düzeyde olmasına rağmen, bu değerin 6 aylık kontrolde azalması remisyona en iyi göstergesidir ⁶⁷. Küçük guatra ek olarak hafif tirotoksikoz, ATİ'ler üzerinde uzun süreli remisyona diğer belirleyicileri arasında kadın cinsiyet, tütün kullanımının olmaması, oftalmopati yokluğu ve tedavi süresi yer alır ⁶⁸. Tek başına ATİ ile remisyona elde edilemediği takdirde, bazı hastalar radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi önerilmektedir, ancak bazı hastalar ATİ'lara süresiz olarak devam etmeyi seçmektedir ⁶⁹.

Tedavi Süresi: ATİ'li tedavi süresi GH hastaların rekürrens riskini etkilemektedir ⁷⁰⁻⁷³. Yaklaşık 20 yıl önce, çoğu GH hastaların 6 ay boyunca ATİ tarafından tedavi edildi ^{71, 72}. Son zamanlarda, artan kanıtlar, 12-18 aylık ATİ tedavisinin, 6 aylık tedaviden daha iyi prognoz olduğunu göstermiştir ^{70, 73}. Yeni bir meta-analizden elde edilen sonuçlar, 12 aylık titrasyon rejiminin 6 aylık rejimden daha düşük nüks oranına sahip olduğunu, ancak 18 aydan uzun süren tedavinin daha fazla fayda sağlayamadığını gösterdi ⁷⁴. Ek olarak, ilacın kesilmesinden sonra

yüksek nüks oranını dikkate alan bazı çalışmalar, GH hastaları için düşük doz ATİ ile sürekli bir tedaviyi desteklemiştir ^{75,76}. Düşük doz ATİ'nin uzun süreli kullanımda nüksü önlemede kalıcı bir etkiye sahip olduğunu öne sürmüşlerdir ^{75,76}. Ancak, uzun süreli ATİ bakımı sırasında aralıklı kan kontrolü ve daha yüksek tıbbi maliyetler nedeniyle, 12-18 ay boyunca titrasyon rejimi hala ATİ' nin optimal stratejisi olarak kabul edilmektedir.

Tablo 3: Propiltiourasil ve metimazolün farmakolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Metimazol	Propiltiourasil
Göreceli etkinlik	>10 (50 ye kadar olur)	1
Kullanım şekli	Oral	Oral
Emilimi uzatmak	Neredeyse tamamı	Neredeyse tamamı
Serum bağlayıcı protein	Önemsiz	% 75
Yarı ömrü (saat)	4-6	1-2
Transplasental geçiş	Düşük	Düşük
Süte geçiş	Düşük	Daha düşük
Tip 1 Deiyonidaz inhibisyonu	Yok	Var

2.1.6.2. RAI

RAI tedavisi GH için kesin tedavi olarak cerrahi olmayan bir seçenek sunar ve 1940'lardan beri kullanılmaktadır. RAI, ATİ' lerle kontrendikasyon veya yan etkileri olanlarda, cerrahinin invaziv riskleri olanlarda, GH'nin kesin tedavisini isteyenler veya hamileliği tedavi süresinden 4 ila 6 aydan daha uzun süre planlayan kadınlarda uygun bir seçenek olabilir ^{31,65}. Sabit RAI dozu ile (genellikle 10-15 mCi) sabit miktarda ¹³¹I verilirken, ölçülen hacim baz alınarak tasarlanmıştır.

Eğer altta yatan koroner arter hastalığı veya çoklu komorbiditeler söz konusu ise, örneğin yaşlılarda, RAI' den önce hastaları tedavi etmek için ATİ'ler kullanılır. Tedaviden 4 ila 5 gün ATİ kesilir, bu sırada tiroid fırtınası için yeterli beta-adrenerjik blokaj ile tedavi sürdürülür ⁷⁷.

RAI tedavisinden sonra tirotoksikozun kötüleşmesi halinde RAI uygulamasından 3 ila 7 gün sonrasına kadar ATİ'ler devam ettirilir ⁷⁸. GH için RAI' nin amacı ötiroidizmden ziyade hipotiroidizm elde etmektir, bu yüzden hastalar tedaviden sonra her 2-4 haftada bir tiroid

fonksiyon testleri izlemeli ve tiroid hormon düzeyleri düşük olduğunda hipotiroidizm tedavisi başlamış olmalıdır. Hipotiroidizm sıklıkla 2 ay içinde elde edilir.

RAI'nın en yaygın yan etkisi, özellikle sigara içenlerde hastaların % 15 ila % 33'ünde ortaya çıkan GO dir. Bu nedenle, GO olanlarda RAI kontrendikedir ^{65,79}. Anterior boyun ağrısı ve kötüleşen tirotoksikoz ile karakterize olan radyasyon tiroiditi, hastaların yaklaşık % 1'inde görülür ⁶¹.

2.1.6.3. Tiroid Cerrahisi

ATİ ve radyoaktif iyot etkinliği göz önüne alındığında, genel anestezi etkileri, tiroid fırtınası, kanama, hipoparatiroidizm ve rekürren laringeal sinir hasarı gibi cerrahi riskler nedeniyle GH'nin cerrahi tedavisi en az tercih edilen modalitedir. Bununla birlikte, hastaların büyük bir guatr, radyoaktif iyot uptake'ının düşük olması, kanser şüphesi olanlar, orta şiddette şiddetli GO, ATİ 'ye karşı toleranssızlık, radyoaktif iyotu reddeden hastalar ve planlanan gebelik gibi durumlarda tercih edilen tedavi olabilir ^{79,80}.

Cerrahi seçildiğinde, subtotalden ziyade, totale yakın veya total tiroidektomiye doğru bir eğilim vardır.

ATA'nın hipertiroidi tedavisine ilişkin kılavuzları, tiroidektomi için preoperatif olarak potasyum iyodür çözeltisinin (KI) uygulanmasını önermektedir. KI'nın tiroid bezi vaskülaritesini ve kan kaybını azalttığı, aynı zamanda tiroid hormonlarının tutulumunu ve salınımını azalttığı, özellikle 12 aydan uzun süredir tedavi edildiğinde hem PTU hem de MMI ile birlikte ^{65,81} ATİ tedavisini azalttığı gösterilmiştir ⁸².

2.1.6.4. Adjuvan Tedavi

Beta-adrenerjik blokerler, GH'nin yönetiminde kullanılan en yaygın yardımcı tedavidir. Taşikardi, kilo kaybı, titreme ve anksiyete dahil olmak üzere hipertiroidizm semptomlarının çoğu, beta-blokerler tarafından büyük ölçüde iyileştirilir ⁸³. Beta-blokerler, deiodinaz enzimlerinin inhibisyonu ile propranolol, atenolol ve alprenolol T4'ün T3'e dönüşümünü azaltabilir ^{84, 85}.

Kortikosteroidler, antienflamatuar ve immünsüpresif etkilerinden dolayı orta ila şiddetli tedavide kullanılmaktadır. İntravenöz (IV) ve oral glukokortikoidler Graves oftalmopatisinin tedavisinde etkilidir ^{86,87}. Yanıt oranı 12 haftalık IV glukokortikoid rejimi ile, % 80'dir. RAI tedavisinden sonra kötüleşmeyi önlemek için glukokortikoidler profilaktik olarak da verilmektedir ⁸⁸.

GO'nun tedavisi için bir anti-CD20 monoklonal antikor olan Rituximab çalışılmaktadır. GH, T ve B hücrelerini içeren otoimmün bir süreç olduğundan, rituksimab ile B-hücreleri tükenmesi, enflamatuvar döngüyü bozabilir ve hastalığı azaltabilir ⁸⁹. Etkinliğine ilişkin farklı sonuçlar göstermektedir. Rituksimabın intraorbital enjeksiyonunun da GO' daki klinik aktivite skorlarını önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur ⁹⁰.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, DEÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Genel Dahiliye polikliniğinde oral antitiroid ilaç ile tedavi edilen TRAb pozitif ve 18 yaş üstündeki Graves hastalarında tedavi sonrası nüks ve ötiroid kalma oranları retrospektif olarak taranacaktır. Ayrıca kalıcı tedavi olarak RAI tedavisi uygulanmış hastaların tedavi sonucu tiroid fonksiyon durumları da araştırılacaktır. Hastalar mevcut laboratuvar tetkikleri ve izleyen hekimlerin klinik durum hakkındaki vizit notları esas olarak değerlendirilmiştir. Hasta için başka polikliniklerden konsültasyon talep edilmiş ise, konsültasyon notları incelenerek klinik durum takip edilmiş, ameliyata yönlendirilen hastaların, eğer varsa ameliyat materyali patoloji raporları (benign/malign) değerlendirmeye alınmıştır. Anti-tiroid ilaç ile tedavisine devam edilmiş ve tamamlanmış hastaların, varsa sonraki takipleri de yine izleyen hekim notları ile incelenmiş ve nüks kararları gözden geçirilerek, nükseden hastaların sonraki durumları da dikkate alınmıştır. Böylece temel olarak anti-tiroid ilaç alan ve kalıcı tedavisi başlangıçta uygulanmamış hastaların uzun süreli takip sonuçları elde edilmiş olacaktır. Kalıcı tedavi olarak RAI tedavisi planlanmış olan hastaların, kalıcı tedavi sonrasındaki (hipotiroidi açısından) verilerin uygun olması durumunda değerlendirilmiştir. Kalıcı tedavisini kurumumuz dışında yaptıranların, sistemimize girilmiş güvenilir bilgileri varsa, onlar da dikkate alınmıştır.

3.1. İstatistiksel analizler

İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22 kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmagorov Simirnov testi ile kontrol edildi. Verilerin sonuçları ortanca (min-max) olarak verildi. Kategorik değişkenlerin dağılımı tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ile gösterildi. Ki-kare testi ile malign ve benign gelen patolojide nodül varlığına göre karşılaştırıldı. Patoloji sonucuna göre nodül varlığının nodül yokluğuna göre malignite gelme olasılığı binary logistik regresyon analizi ile incelendi. Oftalmapatiyi öngörmedeki TRAb cutt-off değeri ROC eğrisi ile incelendi. Remisyonda olan hastalar ile remisyonda olmayan hastaların verileri Mann-Whithney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. TRAb düzeyinin remisyonu öngörmedeki cuf-off değeri ROC eğrisi ile incelendi. İstatistiksel analizler % 95 güven aralığında yapıldı ve P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya Endokrinoloji ve Genel dahiliye polikliniğine Mart/2010- Kasım/2017 yılları arasında başvuran E 05- Hipertiroidi tanılı hastalar tarandı. Bunların içerisinde TRAb pozitif olan 490 hasta mevcuttu. 226 hasta takipsiz olması nedeniyle çalışmaya alınmadı. 264 hasta en az 6 ay süre ile takipliydi. 47 kişinin sonraki datalarına ulaşılamadığı ve 23 kişi halen ilaç tedavisine devam ettiği için çalışmaya alınmadı. Geri kalan TRAb pozitif toplam 194 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Tablo 4: Cinsiyet oranı

Cinsiyet	Sayı (n)	%
Kadın	144	74.2
Erkek	50	25.8
Toplam	194	

Hastalardan 144 (%74.2) kişi kadın, 50 (%25.8) kişi erkekti. Araştırmaya dahil edilen hastaların ortanca yaşı 45 (18-78) olarak bulundu.

Hastaların 30 (%15.5)'unda oftalmopati vardı.

Hastaların graves tedavisinde ilk tercih olarak çoğunlukla metimozol (125 kişi, % 64.4), daha az bir kısmında ise propiltiourasil kullanıldığı görüldü.

Tablo 5: Tedavi şeması

Tedavi	n (%)
İlaç tedavisi sonrası nüks yok	46 (23.7)
Nüks + RAI	11 (5.6)
Nüks + operasyon	17 (8.8)
Ötiroid + operasyon*	66 (34)
Ötiroid + RAI **	43 (22.2)
Nüks + RAI + İlaç	1 (0.5)
Nüks + Kalıcı tedavi yapılmayan	10 (5.2)

*Hastalarda ötiroidi sağlandığı halde birlikte orbitopati olması, yüksek TRab düzeyi varlığı, tiroidin çok büyük olması, ötiroid hale getirmek için uzun süre tiroid hormonu gerekmesi nedeniyle, olağan oral anti-tiroid ilaç tedavi süreci tamamlanmadan, 66 (%34) hasta cerrahi tedaviye yönlendirilmiştir.

** Yüksek doz anti-tiroid ilaç alma gerekliliği olan, fakat opere olmak istemeyen ve/veya operasyon endikasyonu uygun olmayan 43 (%22.2) hastayı RAI tedavisine yönlendirilmiştir.

Tablo 6: İlaç, RAI ve Cerrahi Oranları

Tedavi	n (%)
İlaç tedavisi sonrası nüks yok	46 (23.7)
Nüks + kalıcı tedavi yapılmayan	10 (5.2)
RAI	54 (27.8)
Operasyon	83 (42.8)

Hastaların 46 (% 23.7) sında ilaç tedavisi sonrasında nüks olmadı, 10 (% 5.2) unda nüks sonrası kalıcı tedavi yapılmadı, 54 (% 27.8) RAI, 83 (% 42.8) ü operasyon ile tedavi gördü.

Tablo 7: RAI ile tedavi dozu ve nüks oranı

Tedavi	n (%)
10 mCi	41 (74.5)
11-15 mCi	7 (12.7)
16-25 mCi	3 (5.4)
Nüks ikinci doz	4 (7.2)

Hastaların 41(%74.5) kişi 10 mCi, 7 (%12.7) kişi 11-15 mCi, 3 (%5.4) kişi 16-25 mCi ile tedavi almış ancak 4 (%7.2) kişi nüks etmiştir.

Tablo 8: Yaş, cinsiyet, TFT değerleri

Değişken	Ortanca
TSH (n:0,34-5.6 mIU/L)	0.015
Yaş	45 (18-78)
Cinsiyet Kadın/Erkek	144/50
Anti-TG (n: 0-4 IU/ml)	20
Anti-TPO (n: 0-9 IU/ml)	237.30
TRAb (>1.5 U/L pozitif)	4.70

Tablo 9: Tiroidektomi materyali patoloji raporlarına göre, nodül ve malignite sayıları

	Patolojide Nodül var (%)	Patolojide Nodül yok (%)	P
Benign	33/83 (39.7)	29/83 (36.1)	0.002*
Malign	19/83 (22.8)	2/83 (2.4)	

Opere olup nodülü olan hastalarda malignite çıkması, nodülü olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Yapılan binary logistik regresyon analizinde **nodül varlığı, malignite riskini 8.3 kat artırıyordu** (OR = 8.34, P = 0.007).

Opere olan hastaların 21'inde (%25.3) malignite saptanmıştır [6'sı (%7.2): papiller mikrokarsinom, 2'si (%2.4): folliküler karsinom, 13'ü (%15.6): papiller karsinom.].

Hastaların, hastanemizde yapılmış olan tiroid Doppler USG ile incelemelerinde 88 (% 45.4) hastada nodül/nodüller saptandı. Cerrahiye yönlendirilen ve nodülü olan hastaların 19 (%21.6)'unda patoloji sonucunda malignite saptandı. Nodülü olmayan hastalarda ise 2 kişide patoloji sonucunda malignite saptandı.

Tablo 10: Antitiroid ilaçların yan etki oranları

Yan etkiler	PTU (%)	MMT (%)
Karaciğer toksisitesi	3 (1.5)	1 (0.5)
Sitopeni	4 (2)	-
Dermatit	1 (0.5)	2 (1)
Karaciğer enzim yüksekliği ve sitopeni	2 (1)	-

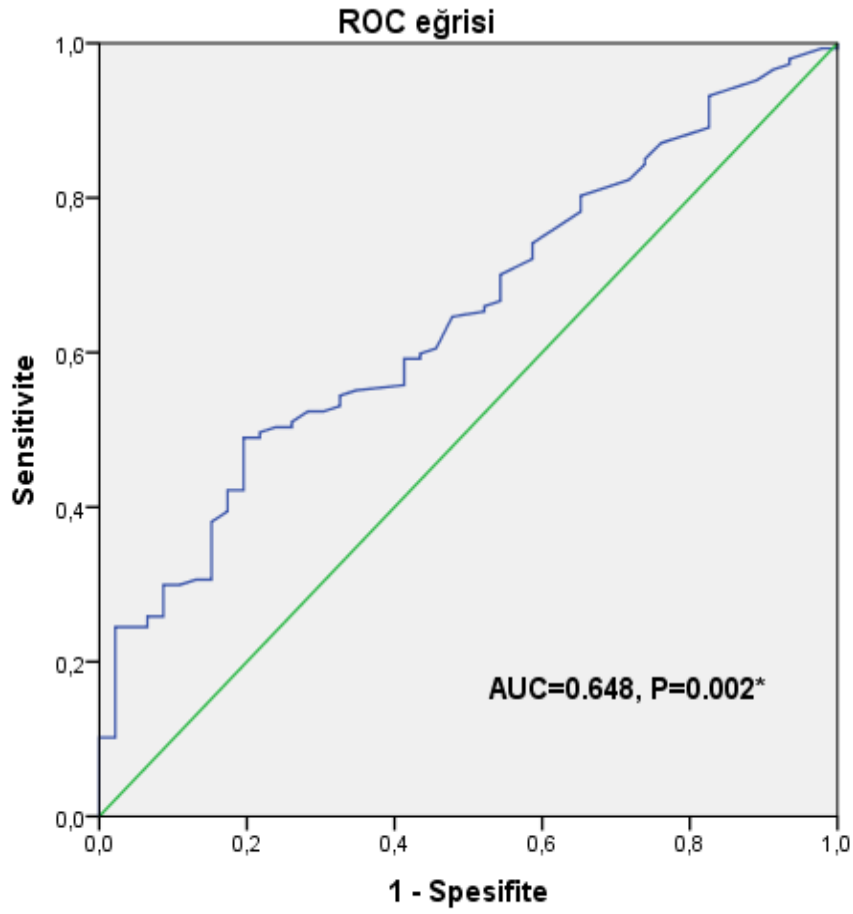
Toplam 13 hastada ilaç yan etkisi görüldü. PTU de 9 (% 5), MMT de 3 (% 1.5) kişide görüldü.

Tablo 11: Remisyon ve non-remisyon grubunun değerlendirilmesi

	Remisyon grubu, N:46	Non-remisyon grubu, N:148	P
Yaş	49.50	49.50	0.059
Cinsiyet, K/E	11/35	39/109	0.443
Kaç ay tedavi aldı	15	13	0.417
Oftalmopati, N	1	29	0.002*
TSH geliş (n: 0.38-5.33 mIU/ml)	0.020	0.015	0.897
TSH son (n: 0.38-5.33 mIU/ml)	1.13	1.18	0.600
sT4 geliş (n:0.5-1.51ng/dl)	1.76	1.71	0.865
sT4 son (n:0.5-1.51 ng/dl)	0.83	0.93	0.005*
sT3 geliş (n:2.5-3.9 pg/ml)	5.84	5.36	0.994
sT3 son (n:2.5-3.9 pg/ml)	3.21	2.89	0.069
Anti-TG (n: 0-4 IU/ml)	11.30	18.40	0.170
Anti-TPO (n:0-9 IU/ml)	74.50	223.00	0.117
TRAb (>1.5 pozitif)	3.70	5.50	0.002*

Çalışmamızda ilaç tedavisi sonrası nüks olmayan ve geri kalan gruplar kıyaslandı. Yaş ortalaması, cinsiyet oranları (kadın/erkek) benzer oranda saptandı. TSH, anti TG, anti TPO, sT4 ve sT3 ün geliş değerleri ve sT3 ün tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. İlaç tedavisi sonrası nüks olmayan grup ortalama 15 ay, geri kalan grup (nüks eden ve ilaç tedavisi sonrası RAI yada operasyon tedavisi alan) ortalama 13 ay ilaç tedavisi gördü. Oftalmopati (p:0.002), TRAb (p:002), sT4 değerinin tedavi sonunda bakılan (p:0.005) değerinde anlamlı fark saptandı.

Şekil 2: ROC eğrisi, TRAb düzeyinin remisyonadaki belirleyiciliği



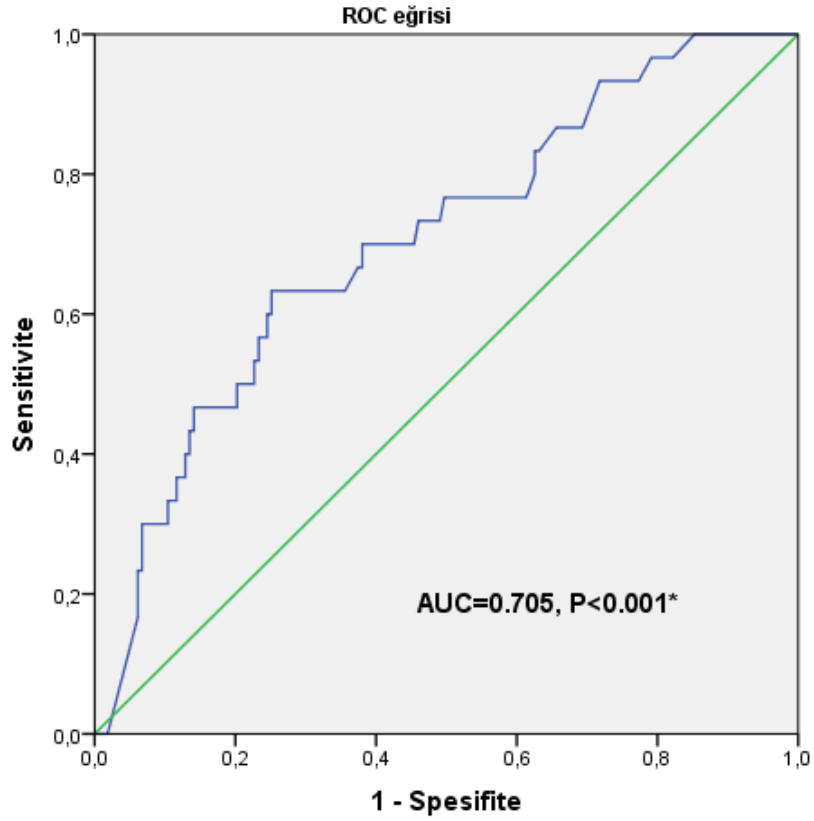
Tablo 12: TRAb düzeyinin ilaç ile remisyonu öngörmedeki sensitivite ve spesifitesi

TRAb düzeyi (>1.5 pozitif)	Sensitivite %	Spesifite %
2.55	80	35
4.75	55	64
8.45	42	83

ROC analizinde TRAb düzeyi 8.45 alındığında % 83 spesifite ile hastada ilaç ile remisyon sağlanamayacağı saptandı.

Tablo 13: TRAb ve oftalmopati ilişkisi

	Oftalmopatisiolanlarda	Oftalmopatisi olmayanlarda	P
TRAb (>1.5 pozitif)	12.85 (2.10 – 40.00)	4.40 (0.41 – 146.00)	<0.001*

Şekil 3: ROC eğrisi, TRAb düzeyinin oftalmopatideki belirleyiciliği**Tablo 14: TRAb düzeyinin oftalmopatideki öngörmedeki sensitivite ve spesifitesi**

TRAb düzeyi (>1.5 pozitif)	Sensitivite, %	Spesifite %
2.85	86	33
4.65	73	52
8.45	63	69
9.10	63	71

ROC eğrisini göre TRAb düzeyi 8.45 olan hastalarda % 70 spesifiteye yakın oftalmopatiyi öngördüğü saptandı

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Retrospektif olarak yaptığımız araştırmamızda 144 (% 74.2) kadın ve 50 (% 25.8) erkek olmak üzere toplam 194 hasta incelendi Anti-tiroid ilaçla tedavi edilen ve en az altı ay takip edilen hastalarımızın % 23.7'sinde tedavi sonrasında remisyonda oldukları görülmüştür. Diğer hastalarımızda ise % 34 lük önemli bir kısım ilk tanı aldığı anda ilaç yan etkisi, orbitopati ve kozmetik nedenlerden dolayı cerrahi tedavi uygulanmıştır, hastaların % 8.8'inde ise ilaç tedavisi ile bir süre remiyonda kaldıktan sonra relaps gelişmesi üzerine operasyon uygulanmıştır. Hastalarımızın % 22.2'sinde anti-tiroid ilaç tedavisi verilirken yine ilaç yan etkisi, yüksek doz tedavi gereksinimi gibi nedenlerden dolayı RAI verilerek kalıcı tedavi uygulanmıştır, hastaların % 5.6'sında ise ilaç tedavisi ile bir süre remiyonda kaldıktan sonra relaps gelişmesi üzerine RAI uygulanmıştır. Ayrıca TRAb düzeyi 8.45 cut-off değeri hastaların ilaç tedavisi ile % 83 spesifite ile remisyona girmeyeceği saptanmıştır.

Graves hastalığı, hipertiroidinin en yaygın nedenidir ve tiroid hiperfonksiyonu neden olan TSH reseptörüne (TRAb) karşı antikorların varlığı ile karakterizedir ^{7,8}. Hipertiroidi hastalığının %60-80 ini Graves oluşturmaktadır. Dikkatli bir anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri tanı amacıyla kullanılmaktadır. Hastalar, günümüzde de, 60 yıl öncesinde olduğu gibi, anti-tiroid ilaçlar, tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisi ile tedavi edilmektedir. Antitroid ilaçlarıyla tedavi edilen Graves hastalığı olan hastaların en az % 30-60'ı tedavinin kesilmesinden sonra nüks etmektedir ⁹¹. Biz de araştırmamızda ilaç tedavisi ile remisyona giren ve girmeyen hastaları değerlendirdik. Hastaların 46' sında (% 23.7) ilaç tedavisi sonrası remisyonda olduğu görülmüştür. 39 kişide (% 20.2) nüks gelişmiş ve ATİ, RAI, ya da cerrahi ile tedavi görmüştür. 66 (% 34) kişide ise ötiroid olduktan sonra opere edilmiş, 43 (%22.2) kişi de RAI uygulanmıştır. Bu konu ile ilgili yapılan araştırmalarda hastaların ilaç tedavisi ile remisyonda kalma yüzdeleri ile ilgili olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir. Mohlin E ve arkadaşlarının ⁹² yaptığı bir çalışmada ilaç ile graves tedavisi sonrası ilk 6 ayda %77.4 ünün nüks ettiğini, %25.6 sının ilaçla remisyona girdiğini rapor etmişlerdir. Sundares V, Brito JB ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ⁶¹ bir çalışmada ise 667 hastanın 308 (% 47.3)'nde ilaç tedavisi sonrası remisyonda olduğunu, hastaların 352 (% 52.7)'sinde ise nüks geliştiği görülmüştür. Bizim hastalarımızın 46'sının (% 23.7) remisyonda olduğunu saptadık. Bu oran diğer araştırmadaki oranlar ile uyumludur. Literatürde ise Graves Hastalığının tedavisi için anti-tiroid tedavi seçeneğinin en yaygın tedavi modalitesi olduğu belirtilmekte; RAI tedavisinin cerrahi tedaviye göre daha ekonomik, güvenli

ve efektif olmasından dolayı tercih edilmesi; cerrahi tedavinin ise seçilmiş hastalarda (malignite riski, büyük guatr ve bası bulgusu, aktif oftalmopati gibi) uygulanması önerilmektedir ^{93,94}.

Yarım yüzyılı aşkın klinik deneyime rağmen, radyoaktif iyot için en uygun doz konusunda hala fikir birliği yoktur; mevcut öneri 10-15 mCi'lik tek bir dozdur ³¹. Bizim hastalarımızda farklı dozlarda RAI tedavisi verilmiştir; hastalarımızın 41'i (% 74.5) 10 mCi, 7'si (% 12.7) 11-15 mCi, 3'ü (% 5.4) 16-25 mCi ile tedavi almıştır. Ancak RAI tedavisi olan hastalarımızın 4'ünde (% 7.2) bu tedavi sonrası nüks geliştiği görülmüştür. Tedaviye cevap alınan hastalarda ötiroidi görülmemiş olup, tüm hastalarda hipotiroidi gelişmiştir. Sundaresh V., Brito J.B. ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ⁶¹ RAI tedavisi alan 304 hastanın 46 (%15) sında nüks gelişmiştir [ortalama 8.5 mCi (6.8-12.6 mCi) dozunda almıştır]. Vincent T ve arkadaşlarının yaptığı ⁹⁵ bir çalışmada ise 268 hastanın 46 (%17.1)'sında nüks geliştiği görülmüştür. Bir diğer çalışmada ise Mouro-Neto A ve arkadaşları ⁹⁶, Graves hastalığının tedavisi için 15 mCi'lik sabit bir RAI tedavisi verilerek 16 hasta (% 18.4) ötiroid, 54 hasta (% 62.1) hipotiroid, 17 hasta (% 19.5) hipertiroid olarak kaldığı görülmüştür. Bu durumun tiroid büyüklüğüne bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu üç çalışmada da bizim çalışmamızdaki orandan daha yüksek oranda nüks gelişmiştir. Bu durumun, kullanılan dozlar ve çalışmalardaki hasta özelliklerinin farklılığıyla ilgili olabileceğini düşündük. Hastalarımızın 83'ünde (% 42.8) ötiroidi sağlandıktan sonra, tedavi seçeneği olarak operasyon (total tiroidektomi) uygulandığı görüldü. Bizim hastalarda total tiroidektomi yapılması nedeniyle operasyon sonrası nüks saptanmadı. Sundaresh V ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ise ⁶¹ subtotal tiroidektomi yapıldığı için 387 hastanın 39 (% 10) unda nüks gelişmiştir. Bir diğer araştırmada Bradley M ve arkadaşları ⁹⁷ subtotal tiroidektomi uygulanan 3158 hastanın 330'unda (% 10.4) kalıcı veya rekürren hipertiroidi, total tiroidektomidili 1388 hastanın ise 4'ünde (% 0.3) sürekli veya tekrarlayan hipertiroidi olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada cerrahi tedavi remisyon sağlamada RAI tedavisine üstün bulunmuştur. Çalışmamızdaki bulgular da bu sonuçla uyumludur.

Araştırmamızda opere edilen hastaların nodül varlığına göre patoloji sonuçlarını inceledik. Nodülü olan hastalarda nodülü olmayan hastalara göre malignite saptanma oranı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı. Yapılan binary logistik regresyon analizinde ise nodül varlığı malign sonuç elde etme riskini 8.3 kat artırıyordu (OR = 8.34, P = 0.007). Araştırmamızda opere edilen 83 hastanın nodüllü olan 52'sinin analizinde, 33'ünde sonuç (%39.7) benign, 19'unda (%22.8) malign patoloji olarak rapor edilirken, 31 nodülsüz vakala sadece ikisinde (%2.4) patoloji malign olarak rapor edildi. Geri kalan 29 nodülsüz hastada

patoloji benign idi. Opere olan hastalarımızın toplam 21'inde (%25.2) malignite saptandı. Malignite türlerine göre hastaların dağılımı ise; 6'sında (%7.2) papiller mikrokarsinom, 2'sinde (%2.4) folliküler karsinom, 13'ünde (%15.6) ise papiller karsinom tanısı kondu. Shi HH ve arkadaşlarının yaptığı ⁹⁸ Graves hastalarında malignite riskinin araştırdıkları bir çalışmada da bizim çalışmamız ile benzer bir şekilde 103 hastada (% 44) benign nodül ve 2 hastada (%2) patolojik olarak malignite saptanırken, 12 hastada (% 12) malign nodül tanımlanmıştır.

Ayrıca hastanemizde yapılmış olan tiroid Doppler USG ile incelemelerinde 88 (% 45.4) hastada nodül/nodüller saptandı. Cerrahiye yönlendirilen ve nodülü olan hastaların 19 (%21.6)'unda patoloji sonucunda malignite saptandı. Nodülü olmayan hastalarda ise 2 kişide patoloji sonucunda malignite saptandı.

Ayrıca araştırmamızda hastalarımızın 30'unda (%15.5) oftalmopati vardı. Genel olarak Graves oftalmopatisi, hastaların % 25-50'sinde görülmektedir ^{42,43}. Hastalarımızda oftalmopatinin daha düşük oranda saptanışının sebebi hastanemizde taranan hasta sayısının düşük olması ya da göz bulgularının hastalık süresince değişik zamanlarda ortaya çıkabilmesi ile ilgili olabilir. Ayrıca Wiersinga WM ve arkadaşlarının ⁹⁹ yaptığı çalışmada göz bulgularının her zaman Graves ile eşzamanlı görülmediği de belirtilmiştir.

Antitiroid ilaçla tedavi alan hastalar metimazol (MMI) ve propiltipurasil (PTU) kullanmaktadır. Hastalarımızın 125'inde (% 64.4) ilk tercih olarak metimazol kullanıldığı görüldü. Hem MMI hem de PTU ile ilişkili yan etkiler arasında hepatit, sarılık, ürtiker, döküntü, lupus benzeri sendrom ve agranülositoz bulunur. Hastalarımızdan 13 (%7.5)'ünde ilaç yan etkisi görüldü [PTU de 10 hasta (% 5), MET de 3 (% 1.5) hasta.]. PTU'deki en sık yan etki KCFT yüksekliği; % 2.5 hastada görüldü. Metimazolde en sık yan etki olan döküntü ise %1 hastada görüldü. Sundaresh V ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde ⁶¹ ATİ'lar ile yan etkilerin oranı yaklaşık % 13'tür ve en yaygın olan yan etkisi PTU'nun hepatik tutulumu %2.7 ve MMI kullananlarda döküntü % 6 görülür. Çalışmamızdaki hastalarda, MMI kullanımıyla yan etki sıklığı daha azdır. Bu durum, hastaların kullandıkları doz, yan etkileri ifade kabiliyetleri, hekimin sorgulama eksikliği veya hasta özellikleriyle ilgili olabilir. Agranülositoz, Mohlin ve arkadaşlarının ⁹² yaptığı çalışmada %1.7 görülürken, bizim hastalarımızda MMI' a bağlı agranülositoz görülmemiştir. PTU' e bağlı agranülositoz ise 4 hastada (%2) tanımlanmıştır. Mohlin çalışmasındaki oran da benzerdir.

Çalışmamızda ilaç tedavisi alan hastaların nüks olmayan ve geri kalan grupları bir çok yönden kıyaslandığında, sadece oftalmopati (p:0.002), TRAb (p:002), sT4 değerinin tedavi sonunda bakılan (p:0.005) değerinde anlamlı farklılık saptandı. Lin Liu ve Hongwen Lu'nun yaptığı bir çalışmada ¹⁰⁰ ilaç tedavisi ile nüks olmayan ve diğer gruplar kıyaslanmış ve oftalmopati ve TRAb değerleri bizim çalışmamızdaki gibi anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda oftalmopati olan hastalarda oftalmopati olmayan hastalara göre TRAb düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca TRAb düzeyi 8.45 cut-off değeri alındığında oftalmopati ile Graves hastalığının birlikteliği % 70'e yakın bir spesifite ile görüldü. Literatüre bakıldığında Nagy EV ve arkadaşlarının ¹⁰¹ yaptığı çalışmada egzoftalmus ile tiroid antikorları arasında korelasyon saptanmadığı belirtilmiştir. Ancak Nishikawa M ve arkadaşlarının ¹⁰² yaptığı çalışmada, TRAb değerleri ile egzoftalmus arasında güçlü ilişki olduğu belirtilmiştir.

SONUC

Sonuç olarak Graves nedeniyle tedavi alan hastalarımızın büyük bir çoğunluğunda, ancak kalıcı tedavi yöntemleriyle (RAI tedavisi veya cerrahi tedavi.) remisyon sağlanabilmiştir. İlaç tedavisi ile sağlanan remisyon oranı ise % 23.7'dir. Cerrahi uygulananların tümünde ve RAI tedavisi uygulanan hastaların %92.8'inde hipotiroidi gelişmiştir. Cerrahi uygulananlarda hiç nüks görülmezken, RAI tedavisi alan 4 hastada nüks görülmüştür. Nodül varlığı Graves hastalarında malignite sıklığını 8.34 kat artırmaktadır. Tanı sırasında TRAb değerinin 8.45'ten fazla olması, anlamlı olarak daha yüksek nükse ve daha yüksek oftalmopati riskine neden olmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Cooper DS. Hyperthyroidism. Lancet 2003; 362 (9283)459-68.
2. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, et al. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(3):765–9.
3. Antony S. Fauci, MD, Dennis L.Kasper, MD, dan L.longo, MD, Eugene Braunwald, MD, Stephan L. Hauser, MD, J. Larry Jameson, MD, PhD, Joseph Loscalzo, MD, PhD (Çeviri Editörü: Prof. Dr. Kadir Biberoglu), Harrison's Principles of internal medicine Türkçe, ISBN: 978-975-420-971-6
4. Jameson L, Weetman A. Disorders of the thyroid gland. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. 15th edition. New York: Mc-Graw-Hill; 2001. p. 2060–84.
5. Bianco AC, Larsen PR. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner's & Ingbar's the thyroid. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 109–33.
6. TEMD, Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu 2017, ISBN: 978-975-9118-66-2
7. Brent GA (2008) Graves' disease. N Engl J Med 358:2594–2605
8. Bartalena L (2013) Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. Nat Rev Endocrinol 9:724–734
9. Bartalena L, Fatourechhi V (2014) Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. J Endocrinol Invest 37:691–700
10. Hammerstad SS, Tomer Y (2015) Epidemiology and genetic factors in Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. In: Bahn RS (ed) Graves' disease. A comprehensive guide for clinicians. Springer, New York, pp 21–37
11. Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P (2015) Role of genetic and non genetic factors in the etiology of Graves' disease. J Endocrinol Invest 38:283–294
12. Rivkees SA (2016) Controversies in the management of Graves' disease in children. J Endocrinol Invest. doi:10.1007/ s40618-016-0477-x

13. Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P (2015) An update on the medical treatment of Graves' hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 37:1041–1048
14. Burch HB, Cooper DS (2015) Management of Graves disease. A review. *JAMA* 314:2544–2554
15. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun* 2009 May-Jun;32(3–4):231–9
16. Pokhel B, Bhusal K, Stat Pearls Publishing; 2018- 2018 Nov 1
17. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344(7):501–9.
18. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116(15):1725–35.
19. Hegazi MO, Ahmed S. Atypical clinical manifestations of Graves' disease: an analysis in depth. *J Thyroid Res* 2012;2012:768019.
20. Bogaard HJ, Al Hussein A, Farkas L, et al. Severe pulmonary hypertension: the role of metabolic and endocrine disorders. *Pulm Circ* 2012;2(2):148–54.
21. Volzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, et al. Review: the association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2421–9.
22. Goswami R, Tandon RK, Dudha A, et al. Prevalence and significance of steatorrhea in patients with active Graves' disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93(7):1122–5.
23. Pino-Garcia JM, Garcia-Rio F, Diez JJ, et al. Regulation of breathing in hyperthyroidism: relationship to hormonal and metabolic changes. *Eur Respir J* 1998; 12(2):400–7
24. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, et al. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2715–26.
25. Ebert EC. The thyroid and the gut. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(6):402–6.
26. Daher R, Yazbeck T, Jaoude JB, et al. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. *World J Gastroenterol* 2009;15(23):2834–8.

27. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM* 2002;95(9):559–69.
28. Kubota S, Amino N, Matsumoto Y, et al. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves' disease and painless thyroiditis. *Thyroid* 2008;18(3):283–7.
29. Gurlek A, Cobankara V, Bayraktar M. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 1997;24(3):180–3
30. Thompson P Jr, Strum D, Boehm T, et al. Abnormalities of liver function tests in thyrotoxicosis. *Mil Med* 1978;143(8):548–51.
31. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21(6): 593–646.
32. Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, et al. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(3):303–6.
33. Bunevicius R, Prange AJ Jr. Psychiatric manifestations of Graves' hyperthyroidism: pathophysiology and treatment options. *CNS Drugs* 2006;20(11):897–909.
34. Bunevicius R, Velickiene D, Prange AJ Jr. Mood and anxiety disorders in women with treated hyperthyroidism and ophthalmopathy caused by Graves' disease. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27(2):133–9
35. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31(5):702–55.
36. Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6472–9.
37. Krassas GE, Pontikides N, Deligianni V, et al. A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3667–71

38. Benson RC, Dailey ME. The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent posttherapy hypothyroidism. *Surg Gynecol Obstet* 1955;100(1):19–26.
39. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40(5):641–4.
40. Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, et al. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *J Endocrinol* 2012;213(3):209–21.
41. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk—a meta-analysis. *Thyroid* 2003;13(6):585–93.
42. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves’ disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003;24(6):802–35.
43. Burch HB, Wartofsky L. Graves’ ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993;14(6):747–93.
44. 56. Ponto KA, Merkesdal S, Hommel G, et al. Public health relevance of Graves’ orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(1):145–52.
45. Cooper DS, Ladenson PW. The thyroid gland. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan’s basic & clinical endocrinology*. 9th edition. China: McGraw-Hill Companies; 2007. p. 285–328.
46. Werner SC. Classification of the eye changes of Graves’ disease. *Am J Ophthalmol* 1969;68(4):646–8.
47. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, et al. Consensus statement of the European group on Graves’ orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves’ orbitopathy. *Thyroid* 2008;18(3):333–46.
48. Fatourechi V, Bartley GB, Eghbali-Fatourechi GZ, et al. Graves’ dermopathy and acropachy are markers of severe Graves’ ophthalmopathy. *Thyroid* 2003;13(12): 1141–4.
49. Schwartz KM, Fatourechi V, Ahmed DD, et al. Dermopathy of Graves’ disease (pretibial myxedema): long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):438–46.
50. Fatourechi V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(4):553–65.

51. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1996;44(1):50–3.
52. Teelucksingh S, Pendek R, Padfield PL. Apathetic thyrotoxicosis in adolescence. *J Intern Med* 1991;229(6):543–4.
53. Grewal RP. Apathetic hyperthyroidism in an adolescent. *J Psychiatry Neurosci* 1993;18(5):276.
54. Dufour DR. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;36:579–94.
55. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, GreenleeMC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* Jun 2011;21(6):593–646
56. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(12):4549–58.
57. Solomon B, Glinioer D, Lagasse R, et al. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(6):1518–24.
58. Cooper DS (2005) Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 352:905–917
59. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352(9):905–17.
60. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, et al. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(12):4776–83.
61. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):3671–7.
62. Emiliano AB, Governale L, Parks M, Cooper DS (2010) Shifts in propylthiouracil and methimazole prescribing practices: antithyroid drug use in the United States from 1991 to 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2227–2233
63. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, Laurberg P, McDougall IR, Rivkees SA, Ross D, Sosa JA, Stan MN (2009) 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* 19:673–674

64. Williams KV, Nayak S, Becker D, et al. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1727–33.

65. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011; 17(3):456–520.

66. Abraham P, Avenell A, Park CM, et al. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005;153(4):489–98.

67. Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, et al. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study. *Endocr J* 2007;54(5):713–20.

68. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, et al. Predictors of long-term remission in patients with Graves' disease: a single center experience. *Endocrine* 2013; 44(2):448–53.

69. Laurberg P, Berman DC, Andersen S, et al. Sustained control of Graves' hyperthyroidism during long-term low-dose antithyroid drug therapy of patients with severe Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2011;21(9):951–6.

70. H. Allannic, R. Fauchet, J. Orgiazzi et al., "Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 70, no. 3, pp. 675–679, 1990.

71. A. P. Weetman, S. Ratanachaiyavong, and G. W. Middleton, "Prediction of outcome in Graves' disease after carbimazole treatment," *Quarterly Journal of Medicine*, vol. 59, no. 228, pp. 409–419, 1986.

72. P. A. Dahlberg, F. A. Karlsson, B. Lindstrom, and L. Wide, "Studies of thyroid hormone and methimazole levels in patients with Graves' disease on a standardized anti-thyroid drug regimen," *Clinical Endocrinology*, vol. 14, no. 6, pp. 555–562, 1981

73. C. Liu, Y. Duan, and X. Wu, "Prospective study on the relationship between treatment duration of antithyroid drug and remission rate of Graves' disease," *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, vol. 80, no. 11, pp. 835–837, 2000.
74. P. Abraham, A. Avenell, S. C. McGeoch, L. F. Clark, and J. S. Bevan, "Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 20, no. 1, p. CD003420, 2010.
75. F. Morales García, A. Cayuela, N. García Hernández et al., "Long-term maintenance of low-dose antithyroid drugs versus drug withdrawal in patients with Graves' hyperthyroidism," *Endocrinología y Nutrición*, vol. 55, no. 3, pp. 123–131, 2008
76. E. Mazza, M. Carlini, D. Flecchia et al., "Long-term followup of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study," *Journal of Endocrinological Investigation*, vol. 31, no. 10, pp. 866–872, 2008
77. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 2012;22(7): 661–79.
78. Lee SL. Radioactive iodine therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19(5):420–8.
79. Emiliano AB, Governale L, Parks M, et al. Shifts in propylthiouracil and methimazole prescribing practices: antithyroid drug use in the United States from 1991 to 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2227–33.
80. Yip J, Lang BH, Lo CY. Changing trend in surgical indication and management for Graves' disease. *Am J Surg* 2012;203(2):162–7.
81. Erbil Y, Ozluk Y, Giris M, et al. Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2182–9.
82. Erbil Y, Giris M, Salmaslioglu A, et al. The effect of anti-thyroid drug treatment duration on thyroid gland microvessel density and intraoperative blood loss in patients with Graves' disease. *Surgery* 2008;143(2):216–25.

83. Geffner DL, Hershman JM. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med* 1992;93(1):61–8.
84. Wiersinga WM, Touber JL. The influence of beta-adrenoceptor blocking agents on plasma thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45(2): 293–8.
85. Perrild H, Hansen JM, Skovsted L, et al. Different effects of propranolol, alprenolol, sotalol, atenolol and metoprolol on serum T3 and serum rT3 in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;18(2):139–42.
86. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):320–32.
87. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8): 3562–7.
88. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338(2):73–8.
89. Naik V, Khadavi N, Naik MN, et al. Biologic therapeutics in thyroid-associated ophthalmopathy: translating disease mechanism into therapy. *Thyr* 2008; 18(9):967–71.
90. Savino G, Balia L, Colucci D, et al. Intraorbital injection of rituximab: a new approach for active thyroid-associated orbitopathy, a prospective case series. *Minerva Endocrinol* 2013;38(2):173–9
91. Carlo Cappelli, Elena Gandossi, Maurizio Castellano, Claudio Pizzocaro*, Barbara Agosti, Andrea Delbarba, Ilена Piroла, Elvira De Martino And Enrico Agabiti Rosei Prognostic Value of Thyrotropin Receptor Antibodies (TRAb) in Graves' Disease: A 120 Months Prospective Study. *Endocrine Journal* 2007, 54 (5), 713-720
92. Mohlin E, Filipsson Nyström H, Eliasson M. Long-term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000-2010. *Eur J Endocrinol*. 2014 Feb 4;170(3):419-27. doi: 10.1530/EJE-13-0811. Print 2014 Mar.
93. Jukić T, Stančić J, Petric V, Kusić Z. Radioiodine versus surgery in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Lijec Vjesn.* 2010; 132(11-12):355-60. 73. Streetman
94. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease *CMAJ* 2003; 168(5):575-85.

95. Vincent T. Wu, MD, Allison W. Lorenzen, MD, Anna C. Beck, MD, Vincent J. Reid, MD, Sonia L. Sugg, MD, James R. Howe, MD, Janet H. Pollard, MD, Geeta Lal, MD, MSc, and Ronald J. Weigel, MD, PhD Departments of Surgery and Radiology, University of Iowa, Iowa City, IA Comparative analysis of radioactive iodine versus thyroidectomy for definitive treatment of Graves disease Published in final edited form as: *Surgery*. 2017 January ; 161(1): 147–155. doi:10.1016/j.surg.2016.06.066
96. Arnaldo Moura-Neto; Camila Mosci; Allan O. Santos; Barbara J. Amorim; Mariana C. L. de Lima; Elba C. S. C. Etchebehere; Marcos Antonio Tambascia; CelsoDario Ramos; Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann Predictive Factors of Failure in a Fixed 15 mCi ¹³¹I-Iodide Therapy for Graves' Disease DOI: 10.1097/RLU.0b013e31824851d1, □ Print Check Ovid for access View on Journal Site *Clinical Nuclear Medicine*. 37(6):550–554, JUN 2012 PMID: 22614185 Issn Print: 0363-9762 Publication Date: 2012/06/01
97. Bradley M. Genovese, MD1, Salem I. Noureldine, MD1, Elizabeth M. Gleeson, BS, MPH1, Ralph P. Tufano, MD, FACS2, and Emad Kandil, MD, FACS1,3 What Is the Best Definitive Treatment for Graves' Disease? A Systematic Review of the Existing Literature *Ann Surg Oncol* (2013) 20:660–667 DOI 10.1245/s10434-012-2606-x
98. Shi HH, McHenry CR. Coexistent thyroid nodules in patients with graves' disease: What is the frequency and risk of malignancy? *Am j Surg*. 2018 Nov;216(5):980-984. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.07.011. Epub 2018 Jul 19.
99. Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Koornneef L . Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroïdal Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1988; 11(8):615– 9.
100. Lin Liu, Hongwen Lu, Yang Liu, Changshan Liu and Chu Xun Predicting relapse of Graves' disease following treatment with antithyroid drugs Received November 5, 2014; Accepted December 4, 2015 DOI: 10.3892/etm.2016.3058
101. Nagy E.V, Toth J, Kaldi I, Damjanovich J, Mezosi E, Lenkey A et al. Graves' ophthalmopathy: eye muscle involvement in patients with diplopia. *Eur J Endocrinol* 2000; 142(6):591–7.
102. Nishikawa M, Yoshimura M, Toyoda N, Masaki H, Yonemoto T, Gondou A et al. Correlation of orbital muscle changes evaluated by magnetic resonance imaging and thyroid

stimulating antibody in patients with Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol* 1993; 129(3):213–9.



EKLER

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Fırat BAYRAKTAR

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4176-GOÄ
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Oral Antitiroit ilaç ile Tedavi Alan Graves Hastalarında Nüks ve Ötiroit Kalma Oranı
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Fırat BAYRAKTAR Endokrinoloji B.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/22-24	Tarih:13.09.2018				
	Prof.Dr. Fırat BAYRAKTAR'ın sorumlusu olduğu "Oral Antitiroit İlaç ile Tedavi Alan Graves Hastalarında Nüks ve Ötiroid Kalma Oranı" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Ali Rıza ŞİŞMAN (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Arslan</i>
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Gül Ergör</i>
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatri	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Müge</i>
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLİER	Anesteziyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>S. Özkardeşli</i>
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Bilge Kara</i>
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Ayhan Abacı</i>
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Murat Bektaş</i>
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Yasemin Soysal</i>
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEÜ Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Ahmet Can Bilgin</i>
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Mehmet Erhan Özkul</i>