T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BASEDOW-GRAVES HASTALIĞINDA ANTİTİROİD İLAÇ TEDAVİSİNİ TAKİBEN REMİSYON, RELAPS SIKLIĞININ VE PREDİKTİF FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezel Gedik

İSTANBUL,2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BASEDOW-GRAVES HASTALIĞINDA ANTİTİROİD İLAÇ TEDAVİSİNİ TAKİBEN REMİSYON, RELAPS SIKLIĞININ VE PREDİKTİF FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezel Gedik

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Feyza Yener Öztürk

İSTANBUL,2022

TEŞEKKÜRLER

İç hastalıkları uzmanlık eğitimimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, iyi bir hekim olmamız için sonsuz çaba gösteren, akademik desteğinin yanı sıra insani olarak örnek aldığım kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Yüksel Altuntaş'a,

Geniş bilgi birikimiyle uzmanlık eğitimime değerli katkıları olan, tezimin her aşamasında bana yol gösteren danışman hocam sayın Doç. Dr. Feyza Yener Öztürk'e,

Bütüncül hasta yaklaşımını bizlere öğreten değerli hocam sayın Uzm. Dr. Fatih Borlu'ya,

Tez sürecimdeki katkılarından dolayı sayın Uzm. Dr. Rümeysa Selvinaz Erol'a,

Her zaman sabırla bizleri destekleyen kliniğimiz idari sorumlusu sayın Uzm. Dr. Çiğdem Yazıcı Ersoy'a,

Uzmanlık eğitimime ve tez sürecime kendi tecrübeleri ile katkıda bulunan kliniğimiz değerli hekimleri sayın Uzm. Dr. Ayda Damar'a ve sayın Uzm. Dr. Aslıhan Çalım'a,

Asistanlık dönemim boyunca desteklerinden dolayı hocalarım sayın Prof. Dr. Canan Alkım'a, sayın Prof. Dr. Hüseyin Alkım'a, sayın Prof. Dr. Taner Baştürk'e , sayın Doç. Dr. Elbis Ahbap'a ve sayın Doç. Dr. Mustafa Sevinç'e,

Kliniğimiz eğitim sorumlusu sayın Prof. Dr. Abdulkadir Ünsal'a,

Asistanlık süresince birbirimize hep destek olduğumuz, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum eşkıdemlerim Dr. Birkan Alaycı, Dr. Alanur Besler ve Dr. Ender Besler'e,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecimin her anına tanıklık edip beni motive eden dostlarım Dr. Elif Bayraktar, Berfuğ Yılmaz, Eda Eygören ve Nuray Kam'a,

Emekleri sayesinde bu günlere geldiğim, bana her zaman yol gösteren anneme ve babama teşekkür ederim.

Dr. Ezel GEDİK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER i
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1 Graves Hastalığı 7
2.1.1 Etiyoloji 9
2.1.2 Epidemiyoloji 11
2.1.3 Patofizyoloji 11
2.1.4 Mortalite/Morbidite 13
2.1.5 Fiziksel Muayene Bulguları 14
2.1.6 Laboratuar Bulguları 15
2.1.7 Görüntüleme Yöntemleri 17
2.1.8 Tedavi 17
2.1.8.1 Antitiroid İlaçlar 17
2.1.8.2 Radyoaktif İyot 19
2.1.8.3 Cerrahi Tedavi 19
3.GEREÇ VE YÖNTEM 21
3.1 İstatiksel Analizler 23
4.BULGULAR 24
5.TARTIŞMA 33
6. SONUÇ 44
KAYNAKÇA 45

KISALTMALAR

AF : Atriyal fibrilasyon

AMP : Adenozin monofosfat

Anti-TG : Anti-tiroglobulin

Anti-TPO : Anti-tiroid peroksidaz antikoru

APC : Antijen sunan hücre ‘Antigen-presenting cell’

ATA : Amerikan Tiroid Birliği ‘ American Thyroid Association’

ATİ : Antitiroid ilaç

CSS : Klinik şiddet skoru

CTLA-4 : Sitotoksik T- lenfosit ilişkili protein-4 ‘cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4’

DTK : Differansiye tiroid kanseri

ETA : Avrupa Tiroid Birliği ‘ European Thyroid Association’

FGF-23 : Fibroblast büyüme faktörü 23

fT_3 : Serbest T3 ‘Free T_3’

fT_4 : Serbest T_4 ‘Free T_4’

HLA : İnsan lökosit antijeni ‘Human Leukocyte Antigen’

IGFR-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü reseptörü 1

IL-6 : İnterlökin-6

IQR : Interquantile range

MMI : Metimazol

MTK : Medüller tiroid kanseri

NPD : Negatif prediktif değer

TA : Toksik adenom

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

Tg: Tiroglobulin

TMNG : Toksik multinodüler guatr

TRAb : Tirotiropin reseptör antikoru ‘Thyrotropin receptor antibody’

TRH : Tirotropin salgılatıcı hormon ‘Thyrotropin releasing hormone’

TSH : Tiroid uyarıcı hormon ‘Thyroid Stimulating Hormone’

TSHR : Tiroid uyarıcı hormon reseptörü

TSI : Tiroid uyarıcı immunglobulin ‘Thyroid Stimulating Immunoglobulin’

T_3 : Tri-iyodotironin

T_4 : Tiroksin

OAG : Açık açılı glokom

OHT : Oküler hipertansiyon

PTPN22 : Protein tyrosine phospatase non-receptor type 22

RAI : Radyoaktif iyot

rT_3 : Ters T_3 ‘Reverse T_3’

PAHO : Pan American Health Organisation

PPD : Pozitif prediktif değer

PTU : Propiltiourasil

ROC : Receiver Operating Characteristic

SLND : Santral lenf nodu disseksiyonu

SNP : Tek nükleotid polimorfizm ‘Single nucleotide polymorphism’

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

TBII : Thyrotropin binding inhibiting immunoglobulin

TNF-alfa : Tümör nekroz faktörü-alfa

TTx : Total tiroidektomi

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1: Basedow Graves tanılı hastalara ait klinik ve laboratuar değişkenler

Tablo 4.2 : Remisyon sağlanan ve sağlanamayan hastaların karşılaştırılması

Tablo 4.3 : Yaş değerinin remisyon ilişkisi açısından analizi

Tablo 4.4 : TRAb değerinin remisyon ilişkisi açısından analizi

Tablo 4.5 : Remisyon üzerine değişkenlerin etkisi

Tablo 4.6 : Remisyon ve relaps gruplarının karşılaştırılması

Tablo 4.7 : Relaps üzerine değişkenlerin etkisi

Tablo 4.8 : İlaç kesilmesi sonrası relaps gelişme zamanı ile değişkenler arasındaki ilişkiler

Tablo 4.9 : Yanıtsız ve relaps olma durumuna göre değişken düzeylerinin karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 : Tiroid bezi anatomisi

Şekil 2.2 : Hipotalamus-hipofiz-tiroid bezi aksı

Şekil 2.3 : Tiroid hormon sentezi

Şekil 2.4 : Graves hipertiroidisi doğal seyri

Şekil 4.1 : TRAb değeri ile remisyon ilişkisi ROC (Receiver operating characteristic) eğrisi analizi

Şekil 4.2 : Yaş değeri ile remisyon ilişkisi ROC (Receiver operating characteristic) eğrisi analizi

ÖZET

Basedow-Graves hastalığında antitiroid ilaç tedavisini takiben remisyon, relaps sıklığının ve prediktif faktörlerin belirlenmesi

Amaç: Çalışmamızda Basedow-Graves tanısı ile en az 12 ay süreyle antitiroid tedavi (ATİ) uygulanan hastalarda ilaç kesilmesi sonrası remisyon ve relaps sıklığı ile remisyon ve relapsi öngörebilecek prediktif faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde Ocak 2007- Aralık 2017 tarihleri arasında aşikar hipertiroidi ile Basedow-Graves hastalığı tanısı konarak ATİ başlanan toplam 106 hasta alınmıştır. Hastalara ait veriler hastane elektronik kayıt sistemi taranarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir. En az 12 ay süre ile ATİ tedavisi ile ötiroidi sağlanan hastalarda tedavi kesilmesi sonrası en az 1 yıl süre ile ötiroid durumun devamı remisyon olarak tanımlanmıştır. İlaç kesilmesi sonrası ilk 1 yıl içerisinde yeniden aşikar hipertiroidi gelişmesi ise relaps olarak kabul edilmiştir. Antitiroid ilaç tedavisi ile ötiroidi sağlanamamış hastalar ise yanıtsız olarak değerlendirilmiştir. Hastalar remisyon sağlanan ve sağlanamayan olarak 2 ayrı gruba ayrılmış ve remisyon, relaps sıklığı belirlenmiştir. Remisyon ve relapsın prediktif faktörlerini saptamak için hastaların demografik özellikleri, tanı sırasındaki laboratuar değerleri (tiroid fonksiyon testleri, TRAb, anti-TPO, anti-TG düzeyleri), oftalmopati varlığı, sigara kullanım durumları, guatr boyutları iki grup arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların 43'ünde (%40,57) remisyon sağlanırken, 63'ünde (%59,43) remisyon sağlanamadığı görülmüştür. Remisyon sağlanamayan grupta 29 hasta (%46.03) tedaviye yanıtsız iken, 34 hastada (%53,97) relaps saptanmıştır. Relaps gözlenen olgular tüm hastaların %32,07'sini oluşturmaktadır. İki grup arasında yaş, cinsiyet, tedavi süresi, guatr boyutu, fT_4, fT_3, TRAb, anti-TPO, anti-TG açısından anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Remisyon grubunda yaş ortalaması diğer gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (remisyon olan ve olmayan grup sırasıyla 48,56±8,42 ve 35,67±8,08 yıl, $p<0.05$). Remisyonu predikte etmede %79,07 duyarlılık, %69,84 özgüllük, %64,15 PPD ve %83,02 NPD ile 40 yaş ve üzeri anlamlı kesim noktası olarak belirlenmiştir.

Erkek cinsiyette remisyon oranı anlamlı daha yüksek saptanmıştır (p<0,05). Remisyon olan grupta tedavi süresinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (remisyon olan ve olmayan gruplarda sırasıyla 20,91±3,89 ve 23,11±4,55 ay, p<0.05). Remisyon grubunda evre 1 guatr oranı diğer gruba göre anlamlı daha fazla saptanmıştır (remisyon olan ve olmayan grupta sırasıyla 39 (%90,70) ve 28 (%44,44), p<0.05). Tanısal laboratuar testleri içinde fT_4, fT_3, TRAb, anti-TPO, anti-TG ve düzeylerinin remisyon grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir. TSH reseptör antikoru (TRAB) düzeyi remisyon grubunda anlamlı daha düşük saptanmıştır (5,8±2,89 vs. 20,04±16,12;p<0.05). TRAb düzeyinin remisyonu predikte edebileceği kesim noktası 12,25 IU/L'in altı olarak belirlenmiştir (duyarlılık %100, özgüllük %61,90, PPD %64,18 ve NPD %100). Lojistik regresyon analizi ile cinsiyet dışındaki parametrelerin remisyonu öngörmede anlamlı etki sağladığı gösterilmiştir (p<0,05). Hasta yaşının 1 birim artışı ile remisyon ihtimali 1,484 kat artarken, fT_4, fT_3 ve TRAb düzeylerinde birer birim artış ile remisyon ihtimalinin sırasıyla 0,910; 0,709 ve 0,715 kat azalmakta olduğu görülmüştür.

Sonuç : Çalışmamızda ileri yaş, erkek cinsiyet, guatr boyutunun küçük olması, tanı sırasındaki serbest T_4, T_3 düzeyleri ile TRAb, anti-TPO ve anti-TG düzeylerinin düşük olması remisyonu öngörebilecek faktörler olarak belirlendi. Hasta yaşının 40 ve üzerinde olması halinde ve TRAb düzeyi için 12,25 IU/L'in altındaki değerlerde remisyon şansının daha yüksek olabileceği belirlendi. Graves hastalığında ilk basamak tedavi olarak çoğunlukla anti tiroid tedavi tercih edilmektedir. Ancak antitiroid tedavi kesilmesi sonrası hastalarda relaps riski diğer tedavi seçeneklerine göre yüksektir. Bu nedenle anti tiroid tedavi ile remisyon sağlanabilecek ve sağlanamayacak hastaları öngörebilmek ve anti tiroid tedavi ile remisyon sağlanamayacak hastalarda daha erken dönemde RAI ya da cerrahi gibi kalıcı tedavilere yönlendirmek hastalarda morbiditeyi azaltıp, hayat kalitesini artırabilir.

Anahtar kelimeler: Graves hastalığı, prediktif faktörler, remisyon, relaps

ABSTRACT

Determination of remission, relapse frequency and predictive factors following antithyroid drug therapy in Basedow-Graves disease

Aim : The primary aim of this study is to determine the frequency of remission and relapse after drug withdrawal in patients treated with antithyroid drug for at least 12 months. The secondary aim is to identify predictive factors that can predict remission and relapse.

Materials&Methods : Patients who were diagnosed with Basedow-Graves disease and started antithyroid drug between 01.01.2007 and 01.01.2017 in the Endocrinology and Metabolism Diseases Polyclinic of the Health Sciences University Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital were included in the study. Considering the inclusion and exclusion criteria, the number of patients to be included in the study was determined as 106 (90% power). Post-antithyroid treatment responses of patients who were diagnosed with Graves' disease were analysed by thyroid function tests (fT_3, fT_4, TSH), TRAb levels and imaging methods retrospectively. Patients who achieved euthyroidism after at least 12-month long antithyroid drug therapy and continued to be euthyroid for at least 1 year after discontinuation of treatment was considered as in remission. Patients who developed thyrotoxicosis within 1 year after treatment withdrawal were considered as the relapse group. The group in which euthyroidism could not be achieved with antithyroid drug treatment was evaluated as unresponsive patients. Ophthalmopathy, smoking status, goiter size, thyroid function tests during the initiation of treatment, TRAb, anti-TPO, and anti-TG levels were retrospectively analyzed in terms of predicting remission and relapse.

Results : While remission was achieved in 43 (40.57%) of the patients, it was observed that remission could not be achieved in 63 (59.43%) patients. While 29 patients (46.03%) were unresponsive to treatment in the remission group, 34 patients (53.97%) had relapses. Relapsed cases constitute 32.075% of all patients. A significant difference was observed between the two groups in terms of age, gender, duration of treatment, goiter size, fT4, fT3, TRAb, anti-TPO, and anti-TG ($p<0.05$). The mean age in the remission group was found to be significantly higher than in the other group (remission and non-remission groups 48.56±8.42 and 35.67±8.08 years, respectively, $p<0.05$). With 79.07% sensitivity, 69.84% specificity, 64.15% PPD and 83.02% NPD in predicting remission, the significant cut-off point was determined to be 40 years and

older. The remission rate was found to be significantly higher in males ($p<0.05$). The duration of treatment was found to be significantly lower in the remission group (20.91±3.89 and 23.11±4.55 months in the remission and non-remission groups, respectively, $p<0.05$). The rate of stage 1 goiter was found to be significantly higher in the remission group than in the other group (39 (90.70%) and 28 (44.44%) in remission and non-remission groups, respectively, $p<0.05$). Among the diagnostic laboratory tests, fT4, fT3, TRAb, anti-TPO, anti-TG and levels were found to be significantly lower in the remission group. TSH receptor antibody (TRAB) level was found to be significantly lower in the remission group (5.8±2.89 vs. 20.04±16.12; $p<0.05$). The cut-off point at which TRAb level could predict remission was determined as below 12.25 IU/L (sensitivity 100%, specificity 61.90%, PPD 64.18%, and NPD 100%). Logistic regression analysis showed that parameters other than gender had a significant effect on predicting remission ($p<0.05$). While the probability of remission increased 1.484 times with an increase of 1 unit of patient age, the probability of remission decreased by 0.910, 0.709 and 0.715 times with an increase in fT4, fT3 and TRAb levels by one unit, respectively.

Conclusion : In our study, advanced age, male gender, small goiter size, free T4, T3 levels at diagnosis, and low TRAb, anti-TPO and anti-TG levels were determined as factors that could predict remission. It was determined that the chance of remission may be higher if the patient's age is 40 and over and for TRAb levels below 12.25 IU/L. Anti-thyroid therapy is mostly preferred as the first-line treatment in Graves' disease. However, the risk of relapse in patients after discontinuation of antithyroid therapy is higher than other treatment options. For this reason, predicting patients who may or may not be able to achieve remission with anti-thyroid therapy and directing them to permanent treatments such as RAI or surgery at an earlier period in patients who cannot achieve remission with anti-thyroid therapy may decrease morbidity and improve quality of life.

Keywords : Graves disease, predictive factors, relapse, remission,

1.GİRİŞ VE AMAÇ

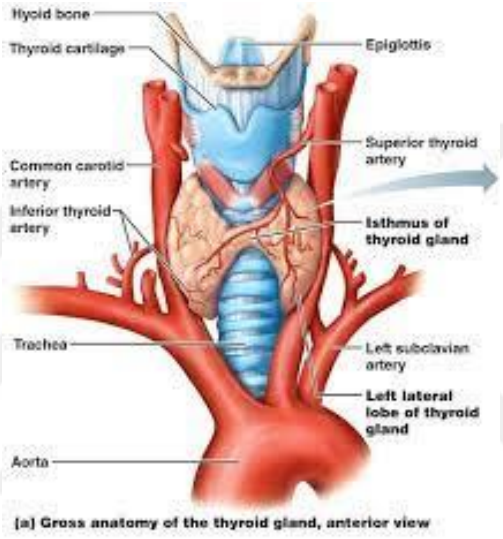
Tirotoksikoz, yetişkin popülasyonun yaklaşık %2' sini etkileyen en yaygın endokrin bozukluklardan biridir. Graves hastalığı hipertiroidizmin en sık nedeni olarak kabul edilmektedir. [1] Graves hastalığı, tiroid stimülan hormon (TSH) reseptörlerinin, TSH reseptör antikorları (TRAb) aracılığı ile hiperstimülasyonu sonucu aşırı tiroid hormon sentez ve sekresyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hipertiroidinin yanında guatr, orbitopati ve nadiren dermopati de hastalığın bileşenlerini oluşturur. Tanı laboratuar, klinik durum ve gereğinde sintigrafik özelliklere göre konulmaktadır. Tedavide amaç, tiroid hormon sentezinin azaltılması, hastalığın remisyonunun sağlanması ve hızlıca semptomların beta bloker tedavi ile kontrol altına alınmasıdır. [2] Graves hastalığına bağlı hipertiroidi tedavisinde antitiroid ilaç (ATİ), radyoaktif iyot (RAI) ve cerrahi tedavi seçenekleri söz konusudur. Her tedavi seçeneğinin olumlu ve olumsuz yanları vardır. Hiçbiri ideal bir tedavi yöntemi olarak kabul edilemez. Graves hastalığında tedavi; hastanın yaşı, hastalığın şiddeti, tiroid bezinin yapısı/boyutu, hipertiroidi ilişkili komplikasyon olup olmadığı, hastanın gebelik istemi gibi birçok kriter göz önüne alınarak belirlenir. ATİ tedavisi ise kısa sürede ötiroidizmi sağlaması, ciddi hipotirodi riskinin az olması, immünmodülatör etki ile kalıcı tedavi şansı ve böylece radyoaktif iyot tedavi ihtiyacının olmaması, orbitopatiyi artırıcı etkisinin olmaması nedeniyle hem hastalar hem de klinisyenler tarafından ilk planda tercih edilmektedir. ATİ tedavisi ile hastalar ötiroid duruma getirildiklerinde TSH reseptör otoimmünitesi de yavaş yavaş kaybolur ancak bu tedavi 1-2 yıl gibi belirli bir süre verilir [3] Bu sürenin daha uzun süre uygulanmasının ek fayda sağladığı gösterilememiştir [4] Ancak, ATİ tedavisi ile hastalarda kalıcı remisyon sağlama oranının %30-50 düzeylerinde olması, tedavi kesilmesi sonrası relaps gelişimi bu tedavinin kısıtlayıcı yönlerini oluşturmaktadır. ATİ tedavisinin kesilmesini takiben ilk 12 aylık süreçte relaps oranı %30-40, uzun süreçte ise %50-60 olarak bildirilmiştir [5] [6] Hastalığın relapsı ile hem sağlık harcamaları artmakta, hem de hastanın hayat kalitesi bozulmaktadır. Bu nedenle hangi hastada remisyon sağlanabileceği, hangi hastanın relaps riskinin yüksek olduğunu öngörmek uygun tedavi seçimi için önemlidir.

Literatürde, Graves hastalarında remisyon ve relaps ile ilişkili olabilecek yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, guatr boyutu, tiroid bez boyutu, yapısı, vaskülarizasyonu,

hastalığın ciddiyeti, orbiopati varlığı, TRAb düzeyi gibi birçok faktörü inceleyen çalışmalar mevcut olmakla birlikte ilaç kesilmesi sonrası remisyon ve relaps riski açısından aralarındaki ilişki açısından sonuçlar tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı merkezimizde en az 12 ay süre ile ATİ tedavisi uygulanan hastalarda ilaç kesilmesi sonrası remisyon ve relaps sıklığı ile remisyon ve relapsı öngörebilecek prediktif faktörleri belirlemektir.

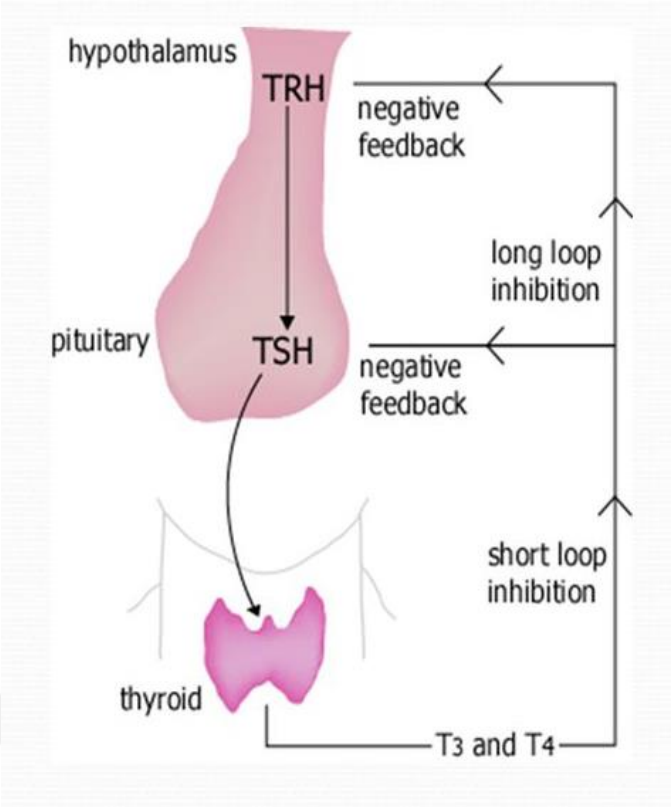
2.GENEL BİLGİLER

Tiroid bezi boynun önünde, at nalı şeklinde iki yan lobu ve bunları birleştiren bir istmusu bulunan bir endokrin bezdir. İstmus, krikoid kıkırdağının altında, tiroid kıkırdağı zirvesi ile jugulum ortasındadır; loblar ise tiroid kıkırdağının alt bölümüne yapışmıştır. Oldukça vasküler ve yumuşak kıvamda olan bezin erişkindeki ağırlığı 15 20 gram arasında değişmektedir. [7]



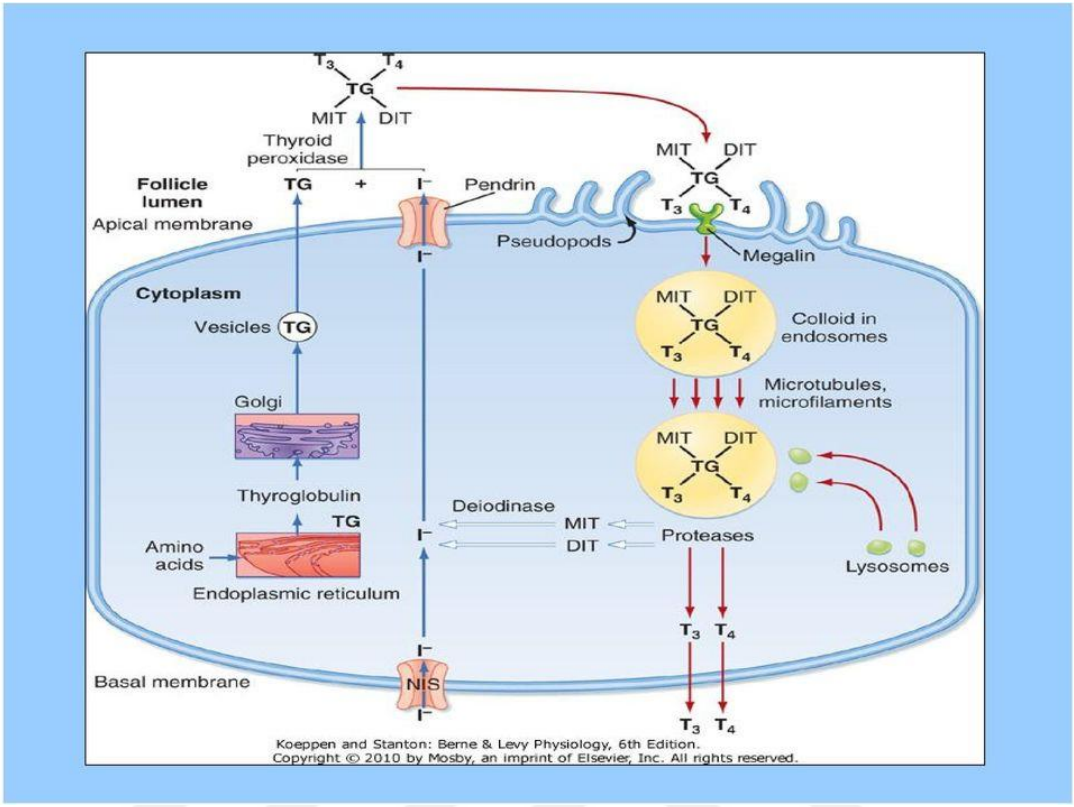
Şekil 2.1 : Tiroid Bezi Anatomisi

Hipotalamus, hipofiz bezi ve tiroid bezi arasında kurulmuş olan bir düzen içinde hormon üretimi ve salgılanımı sağlanmaktadır. Hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salgılanır. TRH ve serum proteinlerine bağlı olmayan serbest T_3 (fT_3) ve serbest t4 (fT_4) hipofiz bezinin ön bölümünden tiroid uyarıcı hormon (TSH) üretimini düzenler. TRH, TSH üretimini arttırırken kanda artan aktif tiroid hormonları ise hipofizden TSH salgılanmasını baskılar. TSH tiroid bezinin yapısını ve hormon üretimini düzenlemektedir. Tiroksin (T_4) tiroid bezinde tirozin ve iyottan üretilir. TRH hipotalamus tarafından üretilir. Ön hipofiz bezinde tiroid uyarıcı hormon reseptörünü (TSHR) etkileyen TSH üretimini uyarır.



Şekil 2.2 : Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Bezi Aksı

İyot, tiroid peroksidaz tarafından üretilen bir hidrojen peroksit kapanı tarafından yakalanır ve tirozinin 3' ve 5' pozisyonlarına eklenir. Bu, serbest tirozin veya tiroglobülinde bir tirozin kalıntısı olabilir. Çoklu iyodinasyon adımlarından sonra bu, T_3 ve T_4' ü üretir. Tiroid hormonlarının tiroksin (T_4), tri-iyodotironin (T_3) ve ters T_3 (rT_3) üretimi, iyotun tiroidin ana protein ürünü olan tiroglobuline (Tg) bağlanmasına bağlıdır. Bu, mono- ve di-iyodotirozinler oluşturmak için Tg'deki tirozin kalıntılarının tiroid peroksidaz katalizli iyodinasyonunu ve ardından iyodotironinler T_3 ve T_4' ü oluşturmak için bunların çapraz bağlanmasını içerir. [8,9]



Şekil 2. 3 : Tiroid Hormon Sentezi

Tirotoksikoz kanda tiroid hormonlarının artması ve periferik dokularda artmış tiroid hormon etkilerinin görülmesi halidir. Hipertiroidi ise tiroid bezinden artmış hormon sentezinden kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder.

TSH baskılanmış ancak serbest T_3 ve serbest T_4'ün normal kaldığı durumlar subklinik hipertiroidi olarak değerlendirilirken baskılanmış TSH ile eşlik eden yüksek serbest T_3 ve/veya serbest T_4 olması halinde aşikar hipertiroididen bahsedilmektedir.[10]

Graves hastalığı (diffüz toksik guatr), toksik adenom ve multinodüler toksik guatr en sık rastlanan hipertiroidi sebeplerindendir.[11]

Normal veya artmış RAI tutulumu ile ilişkili tirotoksikoz nedenleri ;

- Graves hastalığı,
- Toksik multi nodüler guatr (TMNG) ,
- Toksik adenom (TA) ,
- Koriyonik gonodotropin hormon artışına bağlı nedenler,
- Trofoblastik hastalıklar (koriyokarsinom, mol hidatiform) ,
- Gestasyonel hipertiroidizm ,
- TSH salgılayan hipofiz adenomu ,
- Tiroid hormon direnci olarak sıralanabilir.

Azalmış RAI tutulumu ile ilişkili tirotoksikoz ,

- Sessiz tiroidit,
- Hashitoksikozis,
- Subakut tiroidit,
- Amiodarona bağlı tiroidit,
- Palpasyon tiroiditi,
- İatrojenik tirotoksikoz,
- Egzojen tiroid hormon kullanımı,
- Struma ovari,
- Akut tiroidit,
- Folliküler tiroid kanseri yaygın metastazları olarak

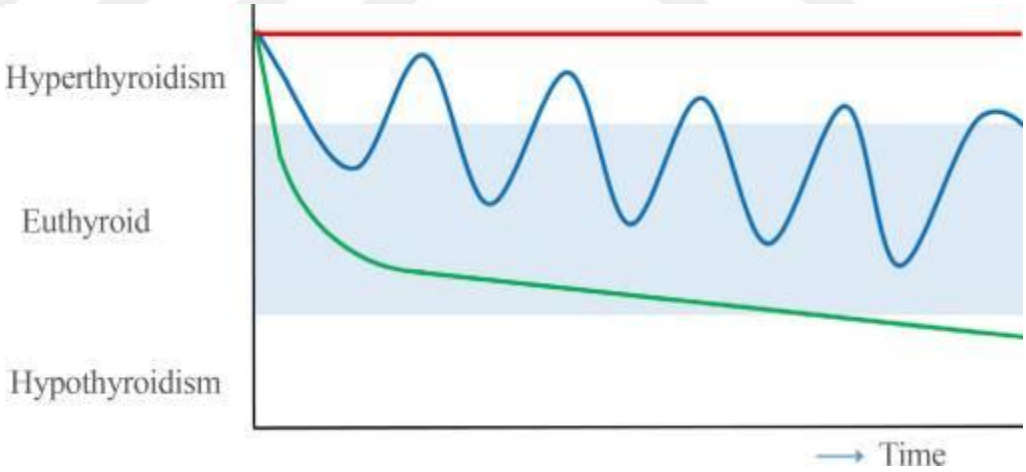
sıralanabilir.

2.1 Graves Hastalığı

Graves hastalığı iyot yeterli bölgelerde hipertiroidinin en sık sebebi kabul edilmektedir.[12] Adını 1830'larda Robert J. Graves'ten alan Graves hastalığı, dolaşımdaki otoantikorlara bağlı hipertiroidizm ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Tiroid uyarıcı immünoglobulinler (TSI'ler), tirotropin reseptörlerine bağlanır ve bunları aktive ederek tiroid bezinin büyümesine ve tiroid foliküllerinin tiroid hormonu sentezini artırmasına neden olur. Hashimoto tiroiditi ile birlikte Graves hastalığı, bir otoimmün tiroid bozukluğu olarak sınıflandırılır.[13]

Graves hastalığı hipertiroidi, diffüz guatr, orbitopati ve nadiren dermatopati ile kendini göstermektedir. Genetik ve çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkmasına katkı sağlamaktadır.

Çoğu otoimmün hastalıkta olduğu gibi, kadınlarda duyarlılık artar. Graves hastalığına bağlı hipertiroidizm, kadın erkek oranı 7-8:1'dir. Tipik olarak, Graves hastalığı genç kadınların hastalığıdır, ancak her yaştaki kişilerde ortaya çıkabilir. En sık yaş aralığı 20-40 yıldır. En çok etkilenen kadınlar 30-60 yaş arasıdır. [14]



Şekil 2. 4 : Graves hipertiroidisi doğal seyri

Çoğu hasta (tahmini %60 ila %70) değişen hipertiroidi ve ötiroid atakları ile dalgalı bir seyir izler (mavi çizgi). Yaklaşık %30 ila %40 ise sadece bir hipertiroid epizodu yaşar (yeşil çizgi). Bazı hastalarda (%10'dan fazla olmayan) hipertiroidizm

asla gerilemez ve sürekli hipertiroidizmi olan bu grupta tedavi edilmezse hastalığın ölümcül olabileceği düşünülür (kırmızı çizgi). [15]

Graves hastalığının çeşitli sistemler üzerindeki belirtileri;

- Genel - Yorgunluk, genel halsizlik
- Dermatolojik - Sıcak, nemli, ince ve terli cilt, ince saç, onikoliz, vitiligo, alopesi, pretibiyal miksödem
- Nöromüsküler - Duyarlı etnik gruplara sahip kişilerde titreme, proksimal kas zayıflığı, kolay yorulma, periyodik felç
- İskelet - Sırt ağrısı, kırık riskinde artış
- Kardiyovasküler - Çarpıntı, eforla nefes darlığı, göğüs ağrısı, ödem
- Solunum - Dispne
- Gastrointestinal - Artan bağırsak hareketi sıklığı ile artan bağırsak hareketliliği
- Oftalmolojik - Gözde tahriş, kumlu his, fotofobi, göz ağrısı, ekzoftalmi, çift görme, görme kaybı
- Böbrek - Poliüri, polidipsi
- Hematolojik - Kolay morarma
- Metabolik - Isı intoleransı, iştah artışına rağmen kilo kaybı, diyabet kontrolünün kötüleşmesi
- Endokrin/üreme - Düzensiz adet dönemleri, ikincil amenore, jinekomasti, impotans
- Psikiyatrik - Huzursuzluk, kaygı, sinirlilik, uykusuzluk

2.1.1 Etiyoloji

Graves hastalığı otoimmün bir hastalık olup aşağıdaki immün mekanizmalar aracılığıyla gelişebilmektedir;

- Bir viral antijenin (self-antigen) veya önceden gizlenmiş bir antijenin ekspresyonu,
- Enfeksiyöz bir ajan veya bir süperantijen ile farklı hücre antijenleri arasındaki geçiş,
- T hücre yanıtının değişmesi, idiyotipik antikorların patojenik antikorlara dönüşmesi
- Tiroid epitel hücreleri üzerinde HLA sınıf II antijenlerinin yeni ekspresyonları (örn., HLA-DR antijeni)

Graves hastalığındaki otoimmün durum çevresel ve genetik faktörlerin kombinasyonundan etkilenmektedir.

Otoimmün tiroid hastalığına yatkınlık genleri belirlenmiştir. CD40, CTLA-4, tiroglobulin, TSH reseptörü ve PTPN22. [16] Bu duyarlılık genlerinden bazıları Graves hastalığına veya Hashimoto tiroiditine özgüdür, diğerleri ise her iki duruma da duyarlılık verir. HLA-DRB1 ve HLA-DQB1'in de Graves hastalığına yatkınlıkla ilişkili olduğu görülmektedir. [17]Genetik faktörler, genel hastalığa yatkınlığın yaklaşık %20-30' una katkıda bulunur.[18]

Hastalık ilişkili çevresel faktörler büyük oranda tanımlanmamıştır. Enfeksiyonlar, iyodür alımı, stres, kadın cinsiyet, steroidler ve toksinler tanımlanan çevresel faktörler arasında sayılabilmektedir. Sigara kullanımının Graves oftalmopatisinin kötüleşmesinde rol oynadığı saptanmıştır. [19]

Graves hastalığı, Yersinia enterocolitica ve Borrelia burgdorferi gibi çeşitli enfeksiyöz ajanlarla ilişkilendirilmiştir. Bu organizmaların proteinleri ile tiroid otoantijenleri arasında homolojiler gösterilmiştir[20, 21] .

Graves hastalığı etiyolojide otoimmündir ve ilgili bağışıklık mekanizmaları aşağıdakilerden biri olabilir:

- Bir viral antijenin (kendi kendine antijen) veya önceden gizlenmiş bir antijenin ifadesi,
- Enfeksiyöz bir ajan veya bir süperantijen ile farklı hücre antijenleri arasındaki özgüllük geçişi,
- T hücre repertuarının değişmesi, idiyotipik antikorların patojenik antikorlara dönüşmesi,
- Tiroid epitel hücreleri üzerinde HLA sınıf II antijenlerinin yeni ifadesi (örn., HLA-DR antijeni) ,
- Graves hastalığındaki otoimmün süreç, çevresel ve genetik faktörlerin bir kombinasyonundan etkilenir.

Sitotoksik T lenfosit ilişkili molekül-4 (CTLA4) majör bir tiroid otoantikor duyarlılık genidir.[18] T hücre aktivasyonunun negatif düzenleyicisidir ve Graves hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. CTLA4 geninin ekson1 +49 A/G tek nükleotid polimorfizminin (SNP) G aleli, yeni Graves hastalığı tanısı almış hastalarda daha yüksek anti-TPO ve anti-TG üretimini etkiler. CTLA4 geninin bu SNP'si, tiyonamid tedavisinin kesilmesinden sonra Graves hastalığının tekrarını da öngörebilir.[22]

CD40'ın Kozak dizisinde Graves hastalığı ile bir C/T SNP ilişkisi vardır. PTPN22'de SNP'lerin ilişkisi, otoimmün hastalıklar arasında bireysel olarak veya bir haplotipin parçası olarak değişir ve PTPN22'nin Graves hastalığına duyarlılık kazandırdığı mekanizmalar diğer otoimmün hastalıklardan farklı olabilir.[17]Tirotropin reseptör geninin (TSHR) intron 7 alellerinin de Graves hastalığına yatkınlığa katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Graves oftalmopatisi olan hastaların %14' ünde insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü-1'e (IGFR-1) yönelik inhibitör antikorlar görülmüş, ancak bu antikorlarla ilişkili olarak IGFR-1 aktivasyonu olmadığı saptanmış.[23]

Stres, tiroid otoimmünitesi için bir faktör olabilir. Akut stres kaynaklı immünsupresyonu, otoimmün tiroid hastalığını hızlandırabilen bağışıklık sistemi hiperaktivitesi izleyebilir.[24] Bu süreç doğumdan 3-9 ay sonra Graves hastalığının ortaya çıkabileceği dönemde gerçekleşebilir. Östrojen, bağışıklık sistemini özellikle B hücre yanıtını etkileyebilir. Hamilelik sırasında hem T hem de B hücre fonksiyonu

azalır, bu durumun postpartum tiroid patolojilerinin gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca tedavi amaçlı kullanıldığında interferon beta-1b ve interlökin-4 Graves hastalığına neden olabilir.[24]

Tiroid travmasının da Graves hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu travmalar tiroid bezinin ameliyatını, perkütan etanol enjeksiyonunu ve tiroid adenomunun enfarktüsünü içerebilir.[25]

2.1.2 Epidemiyoloji

Graves hastalığı, Amerika Birleşik Devletleri'nde hipertiroidizmin en yaygın nedenidir. Minnesota, Olmstead County'de yürütülen bir araştırma insidansın yılda 100.000 kişi başına yaklaşık 30 vaka olduğunu ortaya koymuştur. Maternal tirotoksikoz prevalansı yaklaşık 500 kişide 1 vakadır ve en yaygın etiyoloji maternal Graves hastalığıdır. Genellikle, hastaların diğerlerinin yanı sıra Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi veya doğum sonrası tiroidit gibi geniş bir otoimmün tiroid hastalıkları yelpazesini içeren bir aile öyküsü vardır.[26]

Spontan tirotoksikoz nedenleri arasında en sık görüleni Graves hastalığıdır. Graves hastalığı dünyanın farklı bölgelerinde tüm tirotoksikoz nedenlerinin %60-90'ını temsil eder. Birleşik Krallık'taki Wickham Çalışmasında, insidansın yılda 100.000 nüfus başına 100-200 vaka olduğu bildirilmiştir. Birleşik Krallık'ta kadınlarda görülme sıklığı yılda 80 vaka 100.000 olarak bildirilmiştir.[27]

2.1.3 Patofizyoloji

Graves hastalığında, B ve T lenfosit aracılı otoimmünitenin dört tane tiroid antijenine yönelik olduğu bilinmektedir bunlar; tiroglobulin, tiroid peroksidaz, sodyum-iyodür semportörü ve tirotropin reseptörü. Bununla birlikte, tirotropin reseptörünün kendisi Graves hastalığının birincil otoantijenidir ve hipertiroidizmin ortaya çıkmasından sorumludur.[28] Bu hastalıkta, antikor ve hücre aracılı tiroid antijenine özgü bağışıklık tepkileri iyi tanımlanmıştır. Otoantikorların aracılık ettiği bir otoimmün bozukluğun doğrudan kanıtı, sağlıklı deneklerde Graves hastalığı olan hastalardan alınan serumdaki tirotropin reseptör antikorlarının transfer edilmesiyle

hipertiroidi gelişmesi ve hamile kadınlarda tirotropin reseptör antikorlarının fetüse pasif transferidir.[29]

Tiroid bezi, tirotropin reseptörüne karşı dolaşan otoantikorlar tarafından sürekli uyarılır ve artan tiroid hormonları üretimi nedeniyle hipofiz tirotropin salgısı baskılanır. Tirotropin reseptör antikorlarının uyarıcı aktivitesi, çoğunlukla immünoglobulin G1 alt sınıfında bulunur. Bu tiroid uyarıcı antikorlar, 3,'5'-siklik adenosin monofosfatın (siklik AMP) aracılık ettiği tiroid hormonu ve tiroglobulin salınımına neden olur ve ayrıca iyot alımını, protein sentezini ve tiroid bezi büyümesini uyarır.[30]

Graves hastalığında hipertiroidi etiyolojisinde anti-sodyum iyodür semportörü, antitiroglobulin ve antitiroid peroksidaz antikorlarının çok az rolü var gibi görünmektedir. Bununla birlikte, bu antikorlar tiroide karşı otoimmün hastalık belirteçleridir. İntratiroidal lenfositik infiltrasyon, otoimmün tiroid hastalığı olan kişilerde ilk histolojik anormalliktir ve tiroid antikorlarının titresi ile ilişkilendirilebilir. Otoantijen kaynağı olmanın yanı sıra, tiroid hücreleri, bağışıklık sistemine katılan ve etkileşime giren T hücre yapışmasına ve tamamlayıcı düzenlemeye (Fas ve sitokinler) aracılık eden molekülleri ifade eder. Bu hastalarda tiroidde CD4 lenfositlerinin oranı periferik kana göre daha düşüktür. Bu bireylerde intratiroidal CD4 T lenfositlerinde artan Fas ekspresyonu CD4 lenfosit azalmasının nedeni olabilir.[31]

İki yeni duyarlılık lokusu 6q27'de RNASET2-FGFR1OP-CCR6 bölgesi ve 4p14'te intergenik bölgeleridir. Ayrıca, tiroid stimüle edici hormon reseptörü ve majör histokompatibilite kompleksi sınıf II varyantları ile kalıcı tiroid stimüle edici hormon reseptörü otoantikorları (TRAb)-pozitif Graves hastalığı arasında güçlü ilişkiler bulunmuşur.[32]

Graves hastalığı olan hastalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, periferik kan mononükleer hücrelerinin CD34+ fibrositlere dönüşme oranı daha yüksektir. [33] Bu hücreler orbital dokularda birikerek ve TNF-alfa ve IL-6 dahil olmak üzere inflamatuar sitokinler üreterek oftalmopatinin patofizyolojisine katkıda bulunabilirler. 1500'den fazla Graves hastalığı hastası ve 1500 kontrolden oluşan genom çapında bir ilişki çalışmasında, 6 duyarlılık lokusunun Graves hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. (majör histokompatibilite kompleksi, TSH reseptörü,

CTLA4, FCRL3, RNASET2-FGFR1OP-CCR6 bölgesi, 6q27'de, ve 4p14'te bir intergenik bölge.)[34]

Tiroid otoimmünitesine genetik yatkınlık, Graves hastalığının başlangıcını hızlandırmak için çevresel faktörler veya olaylarla etkileşime girebilir.[35]

2.1.4 Mortalite/Morbidite

Tedavisiz kalan Graves hastalığı ciddi tirotoksikoza neden olabilmektedir. Tiroid fırtınası denilen hayatı tehdit edebilen boyutta tirotoksik kriz gelişebilmektedir. Tiroid fırtınası, tirotoksikozun abartılı bir halidir.[36] Tanınmayan veya yetersiz tedavi edilen tirotoksikoz ve tiroid cerrahisi, tiroid dışı cerrahi, enfeksiyon veya travma gibi üst üste bindirilmiş bir tetikleyici olay olan hastalarda ortaya çıkar. Tiroid fırtınası ilk tanımlandığında, akut ölüm oranı neredeyse %100 idi. Mevcut uygulamada agresif tedavi ve sendromun erken tanınması ile mortalite oranı yaklaşık %20' dir.[37] Uzun süredir devam eden şiddetli tirotoksikoz, kemik ve kas katabolizması ile ciddi kilo kaybına yol açar. [38] Kardiyak komplikasyonlar ve psikobilişsel komplikasyonlar önemli morbiditeye neden olabilir. Graves hastalığı ayrıca oftalmopati, dermopati ve akropaki ile ilişkilidir.

Uzun süreli tiroid hormonu fazlalığı erkeklerde ve kadınlarda osteoporoza neden olabilir. Bu etki özellikle hastalığın kronik anovulasyon veya menopoza bağlı kemik kaybını artırabileceği kadınlarda yıkıcı olabilmektedir. Hipertiroidili hastalarda kemik kaybı hızlanır. Kemik kaybındaki artış, artan idrar piridinolin çapraz bağ atılımı ile gösterilebilir. Serum kalsiyum ve fosfat, plazma FGF-23, Graves hastalığı olan hastalarda sağlıklı kontrol deneklerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur bu da FGF-23'ün tedavi edilmemiş Graves hastalığında serum fosfat homeostazı ile fizyolojik olarak ilişkili olduğunu düşündürmektedir.[39]

Hipertiroidizm kas enerji harcamasını ve kas protein yıkımını artırır. Bu anormallikler Graves hastalığı olan hastalarda gözlenen sarkopeni ve miyopatiyi açıklayabilmektedir.

Farklı etiyolojilerin tirotoksikozunda kardiyak hipertrofi bildirilmiştir. Ekstrasistolik aritmi, atriyal fibrilasyon ve çarpıntı gibi ritim bozuklukları yaygındır. Kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği oluşabilir. [40]

Duygudurum ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik belirtiler sıktır.[41] Subjektif kognitif disfonksiyon genellikle Graves hastaları tarafından rapor edilir ve tedaviden sonra geçen tirotoksikozun afektif ve somatik belirtilerine bağlı olabilir. [42]

Gode bırakmayan ödem, dermopatinin en yaygın şeklidir (yaklaşık % 40) ve esas olarak pretibial bölgededir. Dermopatili hastaların hemen hemen hepsinde (>%95) oftalmopati vardır. [43] Gelişmiş dermopati formları, fil hastalığı veya tiroid akropakisidir. Şiddetli akropaki fonksiyonunun tamamen kaybolmasına neden olabilir.

Oftalmopatinin ilerlemesi, bozulmuş görme ve körlüğe yol açabilir. Şiddetli Graves oftalmopatisinde kornea lezyonlarına veya optik sinir sıkışmasına bağlı görme kaybı görülebilir.

Kim ve ark. Graves oftalmopatili 1128 hastayı kapsayan bir çalışmada oküler hipertansiyon (OHT) prevalansını %6,8 ve açık açılı glokom (OAG) prevalansını %1,6 olarak bulmuşlardır. Prevalans 40 yaş üstü hastalarda sırasıyla %9.5 ve %3.4 olarak daha yüksekti. Araştırmacılar ayrıca Graves oftalmopatisinde OHT prevalansının erkek cinsiyet, oftalmopati süresi, klinik aktivite skoru 3 veya üzeri, ekstraoküler kas tutulumu ve kapak retraksiyonu ile ilişkili olduğunu bildirdiler. Erkek cinsiyet ve oftalmopatinin süresi Graves oftalmopatisinde OAG prevalansı ile ilişkiliydi. [44]

Yaşlı bireylerde kayıtsız hipertiroidizm gelişebilir ve ortaya çıkan tek özellik açıklanamayan kilo kaybı veya atriyal fibrillasyon (AF) ve kalp yetmezliği gibi kardiyak semptomlar olabilir.

2.1.5 Fiziksel Muayene Bulguları

Bulguların çoğu tirotoksikozla ilgilidir. Graves hastalığına özgü ancak diğer hipertiroidizm nedenleriyle ilişkili olmayan fiziksel bulgular arasında oftalmopati ve dermopati yer alır. Çoğunluka pretibial bölgelerde görülen miksödem değişiklikleri renk ve doku olarak portakal kabuğuna benzemesi olarak tanımlanır. Onikoliz ise genellikle dördüncü ve beşinci tırnaklarda görülebilir.

- Genel bulgular artmış bazal metabolizma hızı, iştah artışına veya benzeri iştah artışına rağmen kilo kaybı,
- Cilt bulguları sıcak ve ince cilt, terlemede artış, ince saç yapısı, vitiligo, alopesi ve pretibiyal miksödem,

- Baş, gözler, kulaklar, burun ve boğaz kemozis, konjonktival tahriş, palpebral fissürlerin genişlemesi, göz kapak retraksiyonu, proptozis, ekstraoküler harekette bozulma, şiddetli optik sinir tutulumunda görme kaybı, periorbital ödem
- Boyun tiroid bezi genellikle yaygın olarak genişler ve pürüzsüzdür. İyi tanımlanmış bir piramidal lob, dikkatli palpasyonla anlaşılabilir ve tiroid nodülleri palpe edilebilir.
- Jinekomasti, takipne, taşikardi, üfürüm, hiperdinamik prekordiyum, S3, S4 kalp sesleri, ektopik atımlar, düzensiz kalp hızı ve ritim görülebilmektedir.
- Karında hiperaktif bağırsak sesi duyulabilir.
- Ekstremitelerde ödem, akropaki, onikoliz görülebilir.
- Nörolojik olarak tremor (ince ve genellikle iki taraflı), hiperaktif derin tendon refleksleri şeklinde ortaya çıkabilmektedir.
- Kas-iskelet sistemi duyarlı etnik gruplara ait kişilerde kifoz, lordoz, boy kaybı, proksimal kas zayıflığı, hipokalemik periyodik felç bulgularına neden olabilmektedir.
- Psikiyatrik açıdan huzursuzluk, kaygı, sinirlilik, uykusuzluk, depresyon görülebilmektedir.

Oftalmopati, Graves hastalığının bir özelliğidir. Graves hastalığı olan hastaların yaklaşık %25-30'unda klinik Graves oftalmopati kanıtı vardır. Vakaların yaklaşık %3'ünde hafiften orta/şiddetli oftalmopatiye ilerleme görülür. [45] Tirotropin reseptörü, Graves oftalmopatili hastaların yağ ve bağ dokusunda yüksek oranda

2.1.6 Laboratuar Bulguları

Ultrasensitif tirotropin testleri, tiroid bozuklukları için en iyi tarama testi olmaya devam etmektedir. Tirotropin kaynaklı hipertiroidizm dışında, tirotoksikozlu hastaların çoğunda normalin altında veya baskılanmış tirotropin seviyeleri görülür.

Serbest T_4 seviyeleri ve serbest T_3 seviyesi genellikle yükselir. Suprese tirotropin ile referans aralığında serbest T_4 veya serbest T_3 seviyesi olarak tanımlanan subklinik hipertiroidizm de görülebilir.

Bazen, sadece T_3 toksikozu olarak bilinen bir sendrom olan serbest T_3 seviyesi yükselir. Bu, toksik nodüler guatr veya triiodotironin kullanımı ile ilişkili olabilir. Yüksek T_3 seviyeleri genellikle erken evre Graves hastalığında da görülür.

Tirotropin-reseptör antikorları Graves hastalarında hemen hemen her zaman pozitiftir. Bu antikorların tespiti Graves hastalığı için tanısaldır.

TSI'lerin varlığı özellikle radyoizotop kullanımının kontrendike olduğu gebe kadınlarda tanıya ulaşmada yararlıdır.

Antitiroglobulin antikorları veya antitiroidal peroksidaz antikorları gibi tiroid otoimmünitesinin diğer belirteçleri genellikle mevcuttur. Mevcut olabilecek diğer otoantikorlar arasında tirotropin reseptör bloke edici antikorlar ve anti-sodyum-iyodür simporter antikor bulunur. Bu antikorların varlığı, otoimmün tiroid hastalığının tanısını destekler.

Tedavi olarak tercih edilebilen tioamidlerin (antitiroid ilaçlar) neden olduğu karaciğer toksisitesini izlemek için karaciğer fonksiyon testleri takip edilmelidir.Başlangıçta ve ateş/enfeksiyon gibi semptomların gelişmesiyle birlikte tam kan sayımı yapılmalıdır. Graves hastalığı normositik anemi, görece lenfositoz ve monositoz ile hafif lökopeni ve hafif trombositopeniye neden olabilmektedir. Tiyoamidler nadiren ciddi hematolojik yan etkilere neden olabilir, ancak bu nadir olaylar için rutin tarama maliyet etkin değildir.

Graves hastalığı ile ilişkili jinekomastinin araştırılması, seks hormonu bağlayıcı globulin düzeylerinin arttığını ve serbest testosteron düzeylerinin azaldığını ortaya çıkarabilir.

Graves hastalığı diyabet kontrolünü kötüleştirebilir ve diyabetik hastalarda HbA1c artışı yapabilmektedir.

Açlık lipid profili olarak total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde azalmaya neden olabilmektedir.

Kollajen XIII'e karşı yüksek titreli serum antikorlarının ise aktif Graves oftalmopatisi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. [46]

2.1.7 Görüntüleme Yöntemleri

Tiroid uptake sintigrafisi nükleer tıp aracılı geliştirilmiş bir görüntüleme yöntemi olup hipertiroidizmin nedenlerini belirlemede oldukça faydalıdır. Graves hastalığında radyoaktif iyot alımı artar ve bez üzerine diffüz olarak dağılım gösterir. [47]

Tiroid bezi renkli doppler ultrasonografinin hipertiroidi hastalarında maliyet etkin olduğu bulunmuştur. [48,49] Prospektif bir çalışma, tiroid ultrason bulgularının radyoaktif iyot tedavisinin sonucunu öngördüğünü ve Graves hastalığı olan hastalarda normoekojenik ve büyük bezlerin artan radyorezistans ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. [50]

Proptozisin değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi taraması veya manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilmektedir. Rutin olarak yapılırsa, çoğu hastada artmış ekstraoküler kas hacmi ve/veya retrobulber bağ dokusu gibi oftalmopati varlığı bulguları gösterilebilmektedir. Tedavi takibi açısından bu tetkikler önemlidir. Devam eden tedavi planlarını etkileyebileceklerinden iyotlu kontrast ajanları kullandıktan sonra hastaların dikkatli olarak izlenmeleri gerekmektedir.

2.1.8 Tedavi

2.1.8.1 Antitiroid İlaçlar

Karbimazol, metimazol ve propiltiyourasil tiyonamidler olarak bilinmekte olup etkilerini tiroid hormon sentezini azaltarak gerçekleştiren ilaçlardır. Alındıktan yaklaşık 1-2 saat sonra serumda maksimum konsantrasyona ulaşır. MMI serum proteinlerine bağlanmayıp serbest formda kalırken, PTU ise %80-90 oranında serum proteinlerine bağlanır. Bu ilaçlar tiroid bezinde birikir. ATİ'ler başlıca iyodun oksidasyonunu ve organifikasyonunu inhibe eder ve iyodotirozinlerin eşleşmesini engelleyerek T_4 ve T_3 oluşumunu azaltırlar. ATİ ile tedavide tiroid içi iyot yetersizliği gelişerek tiroidden salgılanan T_3/T_4 oranı artar. Propiltiyourasil, metimazolün aksine periferik dokularda T_4-T_3 dönüşümünü azaltır. Bu ilave etki nedeniyle propiltiyourasil ağır tirotoksikoz bulgularının daha hızlı düzelmesini sağlayabilir. Tiroid krizi veya

ciddi tirotoksik bulguları olan hastalar dışında klinik pratikte çok önemli olmadığı varsayılır. Karbimazol ise metimazolün bir türevi olup in vivo olarak metimazole metabolize olur. MMI yarılanması yaklaşık 6 saat, ptu yarılanması ise 1.5 saattir. Tek doz 30 mg metimazolün biyolojik aktivitesi 24 saat süreyle devam eder. PTU metabolik etkisi ise 12-24 saat sürebilmekte olup günde 2-3 kez şeklinde alınmaktadır. Bu nedenle hafif-orta dereceli tirotoksikozlarda günlük tek doz kullanımı mümkündür. Antitiroid ilaçların, otoimmün tiroid hastalıklarında doğrudan immün mekanizmaya etki edebildikleri de gösterilmiştir. Bu etkilerini, tiroid hücrelerinde antijen ekspresyonu, prostaglandin ve sitokinlerin salgılanmasını azaltarak ve T hücreler, B hücreleri ve antijen sunan hücrelerde (APC) oksijen radikallerini inhibe ederek gerçekleştirirler. Ayrıca intratiroidal lenfosit apoptozunun indüklenmesi, baskılayıcı T hücrelerinin sayısının artması ve yardımcı T hücrelerinin sayısının azalması ile oluşan immünsüpresif etkileri vardır. Bu etki Graves hastalığının remisyonunun kolaylaşmasını sağlamaktadır. ATİ, Avrupa ve Japonya'da komplike olmayan vakalar için her zaman tercih edilen tedavi olmuştur, ancak ABD'de RAI favori tedavi yöntemi olmuştur. 2011 yılında yapılan bir anket, ATİ'nin Avrupa'da % 86 ve Kuzey Amerika'da % 40, Avrupa'da % 13 ve ABD ' de % 59 RAI tercih edildiğini bildirmiştir Son on yılda ABD'de yapılan çalışmalarda ise ATİ, ABD'de hastaların %58'inde kullanılan en yaygın tedavi yöntemi olarak belirlenmiştir. Bunu %35 oranla RAİ izlemektedir. RAI' den ATİ' ye doğru bu kaymanın nedeni, RAI' nin oftalmopati gelişmesi veya kötüleşmesi için kesin bir risk ile ilişkili olduğunun anlaşılması olabileceği düşünülmektedir. [51]

Antitiroid ilaçlara advers reaksiyonlar genellikle tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkar. Bunlar minör alerjik reaksiyonlar özellikle pruritik döküntü veya majör reaksiyonlar özellikle agranülositoz olabilir. Cilt döküntüleri antihistaminiklerle tedavi edilebilir, çok ciddi olmadıkça ilaç kesilmesi için bir endikasyon değildir. [52]İlacın kesilmesi gereken önemli bir durum ise agranülositozdur. Hastaların yaklaşık %0.5'inde geliştiğini gösteren çalışmalar olduğu bildirilmiştir. [53]Bu durumda derhal ilaç kesilir ve uygun antibiyoterapi başlanır. Tirotoksikoza yönelik alternatif yöntemler değerlendirilir. Agranülositoz sıklıkla ateş ve boğaz ağrısı ile kendini gösterebilmekte olup antitiroid tedaviye başlanan tüm hastalar bu tip şikayetleri gelişmesi halinde ilacı kesip sağlık kuruluşuna başvurmaları konusunda

bilgilendirilmektedir. Hemogram kontrolünde lökosit sayımı normal aralıkta ise ilaca devam edilebilir. Metimazol ile kolestatik tipte sarılık, PTU ile hepatoselüler toksisite ve vaskülit, her iki ilaca bağlı akut artrit de ilaç tedavisinin kesilmesini gerektiren ciddi fakat nadir yan etkilerdir. [54]PTU'ya bağlı ciddi hepatotoksisite nedeniyle sadece özel durumlarda kullanılılması önerisi sunulmuştur. Metimazole allerjisi olup radyoaktif iyot veya cerrahi adayı olmayanlar ve gebeliğin ilk trimesteri durumunda ilk seçenek ati olarak kullanılmaktadır. Ayrıca T_4'ün T_3'e dönüşümünün inhibisyonunun önemli olduğu tiroid krizi durumunda tercih edilebilir.[55]

2.1.8.2 Radyoaktif İyot

Graves hastalığında RAI-131 tedavisi etkili, uygulanması kolay ve nispeten ucuz bir ablatif tedavi yöntemidir. Sıklıkla tek bir oral kapsül olarak verilir sonrasında tiroid dokusu küçülür. Hasta sıklıkla 2-6 ay sürede ötiroid duruma gelir. Altta yatan kardiyak hastalığı veya tıbbi problemi olanlarda, yaşlı hastalarda, ciddi tirotoksikozu veya büyük tiroid bezi (>100 gram) olan hastalarda tercih edilir.[56]

Hastalar RAI öncesi genellikle metimazol ile ötiroid hale getirilir ve ilaç 3-7 gün kesilir ve RAI verilir. ATI ile RAI tedavisinin etkinliği azalabilir bu durum iyot tedavisinin dozunun bir miktar arttırılması ile çözülebilmektedir.

RAI sonrası önemli bir komplikasyon ise hipotiroididir, yeterli tedavi edilen hastaların çoğunda gelişebilmektedir. Sıklıkla tedaviden sonraki ilk 6-12 ay içerisinde görülür ve hastanın hipertiroidizmin tekrarlamayacağının en iyi göstergesidir. RAI sonrası T4 ve TSH düzeyleri her 6-8 haftada bir izlenmeli ve hipotiroidizm geliştiği anda T_4 replasman tedavisi başlanmalıdır.[57]

2.1.8.3 Cerrahi Tedavi

Hipertiroidi tedavisinde ablatif tedavi kararı verildikten sonra RAI ve cerrahi arasında bir seçim yapılır. Cerrahi seçiminin endikasyonları;

- Büyük ve/veya intratorasik guatr, bası belirtisi, kanser kuşkusu,
- Eşlik eden DTK veya MTK,
- ATİ yan etkisi,

- RAI tedavisini reddetme,
- Erken dönemde gebelik beklentisi,
- Ciddi Graves oftalmopatisi

Cerrahi öncesi ATİ ile hastaların ötiroid olması sağlanır. Tedaviye mutlak β-bloker eklenmelidir. Burada seçilecek tedavi total tiroidektomi (TTx) dir. Eşlik eden DTK veya kuvvetli şüphe varsa SLND eklenmesi değerlendirilmelidir.

Tiroid cerrahisinde operatörün tecrübesi önem arz etmektedir. Fazla miktarda rezidü doku kalırsa relaps görülebilmektedir. Hipoparatiroidizm ve rekürren larenjial sinir hasarlanması cerrahinin komplikasyonları olarak vakaların yaklaşık %1'inde görülür.[58]

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif, kesitsel olarak planlanmıştır. Araştırmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine Ocak 2007-Aralık 2017 yılları arasında başvuran ve Basedow-Graves hastalığı tanısı konulan hastalar alınmıştır. Aşikar hipertiroidi (suprese serum TSH ve yüksek serum serbest T_4 ve/veya T_3) ile birlikte TSH reseptör antikoru (TRAb) düzeyi yüksekliği ve/veya Tc-99m tiroid sintigrafisinde tiroid bezinde diffüz tutulumu olması halinde Basedow Graves hastalığı tanısı konulmuştur. Tanı konulan hastalar içinde 18 yaş ve üzeri olan, en az 12 ay süre antitiroid tedavi uygulanan, ilaç kesilmesi sonrası en az 12 ay takip edilen ve hastanemiz elektronik veri giriş sisteminde kayıtlı bilgilerine ulaşılabilen (laboratuar tetkikleri, TRAb düzeyi, guatr evrelemesi, sigara kullanım ve oftalmopatiye ait bilgileri) toplam 106 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Gebe olanlar, 18 yaş altı hastalar, TRAb düzeyi düşük/ normal olanlar, subklinik hipertiroidisi olanlar ve uygulanan antitiroid tedaviye uyumsuz hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. En az 12 ay medikal tedavi sonrası ilacı kesilerek takibe alınan ve en az 12 ay süre ile ötiroid (normal serum TSH, serbest T_4 ve T_3 düzeyleri) olduğu gösterilen hastalarda Basedow Graves hastalığının remisyonda olduğu kabul edilmiştir. Relaps antitiroid tedavi kesilmesi sonrası 12 aylık takip süresi içinde hipertiroidinin tekrarlaması durumu, yanıtsızlık ise antitiroid tedavi ile en az 12 aylık sürede ötiroidi sağlanamaması olarak tanımlanmıştır. Hastalar en az 12 aylık antitiroid tedavi sonrası remisyona giren ve girmeyen (relaps ve yanıtsız) olarak 2 ayrı grupta değerlendirilmiştir. Bu iki grup demografik özellikler (yaş, cinsiyet), tanı sırasındaki tiroid fonksiyon testleri (serum TSH, serbest T_4, serbest T_3, TRAb, Anti-TPO, Anti-Tg), tedavi, takip ve remisyon süreleri, kullanılan ilaç tipi, sigara kullanımı, guatr evrelemesi, oftalmopati varlığı açısından karşılaştırılmıştır. Tiroid bez boyutu değerlendirilmesi amacıyla poliklinik notlarındaki fizik muayene değerlendirmeleri dikkate alınmıştır. Guatr evrelemesi Pan American Health Organisation (PAHO) 1986 sınıflandırma kriterleri göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Evre 0 guatr olmayan grup, evre 1 palpasyon ile belirlenebilen guatr olan grup, evre 2 boyun normal pozisyonda iken görülen palpasyona gerek olmayan grup, evre 3 ise belirli bir mesafe uzaklıktan görülebilen

guatr olan vakaları kapsamaktadır. Sigara kullanımı ve oftalmopati varlığı da hastaların poliklinik takiplerindeki hasta sorgulamaları sırasında belirtilen hekim notları taranarak çalışmamızda değerlendirilmiştir. Graves oftalmopatisi açısından hastaların Göz Hastalıkları polikliniğinde yapılan değerlendirmeleri ve buna istinaden yazılan dosya bilgileri taranmıştır. İki grup arasında farklılık gösteren parametrelerin Basedow Graves hastalığında remisyonu öngörmede etkisi incelenmiştir.

Biyokimyasal analiz:

Serum fT_3 Roche COBAS Rutenyum kompleksiyle işaretlenmiş amfi-T_3' e özgü antikor kullanılarak çalışılmıştır. Serum fT_4 Roche COBAS Rutenyum kompleksiyle işaretlenmiş amfi-T_4' e özgü antikor kullanılarak çalışılmıştır. Serum fT_3 için referans aralığı 1,96-4,36 pg/ml, serum fT_4 için referans aralığı 0,72-1,56 mg/ml' dir. TSH Roche COBAS rutenyum kompleksiyle işaretlenmiş spesifik antikorlar kullanılarak çalışılmıştır, referans aralığı 0,27-4,2 IU/ml' dir. Anti-TG immülite 2000 cihazında kemilüminesans immünometrik ölçüm yöntemi kullanılarak ölçülmüştür, referans aralığı 0-40 IU/ml'dir. Anti-TPO Roche COBAS cihazında anti-TPO' ya test çalışmasında rekombinant antijen ve poliklonal anti-TPO antikorları kullanılarak çalışılmıştır. TRAb elektrokemilüminesans immun ölçüm (ECLIA) yöntemi ile (Roche, Germany) otoanalizörde (Cobas e601, Germany) çalışılmıştır. Serum TRAb>1.75 IU/L pozitif olarak değerlendirilmiştir.

3.1 İstatiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum ve IQR değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır ve kategorik değişkenlerin analizi Ki-Kare (Exact) Testi ile gerçekleştirilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın sebebi araştırılırken, Benferroni çoklu karşılaştırma testinden faydalanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkileri araştırmak amacıyla Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. İki kategorili bağımlı remisyon ve relaps değişkeni üzerindeki anlamlı etkileri tespit etmek amacıyla Binary Lojistik Regresyon Analizi yapıldı. TRAb değeri için remisyonu öngören cut-off değerleri ROC analizi ile incelendi. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Araştırmaya toplam 106 Basedow Graves tanılı hasta dahil edilmiştir. Hastaların 54'ü (%50,94) erkek, 52'si (%49,06) kadındır. Yaş ortalamaları ise 40,9±10,36 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların 83'ünde (%78,3) metimazol, 23'ünde (%21,7) ise propiltiourasil kullanıldığı görülmüştür. Hastaların tamamında tedavi titrasyon yöntemi ile uygulanmıştır. Hastaların ortalama tedavi süresi 22,22±4,41 aydır (medyan 21 ay; alt-üst sınır:16-36 ay). Takip süre ortalaması ise 38,49±11,94 aydır. Takip sürecinde hastaların 43'ünde (%40,57) remisyon saptanmıştır. Remisyon olmayan grupta (n=63; %59,43), 29 hastada (%46,03) tedaviye yanıt alınamazken, 34 hastada (%53,97) en az 12 aylık antitiroid tedavi sonrası ilaç kesilmesini takiben relaps geliştiği gözlenmiştir. Relaps gelişen hasta oranı tüm hastalar içinde %32,075 (n=34/106) 'dır. İlaç kesilmesinden sonra ortalama relaps zamanı 8,88±3,74 aydır (medyan 8 ay; alt-üst sınır: 4-20 ay). PAHO evrelemesine göre hastaların 67'sinde (%63,21) evre 1, 33'ünde (%31,13) evre 2, 6'sında (%5,66) evre 3 guatr olduğu belirlenmiştir. 33 hastada (%31,13) Graves oftalmopatisi saptanmıştır. Hastaların 44'ünün (%41,51) sigara kullandığı belirlenmiştir. Remisyon sağlanamayan hastalarda kalıcı tedavi olarak 31'inde (%49,2) RAI, 25'inde (%39,68) cerrahi uygulamıştır. Bu hastaların 5'inde (%7,93) ise tekrar ilaç tedavisi uygulanmıştır. 2 (%3.17) hastanın ise dosya bilgilerinde relaps yönetimi ile ilgili net bilgiye ulaşılamamıştır.

Tablo 4.1 : Basedow Graves tanılı hastalara ait klinik ve laboratuar değişkenler

		n/ort±s.s	% / medyan (min-mak)
Yaş (yıl)		40,9±10,36	39,5 (19-69)
Cinsiyet	**Kadın**	52	(49,06)
	Erkek	54	(50,94)
İlaç	**Metimazol**	83	(78,30)
	Propiltiourasil	23	(21,70)
Tedavi şekli	**Titrasyon**	106	(100,00)
Tedavi süresi (ay)		22,22±4,41	21 (16-36)
Remisyon	**Evet**	43	(40,57)
	Hayır (Relaps+Yanıtsız)	63	(59,43)
Remisyon sağlanamayan hastalar	**Yanıtsız**	29	27,35
	Relaps	34	32,075
Takip süresi (ay)		38,49±11,94	36 (18-72)
İlaç kesilmesi sonrası relaps gelişme zamanı (ay)		8,88±3,74	8 (4-20)
Guatr Grade	**1**	67	(63,21)
	2	33	(31,13)
	3	6	(5,66)
TSH (mU/L)		0,04±,02	0,05 (0,01-0,09)
fT_4 (pmol/L)		19,45±20,32	11 (1,6-90)
fT_3 (pg/mL)		16,89±11,00	13 (2,7-62)
TRAb (IU/L)		14,27±14,36	8 (0,6-86)
Anti-TPO (IU/mL)		289,06±401,57	118,5 (0,8-2350)
Anti-TG (IU/mL)		136,55±248,88	25 (0,5-1322)
Oftalmopati	**Evet**	33	(31,13)
	Hayır	73	(68,87)
Sigara	**Bilinmiyor**	18	(16,98)
	Kullanıyor	44	(41,51)
	Kullanmıyor	44	(41,51)
Devam Tedavi	**RAI**	31	(49,20)
	Cerrahi	25	(39,68)
	Tekrar İlaç	5	(7,93)
	Ulaşılamadı	2	(3,17)

Tablo 4.2 : Remisyon sağlanan ve sağlanamayan hastaların karşılaştırılması

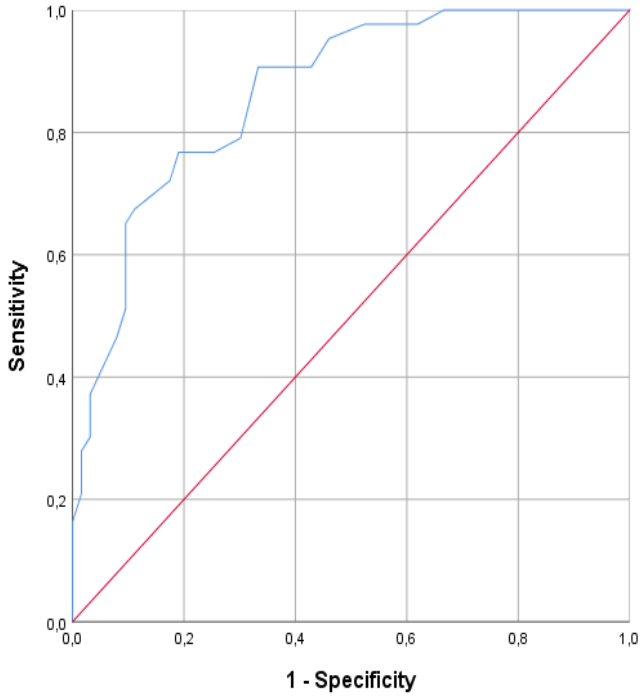
		Remisyon				*p*
		Evet (n=43)		Hayır (Relaps+Yanıtsız) (n=63)		
		n/ort±s.s	medyan / %	n/ort±s.s	medyan / %	
Yaş (yıl)		48,56±8,42	49 (42-53)	35,67±8,08	36 (30-41)	**<0,001**
Cinsiyet	**Kadın**	9	(20,93)	43	(68,25)	**<0,001**
	Erkek	34	(79,07)	20	(31,75)	
Cinsiyet (satır %)	**Kadın**	9	(17,31)	43	(82,69)	**<0,001**
	Erkek	34	(62,96)	20	(37,04)	
İlaç	**Metimazol**	33	(76,74)	50	(79,37)	0,748
	Propiltiourasil	10	(23,26)	13	(20,63)	
Tedavi süresi (ay)		20,91±3,89	19 (18-23)	23,11±4,55	23 (19-26)	**0,005**
Takip süresi (ay)		38,93±11,71	36 (32-46)	38,19±12,18	36 (27-46)	0,704
Guatr Grade	**1**	39	(90,70)	28	(44,44)	**<0,001**
	2	4	(9,30)	29	(46,03)	
	3	0	(,00)	6	(9,52)	
TSH (mU/L)		0,05±,01	0,05 (0,05-0,05)	0,04±,02	0,05 (0,02-0,05)	0,097
fT_4 (pmol/L)		10,31±11,39	5 (3,9-12)	25,68±22,67	17 (8-40)	**<0,001**
fT_3 (pg/mL)		8,4±4,02	7,21 (6-10)	22,68±10,48	22 (14-29)	**<0,001**
TRAb (IU/L)		5,8±2,89	6,3 (3,93-8)	20,04±16,12	15 (8-26,4)	**<0,001**
Anti-TPO (IU/mL)		85,53±186,74	16 (10-50)	427,97±448,48	300 (105-665)	**<0,001**
Anti-TG(IU/mL)		72,03±177,40	12 (8-30)	180,59±280,58	52 (20-181)	**<0,001**
Oftalmopati	**Evet**	14	(32,56)	19	(30,16)	0,793
	Hayır	29	(67,44)	44	(69,84)	
Sigara	**Bilinmiyor**	9	(20,93)	9	(14,29)	0,287
	Kullanıyor	20	(46,51)	24	(38,10)	
	Kullanmıyor	14	(32,56)	30	(47,62)	

Ki-Kare Testi, Mann Whitney U Testi (ort. ±s.s./Medyan (IQR))

Remisyon sağlanan ve sağlanamayan hastalar karşılaştırıldığında, iki grup arasında yaş, cinsiyet, tedavi süresi, guatr evrelemesi, fT_4, fT_3, TRAb, anti-TPO, anti-TG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Remisyon sağlanan hasta grubunda hasta yaşının sağlanamayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir (remisyon sağlanan ve sağlanamayan grupta sırasıyla 48,56±8,42 ve 35,67±8,08; $p<0.05$). Remisyonu predikte etmede %79,07 duyarlılık, %69,84 özgüllük, %64,15 PPD ve %83,02 NPD ile 40 yaş anlamlı kesim noktası olarak belirlenmiştir. 40 yaşın üzerindekilerde remisyon şansının daha yüksek olduğu belirlendi.

Tablo 4.3 : Yaş değerinin remisyon ilişkisi açısından analizi

	Area	Std. Error	p	95% CI Lower Bound	95% CI Upper Bound	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Yaş (yıl)	0,865	0,034	<0,001	0,798	0,933	≥40	(79,07)	(69,84)	(64,15)	(83,02)



Şekil 4.2 : Yaş ile remisyon ilişkisi ROC analizi

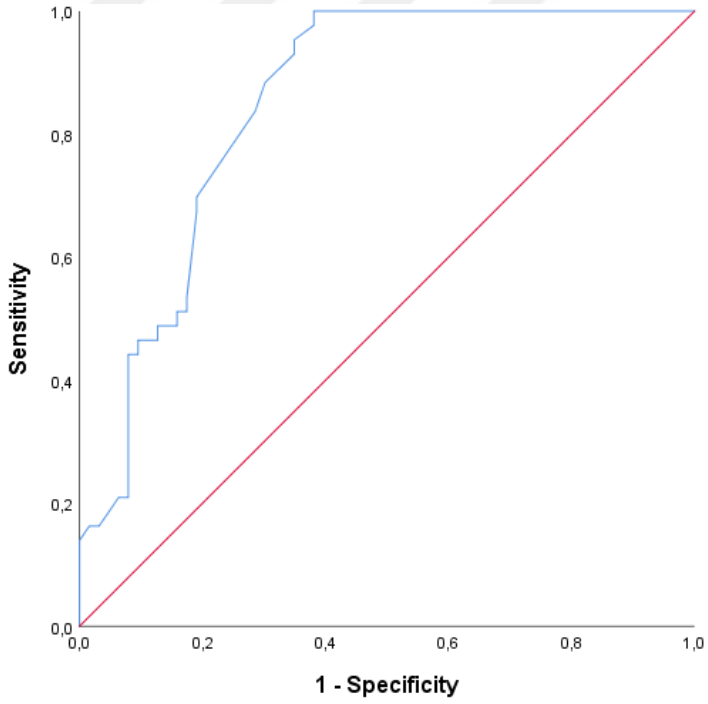
Her iki grup cinsiyet açısından karşılaştırıldığında remisyon grubunda erkek cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlenmiştir (remisyon grubunda erkek ve kadın sırasıyla 34/43(%79,07) ve 9/43 (%20,93); p<0.05). Tüm hastalar içinde de erkek cinsiyette remisyon sağlanma oranının kadınlara göre anlamlı daha yüksek olduğu gözlenmiştir (kadın ve erkek hasta sırasıyla 9/52 (%17.31) ve 34/54 ((%79.07); p<0.05) Remisyon olan grupta tedavi süresinin istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür (20,91±3,89 ay ve 23,11±4,55 ay; p<0.05). Remisyon olan grupta PAHO guatr evrelendirmesine göre evre 1 hasta oranı (39/43; %90,70), remisyon olmayan gruba göre (28/63; %44,44) anlamlı daha yüksek saptanmıştır (p<0.05). Remisyon olan grubun fT_4, fT_3, TRAb, anti-TPO ve anti-TG ölçüm düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olarak belirlenmiştir (p<0,05).

TRAb düzeyinin remisyon sağlanan grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (5,8±2,89 vs. 20,04±16,12; p<0.05). TRAb düzeyinin remisyonu predikte edebileceği kesim noktası 12,25 IU/L'nin altı olarak belirlenmiştir (duyarlılık %100, özgüllük %61,90, PPD %64,18 ve NPD %100).

Tablo 4.4 : TRAb değerinin remisyon ilişkisi açısından analizi

	Area	**Std. Error**	**P**	**95% CI Lower Bound**	**95% CI Upper Bound**	**Cut-off**	**Sensitivite**	**Spesifite**	**PPD**	**NPD**
TRAb (IU/L)	0,849	0,037	**<0,001**	0,777	0,921	<12,25	100,00%	61,90%	64,18%	100,00%

ROC Analizi



Şekil 4. 1 : TRAb değeri ile remisyon ilişkisi ROC analizi

Tablo 4.5 : Remisyon üzerine değişkenlerin etkisi

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Yaş(yıl)	0,395	0,180	**0,028**	1,484	1,043	2,112
Cinsiyet (erkek)	-3,307	1,895	0,081	0,037	0,001	1,501
Tedavi süresi (ay)	-0,528	0,241	**0,029**	0,590	0,367	0,946
fT_4 (pmol/L)	-0,094	0,047	**0,047**	0,910	0,830	0,999
fT_3 (pg/mL)	-0,344	0,151	**0,023**	0,709	0,527	0,954
TRAb (IU/L)	-0,336	0,156	**0,032**	0,715	0,526	0,971

Lojistik Regresyon Analizi

İki grup arasında anlamlı farklılık gösteren parametrelerin (yaş, cinsiyet, tedavi süresi, fT_4, fT_3 ve TRAb değişkenleri) remisyon üzerine etkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiş ve cinsiyet dışındaki parametrelerin remisyonu öngörmede anlamlı etki sağladığı gösterilmiştir ($p<0,05$). Buna göre, hastanın yaşının 1 birim artışı remisyon ihtimalini 1,484 kat artırmaktadır (OR=1,484). fT_4, fT_3 ve TRAb düzeyleri birer birim arttığında ise hastanın remisyon ihtimali sırasıyla 0,910 kat, 0,709 kat ve 0,715 kat azalmaktadır (OR=0,910/0,709/0,715). Tedavi süresinde ise 1 birim artış ile remisyon ihtimalinin 0,590 kat azaldığı görülmüştür (OR=0,590).

Tablo 4.6 Remisyon ve relaps gruplarının karşılaştırılması

		Remisyon (n=43)		Relaps (n=34)		*P*
		n/ort±s.s	medyan/%	n/ort±s.s	medyan/%	
Yaş (yıl)		48,56±8,42	49 (42-53)	34,88±8,05	35,5 (30-39)	**<0,001**
Cinsiyet	**Kadın**	9	(20,93)	23	(67,65)	**<0,001**
	Erkek	34	(79,07)	11	(32,35)	
İlaç	**Metimazol**	33	(76,74)	25	(73,53)	0,745
	Propiltiourasil	10	(23,26)	9	(26,47)	
Tedavi süresi (ay)		20,91±3,89	19 (18-23)	22,12±4,84	21 (18-24)	0,194
Takip süresi (ay)		38,93±11,71	36 (32-46)	40,26±9,76	38,5 (35-48)	0,447
Guatr Grade	**1**	39	(90,70)	16	(47,06)	**<0,001**
	2	4	(9,30)	17	(50,00)	
	3	0	(,00)	1	(2,94)	
TSH (mU/L)		0,05±,01	0,05 (0,05-0,05)	0,04±,02	0,05 (0,01-0,05)	0,065
FT_4 (pmol/L)		10,31±11,39	5 (3,9-12)	27,58±26,35	16,04 (8-42)	**<0,001**
FT_3 (pg/mL)		8,4±4,02	7,21 (6-10)	21,78±10,44	21 (14-27)	**<0,001**
TRAb (IU/L)		5,8±2,89	6,3 (3,93-8)	15,95±11,51	14 (8-19,8)	**<0,001**
Anti-TPO (IU/mL)		85,53±186,74	16 (10-50)	573,56±507,97	423,5 (202-1000)	**<0,001**
Anti-TG (IU/mL)		72,03±177,40	12 (8-30)	251,82±341,35	98 (30-236)	**<0,001**
Orbitopati	**Evet**	14	(32,56)	11	(32,35)	0,985
	Hayır	29	(67,44)	23	(67,65)	
Sigara	**Bilinmiyor**	9	(20,93)	4	(11,76)	0,351
	Kullanıyor	20	(46,51)	14	(41,18)	
	Kullanmıyor	14	(32,56)	16	(47,06)	

Ki-Kare Testi, Mann Whitney U Testi (ort. ±s.s./Medyan(IQR))

Remisyon sağlanan ve relaps gözlenen grup arasında yapılan karşılaştırmada relaps gözlenen grupta hasta yaşının anlamlı daha düşük olduğu (remisyon ve relaps grubunda sırasıyla 48,56±8,42 yıl ve 34,88±8,05 yıl; $p<0.05$), kadın cinsiyetin daha fazla olduğu (remisyon ve relaps grubunda sırasıyla 9/43 (%20,93) ve 23/34 (%67,65); $p<0,05$) saptanmıştır. Relaps saptanan grupta guatr evre 2 hasta oranının remisyon grubuna göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (remisyon ve relaps grubunda evre 2 guatr sırasıyla 4/43 (%9.30) ve 17/34 (%50); $p<0.05$). Relaps olanlarda TSH, fT_4 (pmol/L), fT_3 (pg/mL), TRAb (IU/L), Anti-TPO, Anti-TG değerleri remisyon olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4.7 : Relaps üzerine değişkenlerin etkisi

	B	S.E.	p	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Yaş (yıl)	-0,386	0,138	**0,005**	0,680	0,519	0,890
TRAb (IU/L)	0,400	0,172	**0,020**	1,492	1,064	2,092
ANTİ-TPO	0,006	0,002	**0,005**	1,006	1,002	1,011

Lojistik Regresyon Analizi

Relapsı etkileyen faktörler incelenmiştir. Buna göre yaştaki bir birimlik artış relapsı 0,680 kat azaltmaktadır. TRAb (IU/L) değerindeki bir birimlik artış relapsı 1,492 kat (OR=1,492) , Anti-TPO değerindeki bir birimlik artış ise 1,006 kat artırmaktadır (OR=1,006) .

Tablo 4.8 :İlaç kesilmesi sonrası relaps gelişme zamanı ile değişkenler arasındaki ilişkiler

		Yaş (yıl)	Tedavi Süresi(ay)	TSH (mU/L)	fT_4 (pmol/L)	fT_3 (pg/mL)	TRAb (IU/L)	Anti-TPO (IU/mL)	Anti-TG (IU/mL)
İlaç kesilmesi sonrası relaps gelişme zamanı (ay)	r	-0,214	-0,125	-0,232	0,036	-0,057	-0,155	-0,102	0,194
	p	0,225	0,481	0,188	0,838	0,749	0,382	0,566	0,271
Yaş (yıl)	r		-0,093	0,147	-0,276	-0,427	-0,281	-0,372	-0,404
	p		0,341	0,133	**0,004**	**<0,001**	**0,004**	**<0,001**	**<0,001**
Tedavi süresi (ay)	r			0,005	0,052	0,089	0,184	0,001	0,030
	p			0,961	0,595	0,365	0,059	0,993	0,760

Spearman Korelasyon Analizi

İlaç kesilmesi sonrası relaps gelişme zamanı ile yaş, tedavi süresi, TSH, fT_4, fT_3, TRAb, anti-TPO ve anti-TG değişkenleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Yaş ile fT_4, fT_3, TRAb, anti-TPO ve anti-TG değişkenleri arasında negatif yönlü anlamlı ilişki gözlenmiştir ($p<0,05$).

Tablo 4.9 : Yanıtsız ve Relaps olma durumuna göre değişken düzeylerinin karşılaştırılması

		Yanıtsız (n=29)		Relaps (n=34)		P
		n/ort±ss	%/medyan (min-mak)	n/ort±ss	%/medyan (min-mak)	
Yaş (yıl)		36,59±8,17	38 (32-42)	34,88±8,05	35,5 (30-39)	0,310
Cinsiyet	**Kadın**	20	(68,97)	23	(67,65)	0,911
	Erkek	9	(31,03)	11	(32,35)	
İlaç	**Metimazol**	25	(86,21)	25	(73,53)	0,215
	Propiltiourasil	4	(13,79)	9	(26,47)	
Tedavi süresi (ay)		24,28±3,95	25 (21-27)	22,12±4,84	21 (18-24)	**0,012**
Takip süresi (ay)		35,76±14,31	32 (25-44)	40,26±9,76	38,5 (35-48)	**0,031**
Guatr Grade	**1**	12	(41,38)	16	(47,06)	0,155
	2	12	(41,38)	17	(50,00)	
	3	5	(17,24)	1	(2,94)	
TSH (mU/L)		0,04±,02	0,05 (0,05-0,05)	0,04±,02	0,05 (0,01-0,05)	0,365
FT4 (pmol/L)		23,44±17,61	18,9 (11-32)	27,58±26,35	16,04 (8-42)	0,940
FT3 (pg/mL)		23,74±10,61	24 (15-30)	21,78±10,44	21 (14-27)	0,341
TRAb (IU/L)		24,84±19,37	19 (10-40)	15,95±11,51	14 (8-19,8)	**0,044**
ANTİ-TPO (IU/mL)		257,29±292,15	169 (40-345)	573,56±507,97	423,5 (202-1000)	**0,002**
ANTİ-TG (IU/mL)		97,07±153,66	21 (20-88)	251,82±341,35	98 (30-236)	**0,008**
Oftalmopati	**Evet**	8	(27,59)	11	(32,35)	0,681
	Hayır	21	(72,41)	23	(67,65)	
Sigara	**Bilinmiyor**	5	(17,24)	4	(11,76)	0,772
	Kullanıyor	10	(34,48)	14	(41,18)	
	Kullanmıyor	14	(48,28)	16	(47,06)	
Devam Tedavi	**RAI**	11	(39,29)	16	(51,61)	0,176
	Cerrahi	14	(50,00)	11	(35,48)	
	Tekrar İlaç	1	(3,57)	4	(12,90)	
	Remisyon	0	(,00)	0	(,00)	
	Ulaşılamadı	2	(7,14)	0	(,00)	

Ki-Kare Testi, Mann Whitney U Testi (ort. ±s.s./Medyan(IQR))

Remisyon sağlanamayan yanıtsız ve relaps hastaları da kendi aralarında incelenmiştir. Relaps açısından değişken düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, tedavi süresi, takip süresi, TRAb, anti-TPO ve anti-TG düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Relaps olan grupta tedavi süresi anlamlı olarak daha düşük iken (yanıtsız-relaps: 24,28±3,95 ay-22,12±4,84 ay; $p<0.05$), takip süresi anlamlı olarak daha yüksek (yanıtsız-relaps: 35,76±14,31 ay-40,26±9,76 ay; $p<0.05$) bulunmuştur. TRAb ölçümü relaps olan grupta anlamlı olarak daha düşük (yanıtsız-relaps: 24,84±19,37 IU/L-15,95±11,51 IU/L ;$p<0.05$) bulunmuştur. Ayrıca, relaps olanların anti-TPO (yanıtsız-relaps: 257,29±292,15 IU/mL - 573,56±507,97 IU/mL; $p<0.05$) ve anti-TG (yanıtsız-relaps:97,07±153,66 IU/mL - 251,82±341,35 IU/mL; $p<0.05$) ölçümleri anlamlı olarak daha yüksek gözlemlenmiştir.

5.TARTIŞMA

Basedow Graves hastalığı tanısı konarak antitiroid tedavi ile takibe alınan hastalarda remisyon ve relaps sıklığının ve bu durumları öngören faktörlerin incelendiği çalışmamızda, remisyon oranı %40, relaps oranı ise %32,075 olarak saptanmıştır. İlaç kesilmesinden sonra ortalama relaps zamanı 8,88±3,74 ay olarak belirlenmiştir. Remisyonu öngörmede yaş, erkek cinsiyet, tedavi süresi, tanı sırasındaki fT_4, fT_3 ve TRAb düzeylerinin etkin parametreler olduğu gösterilmiştir. Remisyon sağlanan grupta yaşın daha büyük olduğu, tedavi süresinin daha kısa olduğu, fT_4 ve fT_3 düzeylerinin ve TRAb düzeyinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Remisyonu öngörmede TRAb düzeyi için kesim noktası %100 duyarlılık ve %61,90 özgüllük ile 12,25 IU/L'in altı, yaş için kesim noktası ise %79,07 duyarlılık, %69,84 özgüllük ile 40 yılın üzeri olarak tespit edilmiştir. Literatürde Basedow Graves hastalığında remisyon ve relaps oranlarını ve prediktif faktörleri değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda remisyon ve relaps oranlarının literatürde bildirilen oranlardan daha düşük olduğu, prediktif faktörler açısından ise cinsiyet dışındaki verilerin diğer çalışmalar ile benzer olduğu görülmüştür. Remisyonu öngörmede TRAb ve yaş için belirlenen kesim noktaları da literatür verileri ile benzer saptanmıştır.

Graves hastalığının kardiyovasküler sistem, iskelet sistemi ve kişinin psikolojik olarak etkilenebileceği birçok klinik bulgu ve belirtileri nedeniyle uygun şekilde tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Antitiroid ilaçlar yaklaşık 75 yıldır kullanılmaktadır ancak Graves hastalığı yönetiminde ATİ uygulamalarının optimizasyonu, klinik araştırmaların önemli bir konusu olmaya devam etmektedir. Hastaların çoğunda antitiroid tedavi ilk basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Ancak, bu tedavi seçeneğinde sık karşımıza çıkan sorun ilaç kesilmesi sonrası relaps gelişebilme ihtimalidir. Bu nedenle hangi hastaların antitiroid tedaviden fayda görebileceğini öngörmek ve relaps riski yüksek hastaları daha erken dönemde RAI ya da cerrahi gibi kalıcı tedavilere yönlendirmek hastanın uzun dönemde hayat kalitesini iyileştirmek için önem arz edebilir.

Antitiroid ilaç tedavisi ile remisyon sağlanma oranları açısından literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Tek bir ATİ kürünün vakaların yaklaşık %50' sinde Graves hipertiroidizminin remisyonunu indükleyebildiği ancak klinik ve coğrafi değişkenlikler nedenli bu oranın en düşük % 30'larda ya da en yüksek % 60-70 oranında olabileceği bildirilmiştir [59]. Solomon BL ve ark.'nın yaptığı 69 kişilik çalışmada antitiroid ilaç tedavisi sonrası 35 (%50,7) hastada remisyon geliştiği, 6 (%8,7) hastada ise relaps gözlendiği belirtilmiştir. Hastalarda günlük iyot alımının bu oranları etkileyebileceği yönünde görüş bildirilmiştir [60] . Fereidoun Azizi ve ark.'nın yaptığı Graves hipertiroidizminin 2 yıl ve üzerinde ATİ ile tedavi edildiği altı çalışmanın metaanalizinde %57'lik bir remisyon oranı bulunmuştur. [61] Burch ve Cooper'ın hazırladığı bir derlemede 13 randomize klinik çalışma, 5 sistematik derleme ve metaanaliz ve 52 gözlemsel çalışma incelenmiş; ortalama 12-18 aylık ATİ tedavisinin hastaların yaklaşık %50 kadarında remisyon sağlayabildiği görülmüştür [62]. He Shi ve ark'nın 2020 yılında yayınlanan 20 çalışmanın dahil edildiği 3242 hastanın değerlendirildiği metaanalizinde, ATİ kesilmesi sonrası en az 12 aylık takip süresinde 1681 (%51,9) hastada relaps geliştiği saptanmıştır. [63]Çalışmamızda remisyon ve relaps oranlarının diğer çalışmalara nispeten daha düşük olduğu görülmüştür. Çoğu relapsın ATİ kesilmesi sonrası 4 yıl içinde ortaya çıktığına yönelik çalışmalar mevcuttur[64] . Hastalarda relaps olmaksızın 4 yıl sonra prognoz mükemmel olsa da [65] geç relapsların meydana geldiği ve üç hastadan sadece birinin kalıcı remisyon yaşadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada 10 yıl sonra remisyon oranı % 30-40 arasında olup, ATİ' den 15 yıl sonra %10-15 arasında hipotiroidi gelişmiştir. Çalışmamızda ATİ kesilmesini takiben relaps gelişme süresi ise ortalama 8,8 ay olarak bulunmuştur. Ancak, çalışmamızın kesitsel olarak dizaynı nedeniyle uzun dönemde gelişebilecek relaps açısından değerlendirme yapılamamıştır. Çalışmamızda remisyon ve relaps oranları diğer çalışmalara göre düşük bulunmuştur bu durumun takip süremizin diğer çalışmalara göre daha kısa olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Remisyon için hastalarımızdaki düşük oran hastaların iyota maruziyeti veya sigara kullanımlarıyla ilgili olabilir. Çalışmamızda iyot maruziyeti ve sigara kullanımı ile ilgili yeterli veri sağlanamadığı için bu durumların remisyon ilişkisini belirleyemedik. Bu konuda uzun dönem takip içeren, kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Tedavi süresinin remisyon ihtimali üzerine etkilerinin değerlendirildiği farklı çalışmalar mevcuttur. Retrospektif çalışmalar, daha uzun süre uygulanan antitiroid ilaçların remisyon şansını artırdığını ileri sürmektedir. Tamay ve ark.'nın çalışmasında 6, 12, 18, 24 ay tiyonamid verilen hastalarda sırasıyla 13 hastanın dokuzunda, 9 hastanın beşinde, 12 hastanın üçünde ve 11 hastanın ikisinde relaps meydana geldiği gözlenmiştir[66] . Aynı çalışmada hastalar 2 yıldan uzun süre ATİ aldıklarında, sadece 1 yıl boyunca ilaç tedavisi alan hastalara kıyasla remisyon oranının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Allannic ve ark.'ı uzun (18 ay) ve kısa (6 ay) süreli antitiroid tedavi alan hastaları prospektif olarak incelemiştir. Uzun süreli tedavi alanların %61,8'i tedavinin kesilmesinden 2 yıl sonra hala remisyondayken, kısa süreli tedavi alanların ise %41,7'sinin tedavi kesilmesinden 2 yıl sonra remisyonda olduğu saptanmış[67]. Bu tür bulgular, tedavi süresinin remisyon oranı üzerinde doğrudan faydalı bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Aynı çalışmada 6 aylık bir tedaviden sonra daha önce relaps gelişmiş olan 15 hastanın 7' sinde uzun süreli tedavi ile remisyon sağlanmıştır. Tedavi süresinin uzaması ile sağlanan bu iyileşmenin, karbimazolün immünosupresif etkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak literatürde tedavi süresini arttırmanın remisyon üzerine olumlu etkisi olmadığına dair randomize prospektif çalışmalar da mevcuttur. R V Garcia ve ark.'nın çalışmasında 52 Graves hastası randomize olarak iki terapötik gruba ayrılarak Grup I'de (n = 28) ve Grup II'de (n = 24) sırasıyla 12 ve 24 ay boyunca karbimazol ile tedavi edilmiştir. Kısa dönem sonunda 13 (%46.4) grup 1 hastada ve 13 (%54.1) grup 2 hastada relaps meydana gelmiş (p=0.36). Uzun dönem sonunda 24 (%85,7) Grup I ve 20 (%83,3) Grup II hastada relaps meydana gelmiş (p=0,78). 5 yıllık izlem süresinde remisyonda kalan ve relaps yaşayan hastalar arasında guatr boyutu, oftalmopati sıklığı, TSH ve TRAb düzeyleri açısından fark gözlenmemiş. Bu çalışma ile Graves hipertiroidizminin tedavisi için on iki aydan uzun antitiroid ilaç kürleri için herhangi bir rasyonel temel bulunamamıştır[68] . Maugendre ve ark.'nın 18 ay (n=62) ve 42 ay (n=72) karbimazol tedavi alan hastaların tedavi kesilmesinden 2 yıl sonra elde edilen relaps oranlarını belirlemeyi amaçladıkları çalışmada, tedavinin kesilmesinden iki yıl sonra relaps oranı, 18 ay tedavi gören hastalarda 42 ay tedavi edilen hastalardan önemli ölçüde farklı olmadığı görülmüştür (%36' ya karşı %29). [69] Prakash ve ark.'nın yayınladığı tedavi süresinin relaps oranları üzerine etkilerini inceledikleri dört randomize klinik

çalışmada titrasyon rejimi ile verilen 12 aylık tedavinin 6 aylık tedaviye üstün olduğu ancak tedaviyi 18 ayın ötesine uzatmanın belirgin bir ek faydası saptanmamıştır.[70] Bu çalışma ile ATİ tedavi süresinin remisyon ihtimali ile yalnızca zayıf bir şekilde ilişkili olduğu saptanmış; 12 ila 18 ay optimal süre olarak belirtilmiştir. ATİ alırken remisyondan sorumlu mekanizmalar kesin değildir, ilaçların olası doğrudan immünolojik etkilerine ek olarak, perklorat veya tiroid cerrahisi sonrasında ötiroidizm elde edilmesi gibi antitiroid ilaçsız sağlanan remisyonlar göz önünde bulundurulduğunda TRAb seviyelerindeki azalmaların yararlı immün etkilere sahip oldukları düşünülmektedir. Çalışmamızda remisyon gelişen gruba ortalama 20,91±3,89 ay tedavi verilmiş iken remisyon olmayan grupta ise hastalar ortalama 23,11±4,55 ay ATİ ile tedavi edilmiştir. Remisyon grubunda tedavi süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır. Bu durumun remisyon gelişen hastalarda otoimmünitenin daha erken iyileşmeye başlaması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Antitiroid ilaç olarak hastalara metimazol (MMI) veya propiltiourasil (PTU) başlanabilmektedir. MMI ve PTU uzun süredir Graves hastalığının neden olduğu hipertiroidizmi tedavi etmek için kullanılmasına rağmen, ilaç seçimi veya uygun başlangıç dozları hakkında hala net bir sonuç yoktur[71]. Nakamura ve ark.'nın 240 Graves hastası içeren çalışmasında başlangıç fT_4>7 ng/dl olan 64 hasta şiddetli hipertiroidi olarak kabul edilmiş. Bu grupta tedavinin 8 ve12.haftalarında bakılan fT_4 değerlerine göre 30 mg/gün MMI'nın 300 mg/gün PTU'ya kıyasla daha efektif bir şekilde normalizasyon sağladığı görülmüş.[72] Bu çalışma ile metimazolün daha iyi bir etkinliğe sahip olduğu ve ötiroid durumu propiltiourasilden daha hızlı sağladığı gösterilmiş. Chih-Tsueng He ve ark.'nın yeni tanı almış Graves hipertiroidizmi olan 30 hasta ile yaptıkları çalışmada ise her biri 12 hafta boyunca günde tek doz 15 mg MMI veya 150 mg PTU alan hastalar rastgele iki gruba ayrılmış. MMI ile tedavi edilen gruptaki serum TT_3, TT_4 ve fT_4 seviyeleri, 4 hafta sonra ve çalışmanın sonuna kadar PTU ile tedavi edilen grubunkinden önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Ayrıca, MMI'nın 8 hafta sonra ve çalışma sonunda serum TRAb düzeylerini düşürmede PTU'dan daha üstün etkiye sahip olduğu görülmüştür. Graves hipertiroidizminin 12 haftalık tedavisi sırasında, ötiroidizmin indüksiyonunda günde tek doz 15 mg MMI, tek doz 150 mg PTU'dan çok daha etkili olduğu saptanmış. Bu çalışmada kullanılan dozlarda, Graves hipertiroidizminin tedavisi için günde bir kez antitiroid ilaç rejimi

düşünüldüğünde, MMI PTU'ya tercih edilebilmesi sonucuna varılmış. [73] Metimazol uzun etki süresi, günde tek doz kullanım kolaylığı, daha hızlı etki göstermesi ve daha düşük yan etki profili ile antitiroid tedavide primer ilaç olarak kullanılmaktadır. Propiltiourasil ise metimazolün ciddi teratojenik etkisi nedenli gebeliğin ilk trimesterinde, metimazole karşı advers reaksiyon gelişenlerde ya da periferde T_4'ün T_3'e dönüşümünü engellediği için tiroid krizinde ilk ilaç olarak tercih edilmektedir. ATA 2016, ETA 2018 ve TEMD kılavuzları antitiroid ilaç tedavisinde ilk tercih olarak metimazolü önermektedir. Çalışmamızda hastalarımızın %78,3'ü MMZ, % 21,7'si ise PTU kullanmakta idi. Hastaların çoğunda avantajları nedeniyle ilk tercih antitiroid ilaç olarak metimazol tercih edilmiştir.

ATİ ile tedavi edilen Graves hastalarında ilaç kesilmesini takiben relaps riskini öngörebilme, predikte edebilecek faktörleri belirleyebilme üzerine dünya genelinde çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların bir önemli amacı da hastalığın tekrar edebilme ihtimali yüksek olan kişilerin en başta alternatif yöntemlere yönlendirilebilmesinin sağlanmasıdır. Hollanda'da yapılmış bir çalışmada ATİ ile tedavi yanıtını tahmin etmek amacıyla 'Graves Recurrent Events After Therapy (GREAT)' adlı skorlama yayınlanmıştır. Yaş, guatr boyutu, fT_4 düzeyi ve tirotropin bağlayıcı inhibitör immunoglobulin (TBII) gibi dört değişken ile üç kategoride sınıflandırılan 6 puanlık bir skorlama sistemidir. Her kategori ATİ başlandıktan sonra Graves hastalığının daha yüksek tekrarlama riski ile ilişkilidir. Struja T ve ark.'nın yaptığı %79,9'unun kadın, ortalama hasta yaşının 49 olduğu 741 kişilik, çok merkezli-retrospektif bir çalışma GREAT skorunu doğrulamayı ve Graves hastalığı olan geniş bir hasta grubunda ATİ tedavisinin sonucunu tahmin etmeyi amaçlamaktadır.[74] GREAT skoru; yaş (<40 veya ≥40 yaş: sırasıyla 1 veya 0 puan), guatr (görünür değil, az görünür veya açıkça görülebilir: 0 veya 2 puan), fT_4 (<3.1 veya ≥3,1 ng/dl: 0 veya 1 puan) ve TBII (<6; 6–19,9; >19,9 U/L: 0, 1 veya 2 puan) ile hesaplanmıştır. Toplam puana göre hastalar I (0–1 puan), II (2-3 puan) ve III (4-6 puan) olarak üç gruba ayrılmışlardır. Bahsedilen çalışma ile Graves hastalığı olan 741 hastanın 371'i (%50.1) ATİ'lerini durdurduktan sonra relaps yaşamış. Her hasta için GREAT skoru hesaplandığında, sınıf I hastalar için %33.8 ve Sınıf II ve III hastalar için sırasıyla %59.4 ve %73.6'lık bir relaps oranı bulunmuş. Böylece daha yüksek GREAT puanı, ATİ'leri durdurduktan sonra daha yüksek bir relaps riskini öngörmüştür.[74]

Remisyonu predikte edebilecek faktörler arasında guatr boyutu, TRAb, fT_4 ve fT_3 düzeylerinin incelendiği çalışmalar literatürde öne çıkmaktadır. He Shi ve ark.'nın yayınladıkları metaanalize toplam 20 çalışma ve 3242 hasta dahil edilmiş ve takip süresi boyunca 1681 hastada (%51,9) relaps gelişmiştir. Risk faktörlerinin analizi, daha genç yaş (ağırlıklı ham ortalama fark [RMD], -3.51; %95 GA, -5.74 ila -1.29), daha büyük tiroid hacmi (RMD, 4.38; %95 GA, 1.68 ila 7.08), daha büyük guatr boyutu (%1,94 risk; %95 GA, 0,43 ila 3,46), daha yüksek serbest triiyodotironin seviyesi (RMD, 5,09; %95 GA, 4,42 ila 5,77) ve daha yüksek serbest tiroksin seviyesinin (RMD, 4,21; %95 GA, 0,54 ila 7,89)) hastalığın daha yüksek relaps oranı ile ilişkili olduğu bulunmuş[75] . Blok ve replasman ATİ rejimi ile (ötiroidizmi sürdürmek için levotiroksin takviyeli sabit bir yüksek doz ATİ) (risk oranı, 0,64; %95 GA, 0,52 ila 0,78) titrasyon rejiminden (tek başına kullanılan bir ATİ ve tiroid fonksiyon testlerine göre ayarlanmış doz) daha düşük relaps oranı bulunmuş. Bizim çalışmamızda hastaların tamamına titrasyon modeliyle ATİ verilmiş olup blok ve replasman modeli uygulanmamıştır.

Çalışmalarda hastaların demografik özelliklerinin remisyonu öngörebileceğini destekleyen bulgular gözlenmiştir. Bu çalışmalar içinde cinsiyet ile ilgili olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir. Diker-Cohen ve ark.'nın 64'ü erkek, 171'i ise kadın olan 235 kişilik retrospektif çalışmasında erkeklerde kadın hastalara göre remisyon oranının daha yüksek, relaps oranının ise benzer olduğu saptanmış.[76] Panagiotis Anagnostis ve ark.'nın yaptığı 211 hasta içeren retrospektif çalışmasında ise kadın cinsiyetin uzun dönem remisyon ihtimalini arttırdığı saptanmıştır.[77,78] Suzuki N ve ark.'nın yaptığı ATİ ile tedavi edilen 2191 hasta içeren kohort çalışmada 1391 (%63,5) hastada remisyon gözlenmiş. Remisyon grubundakilerin 1187'si (%85) ise kadın hasta olduğu saptanmış. Hipertiroidi şiddeti erkeklerde 20'li ve 30'lu yaşlarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, her iki cinsiyette de ilerleyen yaşla birlikte düştüğü görülmüş. Kadınların remisyona girme olasılığı erkeklere göre daha yüksek ve daha genç hastalarda relapsın cinsiyetle ilişkili olmamasına rağmen daha yüksek ihtimalli olduğu saptanmış. Alahabadia ve ark.'nın 536 Graves hastasında yaptıkları çalışmada tanı esnasında erkeklerde daha şiddetli biyokimyasal hipertiroidi olduğu görülmüş. ATİ küründen sonra erkeklerde kadınlardan daha düşük remisyon oranı belirlenmiş [%19.6'ya karşı %40; olasılık oranı, 0.37; %95 güven aralığı (CI), 0.17-0.79; $P < 0.01$].

Benzer şekilde, 40 yaşından küçük hastalarda yaşlı hastalardan daha düşük remisyon oranı bulunmuş (%32.6'ya karşı %47.8; olasılık oranı, 0.53; %95 GA, 0.32-0.87; P = 0.01). Erkeklerin ve genç hastaların tıbbi tedaviye yanıt vermeme olasılığı daha yüksek olduğundan bu çalışma ile bu grup hastalara tanı anında definitif tedavi önerilmiş. [79] Panagiotis Anagnostis ve ark.'nın yaptığı çalışmada kadın cinsiyet, sigara içmeme, orbitopati olmaması, ATİ'lerin kesilmesi sırasında, sonunda ve 3 ay sonra daha yüksek TSH seviyeleri ve tedaviden 6 ay sonra daha düşük fT_4 ve fT_3 seviyeleri daha uzun remisyon süresi ile ilişkilendirilmiş [80]. Daha yaşlı hastalarda remisyon ihtimalinin daha fazla, genç hastalarda ise relaps ihtimalinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda remisyon üzerine yaş için kesim noktası %79,07 duyarlılık, %69,84 özgüllük ile 40 yılın üzeri olarak tespit edilmiştir. Tanı anında bakılan fT_3, fT_4 düzeylerinin remisyon sağlanan grupta daha düşük olduğu bulunmuştur. Yaş ve tanı esnasında bakılan tiroid fonksiyon testlerinin remisyonu predikte edebilmesinin incelendiği çalışmamızda bu faktörler açısından literatürle uyumlu sonuçlar bulunmuştur. Ancak cinsiyet açısından değerlendirildiğinde literatürdeki çoğu çalışmada kadın hastalarda remisyon ihtimalinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu durum Suzuki N ve ark.'nın yaptığı kohort değerlendirmesinde erkeklerde tanı esnasında daha şiddetli hipertiroidi olmasıyla ilişkilendirilmiş. Zuhur ve ark.'nın 514 kadın, 203 erkek toplam 717 Graves hastanın retrospektif incelendiği çok merkezli çalışmasında hastalarda relaps (%37,5), remisyon (%37,9) ve kötü kontrollü hastalık (%24,5) olarak 3 gruba ayrılarak ortalama 26,75 ± 21,25 ay takip edilmiş. Kadın hastaların 223'ü (%43,4), erkek hastaların 49'u (%24) remisyonda kalmış. Relaps ve kötü kontrollü (ATİ'lerin titrasyonundan sonra ortaya çıkan, ötiroidizm ve nadiren hipotiroidizm tarafından takip edilen birkaç hipertiroidizm epizodu) hastalığın kadın hastalara oranla erkek hastalarda daha yaygın olduğu görülmüş.[81] Daha büyük guatr boyutları ve daha yüksek sigara içme sıklığı, erkek hastalarda daha yüksek relaps ve kötü kontrollü hastalık sıklığına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak erkek cinsiyette remisyon ihtimali anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun prediktif faktörlerin değerlendirilmesinde cinsiyete göre analiz yapılmamış olması, hasta takip sürelerinin kısa olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde tanı esnasında ölçülen serum TRAb düzeyi ve tiroid fonksiyon testlerinin remisyon ihtimali üzerine etkilerine dair veriler mevcuttur. Karmisholt ve ark.'nın yaptıkları çalışmada medyan (IQR) gözlem süresi 22 (12-24) ay olarak belirlenmiş ve 92 hasta (%53.2) medyan (IQR) 13 (10-17.75) aylık bir süreden sonra remisyona geliştiği saptanmış[82]. Remisyona giren hastaların, başlangıçta daha düşük TRAb konsantrasyonlarına ve daha düşük T_4 seviyelerine sahip olmaları, daha genç olmaları ve daha yüksek BMI'ye sahip oldukları görülmüş. Anlamlı parametreler, bağımlı değişken olarak remisyon ile çok değişkenli bir lojistik regresyon modelinde bağımsız değişkenler olarak değerlendirilmiş. Bu modelde, yalnızca düşük TRAb (p= 0.005) ve daha genç yaş (p=0.013) sonuç olarak remisyonla ilişkilendirilmiş ve olasılık oranları sırasıyla 1.047 (%95 GA: 1.014–1.081) ve 1.033 (%95 GA: 1.007– 1.060) olarak görülmüş. Bu çalışmada başlangıç TRAb değeri 5 IU/L olan 35 yaşındaki bir hasta, başlangıç TRAb değeri 10 IU/L olan 55 yaşındaki bir hastaya göre remisyona girme olasılık oranı 1,6 kat daha yüksek saptanmış (OR=1,6). Capelli C ve ark.'nın 216 kişilik hasta grubuyla yaptıkları çalışmada tedaviye başlangıç aşamasındaki yüksek TRAb düzeylerinin remisyon ihtimalini azalttığı gözlemlenmiştir. Tedavi öncesi bakılan TRAb düzeyi 46,5 IU/L ve üzerinde olan hastalarda uzun dönemde remisyon gerçekleşmediği %52 sensitivite ve %78 spesifite ile saptanmıştır. Aynı çalışmada 6 ay sonrasında bakılan TRAb düzeylerinde belirgin düşme görülmesi remisyon olasılığı ile ilişkili bulunmuştur.[83] Mareile Stöhr ve ark.'nın yaptığı çalışmada belirli aralıklarla bakılan TRAb ölçümlerinde remisyon grubunda değerin belirgin düşük olduğu saptanmış. Otomatik immünolojik testler ve hücre bazlı biyoassay yöntemlerle bakılan seri TRAb ölçümleri ile relapsın öngörülebileceği değerlendirilmiştir[84]. 2019 yılında yayınlanan J.Karmisholt ve ark.'nın yaptığı 173 hastanın dahil edildiği çalışmada ise başlangıç TRAb değerleri 10 IU/L altında ve 10 IU/L üzerinde olan hastalar kıyaslanmıştır. TRAb değeri 10 IU/L'nin altında olan hastaların %63,3'ü (n=62) remisyona girerken, başlangıç TRAb değeri 10 IU/L'nin üzerinde olan hastaların sadece %39.4'ü (n=28) remisyona girmiştir. Ortalama remisyona girme süresi, TRAb değeri 10 IU/L'nin altında ve üzerinde olan hastalarda sırasıyla 16,4'e karşı 21,5 ay olarak saptanmış.[85] Çalışmamızda da benzer şekilde remisyonu öngörmede TRAb düzeyi için kesim noktası %100 duyarlılık ve %61.90 özgüllük ile 12,25 IU/L'in altı olarak bulunmuştur.

TRAb ölçümü, ATİ tedavisinden sonra hastalığın relapsını tahmin etmede faydalıdır. Bununla birlikte, diğer tiroid otoantikorlarının relaps ile ilişkisi belirsizliğini korumaktadır. Muir ve ark.'nın TRAb pozitif 204 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmasında tedavi süresinin remisyon ve relaps grubunda benzer şekilde ortalama 23,5 ay olduğu görülmüş ve anti-TPO negatifliğinin relaps riskini önemli ölçüde arttırdığı saptanmış (OR=2,21). Bu çalışma ile anti-TPO pozitifliğinin yeni tanı Graves hastalarında ATİ sonrası remisyon ihtimalini önemli ölçüde arttığı sonucuna varılmış[86.] Takaichi Y ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Graves hipertiroidizmi olan 117 hasta 2 yıl boyunca ATİ ile tedavi edilip ardından ortalama 2,5 yıl takip edilerek grup 1 (anti-TG negatif, anti-TPO negatif), grup 2 (anti-TG negatif, pozitif anti-TPO) ve grup 3 (pozitif anti-TG, pozitif anti-TPO) olarak 3 gruba ayrılmış. ATİ tedavisi öncesi ve sırasında üç grupta relaps oranları sırasıyla %39, %27 ve %11 olarak görülmüş [87] Stefanic M ve ark.'nın yaptığı bir çalışma da benzer şekilde, başlangıç anti-TPO düzeyleri doza bağımlı bir şekilde relaps oranları ile ters ilişkili olduğunu bildirmektedir. Bu çalışma anti-TPO pozitif hastaların relaps olasılığının en düşük olduğunu, ancak hipotiroidizme ilerleme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir.[88] H D Lin ve ark.'nın ortalama 2,8 yıl antitiroid tedavi alan 30 Graves hastası ile yapılan çalışmada tedavi öncesi bakılan pozitif anti-TG, anti-TPO, TRAb oranları sırasıyla %33.3, %83.3 ve %86.7 olarak saptanmış. Anti-TPO ve anti-TG düzeylerinin ATİ tedavisi esnasında değişmediği belirlenmiş. Tedavi süresince hastaların %46,7'sinde TRAb düzeyi azaldığı, %26,'sinde arttığı geri kalan %26,7'sinde ise değişmediği saptanmış. Tg ve TPO antikorlarının ölçümünün hastalığın sonucunu tahmin etmede etkisi olmadığı, dolaşımdaki TRAb değerinin pozitiften negatife değişiminin remisyon için belirleyici olabileceği belirtilmiştir.[89] Choi ve ark.'nın ortalama yaşın 49,7 olduğu 39'u kadın 55 hasta ile retrospektif çalışmalarında ise tanı anında TRAb, anti-TPO, anti-Tg için sırasıyla %90.9, %69.1, %61.9 saptanmış. Tanı anında anti-TPO pozitif hastalarda, tedavi sırasında artan anti-TPO veya anti-TG titreleri, tiroid fonksiyonundan veya TRAb değişikliğinden bağımsız olarak daha kısa relapssız sağkalım ile ilişkili olabileceği saptanmış.[90] . Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde remisyon olan grubun TRAb ölçümleri belirgin olarak düşük saptanmıştır. Tedavi süresi boyunca TRAb düzeylerinin pozitiften negatife değişimi ile remisyon sağlanması arasında ilişki

olduğuna dair çalışmalar olmakla birlikte tedavi esnasında TRAb düzey takibi olmadığı için bu durum çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda remisyon grubunda anti-TG ve anti-TPO düzeyleri remisyon olmayan gruba göre belirgin olarak daha düşük saptanmıştır. Literatürde anti-TG ve anti-TPO pozitifliğinin remisyon üzerine olumlu ve olumsuz etkileri üzerine karşıt görüşlü yayınlar mevcuttur, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Laurberg P ve ark.'nın yaptığı 124 hasta içeren çalışmada guatr olmayan veya küçük guatrlı hastalarda 5 yıllık remisyon oranlarında 82,5% ve 71,5% olduğu saptanmış. Büyük guatrlı hastalarda 5 yıllık remisyon oranı ise %37 olarak görülmüş.[91] P Vitti ve ark.'nın MMI ile tedavi edilen 306 Graves hastası içeren çalışmada 149'u kadın 45'i erkek olmak üzere 194 (%63,4) hastada relaps geliştiği görülmüş. Remisyon, guatr boyutu < 40 mL, TRAb düzeyi < 30 U/L olan hastalarda, guatr boyutu > 40 mL ve yüksek TRAb düzeyleri (%9) olan hastalara göre daha sık olduğu saptanmış (%43.3).[92] Bizim çalışmamızda da benzer şekilde remisyon grubunda guatr evrelemesine göre hastaların çoğunlukla evre 1 grubunda olduğu, bu grupta evre 3 hasta bulunmadığı görülmüştür. Böylece guatr boyutunun küçülmesi remisyonu predikte etmede bir faktör olarak çalışmamızda saptanmıştır.

L E Kimball ve ark.'nın 221 Graves tanılı hasta ile retrospektif olarak yaptığı, sigaranın relaps oranını arttırıp arttırmadığına ilişkin çalışmada sigaranın ATİ sonrası remisyon olasılığı üzerine anlamlı olarak zararlı etkisinin olduğu görülmüştür (p=0.081). Bununla birlikte sigara kullanımının etkisinin erkeklerde oldukça anlamlı olduğu remisyon üzerine olumsuz etkinin de erkeklerle sınırlı olabileceği sonucuna varılmıştır.[93] D Glinoer ve ark.'nın yaptığı ortalama yaşın 36 olduğu, 70 kadın ve 12 erkek toplam 82 hastanın prospektif olarak incelendiği çalışmada ise hastalara 15 ay boyunca ATİ verildikten sonra takiplerine devam edilmiş. Tedavi sonunda bakılan pozitif TRAb düzeyi ve düzenli sigara kullanımı ATİ sonrası relaps riskini belirlemeye yardımcı iki parametre olarak saptanmış. Sigaranın zararlı etkisinin ATİ kullanımı sonrası ölçülen TRAb düzeyinin titresinden bağımsız olduğu da gösterilmiştir. Genel olarak saptanan %30 tekrarlama riski ile karşılaştırıldığında, TRAb negatif olan (ATİ'nin sonunda) sigara içmeyen hastalarda daha düşük (%18) relaps riski olduğu; TRAb negatif olan (ATİ'nin sonunda) sigara içen hastalarda %57 relaps riski olduğu; TRAb pozitif olan (ATİ'nin sonunda) sigara içmeyen hastalarda yüksek (%86) relaps

riski olduğu; ATİ tedavisinin sonunda hem sigara içen hem de TRAb pozitifliğini koruyan birkaç hastada relaps riskinin %100 olduğu saptanmış.[94] Çalışmamızda sigara kullanımının remisyon ve relaps üzerine prediktif etkisi açısından istatiksel anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Bu durumun hastaların detaylı sigara paket yılı bilgilerinin poliklinik kayıtlarında yeterli olmaması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anja K Eckstein ve ark.'nın 158 hasta içeren, Graves oftalmopatisinin şiddeti ile hastalığın remisyon ve relapsını predikte edebilmeyi hedefledikleri çalışmada ATİ tedavisini takiben, hafif oftalmopati seyri olan 27 hasta (%42) tiroid hastalığı remisyonuna girerken, şiddetli oftalmopati seyri olan sadece yedi (%8) hastanın remisyona ulaştığı görülmüş ($P < 0.0001$). Tedavi sonunda, hafif seyirli 32 hastanın (%49) kalıcı tedavi ihtiyacı duyduğu ve kalan %9' unun başka bir ATİ siklusunu tercih ettiği saptanmış. Bununla birlikte, şiddetli oftalmopati seyri olan hastaların %84'ü kalıcı tedaviye ihtiyaç duymuş ($P <0.0001$) ve %8'i başka bir ATİ tedavisi siklusunu tercih etmiştir. Bu çalışmayla şiddetli oftalmopatisi olan hastaların remisyona girme ihtimalinin azaldığı sonucuna varılmış.[95] Bizim çalışmamızda ise oftalmopati ile remisyon ihtimali arasında istatiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır. Bunun nedeni olarak hastaların farklı hekimler tarafından değerlendirilmesi ve göz bulgularının hastalığın seyrinin farklı zamanlarında ortaya çıkabilmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda Basedow - Graves hastalığı tanısı ile takip edilen antitiroid ilaç tedavisi almış hastalarda gelişen remisyon oranı % 40,57 relaps oranı ise % 32,075 olarak saptandı. İleri yaş, erkek cinsiyet, guatr boyutunun küçük olması, tanı sırasındaki serbest T_4, T_3 düzeyleri ile TRAb, anti-TPO ve anti-TG düzeylerinin düşük olması remisyonu öngörebilecek faktörler olarak belirlendi. Yaş için 40 ve üzerindeki, TRAb düzeyi için 12,25 IU/L'in altındaki değerlerde remisyon şansının daha yüksek olabileceği belirlendi. Graves hastalığında ilk basamak tedavi olarak çoğunlukla anti tiroid tedavi tercih edilmektedir. Ancak antitiroid tedavi kesilmesi sonrası hastalarda relaps riski diğer tedavi seçeneklerine göre yüksektir. Bu nedenle anti tiroid tedavi ile remisyon sağlanabilecek ve sağlanamayacak hastaları öngörebilmek ve anti tiroid tedavi ile remisyon sağlanamayacak hastalarda daha erken dönemde RAI ya da cerrahi gibi kalıcı tedavilere yönlendirmek hastalarda morbiditeyi azaltıp, hayat kalitesini artırabilir.

KAYNAKÇA

1. Henzen C. [Hyperthyroidism--differential diagnosis and differential therapy]. *Praxis*. 2003;92(1-2):18-24. doi:10.1024/0369-8394.92.1.18
2. Guidelines M, Bahn RS, Burch HB, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. doi:10.1089/thy.2010.0417
3. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Törring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(1):69-75. doi:10.1530/EJE-07-0450
4. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(1). doi:10.1002/14651858.CD003420.PUB4
5. Benker G, Reinwein D, Kahaly G, et al. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. The European Multicentre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(4):451-457. doi:10.1046/J.1365-2265.1998.00554.X
6. Hedley AJ, Young RE, Jones SJ, Alexander WD, Bewsher PD. Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: long-term follow-up of 434 patients. Scottish Automated Follow-Up Register Group. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;31(2):209-218. doi:10.1111/J.1365-2265.1989.TB01244.X
7. Thyroid Anatomy: Overview, Structure, Fascia and Ligament. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/article/835535-overview?reg=1
8. Thyroxine (thyroid hormone) production (Bos taurus) - WikiPathways. Accessed June 12, 2022. https://www.wikipathways.org/index.php/Pathway:WP3237#nogo2
9. van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. (First of two parts). *N Engl J Med*. 1979;301(5):239-249. doi:10.1056/NEJM197908023010504
10. 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. *Thyroid*. 2011;21(6):593-646. doi:10.1089/THY.2010.0417
11. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi:10.1089/THY.2016.0229

12. de Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047):906-918. doi:10.1016/S0140-6736(16)00278-6
13. Graves Disease. Accessed June 12, 2022. https://img.medscape.com/pi/iphone/medscapeapp/html/A120619-business.html
14. Association between thyroid autoimmune dysfunction and non-thyroid autoimmune diseases. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/17413622?src=mckb
15. Wiersinga WM. Graves' Disease: Can It Be Cured? *Endocrinology and Metabolism*. 2019;34(1):29. doi:10.3803/ENM.2019.34.1.29
16. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/17369021?src=mckb
17. Vejrazkova D, Vcelak J, Vaclavikova E, et al. Recurrence of Graves' Disease: What Genetics of HLA and PTPN22 Can Tell Us. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi:10.3389/FENDO.2021.761077
18. Płoski R, Szymański K, Bednarczuk T. The Genetic Basis of Graves' Disease. *Curr Genomics*. 2011;12(8):542. doi:10.2174/138920211798120772
19. Wémeau J louis, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(6):599-607. doi:10.1016/J.ANDO.2018.09.002
20. Benvenga S, Guarneri F, Vaccaro M, Santarpia L, Trimarchi F. Homologies between proteins of Borrelia burgdorferi and thyroid autoantigens. *Thyroid*. 2004;14(11):964-966. doi:10.1089/THY.2004.14.964
21. Characterization of a recombinant Yersinia enterocolitica lipoprotein; implications for its role in autoimmune response against thyrotropin receptor. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/15621579?src=mckb
22. Joob B, Wiwanitkit V. CTLA4 polymorphisms and Graves' disease. *Cell Immunol*. 2020;348. doi:10.1016/J.CELLIMM.2020.104045
23. Krieger CC, Place RF, Bevilacqua C, et al. TSH/IGF-1 Receptor Cross Talk in Graves' Ophthalmopathy Pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2340-2347. doi:10.1210/JC.2016-1315
24. Matos-Santos A, Lacerda Nobre E, Garcia E Costa J, et al. Relationship between the number and impact of stressful life events and the onset of Graves' Disease and toxic

nodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(1):15-19. doi:10.1046/j.1365-2265.2001.01332.x

25. Yoshida D. Thyroid storm precipitated by trauma. *Journal of Emergency Medicine*. 1996;14(6):697-701. doi:10.1016/S0736-4679(96)00178-3
26. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/598014?src=mckb
27. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/7641412?src=mckb
28. Morshed SA, Latif R, Davies TF. Delineating the autoimmune mechanisms in Graves' disease. *Immunol Res*. 2012;54(0):191. doi:10.1007/S12026-012-8312-8
29. Schott M, Scherbaum WA, Morgenthaler NG. Thyrotropin receptor autoantibodies in Graves' disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16(5):243-248. doi:10.1016/J.TEM.2005.05.009
30. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, et al. Thyroglobulin autoantibodies switch to immunoglobulin (Ig)G1 and IgG3 subclasses and preserve their restricted epitope pattern after 131I treatment for Graves' hyperthyroidism: the activity of autoimmune disease influences subclass distribution but not epitope pattern of autoantibodies. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(3):438-446. doi:10.1111/CEI.12438
31. Hiromatsu Y, Hoshino T, Yagita H, et al. Functional Fas ligand expression in thyrocytes from patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(8):2896-2902. doi:10.1210/JCEM.84.8.5682
32. A genome-wide association study identifies two new risk loci for Graves' disease. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/21841780?src=mckb
33. Increased generation of fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/19897675?src=mckb
34. Clinical diagnosis of Graves' or non-Graves' hyperthyroidism compared to TSH receptor antibody test. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/29531156?src=mckb
35. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/17369021?src=mckb
36. Thyrotoxicosis and thyroid storm. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/17127140?src=mckb

37. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/8325286?src=mckb
38. Whole body and forearm substrate metabolism in hyperthyroidism: evidence of increased basal muscle protein breakdown. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/15657093?src=mckb
39. The adaptation and relationship of FGF-23 to changes in mineral metabolism in Graves' disease. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/17437520?src=mckb
40. Uchida T, Takeno K, Goto M, et al. Superior thyroid artery mean peak systolic velocity for the diagnosis of thyrotoxicosis in Japanese patients. *Endocr J*. 1500;9999957(99995):Dummy439-Dummy443. doi:10.1507/ENDOCRJ.K10E-263
41. Psychiatric manifestations of Graves' hyperthyroidism: pathophysiology and treatment options. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/17044727?src=mckb
42. Affective symptoms and cognitive functions in the acute phase of Graves' thyrotoxicosis. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/17097812?src=mckb
43. Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): long-term outcome. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/11836263?src=mckb
44. Prevalence of Ocular Hypertension and Glaucoma as Well as Associated Factors in Graves' Orbitopathy. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/29557835?src=mckb
45. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/23408569?src=mckb
46. Serum antibodies to collagen XIII: a further good marker of active Graves' ophthalmopathy. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/15638866?src=mckb
47. Patterns of thyroid radioiodine uptake: Jordanian experience. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/20159926?src=mckb
48. The role of imaging in Graves' disease: a cost-effectiveness analysis. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/17459638?src=mckb
49. Ultrasonographic features of papillary thyroid carcinoma in patients with Graves' disease. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/20195406?src=mckb

50. Thyroid echogenicity predicts outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. Accessed June 12, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/17609305?src=mckb
51. Wiersinga WM. Graves' Disease: Can It Be Cured? *Endocrinology and Metabolism*. 2019;34(1):29. doi:10.3803/ENM.2019.34.1.29
52. Vicente N, Cardoso L, Barros L, Carrilho F. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. *Drugs R D*. 2017;17(1):91. doi:10.1007/S40268-017-0172-1
53. Zhu D, Zhang S, Cao X, et al. Thionamide-induced Agranulocytosis: A Retrospective Analysis of 36 Patients With Hyperthyroidism. *Endocr Pract*. 2021;27(12):1183-1188. doi:10.1016/J.EPRAC.2021.06.017
54. Mikhail NE. Methimazole-induced cholestatic jaundice. *South Med J*. 2004;97(2):178-182. doi:10.1097/01.SMJ.0000054690.98272.B1
55. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Adverse effects of thyroid hormone preparations and antithyroid drugs. *Drug Saf*. 1996;15(1):53-63. doi:10.2165/00002018-199615010-00004
56. Cepková J, Horáček J, Vižďa J, Doležal J. Radioiodine treatment of Graves' disease - dose/response analysis. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2014;57(2):49-55. doi:10.14712/18059694.2014.39
57. Stan MN, Durski JM, Brito JP, Bhagra S, Thapa P, Bahn RS. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid*. 2013;23(5):620-625. doi:10.1089/THY.2012.0258
58. Gardner DG, Shoback D. *Greenspan Basic&Clinical Endocrinology*.; 2019.
59. Okamoto Y, Tanigawa SI, Ishikawa K, Hamada N. TSH receptor antibody measurements and prediction of remission in Graves' disease patients treated with minimum maintenance doses of antithyroid drugs. *Endocr J*. 2006;53(4):467-472. doi:10.1507/ENDOCRJ.K05-121
60. Solomon BL, Evaul JE, Burman KD, Wartofsky L. Remission rates with antithyroid drug therapy: continuing influence of iodine intake? *Ann Intern Med*. 1987;107(4):510-512. doi:10.7326/0003-4819-107-4-510
61. Azizi F, Malboosbaf R. Long-Term Antithyroid Drug Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2017;27(10):1223-1231. doi:10.1089/THY.2016.0652
62. Burch HB, Cooper DS. ANNIVERSARY REVIEW: Antithyroid drug therapy: 70 years later. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(5):R261-R274. doi:10.1530/EJE-18-0678

63. Shi H, Sheng R, Hu Y, et al. Risk Factors for the Relapse of Graves' Disease Treated With Antithyroid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. 2020;42(4):662-675.e4. doi:10.1016/J.CLINTHERA.2020.01.022
64. Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease—real life data. *Endocrine*. 2017;56(3):568. doi:10.1007/S12020-017-1306-5
65. Mohlin E, Nyström HF, Eliasson M. Long-term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000-2010. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):419-427. doi:10.1530/EJE-13-0811
66. Tamai H, Nakagawa T, Fukino O, et al. Thionamide therapy in Graves' disease: relation of relapse rate to duration of therapy. *Ann Intern Med*. 1980;92(4):488-490. doi:10.7326/0003-4819-92-4-488
67. Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(3):675-679. doi:10.1210/JCEM-70-3-675
68. García-Mayor RVG, Páramo C, Cano RL, Méndez LFP, Galofré JC, Andrade A. Antithyroid drug and Graves' hyperthyroidism. Significance of treatment duration and TRAb determination on lasting remission. *J Endocrinol Invest*. 1992;15(11):815-820. doi:10.1007/BF03348811
69. Maugendre D, Gatel A, Campion L, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease--prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(1):127-132. doi:10.1046/J.1365-2265.1999.00629.X
70. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;(1). doi:10.1002/14651858.CD003420.PUB4
71. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2157-2162. doi:10.1210/JC.2006-2135
72. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2157-2162. doi:10.1210/JC.2006-2135
73. He CT, Hsieh AT, Pei D, et al. Comparison of single daily dose of methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(6):676-681. doi:10.1111/J.1365-2265.2004.02032.X

74. The “GREAT” score, a clinical tool that predicts the success of antithyroid drug therapy for Graves’ disease. Accessed October 1, 2022. https://www.thyroid.org/patient-thyroid-information/ct-for-patients/may-2017/vol-10-issue-5-p-11-12/
75. Shi H, Sheng R, Hu Y, et al. Risk Factors for the Relapse of Graves’ Disease Treated With Antithyroid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. 2020;42(4):662-675.e4. doi:10.1016/J.CLINTHERA.2020.01.022
76. Diker-Cohen T, Duskin-Bitan H, Shimon I, et al. DISEASE PRESENTATION AND REMISSION RATE IN GRAVES DISEASE TREATED WITH ANTITHYROID DRUGS: IS GENDER REALLY A FACTOR? *Endocr Pract*. 2019;25(1):43-50. doi:10.4158/EP-2018-0365
77. Predictors of long-term remission in patients with Graves’ disease: a single center experience. Accessed September 20, 2022. https://reference.medscape.com/medline/abstract/23397523
78. Suzuki N, Noh JY, Yoshimura R, et al. Does age or sex relate to severity or treatment prognosis in graves’ disease? *Thyroid*. 2021;31(9):1409-1415. doi:10.1089/thy.2020.0881
79. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves’ hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1038-1042. doi:10.1210/JCEM.85.3.6430
80. 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):448-453. doi:10.1007/S12020-013-9895-0
81. Zuhur SS, Yildiz I, Altuntas Y, et al. The effect of gender on response to antithyroid drugs and risk of relapse after discontinuation of the antithyroid drugs in patients with Graves’ hyperthyroidism: a multicentre study. *Endokrynol Pol*. 2020;71(3):207-212. doi:10.5603/EP.A2020.0007
82. Karmisholt J, Andersen SL, Bulow-Pedersen I, Carlé A, Krejbjerg A, Nygaard B. Predictors of Initial and Sustained Remission in Patients Treated with Antithyroid Drugs for Graves’ Hyperthyroidism: The RISG Study. *J Thyroid Res*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/5945178
83. 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):713-720. doi:10.1507/ENDOCRJ.K06-069

84. Stöhr M, Oeverhaus M, Lytton SD, et al. Predicting the Relapse of Hyperthyroidism in Treated Graves' Disease with Orbitopathy by Serial Measurements of TSH-Receptor Autoantibodies. *Horm Metab Res*. 2021;53(4):235-244. doi:10.1055/A-1373-5523
85. Karmisholt J, Andersen SL, Bulow-Pedersen I, Carlé A, Krejbjerg A, Nygaard B. Predictors of Initial and Sustained Remission in Patients Treated with Antithyroid Drugs for Graves' Hyperthyroidism: The RISG Study. Published online 2019. doi:10.1155/2019/5945178
86. Muir CA, Jones GRD, Greenfield JR, Weissberger A, Samaras K. Thyroid Peroxidase Antibody Positivity is Associated With Relapse-Free Survival Following Antithyroid Drug Treatment for Graves Disease. *Endocr Pract*. 2020;26(9):1026-1030. doi:10.4158/EP-2020-0035
87. Takaichi Y, Tamai H, Honda K, Nagai K, Kuma K, Nakagawa T. The significance of antithyroglobulin and antithyroidal microsomal antibodies in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with antithyroidal drugs. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(6):1097-1100. doi:10.1210/JCEM-68-6-1097
88. Stefanic M, Karner I. Thyroid peroxidase autoantibodies are associated with a lesser likelihood of late reversion to hyperthyroidism after successful non-ablative treatment of Graves' disease in Croatian patients. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(1):71-77. doi:10.1007/S40618-013-0026-9
89. Nakazato N, Yoshida K, Mori K, et al. Antithyroid drugs inhibit radioiodine-induced increases in thyroid autoantibodies in hyperthyroid Graves' disease. *Thyroid*. 1999;9(8):775-779. doi:10.1089/thy.1999.9.775
90. Choi YM, Kwak MK, Hong SM, Hong EG. Changes in Thyroid Peroxidase and Thyroglobulin Antibodies Might Be Associated with Graves' Disease Relapse after Antithyroid Drug Therapy. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019;34(3):268-274. doi:10.3803/ENM.2019.34.3.268
91. Laurberg P, Buchholtz Hansen PE, Iversen E, Eskjaer Jensen S, Weeke J. Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986;111(1):39-43. doi:10.1530/ACTA.0.1110039
92. Vitti P, Rago T, Chiovato L, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid*. 1997;7(3):369-375. doi:10.1089/THY.1997.7.369
93. Kimball LE, Kulinskaya E, Brown B, Johnston C, Farid NR. Does smoking increase relapse rates in Graves' disease? *Journal of Endocrinological Investigation 2002 25:2*. 2014;25(2):152-157. doi:10.1007/BF03343979

94. Glinoer D, de Nayer P, Bex M. Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2001;144(5):475-483. doi:10.1530/EJE.0.1440475

95. Eckstein AK, Lax H, Lösch C, et al. Patients with severe Graves' ophthalmopathy have a higher risk of relapsing hyperthyroidism and are unlikely to remain in remission. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):607-612. doi:10.1111/J.1365-2265.2007.02933.X