



TC
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPERTİROİDİ TANISI ALAN OLGULARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulhakim GÜNEŞ

BURSA-2019



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPERTİROİDİ TANISI ALAN OLGULARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulhakim GÜNEŞ

Danışman: Prof. Dr. Ömer TARIM

BURSA-2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	v
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	1
1. Tiroid Anatomisi ve Fizyolojisi.....	1
2. Hipertiroidi-Tirotoksikoz Nedenleri	3
2.1. Graves Hastalığı.....	3
2.1.1. Patogenez.....	4
2.1.2. Graves Hastalığının Semptom ve Bulguları.....	5
2.1.3. Laboratuvar	6
2.1.4. Graves Hastalığında Görüntüleme Yöntemleri.....	7
2.1.5. Graves Hastalığının Ayırıcı Tanısı	7
2.1.6.Graves Hastalığının Medikal Tedavisi	8
2.1.7. Radyoaktif İyot Tedavisi.....	9
2.1.8. Cerrahi Tedavi.....	11
2.2. Çocukluk Çağında Diğer Hipertiroidi Nedenleri.....	15
2.2.1. Hashimoto Tiroiditi	15
2.2.2. İlaç İlişkili Hipertiroidi	16
2.2.3 İyot Alımına Bağlı Hipertiroidi.....	16
2.2.4. Amiodorona Bağlı Hipertiroidi.....	16
2.2.4.1 Tedavi.....	16
2.2.5. Fetal Hipertiroidizm	17
2.2.6. Neonatal Hipertiroidizm	17
2.2.7. Toksik Nodüler Guatr.....	18
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	29
TARTIŞMA	35
KAYNAKLAR.....	46

TEŞEKKÜR.....	52
ÖZGEÇMİŞ	53

ÖZET

Bu çalışmanın amacı hipertiroidizmin çocuklarda ve ergenlerde prognozunu değerlendirmek ve bu yaş gruplarında hipertiroidizmin ana sebebi olan Graves hastalığının klinik seyri ve tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

Çalışma popülasyonu Uludağ Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2011-2018 yılları arasında hipertiroidi tanısı alan 36 hastadan oluştu. Hipertiroidi tanısı artmış serum serbest T3 ve/veya serbest T4 düzeyleri ile birlikte TSH düzeyinde baskılanma ve hipertiroidi klinik bulgularının varlığına dayandı.

Graves hastalığı tanısı hipertiroidinin klinik ve laboratuvar bulgularının varlığı ile TSH reseptör antikorunun pozitif olması veya oftalmopati varlığına dayandırıldı. Hashimoto tiroiditi tanısı hipertiroidi klinik semptom ve bulguları ile TSH reseptör antikorlarının negatif olması ve artmış tiroid otoantikorları ve/veya guatr, ultrasonografide tiroid ekojenitesinde artış varlığı gibi birçok parametre göz önünde bulundurularak konuldu. En az 18 ay antitiroid ilaç tedavisi sonrası hipertiroidi semptom ve bulgularının yeniden ortaya çıkması relaps olarak tanımlandı. Başvuru semptomları, bulgular, tiroid hormonları ve tiroid otoantikor düzeyleri, aile öyküsü, tedavi rejimleri, yan etkiler ve tedavi sonuçları ile ilgili klinik ve laboratuvar bilgileri hasta dosyalarından elde edildi. Hipertiroidi nedenleri; 24 hastada Graves hastalığı, 9 hastada Hashimoto tiroiditi, 1 hastada konjenital hipertiroidi, 2 hastada toksik nodüler guatr olarak değerlendirildi. Graves hastalığı olan 24 hastanın (21 kız ve 3 erkek) medikal kayıtları değerlendirildi. Graves hastalığı tanısı olan hastaların ortalama başvuru yaşı $11,8 \pm 6,1$ yıldır. Hastaların %78,2 başvuruda pubertal idi.

Graves hastalığının kızlarda erkeklerden daha sıklıkla görülür. Kız/erkek oranı 7/1 oranındaydı. Graves hastalığı olan 5 hastada (%20,8) ailede hipertiroidi öyküsü mevcuttu. Başvuruda, Graves hastalığı tanısı alan tüm hastalara antitiroid ilaç tedavisi başlandı. Tüm hastalar antitiroid ilaçlar ile tedavi edildi,

bunların ortalama $30,7 \pm 17,2$ ay tedavi süresi sonrası sadece 6'sında remisyon sağlandı. 17 Graves tanılı hastada tedavi kesildi; bunların 13'ünde relaps görüldü.

Antitiroid ilaç yan etkileri Graves hastalığı olan 3 hastada (%13) gözlemlendi; transaminazlarda artış hastaların %8,6'sında, artrit/artralji %4,3'ünde görülmüştür.

Antitiroid ilaçlar 10 yaşından daha genç hastalarda birinci tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir, ancak transaminaz düzeyleri bu yaş grubunda yakından izlenmelidir. Graves hastalığı olan prepubertal hastaların vücut kitle indeksinin SDS'si pubertal hastalardan daha düşüktü, ancak anlamlı değildi ($p=0,035$)

Medikal tedavi süresinde Hashimoto tiroiditiyle Graves arasında anlamlı fark yoktu. Graves hastalığıyla Hashimoto tiroiditi arasında serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p: 0,73, 0,6, 0,31$). Graves hastalığı ağır hipertiroidisi olan hastalarda ve uzun süre antitiroid ilaç gereksinimi varlığında düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Graves hastalığı, hipertiroidi.

SUMMARY

THE PATIENTS WITH HYPERTHYROIDIA DIAGNOSIS RETROSPECTIVE EVALUATION

The aim of this study is to evaluate the prognosis of hyperthyroidism in children and adolescents and to evaluate the clinical course and treatment results of Graves' disease which is the main cause of hyperthyroidism in these age groups.

The study population consisted of 36 patients diagnosed with hyperthyroidism between the years 2011-2018 in Uludağ University Pediatric Endocrinology Department. The diagnosis of hyperthyroidism was based on elevated free T3 and / or free T4 levels and suppressed TSH in the presence of clinical signs of hyperthyroidism.

The diagnosis of Graves' disease was based on the presence of clinical and laboratory findings of hyperthyroidism and the positivity of TSH receptor antibody or presence of ophthalmopathy. The diagnosis of Hashimoto thyroiditis was made with the clinical symptoms and signs of hyperthyroidism, negative TSH receptor antibody, and increased thyroid autoantibodies and/or goiter with increased thyroid echogenicity in ultrasonography. Recurrence of symptoms and signs of hyperthyroidism after at least 18 months of antithyroid drug treatment was defined as relapse. The patients' symptoms, findings, thyroid hormones and thyroid autoantibody levels, family history, treatment regimens, side effects and treatment results were recorded as clinical and laboratory data. Regarding the etiology, Graves disease was diagnosed in 24 patients, Hashimoto's thyroiditis in 9 patients, congenital hyperthyroidism in 1 patient and toxinodular goitre in 2 patients. Medical records of 24 patients (21 girls and 3 boys) with Graves' disease were evaluated. The mean age at presentation was $11,8 \pm 6,1$ years. 78.2% of the patients were pubertal at admission.

Graves disease was more frequent in girls than in boys. The girls / boys ratio was 1/7. Five patients with Graves' disease (20,8%) had a family history of hyperthyroidism. Antithyroid drug therapy was started in all patients diagnosed with Graves' disease. All patients were treated with antithyroid drugs and remission was achieved in only 6 of them after a mean treatment period of $30,7 \pm 17,2$ months. Treatment was discontinued in 17 Graves patients; 13 of them (76%) had relapse.

Antithyroid drug side effects were observed in 3 patients with Graves disease (13%); the increase in transaminases was seen in 8,6 % of patients and arthritis / arthralgia in 4,3%.

Antithyroid drugs are considered as the first treatment option in patients younger than 10 years, but transaminase levels should be closely monitored in this age group. SDS of body mass index was lower in prepubertal patients with Graves' disease than in pubertal patients, but it was not significant ($p = 0,035$).

There was no significant difference between Graves' disease and Hashimoto thyroiditis between free T3, free T4 and TSH levels (p : 0,73, 0,6, 0,31). Graves' disease should be considered in patients with severe hyperthyroidism and who require long-term antithyroid medication.

Key words: Graves' disease, hyperthyroidism.

GİRİŞ VE AMAÇ

1. TİROİD ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Tiroid ağırlığı ortalama 20 gr olan bir bez olup istmusla birleşen iki lobdan oluşur. Bazen hyoide doğru uzanan piramidal lobu da olabilir. Kanlanması superior ve inferior tiroid arterler aracılığıyla olur. Süperior tiroid arter eksternal karotid arterin, inferior tiroid arter ise subklavian arterden çıkan trunkus tiroservikalisin dalıdır. Bezin yüzeyindeki zengin venöz pleksus superior, median ve inferior tiroid venlerine dökülür. Süperior ve median tiroid venleri internal juguler vene, inferior tiroid ven innominat vene dökülür. Tiroid bezinin süperior ve inferior larinjeal sinirlerle olan ilişkisi cerrahi girişim açısından önemlidir. Süperior larinjeal sinirin eksternal dalı (Gali Curci siniri) süperior tiroid arteri boyunca seyrederek ve krikotiroid kası innerve eder. Bu yakınlık nedeniyle tiroidektomi esnasında yaralanabilir. Krikotiroid kasın fonksiyon kaybı ses tonusunun düzenlenmesinde bozukluğa neden olur. Bu sinir aynı zamanda epiglotun duyu siniri de olduğundan yutma sırasında fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak aspirasyona neden olur.

Inferior laringeal (rekürren) sinir ise trakeoözofajial sulkusta seyrederek ve larinkse girmeden önce krikotiroid birleşme yerinde inferior tiroid arter dallarına yakın bulunur. Inferior laringeal sinirin tek taraflı yaralanması larinksin internal kaslarının ve dolayısıyla vokal kordun paralizisine neden olarak ses kısıklığı yaparken bilateral yaralanma ses yokluğu ve dispne ile sonuçlanır.

HİPERTİROİDİZM

Tiroid bezinden 2 ana hormon sentezlenir ve salınır, bunlar tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) tür. T4 bir prohormondur ve T3 den daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. T3 ise biyolojik olarak aktif olan hormondur ve

tüm dokularda mevcut olan spesifik nükleer reseptörlere etki ederek enerji üretimini ve metabolik hızı düzenler (1, 2).

Sinir sisteminin gelişimi üzerinde etkilere sahiptir, vücudun önemli organ ve fonksiyonları üzerinde etkilere sahiptir, fetal ve postnatal büyüme ve gelişmede etkileri vardır (3).

Kılavuzlarda "hipertiroidi" terimi tiroid bezi veya başka bir odaktan aşırı derecede tiroid hormonunun sentezi ve salgısının artması anlamında kullanılmaktadır. Hipertiroidiye yol açan mekanizmaların başlıcaları tiroid hormon sentez ve sekresyonunun artması, tiroid folikül hücre harabiyeti ile önceden oluşmuş T4 ve T3 salınımı, ekzojen tiroid hormonu veya iyot preparatı alımı olabilir. Tirotoksikoz ise tiroid hormonlarının fazlalığına bağlı oluşan klinik ve metabolik tablodur (4,5).

Hipertiroidi tüm tiroid bozukluklarının %15'ini oluşturur. Çocuklarda hipertiroidinin ana sebebi Graves hastalığıdır. Diğer başlıca nedenleri tiroidit, toksik adenom, iyot fazlalığına bağlı hipertiroidi, toksik adenom, TSH üreten hipofizer adenom ve tiroid hormon direncidir. Serum TSH düzeyinde baskılanma ile birlikte serbest T3 ve serbest T4 düzeylerinde artış saptanması ile tanı doğrulanır. Hipertiroidiye yol açan nedenler; klinik muayene, tiroid hormon ve otoantikör düzeyleri ölçümü, radyoaktif iyot uptake incelemesi ile ayırt edilebilir (1, 2, 5).

Graves hastalığının mevcut tedavi seçenekleri medikal, cerrahi ve radyoaktif iyot (RAI) tedavisidir. Her tedavinin avantajları ve dezavantajları vardır. Tedavide seçilecek yöntem hastanın klinik durumuna, yaşına ve guatr boyutuna göre değişmektedir. Ancak çocuklarda yeterince geniş çalışma olmadığı için tedavi bireysel olarak planlanmaktadır. Hastaların çoğunda ilk aşamada anti-tiroid ilaç uygulanmaktadır. Ancak yan etkilerinin fazla olması, relaps oranının yüksek olması, yüksek hasta uyumu gerektirmesi dezavantajlarıdır (6-9).

Hipertiroidi çocukluk çağında nadir görülmektedir. Graves hastalığı çocuklarda hipertiroidi nedenlerinin %95'ine yol açar (10). Çocuklarda hipertiroidiye yol açan diğer nedenler nadirdir (11).

2. HİPERTİROİDİ-TİROTOKSİKOZ NEDENLERİ

- Toksik diffüz guatr (Graves hastalığı)
- Toksik noduler guatr
 - Toksik adenom (Plummer Hastalığı)
 - Toksik multinoduler guatr (TMNG)
- Tiroidit
 - Subakut granulomatöz
 - Subakut lenfositik
 - Kronik lenfositik (Hashitoksikozis)
- İlaç alımına bağlı
 - İyot ve iyot içeren ilaçlara bağlı
 - Tirotoksikozis faktisya
 - Tirotoksikozis medikamentoza
- Tiroid karsinomu
- TSH salgılayan hipofiz tümörü
 - Toksik struma overi (ektopik hipertiroidizm)
- Trofoblastik tümörler
 - Koriokarsinom
 - Hidatiform mole
- Testislerin embriyonel hücreli karsinomu

2.1 Graves Hastalığı

Graves hastalığı hipertiroidinin en sık nedenidir. Dr. Robert Graves tarafından ilk defa tanımlandığı için bu hastalığa Graves hastalığı adı verilmiştir. Graves hastalığı, çocukluk çağında yaklaşık % 0,02 (1:5000) görülür. Graves hastalığı 5 yaş altında sık görülmez ve insidansı 11-15 yaş arasında artar. Kızlarda daha sık olup kız/erkek oranı 6/1'dir. Beş yaşın altındaki çocuklarda nadir görülmekle birlikte süt çocuklarında bile görülebilir (6, 7).

2.1.1 Patogenez

Graves hastalığı otoimmün bir hastalıktır. Hashimoto tiroiditine benzer Bu nedenle her iki hastalığı da kapsayan "otoimmün tiroid hastalığı" deyiimi kullanılmakta ve bu iki hastalık aynı yelpazenin iki ucu olarak tanımlanmaktadır. Hastaların ailelerinde otoimmün tiroid hastalığına ait pozitif öykü bulunabilir. Hastalık polijenik özelliktedir. Ailelerdeki *linkage* (bağlantı) analiz sonuçlarında 6p21, 2q33, 2q36, 11p15, 18p11, 5q23 ve Xp11 bölgeleri ön plana çıkmıştır, ancak ailevi vakaları açıklayacak tek bir lokus yoktur (11).

Tiroid bezinde diffuz lenfosit infiltrasyonu vardır. Tiroid bezini infiltre eden aktive T hücreleri ve sitokinlerin salınması B hücre disregülasyonuna ve antikor oluşumuna sebep olur. Tiroid bezinin temel antijenlerine (TSH reseptörlerine, tiroglobuline ve tiroid peroksidaza) karşı antikor gelişir. TSH reseptörüne karşı hem stimulan hem blokan antikorlar gelişebilir. Bu antikorlar TSH reseptörlerinin ekstraselüler kısmına bağlanır. Graves hastalığında genellikle stimulan antikorlar bulunur ve hipertiroidiye sebep olur. Bazen blokan antikorlar stimulan antikora eşlik edebilir. Bu antikorlar arasındaki dengeye göre hipertiroidi veya hipotiroidi gelişir (7).

Graves hastalığının patogenezini ile ilgili 3 mekanizma öne çıkmaktadır. Birinci mekanizma moleküler benzerliktir; Yersinia enteropatika patojenlerinin TSH reseptörünün ekstraselüler kısmına benzerliği sorumlu tutulmaktadır. İkinci mekanizma virüslerin, tiroid follikül hücre yüzey majör doku uygunluk kompleksi sınıf II (HLA) antijenlerle etkileşerek, bu hücreleri antijen sunan hücreler haline getirip, immün yanıt ve antikor oluşumuna sebep olmasıdır. Üçüncü mekanizmada ise tiroid hücrelerinin virüsler tarafından saldırıya uğraması sonucu immün yanıtın uyarıldığı ve tiroid antijenlerine karşı antikor geliştiği düşünülmektedir. Graves hastalığının diabetes mellitus, Addison hastalığı, vitiligo, sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, pernisiyöz anemi, immün trombositopenik purpura gibi otoimmün hastalıklarla birlikteliği görülebilir (4) .

2.1.2 Graves Hastalığının Semptom ve Bulguları

Graves hastalığında klinik belirtiler genellikle sinsidir. Semptomlar ve bulgular erişkindekine benzer olmasına rağmen çocukların tanı alması genellikle gecikir.

Çocuklarda davranış değişiklikleri, hiperaktivite, okul başarısında azalma, duygusal değişiklikler gibi nonspesifik bulgular ile başlayabilir ve bu dönemde tanı gözden kaçabilir. Graves hastalığının klasik bulgularını sinirlilik, çarpıntı, uykusuzluk, terleme, tremor, kas güçsüzlüğü, halsizlik, iştah artışına rağmen kilo kaybı oluşturur. Bu şikayetlerin varlığında tanı koymak daha kolaydır (1, 4, 12).

Daha küçük çocuklarda mental retardasyon, hiperaktivite, kronik ishal ve dil gelişiminde problemler olabilir (13).

Hastaların çoğunda gözle ilgili anormallikler mevcuttur. Göz aşağı doğru baktığında üst göz kapağında takipte gecikme (*lid lag*), konverjans bozukluğu, üst göz kapağında retraksiyon ve göz kırpmada seyrekleşme olur. Gözde ağrı, göz kapağında eritem, ekstraoküler kas fonksiyonlarında ve görme keskinliğinde azalma görülebilir. Ekzoftalmus çoğu hastada olur, ancak genelde hafiftir. Graves hastalığında gelişen oftalmopatinin etiyopatogenezi henüz tam bilinmese de; etkilenen her iki dokuda da benzer antijenler olduğu ve immün yanıtın tiroid bezi ile birlikte gözü de tuttuğu düşünülmektedir (12) Graves hastalığının semptom ve bulguları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo-1 Graves hastalığının semptom ve bulguları

Semptomlar	Bulgular
Hiperaktivite	Guatr
Çarpıntı	Taşikardi
Uyku bozukluğu	Kilo kaybı
Halsizlik	Sıcak intoleransı
Okul performansında düşme	Tremor
Duygu durum değişikliği	Saç dökülmesi
Boyunda şişlik	Hipertansiyon
Sinirlilik	Sekonder enürezis (noktüri)
Gaita sıklığında artış	Kemik yaşında ilerleme
İştah artışı	Oftalmopati- ağrı, keratit, lid lag, proptozis

2.1.3 Laboratuvar

Graves hastalığında serum total ve serbest tiroid hormon düzeyleri artmış ve tirotropin (TSH) düzeyi baskılanmıştır. Aşıkarp hipertroidide, TSH'da baskılanma ile birlikte T4 veya T3 ya da her ikisinde de artış bulunur (1). Hafif hipertroidide, serum TSH düzeyi baskılı, T4 düzeyi normal, sadece serum T3 düzeyi artmış bulunabilir. Bu durum, T3 toksikozu olarak adlandırılır ve hipertroidinin en erken evresini yansıtabilir (1). Subklinik hipertroidide serum TSH düzeyi düşük veya saptanamayacak düzeyde, serum T3 ve serbest T4 düzeyleri normal aralıktadır. Bu nedenle, hipertroidi şüphesinde T4, T3 ve TSH düzeyi birlikte ölçülmelidir. Hafif, orta veya aşıkarp hipertroidinin semptom ve bulguları benzerdir, ancak şiddeti değişebilir. Hem aşıkarp, hem de subklinik hastalık hipertroidinin karakteristik semptom ve bulgularına yol açabilir (1, 14).

Hipertroidide en sensitif ve spesifik laboratuvar bulgusu serum TSH ölçümüdür. Ancak, serum TSH ve serbest T4 birlikte ölçülmelidir. Serum serbest T4 ve TSH arasında ters orantılı logaritmik-lineer bir ilişki vardır. Bu nedenle serum sT4 düzeyindeki küçük değişiklikler serum TSH' da daha büyük değişikliklere yol açar. Bu nedenle, hipertroidinin değerlendirilmesinde serum TSH düzeyi sT4 düzeyinden daha sensitiftir (1, 15).

Serum T3/T4 oranı hipertiroidi nedeninin tiroid bez metabolizmasında artış olup olmadığını ayırtetmede yardımcıdır. Graves hastalığı veya TMNG'a bağlı hipertiroidisi olan hastalarda serum total T3 / total T4 oranı artmıştır. Bu bulgu daha yüksek T3 içeriği olan tiroglobulin üretiminden ve T4'ün T3'e deiyodinizasyonunun artmasından kaynaklanır. Genellikle Graves hastalığı veya TMNG'ı olan hastalarda T3/T4 oranı 20'den büyük iken, akut tiroiditi olan hastalarda bu oran 20'nin altındadır (16).

Graves hastalığında TSH reseptör antikoru (TSHRAb) genellikle tanı anında pozitif bulunur ve tanıda yardımcıdır. Ancak tanı anında negatif bulunursa birkaç hafta sonra pozitifleşebileceği gözönüne alınarak tekrar ölçülmelidir (17).

2.1.4 Graves Hastalığında Görüntüleme Yöntemleri

Graves hastalığında tiroid bezini görüntülemek için en çok tiroid ultrasonografisi (US) kullanılır. Tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi diffüz büyümüştür ve homojendir. Tiroid bezi ekojenitesi normal olabilir veya tiroiditte olduğu gibi hipoekojenite görülebilir. Diffüz parankimal vaskularite artışı görülür. Guatr büyüklüğü değişkendir, küçük, orta veya büyük olabilir. Hastaların %10'unda tiroid hacmi normal olabilir (1,18,19). Graves hastalığında tiroid bezinin aktivitesini değerlendirmek amacı ile radyoaktif iyot *uptake* (RAIU) incelemesi yapılabilir. Ancak bu yöntem Graves hastalığı tanısı için gerekli değildir. Tanıda şüphe varsa veya RAI tedavisi uygulanması planlanıyorsa yapılmalıdır (20, 21)

2.1.5 Graves Hastalığı Ayırıcı Tanısı

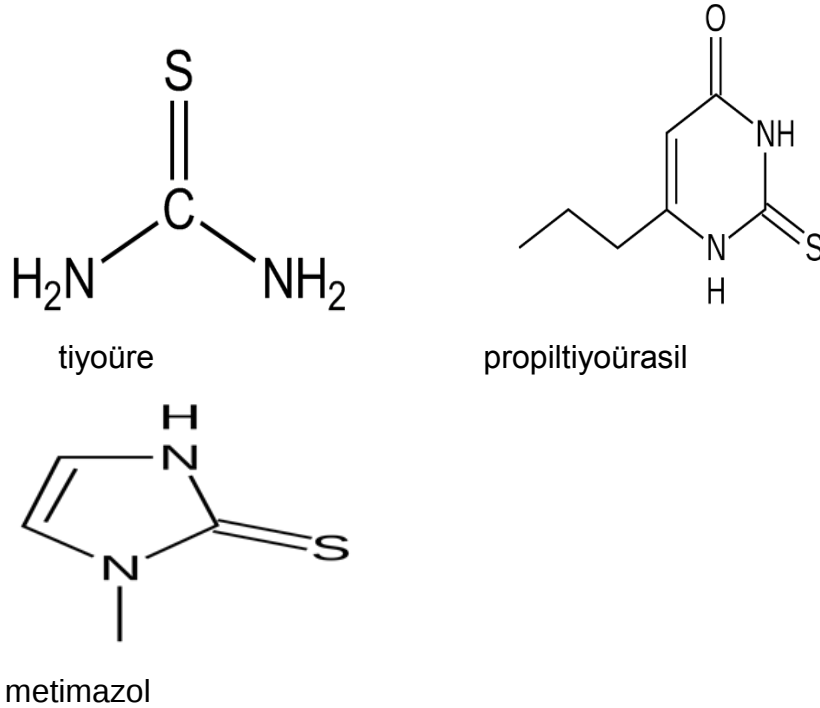
Hipertiroidi kliniği varken TSH düzeyi baskılanmamış hastalarda hipofiz adenom veya tiroid hormon direnci, hipertiroidi kliniği yokken total T4 düzeyi yüksek, TSH düzeyi normal olan kişilerde ise tiroid hormon bağlayıcı proteinlerde (tiroksin bağlayıcı globulin: TBG) artış düşünülmelidir. Graves hastalığında tiroglobulin düzeyi artmış iken, ekzojen tiroid hormon alımında

çok düşüktür. TSH reseptör antikorlarının varlığı Graves hastalığını düşündürür. Diğer hipertiroidi nedenleri çocuklarda yaygın değildir. Hipertiroidiye yol açan nedenler klinik muayene, tiroid hormon düzeyleri, tiroid otoantikor ölçümü ve gerekirse radyoaktif iyot *uptake* (RAIU) incelemesi ile ayırt edilebilir (1, 22).

Graves hastalığının tedavisini medikal, cerrahi ve radyoaktif iyot oluşturur. Her bir tedavi şeklinin avantaj ve dezavantajları vardır. Mevcut tedavi tiplerinin hiç birisi spesifik olarak Graves hastalığına yol açan altta yatan immunolojik anormalliğe yönelik değildir. Tiyonamid tedavisinin TSHRAB düzeylerini azalttığı bildirilmesine rağmen her üç tedavi tipinde de hastalık süreci tiroid bezi düzeyinde kesintiye uğratılmaktadır (1, 2, 3, 23, 24).

2.1.6 Çocuklarda Graves Hastalığının Medikal tedavisi

Antitiroid ilaçlar tiyonamidler olarak bilinen basit moleküllerdir. Sulfidril grubu ve heterosiklik yapıda tiyoüre kısmı içerirler (24). Antitiroid ilaçların moleküler yapıları şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1 Antitiroid ilaçların moleküler yapısı

Tiyonamid grubu antitiroid ilaçlar, propiltiourasil (PTU), metimazol (MTZ) ve karbimazolü içerir (25). Asıl etkileri, tiroid hormon sentezini inhibe etmektir. İyodürün organifikasyonunu ve tiroglobulin içerisindeki tirozin rezidülerine iyodürün birleşmesini inhibe ederler (26). Ayrıca tiroglobulin içerisinde iyodotirozin rezidülerinin coupling reaksiyonunu bloke edip T3 ve T4 oluşumunu engellerler (26). Tiroid bezinin iyodu konsantre etme kapasitesi ve depolanmış tiroid hormonlarının dolaşıma salınması üzerinde etkileri yoktur.

MTZ ve PTU'nun birbirlerine farklı konularda üstünlükleri vardır (Tablo 1.2). MTZ, vücut ağırlığı bazında PTU'dan 10 kat daha potenttir ve yarı ömrü daha uzundur. MTZ yarı ömrü 12-16 saat iken, PTU yarı ömrü 4-6 saattir. MTZ günde 1-2 kez verilebilir, PTU genel olarak günde 3 kez uygulanır. MTZ, tiroid hormonlarını daha hızlı normale getirmektedir (26, 27).

PTU ise MTZ'den farklı olarak periferde de etki gösterir ve T4'ün daha aktif bir izomer olan T3'e dönüşümünü engeller. Bu nedenle şiddetli hipertiroidi tedavisinde avantaj sağlar. MTZ nin aksine; PTU proteine sıkı bağlanır, plasentayı geçme kapasitesi daha azdır ve anne sütüne daha az geçer. Dolayısıyla, tartışmalı olmakla birlikte PTU hamilelik ve emziren annelerde tercih edilen ilaçtır. MTZ gebelikte kullanıldığında fetüste skalp defektlerine neden olabilir (28).

Tablo-2: MTZ ve PTU arasındaki farklar

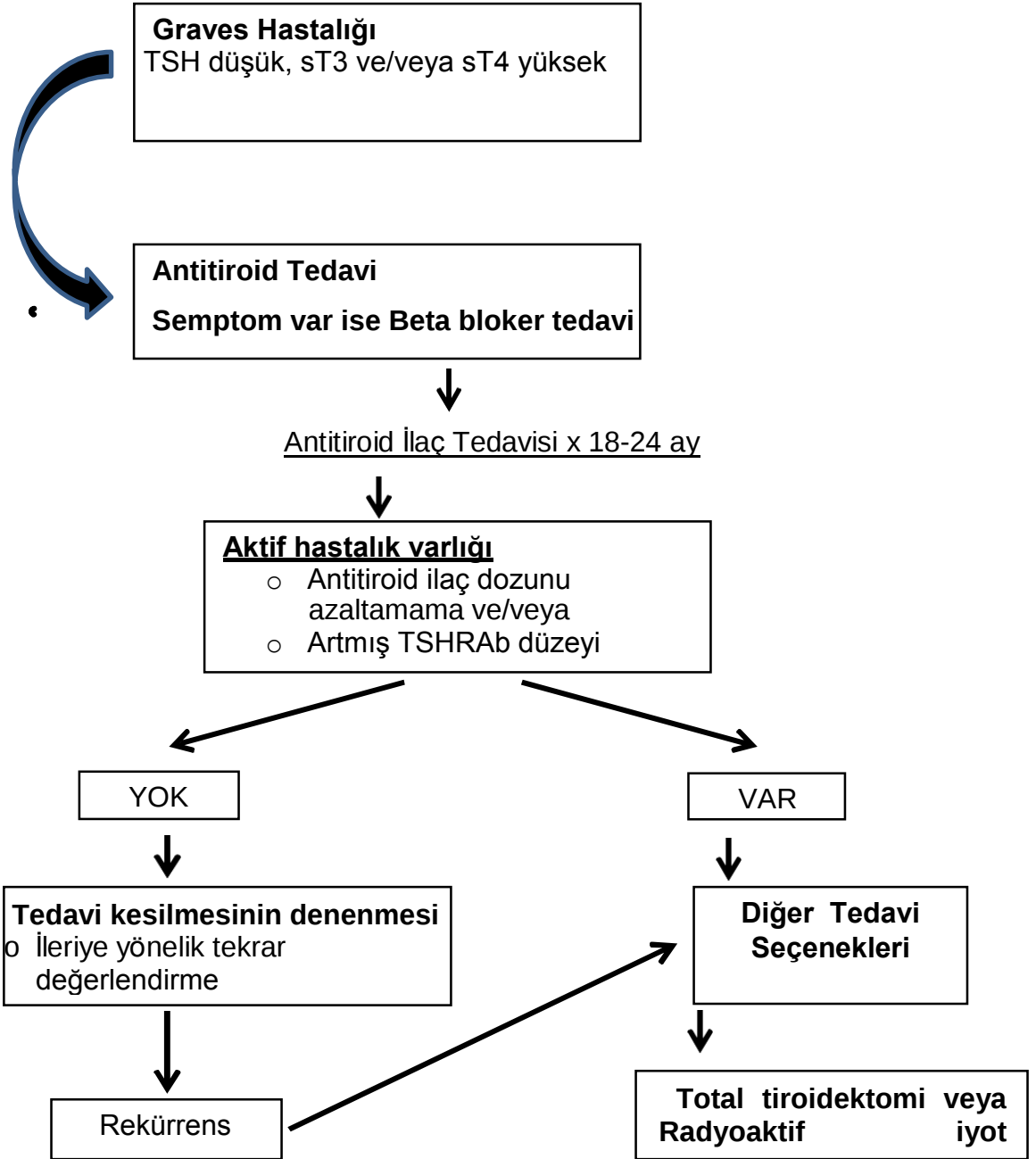
	MTZ	PTU
Tiroid peroksidazın inhibisyonu	var	var
T4'ün T3'e dönüşümünün inhibisyonu	yok	var
Albümine bağlanma	düşük	yüksek
Yarı ömür (saat)	6-8	1-2
Klinik etki süresi (saat)	40	12-24
Tiroid içerisinde depolanması	majör	minör
Normal serum hormon düzeylerine ulaşma süresi (hafta)	2-4	10-15
Hasta uyumu	daha iyi	kötü

PTU ile tedavi edilen hastalarda ciddi karaciğer hastalığı, bazı hastalarda karaciğer nakli gereksinimi veya olası fatal sonuçlar bildirildiğinden, çocuklarda Graves hastalığı tedavisinde sadece MTZ kullanımı konusunda uzlaşılmıştır. MTZ başlangıç dozu 0,5-1 mg/kg/gün günde 1-2 doz iken, PTU'nun ise 5-10 mg/kg/gün günde 3 doz şeklindedir. MTZ un bulunmadığı ülkelerde karbimazol kullanılabilir. Karbimazol biyolojik olarak MTZ a çevrilir ve 0,5-0,7 mg/kg/gün dozunda kullanılır (23).

Ağır olgularda ötiroid durum sağlanana kadar beta bloker (β -bloker) ilaçlar kullanılır. En sık kullanılan ilaç propranolol, 0,5-2 mg/kg/gün dozunda günde 3-4 kez olarak verilir. Beta blokerler depolanmış tiroid hormonlarının etkisi geçinceye kadar (6-12 hafta) kullanılabilir (23, 29).

Çocukluk çağında en uygun tedavi süresi tam olarak bilinmemektedir. Ancak, erişkinlerde yapılan prospektif çalışmalarda 18 ay içerisinde remisyon gerçekleşmez ise, uzun dönem tedavi ile remisyon şansı düşük bulunmuştur. Çocuklarda, bir kaç yıl antitiroid ilaç tedavisi sonrası bildirilmiş remisyon oranları sıklıkla %25'in altındadır (30). Antitiroid ilaç süresinin uzaması toksisiteyi arttırmakta ve tedavi uyumunu azaltmaktadır (30). İki yıl antitiroid ilaç tedavisi sonrası remisyon şansı; tiroid bezi büyükse (yaşa göre normal büyüklüğün >2,5 katından fazla), çocuğun yaşı küçükse (<12 yaş), beyaz ırktan değilse ve tanı anında serum TSHRAb düzeyi veya serbest T4 düzeyleri yüksek (>50 pmol/l) ise

daha düşük olacaktır. Graves hastalığında tedavi seçenekleri ile ilgili şema Şekil 2’de gösterilmiştir (23, 29, 30, 31).



Şekil-2: Graves hastalığında tedavi seçenekleri

sT3: serbest triiyodotironin, sT4: serbest tiroksin, TSH: tirotropin, TSHRab: TSH reseptör antikoru

Antitiroid İlaç Tedavisine Bağlı Yan Etkiler

Çocuklarda antitiroid ilaçlara bağlı yan etkiler erişkinlere göre daha sık görülmektedir. Antitiroid ilaçlara bağlı minör yan etkiler; döküntü, kaşıntı, ürtiker, saç dökülmesi, bulantı, tat ve koku duyusunda değişiklikler ve artraljidir. Minör yan etkiler kendiliğinden düzelebilir, etkilerin devam etmesi halinde ilaç değişikliği yapılmalıdır. Majör yan etkiler ise agranülositoz, nötropeni, trombositopeni, aplastik anemi, Stevens-Johnson sendromu, kolestatik hepatit ve antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif vaskülitir (Tablo 3). Antitiroid ilaca bağlı yan etkiler idiyosenkrazik veya dozla ilişkili olabilir (1, 26, 29, 30).

Diğer majör yan etki hepatotoksisitedir (%0,1-0,2). Hepatotoksisite, genellikle tedavinin ilk 3 ayı içerisinde görülür. PTU tedavisi sitotoksik hepatite yol açar. Metimazol kullanımı ise tipik olarak kolestatik hepatit ile ilişkilidir. PTU tedavisi ile ilişkili akut hepatit, ciddi karaciğer hasarı ve histolojik olarak masif nekroz bildirilmiştir (26,30).

Tablo-3: Çocukluk çağında antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etkiler

MİNÖR	MAJÖR
Cilt döküntüsü	Agranülositoz
Kaşıntı	Nötropeni
Ürtiker	Trombositopeni
Saç kaybı	Steven-Johnson sendromu
Tat duyusunda azalma	Kolestatik sarılık
Artralji	Hepatotoksisite

2.1.7 Radyoaktif İyot Tedavisi

Tiroid bezi diğer dokular ile karşılaştırıldığında iyoda yüksek afinite gösterir. Bu nedenle radyoaktif iyot (RAI) kullanımı selektif olarak tiroid dokusunda ablasyona yol açar. Tiroid bezinde I131 uptake miktarı, tiroid bezi büyüklüğünü ve hastalığın aktivitesini yansıtır. RAI tedavisi uygun dozda uygulandığında 1-3 ay içerisinde hipotiroidi sağlanır; ancak bazen 6 aya kadar gecikebilir. Bu süreçte ek β -bloker tedavi ve düşük dozda antitiroid ilaç

tedavisi gerekebilir. Hastaların %5-20'sinde uygulanan RAI tedavisi dozuna bağlı değişen oranda hipertiroidi devam eder. Bu hastalara ikinci doz RAI tedavisi önerilir. Radyoaktif iyot tedavisine yanıt tiroid bezi çok büyük (>80 gram) ve TSHRAb düzeyi yüksek olan hastalarda daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle tiroid bezi büyük olan hastalarda tiroidektomi düşünülmelidir (1, 23, 29, 31).

Radyoaktif İyot Tedavisi Komplikasyonları

Radyoaktif iyot tedavisinden 1-3 gün sonra radyasyon tiroiditini yansıtır şekilde tiroid bezi üzerinde ağrı görülebilir. Radyasyon tiroiditi kendini sınırlayıcıdır ve nonsteroid antiinflamatuar ilaç tedavisine yanıt verir. Guatrı çok büyük olan hastalarda RAI tedavisi uygulanması sonrası ciddi boyun şişliği ve trakeal bası bildirilmiştir. RAI tedavisinden 1-14 gün sonra nadiren tiroid krizi gelişebileceği bildirilmiştir; bu durumda, RAI tedavisi öncesi hormon depolarının boşalması için bir kaç hafta antitiroid ilaç tedavisi gerekir.

Radyoaktif iyot tedavisi sonrası nadiren paratiroid disfonksiyonu, hipoparatiroidi veya hiperparatiroidi görülebilir. Paratiroid disfonksiyonunun direkt radyasyon maruziyeti sonucu geliştiği düşünülmektedir. Çocuklarda RAI tedavisine bağlı bildirilen komplikasyonlar ile ilgili bilgiler yetersizdir (23, 32, 33). Radyoaktif iyot tedavisi komplikasyonları tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo-4: Radyoaktif iyot tedavisine bağlı komplikasyonlar

Komplikasyon	İnsidans (%)
Göz bulgularında kötüleşme	3-5
Tiroid bezinde geçici ağrı	5
Bulantı	Nadir
Tiroid krizi	Nadir
Geçici hipokalsemi	Nadir
Hiperparatiroidi	Nadir

Radyoaktif İyot Tedavisi Kanseri İlişkisi

Tiroid bezi radyasyon maruziyeti sonrası malignensiye duyarlıdır. RAI tedavisi sonrası total vücut radyasyon dozu yaş ile değişmektedir. Yaşı küçük çocuklarda radyasyon maruziyeti genç ve erişkinlere göre daha yüksektir. Tiroid kanseri riski 5 yaş altı çocuklarda en yüksektir ve yaşla birlikte giderek azalır. Bu nedenle 5 yaş altında RAI tedavisi önerilmemektedir. Yaşa ek olarak radyasyon dozu da kanser riskinde majör rol oynamaktadır (23, 31, 32).

2.8. Cerrahi Tedavi

Subtotal tiroidektomi ile relaps oranı daha yüksek olduğundan, Graves hastalığı için total tiroidektomi tavsiye edilir. Cerrahi tedaviden sonra hipotiroidi RAI tedavisine göre daha erken gelişir. Subtotal tiroidektomi sonrası, çocuk ve erişkinlerin yaklaşık %80'inde hipertiroidi düzelir, %60'ında hipotiroidi gelişir, %10-15'inde hipertiroidi tekrarlar (23, 33, 34).

Cerrahi tedaviye bağlı akut komplikasyonlar hipokalsemi, hematoma ve larengeal sinir parezsidir. Uzun dönem komplikasyonlar ise, kalıcı hipoparatiroidi, rekürren larengeal sinir hasarıdır. Komplikasyon oranı cerrahın tecrübesi ile ilişkilidir. Tecrübeli ellerde kalıcı hipoparatiroidi ve larengeal sinir hasarı sırasıyla %2 ve %1'in altında bulunmuştur (23).

İyot, T4 ve T3 sentezini iyot oksidasyon ve organifikasyonunu Wolff-Chaikoff etkisi ile inhibe ederek azaltır. Aynı zamanda tiroglobulin proteolizini inhibe ederek T4 ve T3 salınımını bloke eder. Etkisi yaklaşık 2 hafta sürer (35). Çocuklarda medikal tedavi, cerrahi ve RAI tedavisi yaklaşımları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo-5: Graves hastalığının tedavi seçeneklerinin karşılaştırılması

	Medikal	Cerrahi	RAI
Uzun dönem remisyon	% 15-25	% 90-100	% 90-100
Minör yan etkiler	% 20-30 Döküntü/ürtiker Artralji Lökopeni	% 100 ağrı %5 geçici hipokalsemi	%5 ağrı
Majör yan etkiler	%0,8 Ağır hepatit Agranülositoz	% 1-5 vokal kord parezisi %1-5 hipoparatiroidi	%0,01 tiroid krizi
Bildirilmiş mortalite	13 çocuk	1/1000 çocuk	yok
Uzun dönem tiroid kanseri riski	% 0,3	% 0,03	% 0,05

2.2.ÇOCUKLUK ÇAĞINDA DİĞER HİPERTİROİDİ NEDENLERİ

2.2.1 Hashimoto Tiroidit (Lenfositik Tiroidit, Otoimmün Tiroidit)

Çocuk ve adolesanlarda tiroid hastalıklarının içerisinde en sık görülen Hashimoto tiroiditidir. Hashimoto tiroiditi, 6 yaş üzeri çocuklarda endemik olmayan guatr ve hipotiroidinin bilinen en sık nedenidir (36). En yaygın klinik belirtileri guatr ve büyüme geriliğidir. Hastaların %5-10'unda özellikle adolesanlarda taşikardi, sinirlilik ve diğer hipertiroidi belirtileri vardır (37). Hashimoto tiroiditinde tiroid fonksiyonları normal olabilir. Aşırı hipotiroidi ya da subklinik hipotiroidi görülebilir. Nadiren hipertiroidi de görülebilir. Hashimoto tiroiditi, çocukluk çağında Graves hastalığından sonra hipertiroidiye yol açan ikinci en yaygın nedendir (38). Hashimoto tiroiditinin geçici hipertiroidi fazına Hashitoksikoz denilmektedir (36,37).

2.2.2 İlaçla İlişkili Hipertiroidi

İlaçlar 3 mekanizma ile hipertiroidiye yol açabilirler. Bunlar iyot alımına bağlı hipertiroidi, destrüktif tiroidit ve tiroid otoimmünitesinin (Graves hastalığı veya ağrısız tiroidit) uyarılmasıdır.

2.2.3 İyot Alımına Bağlı Hipertiroidi

İyot eksikliği olan bölgelerde iyot takviyesi ile birlikte hipertiroidi prevalansının %1-20 arasında değiştiği bildirilmiştir. Hipertiroidiye yol açan neden tiroid bezi içerisinde altta yatan otonomi alanlarıdır. İyot desteği arttığında, tiroid bezi içerisinde otonom alanlar normal düzenleyici mekanizmalardan bağımsız olarak tiroid hormonu üretmeye başlar (Jod-Basedow fenomeni) (39,1).

2.2.4 Amiodaronla ilişkili Hipertiroidi

Amiodaron aritmi tedavisinde sık kullanılan bir ilaçtır. Ancak tiroid fonksiyon bozukluğu sık bilinen bir yan etkisidir (40). Amiodarona bağlı hipertiroidi gelişiminde 2 temel mekanizma tanımlanmıştır. Tip 1, amiodaronun yüksek iyot içeriğine bağlıdır. Sıklıkla, latent Graves hastalığı veya multinoduler guatrı olan hastalarda görülür. Tip 2 ise amiodaronun tiroid foliküllerine direkt toksisitesinden kaynaklanan ilaca bağlı destrüktif tiroidittir (12).

Tedavi

Tip 1 amiodarona bağlı hipertiroidi, antitiroid ilaç verilerek tedavi edilir. İyottan zengin tiroid bezi tiyonamidlere dirençli olduğundan, daha yüksek ilaç dozları ve daha uzun tedavi periodları (3-6 ay) gereklidir (12).

Tip 2 amiodarona bağılı hipertiroidi ise kortikosteroidlerle tedavi edilir ve tipik olarak bir kaç hafta içinde düzelir. Tip 1 ve tip 2'nin birlikte olduğu amiodarona bağılı hipertiroidide ise kombine antitiroid ilaç ve antiinflamatuvar tedavi gerekir (12).

2.2.5. Fetal Hipertiroidizm

En sık neden annenin Graves hastalığıdır (41,42). Annede gebelikle ilişkili hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, tiroid krizi, enfeksiyonlar, venöz tromboz, pulmoner tromboembolizm, plasental ayrılma gözlenir ve belirti ve bulgular bazen gebelik sorunları zannedilir. Fetusta ise ölü doğum, düşük, erken doğum, intruterin büyüme geriliği, antitiroid ilaçlara bağılı malformasyonlar, nötropeni, guatr, fetal hipertiroidizm görülebilir (43,44).

Gebelikte Graves tanısı FT3, FT4, TSH ve TSHR antikoru ile konulmaktadır. Amerikan Tiroid Birliği TSH düzeyleri için ilk trimesterde 0,1-2,5, ikinci trimesterde 0,2-3,0, son trimesterde ise 0,3-3,0 mU/L sınırlarının dikkate alınmasını ve 0,1 mU/L altında çıkan TSH düzeyinde hipertiroidinin araştırılmasını önermektedir (44).

2.2.6 Neonatal hipertiroidizm

Başlıca sebepleri annenin Graves hastalığı, aktive TSH reseptör mutasyonları, McCune Albright sendromu, iyot yüklenmesi (oldukça nadir), iatrojenik T4 yüklenmesi ve yenidoğanın tiroid hormon direncidir. Doğumda veya 5-10. günde ortaya çıkar. Klinik olarak taşikardi, aritmi, takipne, kalp yetmezliği, guatr (%50 olguda), hipereksitabilite, 'jitteryness', aşırı iştaha rağmen tartı alamama, karaciğer-dalak büyüklüğü, lenfadenopati, dik sabit bakış, göz kapagı retraksiyonu, periorbital ödem, jinekomasti, kusma, ishal, ateş, terleme, eritem, takipne, sistemik-pulmoner hipertansiyon, hipertansif ensefalopati-konvülsiyonlar, şilotoraks, indirekt veya konjuge hiperbilirubinemi, polisitemi-hiperviskosite, trombositopenidir (45). Kemik yaşı ileridir, fontanel küçüktür, kraniosinostoz gelişebilir. Maternal antikoru

temizlenme süreciyle birlikte klinik tablonun düzelmesi 3-16 haftayı bulmaktadır (46).

Tanı için tiroid hormon testleri, tiroid US, kemik yaşı ölçülür. Üçüncü trimesterde yüksek TSHR antikoru saptanan hastaların, kord kanı antikor düzeyi %73 bebekte yüksek saptanmıştır (47). Kord kanı TSHR antikoru öngörücü iken kord kanı FT4 düzeylerinin öngörücülüğünün düşük olduğu bildirilmektedir(48). Tedavide PTU 5-10 mg/kg/gün 3 dozda başlanır (3). PTU hormon sentezini azaltma yanında, periferal T4-T3 dönüşümünü azaltır. MTZ ise klinik tablonun ağırlığına göre 0,2-0,5 mg/kg/gün iki dozda kullanılır (49). Sodyum iopanoat (iopanoik asit) üç günde bir 500 mg oral ya da glukokortikoidler (prednizolon 2 mg/kg/gün 1-2 dozda) tiroid hormon üretimini ve periferal T4-T3 dönüşümünü engellemek amacıyla ağır olgularda önerilir (49). Beta-bloker propranolol 2 mg/kg/gün dozunda kalp hızını düşürmek ve periferal T4-T3 dönüşümünü azaltmak amacı ile kullanılır (49). Başka bir tedavi yöntemi ise kan değişimi ve ardından Lugol kullanılmasıdır. Kan değişimi ile tiroksin düzeyi %50 azalmaktadır. Anneden geçen antikorların yarı ömrü yaklaşık 12 gündür. Tedaviye TSHR antikorları pozitif olduğu sürece devam edilir, tedavi süreci 3-12 hafta arasında değişmekle birlikte ortalama 1-2 aydır (49). Seyir fetal-yenidoğan sürecinin süresi ve klinik tablonun ağırlığıyla ilişkilidir. Bir çalışmada 7-8 yaşlarında normal ya da Graves'li anne bebeklerinin tiroid volümü, tiroid işlevleri, somatik ve psikomotor gelişimleri normal çocuklardan farksız bulunmuştur (50).

Diğer hipertiroidi nedenleri iyotla oluşan hipertiroidizm (51), yüksek doz tiroksin kullanımı (52), otozomal dominant non-otoimmün hipertiroidizm (53), Mc Cune Albright sendromu (54), tiroid reseptör beta gen mutasyonu (M313T) (55) olarak sayılmaktadır.

2.2.7 Toksik Nodüler Guatr

Toksik nodüler guatr (TNG), daha çok erişkinde görülen, yaşla birlikte sıklığı artan ve özellikle iyot eksikliği bölgelerinde daha sık görülen bir

hipertiroidi nedenidir. Erişkinde Graves'ten sonra en sık nedendir ve iyot eksikliği olan bölgelerde Graves' ten daha sık görülebilir (10).

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgular

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2011-2018 yılları arasında hipertiroidi tanısı ile izlenen 36 hasta incelendi.

Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenip, başvuru anındaki yaşları, başvuru yakınması, başka merkezde tanı alan hastalarda tanı konma yaşları, cinsiyeti, anne ve baba arasında akrabalık, ailede tiroid hastalığı öyküsü, hipertiroidiye eşlik eden ek hastalık, ilaç kullanımı, ilaca bağlı gelişen yan etki kaydedildi. Hastaların başvuru sırasındaki fizik muayene, laboratuvar bulguları, görüntülemeleri, uygulanan tedavi yöntemi ve tedaviye cevap değerlendirildi.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25 Nisan 2017 tarihinde alınan 2017-6/8 nolu karar ile etik kurul onayı alındı.

Antropometrik ölçümler: Hastaların başvuru sırasındaki vücut ağırlığı, boy ölçümleri kaydedildi. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), boy ve VKİ SDS hesaplandı. Hesaplamalar için şu formüller kullanıldı (56).

$$VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2),$$

$$VKİ \text{ SDS} = [(VKİ/M) - 1] / LS$$

M,L,S: Yaşa ve cinse göre değişen sabitler

$$BOY \text{ SDS} = \frac{\text{Bireyin boyu (cm)} - \text{yaş ve cinse göre ortalama boy değeri}}{\text{Yaş ve cinse göre standart sapma}}$$

Fizik inceleme: Hastaların başvuru anındaki fizik muayene bulguları (kalp tepe atımı, sistolik ve diastolik kan basıncı, guatr varlığı ve derecesi, oftalmopati, tremor, puberte durumu (puberte öncesi ve pubertal) kaydedildi.

Sistolik ve diastolik kan basıncı yaş ve cinse göre belirlenen referans

değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirildi. Yaş ve cinsiyet için belirlenen normlara göre 95. persentilin üzeri hipertansiyon kabul edildi.

Nabız basıncı: Sistolik basınç ile diastolik basınç arasındaki fark olarak tanımlandı. Nabız basıncının >40 mmHg olması artmış nabız basıncı olarak kabul edildi (57, 58).

Kalp tepe atımının yaşa göre normal aralığın üstünde olması taşikardi olarak kabul edildi (59).

Fizik muayenede ekzoftalmus, üst göz kapağında retraksiyon, lid lag, konverjans yetersizliği bulgularından en az birinin varlığı oftalmopati lehine kabul edildi. Oftalmopati varlığı için muayene eden pediatrik endokrinoloji hekiminin değerlendirmesi esas alındı. Şüpheli olgularda göz konsültasyonu istendi.

Puberte durumu Tanner evrelemesine göre değerlendirildi (59, 60).

Biyokimyasal değerlendirme: Hastaların tanı anındaki serum transaminaz düzeyleri ve lökosit değerleri not edildi. Serum aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerleri ticari kitler aracılığı ile Roche Modular Autoanalyzer'de ölçüldü. AST 50 Ü/l'in üstü ve/veya ALT 40 Ü/l'in üzerinde olması transaminaz yüksekliği, lökosit sayısının 4500/µl'nin altında olması lökopeni olarak kabul edildi (58).

Hormonal değerlendirme: Hastaların tanı sırasında serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4) ve tirotropin (TSH) düzeyleri not edildi. Tiroid hormonları için referans değerleri, sT3: 3,1-6,8 pmol/l, sT4: 12-22 pmol/l, TSH: 0,27-4,2 µIU/ml idi. TSH düzeyi "küçüktür" (<) şeklinde ifade edilen sonuçlarda küçük olduğu belirtilen değer kullanıldı.

Tiroid otoantikör düzeyleri: Hastaların tiroid otoantikörlerinden TSH reseptör antikoru (TSHRAb), anti tiroid peroksidaz antikoru (antiTPO), antitiroglobulin antikoru (antiTG) düzeyi kaydedildi. TSH reseptör antikör düzeyi radio immunoassay (RIA) yöntemi ile hazır ticari kit kullanılarak ölçüldü.

Tiroid görüntüleme yöntemleri: Hastaların tiroid ultrasonografisi (tiroid bezi boyutları, parankim ekojenitesi, nodül varlığı) ve tiroid sintigrafisindeki sonuçlar kayıt edildi. Tiroid hacmi için ultrasonografide

ölçülen tiroid bezi boyutları esas alındı. Tiroid bezi hacmi Dünya Sağlık Örgütü'nün yaş ve cinse göre belirlediği tiroid hacimleri referans değerleri baz alınarak değerlendirildi. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİAB) uygulanan hastaların sonuçları kaydedildi (62-65).

3.2 Etyolojik Tanılar ve Tanımlamalar

Serum sT3 ve/veya sT4 düzeylerinde artış ile birlikte TSH'da baskılanma ($<0,05$ mIU/l) ve ayrıca hipertiroidinin klinik bulgularının eşlik ettiği hastalara hipertiroidi tanısı kondu. Hipotiroidi, serum sT4 düşüklüğü ile beraber serum TSH düzeyindeki artış olarak tanımlandı. Ötiroidi, serum TSH, sT4 ve/veya sT3 düzeyinin normal referans aralığında olmasına denildi.

Graves hastalığı tanısı hipertiroidinin klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte TSHRAb pozitifliği ve/veya oftalmopati olduğu durumda konuldu .

Hashimoto tiroiditine bağlı hipertiroidi tanısı, hipertiroidi laboratuvar bulguları ile birlikte antiTG veya antiTPO antikordardan en az birinin varlığı ve TSHRAb'nin negatif bulunması veya tiroid bezinde büyüme, ultrasonografide hipoekoik alanlar varlığında konuldu (66, 67).

3.3 Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemleri

Medikal tedavi: Hastalarda hangi antitiroid ilaç kullanıldığı (MTZ veya PTU), dozları, yan etkileri, kullanım süresi ve medikal tedavi sonrası remisyon oranları kaydedildi.

Cerrahi Tedavi: Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda cerrahi tedavi gerekçesi, tipi (total, totale yakın veya subtotal), cerrahiye bağlı komplikasyon oranları ve patoloji sonuçları kaydedildi.

Hastaların son durum bilgileri (hipotiroidi, ötiroidi, halen antitiroid ilaç tedavisi alıyor) şeklinde kaydedildi (67).

Remisyon: Antitiroid ilaç tedavisi kesildikten en az 1 yıl sonra klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidi durumu veya antitiroid ilaç tedavisi almaksızın hastada klinik ve biyokimyasal olarak hipotiroidinin varlığına denildi.

Relaps: Antitiroid ilaç tedavisi kesildikten sonra veya ilaç dozu düşürüldüğünde serum TSH düzeyinde baskılanma ile birlikte sT4 veya sT3 düzeylerinde artış olarak tanımlandı. Relaps kabul edilmesi için hastanın en az 18 ay süre antitiroid ilaç tedavisi almış olma şartı göz önünde bulunduruldu. Antitiroid ilacın düzensiz kullanımına bağlı hipertiroidide kötüleşme relaps olarak kabul edilmedi.

Hastalarda relaps oranı ve relaps gelişen hastalarda seçilen tedavi (medikal tedavi, cerrahi veya radyoaktif iyot (RAI) tedavisi) kaydedildi (59).

BULGULAR

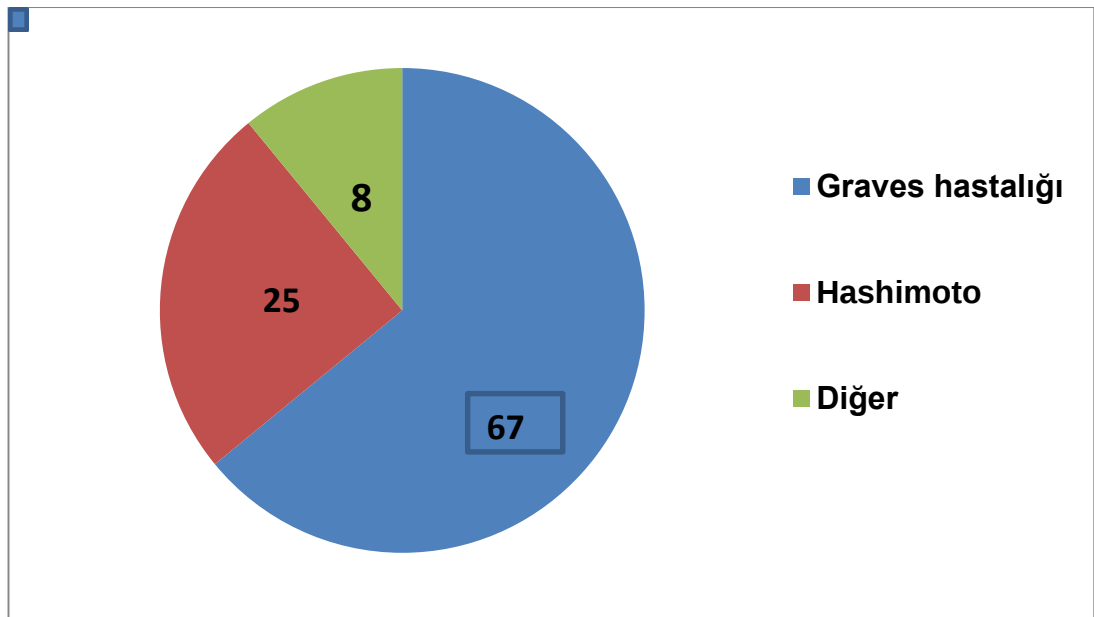
Çalışmaya alınan 36 olgunun 5'i (%13,8) erkek, 31'i (%86,2) kız idi. Hastaların ortalama başvuru yaşı $13 \pm (2,8)$ yıl, ortalama tanı yaşı ise 13,1 yıl ($\pm 2,7$) idi. Olguların 5 'i (%13,8) prepubertal, 3 'ü (%8,2) pubertal dönemde, 28'i (%78) puberteyi tamamlamıştı. Hastaların 5'inde (%13,8) anne baba arasında akraba evliliği mevcuttu. Ailede hipertiroidi öyküsü 7 (%19) hastada mevcuttu.

Hipertiroidi tanısı konulan 1 hasta konjenital hipertiroidi, 2 hasta toksik nodüler guatr tanısı ile izlenmekteydi,

Hipertiroidi tanısı alan 1 hastada hipertansiyon , 1 hastada da mitral kapak yetmezliği saptanmıştı.

4.1 Hastalarda Hipertiroidi Etiyolojisi

Hipertiroidi tanısı alan hastaların 24'ü (%67) Graves hastalığı, 9'u (%25) Hashimoto tiroiditi tanısı aldı. Hastaların 3'ünde (%8) ise diğer nedenler (ikisi toksik nodüler guatr, biri konjenital hipertiroidi) saptandı. Hipertiroidili olguların etyolojik dağılımı Şekil 3 ile özetlenmiştir.



Şekil-3. Hipertiroidili çocukların etiyolojisiye göre dağılımı

4.1.1 Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Tanı Anındaki Şikayet ve Bulguları

Hipertiroidi tanısı alan hastaların en sık başvuru şikayetleri sinirlilik (%61,1), sıcak intoleransı (%44,2) ve kilo kaybı (% 44) idi. En sık muayene bulgusu ise guatr (% 58) ve taşikardi (% 54) idi. Graves hastalığı tanısı alan hastalarda sinirlilik %66,7 oranında görülürken, Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastalarda %54 oranında idi ($p=0,555$). Graves hastalığı tanısı alan hastaların %27 sinde göz şikayeti mevcut iken, Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastalarda göz şikayeti yoktu ($p=0,003$).

Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların başvuru şikayetleri Tablo 6 ile özetlenmiştir.

Tablo-6: Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların başvuru şikayetleri

	Graves Hastalığı N(%)	Hashimoto tiroiditi N(%)	P
Sinirlilik	16 (66,7)	5 (54)	0,555
Sıcak İntoleransı	13 (54,2)	3 (33)	-
Çarpıntı	12 (50)	2 (22)	0,15
Kilo Kaybı	11 (45)	5 (55,2)	-
Tremor	9 (39,2)	2 (22)	0,365
Hiperaktivite	7 (29,2)	0	0,068
Saç Kaybı	5 (20,8)	2 (22)	0,931
Adet Düzensizliği	3 (13,6)	1 (11,1)	-
Göz Bulguları*	23 (95,8)	0	0.2

*Canlı bakış, proptozis

4.1.2 Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Fizik Muayene Bulguları

Hipertiroidi ile başvuran hastaların fizik muayenesinde en sık saptanan bulgu 21 hastada (%58) guatr olup bunu 20 hasta ile (%54) taşikardi, 17 hasta ile (%47,2) kilo kaybı ve 12 hasta ile (%33,3) tremor izliyordu. Hastaların başvuruda ortalama kalp tepe atımı sayısı 98 /dk, ortalama sistolik kan basıncı 113 ± 12 mmHg, diastolik kan basıncı 67 ± 14 mmHg idi. Beş hastada sistolik kan basıncı (4 kız, 1 erkek) cinsiyet ve boy persentiline göre 95 persentilin üzerinde bulundu. Hipertiroidi ile başvuran hastaların VKi SDS ortalama $0,06 \pm 1,4$, boy SDS ortalama $0,6 \pm 1,5$ idi. Oftalmopati Graves hastalığı tanısı alan hastaların %27' sinde görülürken (egzoftalmus, ptozis, üst göz kapağında retraksiyon, konverjans yetersizliği), Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastalarda gözlenmemiştir (Tablo 7).

Tablo-7: Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları

	Graves Hastalığı N (%)	Hashimoto Tiroiditi N (%)	P
Taşikardi	16 (66,7)	5 (54)	-
Guatr	15 (62,5)	6 (66,5)	0,825
Kilo Kaybı	11 (45,8)	5 (55,6)	-
Ellerde Tremor	9 (39,1)	2 (22,2)	0,365
Oftalmopati	9 (27,5)	0	0,11
Tansiyon Yüksekliği	3 (12,5)	2 (22,2)	-
Prepubertal	5 (20,8)	2 (22,2)	-
Pubertal	19 (79,2)	7 (77,8)	-

Hipertiroidi tanısı alan hastaların sT3 düzeyi ortalama $23,08 \pm 13,10$ pmol/l, sT4 düzeyi ortalama $51,41 \pm 22,7$ pmol/l, TSH düzeyi ortalama $0,008 \pm 0,011$ μ lU/mL idi. Graves hastalığı tanısı alan 2 hastada, tedavi başlandıktan sonra transaminaz yüksekliği saptandı.

Bu hastaların 2'sinde de hem AST hem ALT yüksekliği mevcuttu. Hastaların serum AST değerleri 55-75 U/l, ALT değerleri 60-90 U/l arasında idi.

Graves hastalığı tanısı alan hastalarda TSH ve sT3 düzeyi Hashimoto tiroiditine göre yüksek, sT4 düzeyi ise düşük bulundu, ancak anlamlı değildi. Graves Hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların başvuru sırasında tiroid hormon değerleri Tablo 8 ile özetlenmiştir.

Tablo-8: Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların tiroid hormon düzeyleri

	Graves Hastalığı	Hashimoto Tiroiditi	P
	Ort.±SS	Ort.±SS	
TSH (μ lU)	$0,118 \pm 0,01$	$0,091 \pm 0,03$	0,31
sT3 (pmol/L)	$16,8 \pm 8,4$	$22,8 \pm 11$	0,73
sT4 (pmol/L)	26 ± 19	20 ± 12	0,6

4.1.3Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Tiroid Otoantikor Düzeyleri

Hastaların 33'ünde (%91,6) tanı anında TSH reseptör antikor (TSHRAb) düzeyi ölçülmüş olup 23'ünde (66,7) TSHRAb düzeyi pozitif idi. Tiroid peroksidaz antikor (antiTPO) düzeyleri 29 hastada (%80,5), antitiroglobulin antikor (antiTG) 25 hastada (%69,6) pozitif bulundu.

Hastaların 32'sinde (%88,8) TSHRAb pozitifliği, antiTPO veya antiTG antikorlarından en az birisi pozitif bulundu. Sadece TSHRAb pozitifliği 2 (%5,5) hastada mevcuttu. TSH reseptör antikoru negatif olan 13 hastanın 12'sinde antiTPO veya antiTG Ab 'den en az birisi pozitif idi. TSHRAb negatif

bulunan hastaların 9'u Hashimoto tiroiditi tanısı aldı, 1 hastada TSHRAb düzeyi negatif saptanmasına rağmen; hipertiroidinin uzun süreli olması, medikal tedavi kesilmesi sonrası relaps gözlenmesi ve uzun süreli medikal tedavi gerekmesi Hashimoto tiroiditi ile uyumlu bulunmadı ve klinik olarak Graves düşünüldü.

Dört hastada ise TSHRAb ve diğer tiroid otoantikorları negatifti. Hastaların TSHRAb ve eşlik eden diğer tiroid otoantikor sonuçları Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo-9: Graves hastalığı tanısı alan hastaların puberte durumuna göre tiroid otoantikorlarının karşılaştırılması sonuçları.

	N (%)
TSHRAb pozitifliği	23 (95,6)
TSHRAb ve diğer otoantikordardan* en az birisinin pozitif olması	18 (75)
Sadece TSHRAb pozitifliği	2 (8,3)
TSHRAb negatif, diğer tiroid otoantikordardan* en az biri pozitif	12 (50)
TSHRAb ve diğer tiroid otoantikorları negatif	4 (16,6)

* Tiroid peroksidaz antikor (antiTPO), antitiroglobulin antikor (antiTG)

4.2 Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Tiroid Görüntüleme Bulguları

Graves hastalığı tanısı alan 24 hasta ve Hashimoto tiroiditi tanısı alan 9 hastanın tümünde tiroid ultrasonografi sonuçları dosyada mevcuttu.

Tiroid

ultrasonografi sonucu bulunan hastalar içerisinde Graves hastalığı tanısı alan 12 hasta (%52) ve Hashimoto tiroiditi tanısı alan 4 hastanın (%44,4) tiroid ultrasonografisi ölçümleri kullanılarak hesaplanan tiroid hacmi yaş ve cinsiyete göre normalin üzerinde bulundu. Ancak tiroid hacminin yaş ve cinsiyete göre ml olarak boyutu çalışmada yer almadı.

Tiroid hacmi normal sınırlarda değerlendirilen 17 hastanın 2'si Graves hastalığı, 5 hasta ise Hashimoto tiroiditi tanısı aldı.

Graves hastalığı tanısı alan 8 (34,7) hastada ve Hashimoto tiroiditi tanısı alan 3 (33,3) hastada tiroid ultrasonografisinde tiroid nodülü saptandı (p=0,99).

Tiroid ultrasonografisinde Graves hastalığı tanısı alan 3 hastada birden fazla, 5 hastada tek tiroid nodülü saptandı. Graves hastalığı tanısı alan hastaların 2'sinde nodül 1 cm'den büyük, 6 hastada ise 1 cm'den küçük idi.

Hashimoto tiroiditi tanısı alan tüm hastalarda ise 1 cm'den küçük idi.

Graves hastalığı tanısı alan 13 (54,2) hastada ve Hashimoto tiroiditi tanısı alan 5 (55,6) hastada hipervaskülerite saptandı.

Graves hastalığı tanısı alan 17 (73,9) hastada ve Hashimoto tiroiditi tanısı alan 6 (66,7) hastada hipoekojenite saptandı (p=0,817).

Hipertiroidi tanısı alan hastalarda tiroid sintigrafisi hastalarda rutin olarak çekilmedi. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların USG sonuçları tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo-10: Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Tiroid Görüntüleme Bulguları

	Graves Hastalığı n (%)	Hashimoto Tiroiditi n (%)	P
Hipoekojenite	17 (70,8)	6 (66,7)	0,817
Hipervaskülerite	13 (54,2)	5 (55,6)	-
Tiroid bezinde büyüme	12 (50)	4 (44,4)	-
Nodül varlığı	8 (33,3)	3(33,3)	-

Graves Hastalığı Tanısı Alan Hastaların Puberte Durumuna Göre Özellikleri

Graves hastalığı tanısı alan hastaların 18'i (%84,2) pubertal, 5'i (%15,8) prepubertal dönemde idi. Hastaların başvuru şikayetlerinin puberte durumuna göre değerlendirilmesi Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo-11: Graves hastalığı tanısı alan hastaların puberte durumuna göre başvuru şikayetlerinin değerlendirilmesi.

	Pubertal (n=18)	Prepubertal (n=6)	
	N (%78,2)	N (%21,8)	P
Cinsiyet			
Kız	16 (54,2)	5 (55,6)	-
Erkek	2	1 (44,4)	-
Kız/Erkek Oranı	8/1	4/1	-
Sinirlilik	7 (36,8)	1 (20)	-
Terleme	11 (57,9)	2 (40)	-
Çarpıntı	9 (47,3)	3 (60)	-
Kilo kaybı	8 (42,1)	3 (60)	-
Adet düzensizliği	3 (17,6)	0	-
Hiperaktivite	5 (26,3)	2 (40)	-

4.2.1 Graves Hastalığı Tanısı Alan Hastaların Puberte Durumuna Göre Fizik Muayene Bulguları

Hastaların puberte durumuna göre fizik muayene bulguları Tablo 12 ile özetlenmiştir.

Tablo-12: Graves hastalığı tanısı alan hastaların puberte durumuna göre fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi.

	Pubertal (n=18) n (%)	Prepubertal (n=6) n (%)	P
Tremor	7 (38,8)	2(33,3)	-
Hipertansiyon	3 (16,8)	0	-
Taşikardi *	10 (52,6)	4 (66,6)	-
Egzoftalmus	6 (31,6)	3 (50)	-
Guatr	11 (57,9)	4 (66)	-
Artmış nabız basıncı	8 (% 33,3)	2(22,2)	-

* Taşikardi ve hipertansiyon yaşa ve boya göre 95 persentil üstü olarak kabul edildi.

Graves hastalarında puberte durumuna göre antropometrik ölçümler Tablo 13 ile özetlenmiştir.

Tablo-13: Graves hastalığı tanısı alan hastaların antropometrik ölçümleri ve tanı yaş ortalamaları.

	Pubertal	prepubertal	P
Tanı yaşı (yıl)	15,1± 2,7	6,1 ±5,1	0,1
VKİ SDS	0,6±1,1	0,38 ±1	0,6
Boy SDS	0,24±0,9	0,56±0,9	0,8

VKİ: vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru

4.2.2. Graves Hastalığı Tanısı Alan Hastaların Laboratuvar Bulguları

Graves hastalığı tanısı alan hastaların ortalama sT3 düzeyi 19,6 ±15,3 pmol/l (1,4-30), sT4 29±22,5 pmol/l (2,1-30), TSH düzeyi 0,0077±0,09 (0,0001-0,2) idi (Tablo 14).

Tablo-14: Graves hastalığı tanısı alan hastaların puberte durumuna göre tiroid hormonlarının karşılaştırılması.

	Pubertal (n=18) Ort±SS	Prepubertal (n=6) Ort±SS	P
sT3 (pmol/L)	20,6 ± 15	13,4±6,5	0,89
sT4 (pmol/L)	30±21,5	17±9,5	0,94
TSH (µIU/mL)	0,005 ±0,004	0,009±0,06	0,7

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, sT3: serbest triiyodotironin, sT4: serbest tiroksin, TSH: Tirotropin

Graves hastalığı tanısı alan tüm hastalarda TSHRAb düzeyi tanı anında ölçülmüş olup, 24 olgunun 20'sinde (%83,3) TSHRAb pozitif, 4'ünde (%16,7) ise negatif saptandı. Sonraki 6 aylık izlemde 3 hastada daha pozitifleştiği görüldü.

Hastaların 15 'inde (%62,5) TSHRAb ile birlikte anti-TPO pozitif idi. Tek başına TSHRAb pozitifliği 1 hastada (%4,1) mevcut idi.

Tanı anında pubertal ve prepubertal dönemde olan hastalar arasında serum tiroid hormonları ve serum TSH düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Graves hastalığı tanısı alan hastaların puberte durumuna göre tiroid antikor düzeyleri Tablo 15 ile özetlenmiştir.

Tablo-15: Graves hastalığı tanısı alan hastaların puberte durumuna göre tiroid otoantikorlarının karşılaştırılması

	Pubertal (n=18) n (%)	Prepubertal (n=6) n (%)	P
TSHRAb pozitifliği	18 (75)	6(25)	-
TSHRAb titresinin derecesi	2,6±1,15	2,55±0,8	0,94
Hafif	6	2	-
Orta	8	3	-
Ağır	4	1	-
TSHRAb negatif	0	1	-
Diğer tiroid otoantikorları*	15	4	-

* TSHRAb: TSH reseptör antikor, *Diğer tiroid otoantikorları: antitiroglobulin antikor veya tiroid peroksidaz antikor

TSHRAB <10:0 (hafif), 10-100:1 (orta), >100 :2 (ağır)

Graves hastalığı tanısı konulan hastaların hepsine başlangıçta antitiroid ilaç tedavisi ve taşikardisi olan hastalara beta bloker (β -bloker) tedavi başlandı. İlk tanı anında 35 hastaya MTZ, 1 hastaya PTU tedavisi başlandı (dış merkezde başlandığı için devam edildi). 2009 yılında FDA PTU ile ilişkili ciddi karaciğer hasarı ve ölüm bildirdiği için tercihen ilk seçenek olarak MTZ tedavisi verildi.

Medikal tedavi başlanan 36 hastanın 28'i (%77,7) tedaviyi düzenli alan hastalardı. Tedavisini düzenli almayan 8 hastanın 6'sı il dışından gelen ve başka merkezlere de giden, sosyokültürel düzeyleri düşük ve bazen randevusuz gelen hastalardı. 20'sinde ortalama 33,7±16,2 ay tedavi süresi sonunda antitiroid ilaç tedavisi (12 MTZ) kesildi. Bu hastaların 17'si Graves hastalığı tanısı alan hastalardı. Hastaların sadece 6'sında izlemde tiroid hormonları normal olarak seyretti, diğerlerinde hipertiroidi geliştiği için tekrar tedavi başlandı. Bu hastaların 4'ü Graves, 2'si Hashimoto idi. Graves tanılı hastaların 13'ünde rekürrens geliştiğinden tekrar tedavi başlandı. İzlemde 3 hastada yan etki gelişti. Bunların birinde döküntü, diğerinde eklem ağrısı, iki

hastada transaminaz yüksekliği gelişti. Ancak hiřbiri tedaviyi kesecek veya deđiřtirecek boyutta değildi. İzlemden normale dōndükleri görüldü.

Merkezimizde hiçbir hastaya radyoaktif tedavi uygulanmadığı için bu konuda veri sunulamadı.

Graves hastalarının son durumları tablo 16 ile özetlenmiştir.

Tablo-16: Graves hastalığı tanısı alan hastaların son durum bilgileri.

	N (%)
Hipotiroid	0
Ötiroid	24 (100)
Halen antitiroid ilaç alıyor	20 (83,3)
Tedavi kesimi denenilen	13 (54)
Remisyon	4 (16,6)
Rekürrens	9 (37,5)
Graves hastalığı toplam	24 (100)

4.3. Diğer Etyolojik Nedenler

Graves ve Hashimoto dışında 2 hastada toksik nodüler guatr ve bir hastada konjenital hipertiroidi saptandı. Toksik nodüler guatr saptanan hastalardan birisi opere edildi ve patolojisi adenomla uyumlu bulundu. Diğerleri dış merkezde opere oldu ve takipten çıktı. Ayrıca Gravesle takipli olan bir hastada da tiroidektomi sonucu papiller karsinom ile uyumlu bulundu.

Bir aylık bir hastamızda solunum sıkıntısı ve kardiyomegali etiyolojisi araştırılırken hipertiroidi saptanmış, ailede hipertiroidi tanısı alan bireylerin mevcut olmaması nedeni ile, sporadik nonotoimmün hipertiroidi düşünölmüştür. Term doğan bu hastanın doğum ağırlığının ve baş çevresinin -2 SDS'nin altında olduğu, kemik yaşının normal olduğu ve izlemlerinde

nörolojik gelişimi normal seyretti. Şu an hasta hala tarafımızca takipli olup metimazol tedavisi almaktadır.

TARTIŞMA

Hipertiroidi çocuklarda erişkinlere göre nadirdir (19). Çocuklarda hipertiroidinin ana nedeni Graves hastalığıdır (19,32). İnfantil dönemde başlayabilse de 4 yaşından küçük çocuklarda nadiren görülür. Kızlarda erkeklerden daha sık gözlenmektedir (3,32). Kız/erkek oranı 5/1'dir (22). Pubertede insidansı en yüksektir (32).

Literatür ile uyumlu olarak hipertiroidi ile başvuran hastalarımızın büyük çoğunluğu (%67) Graves hastalığı tanısı almıştır. Kızlarda (% 86,2) daha sık gözlenmiştir. Graves hastalığı tanısı alan hastaların çoğunluğu pubertal dönemde başvurmuştur. Hastaların 18'i pubertal 6'sı prepubertal dönemdeydi. Hipertiroidiye yol açan ikinci en sık neden Hashimoto tiroiditi olarak saptanmıştır.

Başvuru sırasında; çarpıntı, terleme, kilo kaybı/kilo alamama, ellerde titreme, hiperaktivite yakınmaları Graves hastalığında daha yüksek oranda görülmüştür, ancak istatistiksel anlamlı sonuca ulaşılmamıştır.

Hashimoto tiroiditi olan hiçbir hastada, hiperaktivite ve gözlerle ilgili yakınma saptanmamıştır. Fizik muayenede, Hashimoto tiroiditinde oftalmopati saptanmamıştır. Oftalmopati, genellikle Graves hastalığına spesifik olarak düşünülse de nadiren Hashimoto tiroiditi ile birlikte olabileceği bildirilmiştir (64). Ancak oftalmopati saptanması durumunda öncelikle Graves hastalığı düşünülmelidir. Bu durum iki hastalığın otoimmün tiroid hastalığı spektrumunun iki alt başlığı olması ve bazı özelliklerinin örtüşmesine örnek teşkil etmektedir (64, 65).

Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditinin her ikisinde de fizik muayenede en belirgin bulguların; guatr ve taşikardi olduğu saptanmıştır. Hormonal değerlendirmede; Graves hastalığı tanısı alan hastalarda TSH ve sT3 ve sT4 düzeyi; Hashimoto tiroiditi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. Hormonal değerlendirmede; hipertiroidisi ağır olan hastalarda öncelikle Graves hastalığı düşünülmelidir.

Nabhan ve ark.'nın (66) alışmasında 8 Hashitoksikoz tanısı alan çocukta hipertiroidi süresi 31-168 gün saptanmış, hastaların hepsinde hipertiroidi spontan düzelmiş ve bunu takiben ötiroidi veya hipotiroidi gelişmiştir (64).

Wasniewska ve ark.'nın (67) alışmasında TSHRAb negatif olan ve Hashitoksikoz tanısı alan 14 çocukta, tanıda daha ağır klinik bulguları olan 4'ü hariç, diğeri 10 hastada herhangi bir tedavi uygulanmadan izlemde ötiroidi veya hipotiroidi gelişmiş, relaps gözlenmemiştir. Hipertiroidi süresinin 3-23 ay arasında değıştiğı bildirilmiştir. Bu alışmada Hashimoto tiroiditi ile Graves hastalığı arasında tedavi süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İzlemde tüm hastalarda ötiroidi sağlanmış, 12 hastada tedavi kesilmiş, ancak 6'sında relaps gözlenmiştir (67).

Graves hastalığı klinik belirtilerinin puberte öncesi ve pubertal dönemdeki çocuklarda farklı olup olmadığı konusu tartışmalıdır (3). Lazar ve ark. (68) puberte öncesi çocukların daha sık olarak az kilo alımı, sık dışkılama yakınmaları ile başvururken, adolesanların ise tipik olarak sinirlilik, halsizlik, çarpıntı, sıcak intoleransı, ince tremor ve guatr ile belirti verdiklerini bildirmişlerdir. Bazı klinisyenler ise bu farklılıkların bireysel ve yaştan bağımsız olduğunu düşünmektedir (69).

Çalışmamızda, başvurudaki şikayetlerin hiçbirinde pubertal veya prepubertal dönemde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Pubertal dönemde başvuran hastaların fizik muayene bulgularında taşikardi yüksek saptanmış; ancak istatistiksel anlamlı sonuca ulaşmamıştır. Ellerde tremor, sistolik kan basıncı artışı, artmış nabız basıncı ve guatr pubertal çocuklarda daha yüksek oranda görülmekle birlikte istatistiksel anlamlı sonuca ulaşılmamıştır.

Yaşı daha küçük olan çocuklarda hipertiroidi tanısının geç konulduğu ve buna bağılı olarak hastalarda hızlı boy artışı ve kemik yaşında ilerleme saptandığı ve başvuruda vücut ağırlıklarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (3, 69, 70). Bizim alışmamızda boy SDS puberte öncesi ve pubertal grupta benzerdir.

Shulman ve ark.'nın (70) otoimmün hipertiroidili çocukları değlendirdikleri çalışmasında; puberte öncesi çocuklarda başvuru sırasında

serum T3 düzeyleri pubertal gruptan daha yüksek bulunmuştur. Puberte öncesi çocuklarda hipertiroidi tanısının adolesanlara göre daha geç konulduğu ve tanıda gecikmenin başvuru sırasındaki daha yüksek T3 düzeylerinden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (68) .

Puberte öncesi çocuklarda tipik olarak; T4, T3 ve TSHRab düzeylerinde artışın daha belirgin olduğu bildirilmiştir (3, 69, 70). Bunun nedeni, küçük çocukların şikayetlerini tam anlatamaması ve küçük yaşlarda hastalığın insidansının düşük olmasından dolayı hipertiroididen şüphe edilmemesi olabilir. Bizim çalışmamızda serum sT3, sT4, TSH düzeyleri puberte öncesi ve pubertal çocuklar arasında benzer idi.

TSHRab Graves hastalığına spesifiktir. Çoğu hastada değişen titrelerde tespit edilebilir (19,71). Blokan antikorlar ise daha çok Hashimoto tiroiditinde görülmesine rağmen Graves hastalığında da görülür. Graves hastalığında yeni tanı alan ve henüz tedavi almamış hastaların %95'inden fazlasında TSHRab pozitif saptanmaktadır (71). Bu antikorlar arasındaki denge hipertiroidinin seyrini ve şiddetini belirler.

Bizim çalışmamızda Graves hastalığı tanısı koyduğumuz olgularda %95,8 oranında TSHRab pozitif bulunmuş, %4,2 olguda TSHRab negatif bulunmuştur. Son dönemde yapılan çalışmalarda antitiroid ilaç tedavisi öncesinde ve tedavi kesilmesi sırasında bakılan TSHRab düzeylerinin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (72, 73). Kaguelidou ve ark.'nın (19) çalışmasında Graves hastalığı tanısı alan çocuklarda serum TSHRab düzeylerinin, tanı anında 5 yaş ve altında olan hastalarda 5 yaşından büyüklere göre ve başlangıç klinik belirtileri ağır olarak değerlendirilen hastalarda ağır olmayan gruba göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastanemizde TSHRab'nin 1000 U/L'nin üzerindeki değerlerinin titre edilememesi nedeni ile bu değerlerin üzerindeki sonuçlar için kesin değer bildirilememiştir. Ancak, TSHRab titreleri kendi referans aralığı içerisinde hafif, orta, ağır olarak gruplandırılmıştır. Başlangıç TSHRab 10 altında olanlar hafif, 10-100 aralığında olanlar orta ve 100 üstünde olanlar ağır olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda, TSH reseptör antikör titresinin

derecesi açısından (hafif, orta, ağır) prepubertal ve pubertal hastalar arasında fark saptanmamıştır ($p=0,4$)

Graves hastalığında hipertiroidinin nedeni tiroid stimulan antikorlar olsa da, hastaların az bir kısmında tiroid stimulan antikor düzeyi çok düşük veya saptanamayacak düzeydedir (71). Bunun nedeni kullanılan tetkik yönteminin (37) duyarsız olması, antikorların sadece tiroid bezi içerisinde üretilmesi veya tanının yanlış olması olabilir (71). Teorik olarak TSHRAb negatif Graves hastalığı mevcut olmamalıdır. Ancak TSHRAb tetkik yöntemlerinin sensitivitesinin düşük olması yanlış negatif sonuçtan sorumlu olabilir. TSHRAb negatif olduğu düşünülen, Graves hastalığı tanısı alan hastalarda hipertiroidinin daha hafif seyirli olduğu gösterilmiştir (73, 74, 76).

Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığının her ikisine birden otoimmün tiroid hastalığı denilmektedir. Başlangıçta iki ayrı hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, güncel görüş, aynı madalyonun karşıt taraflarını veya bir spektrumun iki ucunu temsil etmeleridir (77). Mc Lachlan ve ark. (78) farelerle yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre Graves hastalığında bağışıklık yanıtını harekete geçiren otoantijen, tam uzunluktaki reseptör değil, A-alt birim TSHR'dir ve Graves hastalığında lenfositik infiltrasyonun, TPO'ya ve Tg'ye immün tepkisinin yayılmasını yansıtacağı düşünülmektedir. Graves hastalığında, TPO ve Tg otoantikorları TSHR'ye sekonderdir. Hashimoto tiroiditi olan bazı hastaların serumunda TSH reseptör antikorları saptanmıştır (79,80).

TPO ve Tg'ye karşı otoantikorlar, çoğunlukla aşikar ve subklinik otoimmün tiroiditli hastalarda bulunur. Yukarıda belirtildiği gibi, bazı hastalar farklı zamanlarda hem Hashimoto tiroiditi, hem de Graves hastalığına sahip olabilir. Farklı zamanlarda TSH reseptörü bloke edici antikorların veya TSH reseptörü stimüle edici antikorların baskınlığı ile açıklanmaktadır (81). Her iki antikor türü de plasentayı geçebilir ve tiroid fonksiyonunu etkileyebilir. Çalışmalar, Hashimoto hastalarının uyarıcı çeşitliliğe sahip TSH reseptör antikorlarına sahip olabileceğini ancak tiroid hücresi yıkımı nedeniyle fazla tiroid hormon sentezini uyaramadıklarını göstermektedir. Anti-

TPO ve anti TG her iki hasta grubunda da 1000 üzerinde olduğu vakalar görülmüştür (82).

Bizim çalışmamızda, etyolojik sınıflandırma gereği TSHRAb pozitif olan tüm hastalar Graves hastalığı olarak değerlendirildi. Bu hastaların klinik bulguları ve klinik seyirleri Graves hastalığı ile uyumlu idi. Öte yandan, gene tanı gereği TSHRAb negatif, tiroid antijenlerine karşı diğer otoantikorları pozitif hastaların tümü Hashimoto tiroiditi kabul edildi. Bu hastaların da başlangıçtaki klinik özellikleri (oftalmopatilerinin olmaması) ve klinik seyirleri (hipertiroidinin daha hafif olması) Hashimoto tiroiditi ile uyumlu idi. Ancak bir hastada TSHRAb düzeyi negatif saptanmasına rağmen; hipertiroidinin uzun süreli olması, medikal tedavi kesilmesi sonrası relaps gözlenmesi ve uzun süreli medikal tedavi gerekmesi Hashimoto tiroiditi ile uyumlu bulunmadı. Bu hasta, klinik seyri Graves hastalığını andırması nedeni ile TSHRAb negatif Graves hastalığı olarak ele alındı.

Graves hastalığı olan bireylerin az bir kısmında halen modern tetkik yöntemleri kullanıldığında bile TSHRAb negatif olan hastalar mevcuttur (17). Bu bireylerde hastalık genellikle hafif seyirli, guatr daha küçük, sintigrafide RAI uptake minimaldir (17). Çalışmamızda, TSHRAb negatif saptanan hastada hipertiroidi kliniğinin ağır olması literatür bilgilerine uymamakta idi. Literatürde nadir de olsa antiTPO ve antiTG negatif nonotoimmün hipertiroidi vakaları tanımlanmıştır (27,83). Yukarıdaki hastamızda nonotoimmün hipertiroidi olasılığı üzerinde duruldu ve TSHR mutasyonları açısından değerlendirilmesi planlandı.

Çocuklarda Graves hastalığında sıklıkla ilk tercih edilen tedavi medikal tedavidir (83,81). Antitiroid ilaç tedavisinin başlıca dezavantajları tedavi süresinin uzun olması, tedaviye uyumda problem olması ve antitiroid ilaçlara bağlı yan etki oranının oldukça yüksek olmasıdır (%11-%22) (83,85).

Çalışmamızda da Graves hastalığı tanısı alan hastaların 2 'sinde (% 8,7) ilaca bağlı yan etki gözlenmiştir. Literatüre göre daha düşük yan etki görülmesinin, hastanemizin tersiyer bir merkez olması, çevre illerden gelen hastaların kontrollere düzenli gelmemesi sebebiyle atlanmasına, bazı hastaların sosyoekonomik düzeyinin düşük olması sebebiyle artralji veya

geçici döküntü gibi daha basit semptomların iletilmemiş olmasına veya dış merkezde belli bir süre takip altında olduktan sonra tarafımıza başvuran hastaların önceden gelişmiş olabilecek yan etkilerin belirtilmemiş olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Antitiroid ilaçlar, çeşitli minör yan etkiler ve aynı zamanda yaşamı tehdit edici majör yan etkiler ile ilişkilidir (86). Rivkees ve ark. (86), 14 çocukta PTU'ya bağlı karaciğer yetmezliği bildirmiştir. PTU'ya bağlı karaciğer yetmezliği hızlı ilerler ve geri dönüşüm şansı düşüktür (88). Bu nedenle, PTU'nun çocuk veya erişkinlerde birinci basamak ajan olarak kullanılmaması gerektiği önerilmiştir (88).

Pediyatrik hastalarda MTZ kullanımı ile ilişkili karaciğer yetmezliği, karaciğer transplantasyonu veya ölüm bildirilmemiştir. MTZ kullanımı ile ilişkili karaciğer problemleri kolestaza bağlıdır ve 20 erişkinde bildirilmiştir (87, 5).

Bizim çalışmamızda, antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etkiler toplam 3 hastada olması sebebiyle herhangi bir karşılaştırma grubunda anlamlı bir istatistiksel veri bulunamamıştır. Hasta grubumuz 2009 sonrasını kapsadığı için sadece 1 hastada hastanemize gelmeden önce PTU başlanmış ve bu hastada herhangi bir yan etki görülmemiştir. Bu çalışmada, MTZ alan hiçbir çocukta kolestaz ya da karaciğer yetmezliği saptanmamıştır.

Rivkees ve ark. (87), Graves hastalığı nedeni ile MTZ tedavisi alan yaşları 3,5 ile 18 yıl arasında değişen (ortalama $13,2 \pm 3,5$ yıl) 100 çocukta MTZ'a bağlı yan etkileri değerlendirmiştir. MTZ'a bağlı yan etki 19 hastada saptanmıştır. En sık yan etkiler; cilt döküntüsü ve ürtiker olup 8 hastada saptanmıştır (89). Yaygın artralji, kas ağrısı ve /veya eklem ağrısı 5 hastada gelişmiştir. Lenfopeni ve eozinofili 1 hastada, nötropeni ($ANS; 500/mm^3$ ve $750/mm^3$), 2 hastada gelişmiştir. Nötropeni, ateş nedeni ile yapılan tetkikler sırasında saptanmıştır (89). Stevens-Johnson sendromu 3 hastada gelişmiştir ve yaygın mukozal membran tutulumu ve ciltte soyulma saptanmıştır (89). Hafif karaciğer hasarı 1 hastada gözlenmiştir. Bu hastada, AST 184 U/L, ALT 379 U/L, bilirubin 0,18 mg/dl, GGT 193 U/L saptanmıştır. İlaç yan etkisi tedavinin başlanmasından 2 hafta ile 18 ay sonrasında saptanmıştır (85). MTZ'a bağlı yan etki gelişen hastalar diğerleri ile

karşılaştırıldığında; yaş, cins, doz veya ırk, tanı anındaki tiroid hormon düzeyleri veya dolaşımdaki immunglobulinler açısından fark saptanmamıştır (86).

Rivkes ve ark. (89) MTZ'a bağlı yan etki, hastaların %20'sinde ilk 1 ayda, hastaların %50'sinde ilk 3 ayda, %90'ında tedavinin ilk 6 ayında gözlenmiştir. İki hastada ise 1,5 yıllık tedavi sonrası gözlenmiştir (89). MTZ'a bağlı yan etki gelişen 3 hastada (yaş; 3-4 yıl) tiroidektomi yapılmış, 13 hastaya (yaş; 8-18 yıl) RAI tedavisi uygulanmış ve RAI ve cerrahi tedaviyi kabul etmeyen 3 hastada PTU'ya geçilmiştir. Bu merkezde, tipik olarak MTZ tedavisinin 2 yıldan uzun süre devam edilmemesi nedeni ile uzun dönem yan etkiler gözlenmemiştir (89).

Agranülositoz, MTZ veya PTU tedavisi alan erişkin hastaların yaklaşık %0,3'ünde bildirilmiştir (85). Çocuklarda, agranulositoz insidansı ile ilgili bilgi mevcut değildir, ancak düşük olduğu tahmin edilmektedir (89). Erişkinlerde, MTZ'a bağlı agranulositoz doz bağımlıdır, düşük dozlarda nadiren görülür ve tipik olarak vakaların %95'inde tedavinin ilk 100 günü içerisinde görülür (89). Ancak, tedavi başlangıcından 10 gün içerisinde agranülositoz gelişen veya 1 yıl kadar uzun sürede agranülositoz gelişen vakalar da bildirilmiştir (90, 91).

Hacettepe Üniversitesi'nin yaptığı çalışmada, agranülositoz, hiçbir hastada gözlenmemiştir (5). Lökopeni 6 hastada gelişmiştir. Çalışmada, lökopeniye kadar geçen medikal tedavi süresi geniş aralıkta (0,1-56 ay) bulunmuştur (5).

Bizim çalışmamızda da hiçbir hastada agranülositoz gözlenmedi. Sadece bir hastada tedavisinin 3. ayında lökopeni gelişti ve sonrasında kendiliğinden düzeldi.

Artrit genellikle tiyonamid tedavisine bağlı görülen majör bir yan etkidir. Çoğu vakada ilk semptom artraljidir (92). Artralji, antitiroid ilaç tedavisine bağlı minör yan etkiler arasında sınıflandırılmasına rağmen, artralji gelişmesi halinde ilaç tedavisi kesilmelidir (28,93). Artralji, antitiroid artrit sendromu olarak bilinen ağır migratuar poliartritin habercisi olabilir (28). Antitiroid ilaç tedavisine bağlı artrit çocuklarda sık değildir (93). Bu

çalışmada; artrit/ artralji 1 kız hastada ve tedavinin ilk 3 ayı içerisinde gözlenmiştir, ancak bulguların müphem olması sebebiyle ilaç tedavisi kesilmemiştir. Sonrasında kendiliğinden gerilemiştir.

Çocuklarda Graves hastalığında ideal tedavi yaklaşımı tartışma konusudur.

Antitiroid ilaçlar başlangıç tedavide tercih edilmektedir (84). Ancak medikal tedavi ile remisyonun sağlanması için genellikle yıllar süren tedavi gerekmektedir ve antitiroid ilaç tedavisinin uzun dönem sonuçları tatmin edici değildir (32, 84, 95).

Uzun dönem remisyon çocukların %30'undan azında görülmektedir (9). Başlangıçta antitiroid ilaçlar ile tedavi edilen birçok çocukta, sonuçta diğer tedavilerin (RAI ya da cerrahi tedavi) uygulanması gerekmektedir (84, 19, 96).

Işık E'nin yaptığı çalışmada 29 hastada (%46,8) izlemde RAI ya da cerrahi tedavi uygulanması gerekmiştir. Radyoaktif iyot ya da cerrahi uygulanmasına yol açan en sık nedenleri; medikal tedavi ile remisyonun sağlanamaması ve/veya relaps, ilaç yan etkisi ve tiroid ultrasonografisinde multiple nodül saptanması oluşturmuştur. Kaguelidou ve ark.'nın (94) çok merkezli prospektif çalışmasında Graves hastalığı tanısı alan 18 yaş altı 154 çocuk 24 ay süre ile karbimazol tedavisinden sonra 1. ve 2. yıl relaps açısından değerlendirilmiştir. Antitiroid ilaç tedavisi kesildikten sonra ilk yıl relaps oranı %59, ikinci yıl %68 bulunmuştur (94). Relaps riskinin beyaz ırktan olmayan, tanı anında TSHRAb ve sT4 düzeyleri yüksek olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (94,30).

Çocuklarda antitiroid ilaç tedavisinin optimal süresi bilinmemektedir ve prospektif randomize çalışmalar ile optimal tedavi süresinin değerlendirilmesine gereksinim vardır (30). Antitiroid ilaçların 1 veya 2 yıldan daha uzun süre kullanılmasının spontan uzun dönem remisyon olasılığını artırdığına dair çok az kanıt vardır (32).

Çalışmamızda 17 hastada tedavi kesilmiş ve 6 (%16,6) hastada remisyon sağlanmıştır. 6 hastada ise nüks görülmüştür; ancak tüm hastalarda medikal tedaviye devam edilmiştir. Merkezimizde pediatrik

hastalarda radyoaktif iyot tedavisi verilmemesi nedeniyle bununla ilgili veriler bulunmamaktadır. Toksik nodüler guatr olan bir hastada cerrahi tedavi yapılmış ve ötiroidi sağlanmış, patolojik incelemesi adenomla uyumlu bulunmuştur. Diğer dış merkezde takibe girmiştir. Ayrıca Graves ile takipli olan diğer bir hastamızın da sonucu papiller Ca ile uyumlu bulundu.

Rivkees ve ark. (32) Graves hastalığı olan çocukların %15'inin 6-10 yaş arasında başvurduğunu bildirmektedir (32). Bu yaş grubunda antitiroid ilaç tedavisi birinci seçenek olarak önerilmektedir. Alıkaşifoğlu' nun (5) yaptığı çalışmada antitiroid ilaca bağlı yan etkiler prepubertal çocuklarda daha yüksek oranda gözlenmiştir. Bu nedenle, antitiroid ilaç tedavisi birinci seçenek tedavi yöntemi olarak kullanılsa da prepubertal hastalar ilaç yan etkisi, özellikle transaminaz artışı açısından yakın izlenilmelidir.

Graves hastalığında tiroid nodüllerinin malignansi riski daha yüksektir (96). Belfiore ve ark. (97) Graves hastalığında tiroid kanser insidansının nodülü olanlarda %45,8'e yaklaşırken, tiroid nodülü olmayanlarda %9,8'i geçmediğini bildirmiştir.

Graves hastalığı nedeni ile opere edilen hastalarda tiroid kanser insidansının %0,5-15 arasında değiştiği bildirilmiştir (96). Graves hastalığına eşlik eden tiroid karsinomu sıklıkla agresiftir, primer tümör küçük olsa bile komşu lenf nodlarına metastaz mevcuttur ve diferansiye tiroid karsinomu olan ötiroid hastalar ile karşılaştırıldığında klinik gidiş daha kötüdür. Graves hastalığında TSAb'lerinin tiroid kanserinin büyümesini uyarabileceği, vasküler endotelial büyüme faktörü, plasenta büyüme faktörü ve reseptörlerini artırarak damarlanma artışı ve invaziv seyirde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Kronik TSH uyarısının tiroid kanser prognozunu etkilediği dikkate alındığında, TSAb'lerinin TSH'yi taklit eden etkisinin Graves hastalığında agresif seyiri açıklayabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca, hipervaskülarize ve TSAb ile aşırı uyarılmış tiroid bezinden salgılanan farklı büyüme faktörleri Graves hastalığında tiroid kanserinin büyümesini ve metastazı etkileyebilir (95). Bizim çalışmamızda Graves hastalığı tanısı alan 1 hastada tiroid papiller karsinom saptanmıştır. Bu hastada İİAB'sinde malignite şüphesi olması sebebiyle total tiroidektomi tercih edilmiş ve tanının

konulmasına olanak sağlamıştır. İki hastada ise toksik nodüler guatr saptanmıştır. Hastaların birisi dış merkeze tiroidektomi amaçlı başvurmuş olup kontrollere düzenli gelmediği için değerlendirmeye alınmamıştır. Diğer adenomla uyumlu bulunmuştur. Graves hastalığında tiroid nodülü saptandığında hastanın malignite açısından değerlendirilmesi önemlidir.

Graves hastalığının tedavisinde, hastalarda ötiroidinin sağlanması ve uzun dönem ötiroidi durumunun devam ettirilmesi rekürrensin en aza indirilmesi için önemlidir (30, 94). Özellikle adolesanlarda tedaviye uyum problemi Graves hastalığı remisyonunu etkileyebilir. Bu nedenle, Graves hastalığı olan adolesanlarda RAI tedavisi veya cerrahi tedavinin daha erken düşünülmesi gerektiği öne sürülmüştür (3, 30, 99).

Sporadik nonotoimmün hipertiroidi ilk kez Kopp ve ark. (100) tarafından tarif edilmiştir. Herediter nonotoimmün hipertiroidiye göre daha erken (neonatal dönem- 11 ay arasında) başlar ve daha ağır seyreder (101). Hastalar fetal veya neonatal başlangıçlı hipertiroidi ile belirti verirler (92). Uzamış neonatal hipertiroidiye bağlı guatr, mikrosefali, kraniosinostoz, psikomotor bozukluk, mental retardasyon, intrauterin büyüme geriliği, prematurite, düşük doğum ağırlığı, proptozis, canlı bakış, göz kapağında retraksiyon ve kemik yaşının ileriliği bildirilmiştir (101). Hastaların çoğu prematür doğar, bazılarında düşük doğum ağırlığı bildirilmiştir (101). Hipertiroidi antitiroid ilaç tedavisi kesiminden sonra veya subtotal tiroidektomiden sonra tekrar eder (100,102). Bu nedenle kombine ablatif rejimler düşünülmelidir (100,102).

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çocukluk çağında hipertiroidiye yol açan ana neden Graves hastalığıdır.

Hipertiroidiye yol açan ikinci en sık neden Hashimoto tiroiditidir.

2. Graves hastalığı kızlarda daha sık görülmektedir.

3. Graves hastalığı pubertal dönemde daha sıktır.

4. Graves hastalığında hem puberte öncesi hem pubertede kız/erkek oranı yüksek bulunmuştur.

5. Graves hastalığı tanısı alan hastaların %19,2'sinde ailede hipertiroidi öyküsü saptanmıştır.

6. Graves hastalığının başvuru semptomları arasında en sık sinirlilik, çarpıntı, terleme, gözlerde dışarı doğru belirginleşme ve kilo kaybı/kilo alamama bulunmaktadır.

7. Başvuru sırasındaki en sık muayene bulguları ise taşikardi, guatr, kilo kaybı ve tremor olarak belirlenmiştir.

8. Graves hastalığı tanısı alan hastaların izleminde %13,6'sında antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etki gözlenmiştir. Antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etkiler transaminaz artışı, artrit/artralji ve allerjik döküntü idi.

9. Graves hastalığında 10 yaş altında birinci tedavi seçeneği antitiroid ilaçlar olsa da antitiroid ilaç yan etkisi açısından dikkatli olunmalıdır.

10. Tedavisini düzenli kullanan ve kontrollere düzenli gelen hastaların oranı % 77.7'dir.

11. Relaps % 70 oranında görülmüştür.

12. Bu nedenle radyoaktif ablasyon tedavisi bir seçenek olarak geliştirilmeli ve hastaların ulaşabilmesi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1.ROSS D, Douglas K, Peter Kopp (eds). Thyroid. 2nd edition. Chicago: Mary and Liebert; 2016.
- 2.Hanley Y, Patrick G, Katherine L, and Andrew Bauer Y. "Thyroid disorders in children and adolescents: a review." *JAMA pediatrics* 2016;170-10:108.
- 3.Bauer Y, Andrew J. "Approach to the pediatric patient with Graves' disease: when is definitive therapy warranted?." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96.3:580-585.
- 4.Leech R, Nicky J, Colin M.D. Controversies in the management of Graves' disease. *Clinical endocrinology* 1998;49.3:273.
- 5.Emregül A. Çocuk ve adölesan grubundaki hipertiroidili olguların değerlendirilmesi ve uzun süreli izlemi (Doçentlik tezi). Ankara; Hacettepe Üniversitesi; 2013.
- 6.Rivkees S.A. Pediatric Graves' disease: controversies in management. *Horm Res Paediatr* 2010; 74(5),305-311.
- 7.Peixoto MC, Coeli CM, Vaisman M. Evaluation of the medical treatment of Graves' disease (GD). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006; 49(3):410-9.
- 8.Lal G, Ituarte P, Kebebew E. Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease?. *Thyroid* 2005; 15.6: 569-574.
- 9.Allahabadia A, Daykin J, Sheppard H, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism—prognostic factors for outcome *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(8),3611-3617.
- 10.Michels A.W, Eisenbarth G.S. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2),S226-S237.
- 11.Leger J, Carel J.C. Hyperthyroidism in childhood: causes, when and how to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5,50-56.
- 12.Bauer A.J. Approach to the Pediatric Patient with Graves' Disease: When Is Definitive Therapy Warranted?. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3),580-588.
- 13.Coca A. P, Colino E, et al. Graves' disease in preschool children. *An Pediatr* 2005; 63(3), 259-262.
- 14.Franklyn J.A, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet* 2012; 379,1155-1166.
- 15.Seigel S.C, Hodak S.P. Thyrotoxicosis. *Med Clin N Am* 2012; 96(2),175- 201.
- 16.Laurberg P, Vestergaard H, Nielsen T, et al. Sources of circulating 3,5,3'-triiodothyronine in hyperthyroidism estimated after blocking of type 1 and type 2 iodothyronine deiodinases. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6),2149-2156.
- 17.Kamath C, Adlan M.A, Premawardhana L.D. The role of thyrotrophin receptor antibody assays in graves' disease. *J Thyroid Res* 2012;52-5936.

18. Hiraiwa T, Tsujimoto N, Tanimoto K, et al. Use of color Doppler ultrasonography to measure thyroid blood flow and differentiate Graves' disease from painless thyroiditis. *Eur Thyroid* 2013;2:120–126.
19. Kaguelidou F, Carel J. C. Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res* 2009;71(6).
20. Noyek A.M, Finkelstein D.M, Witterick I.J, Kirsh J.C. Diagnostic Imaging of the Thyroid Gland. In Falk SE (eds). *Thyroid Disease*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997; 9:135-143.
21. Wilson A.G, O'Mara R.E. Uptake Tests, Thyroid and Whole Body Imaging with Isotopes. In: Falk SE. *Thyroid Disease*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997; 9:113-131.
22. Franchi S.L. Hyperthyroidism. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th edition. Philadelphia: Saunders; 2011; 1909-13.
23. Maugendre D. Antithyroid drugs and Graves' disease—prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clinical endocrinology* 1999; 50.1:127-132.
24. Juliane L, Jean C. Hyperthyroidism in Childhood: Causes, When and How to Treat. *Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 550-56.
25. Mathew J, Rajasree S. Anti-thyroid drugs in pediatric Graves disease. *Indian journal endocrinology and metabolism* 2015; 19.3-340.
26. Fumarola A, Di Fiore A, Dainelli M, Grani G. Calvanese A. Medical treatment of hyperthyroidism: state of the art. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118,678-684.
27. John S, Dallas T.P.F. Hyperthyroidism. In: F. Lifshitz (Eds). *Pediatric Endocrinology 5th U.S.A.: Informa Healthcare*;2007.
28. Cooper D.S. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352(9),905-917.
29. Minamitani, Kanshi, et al. Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan. *Clinical Pediatric Endocrinology* 2017; 26.2:29-62.
30. Kaguelidou F, Carel J.C, Leger J. Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res* 2009; 71(6),310- 317.
31. Bauer A.J. Approach to the Pediatric Patient with Graves' Disease: When Is Definitive Therapy Warranted?. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2011; 96,580- 588.
32. Rivkees S.A. The treatment of Graves' disease in children. *J Pediatr Endocrinol Metabolism* 2006; 19,1095-111.
33. Rivkees S.A, Charles S, Michael F. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998; 83:3767-76.
34. Miccoli P, Vitti P, Rago T, et al. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? *Surgery* 1996; 120(6):1020-24.
35. Lal G, Ituarte P, Kebebew E, et al. Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease? *Thyroid*; 2005; 15(6), 569-574.

- 36.Hegedüs, L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities, in laszlo (eds). Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2009; 38(2),355-371.
- 37.LaFranchi S. Thyroiditis. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 19th edition. Philadelphia: Saunders; 2007;1903-5.
- 38.Williamson S, Greene S.A. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. Clin Endocrinol 2010; 72,358-363.
- 39.Roti E, Uberti E.D. Iodine excess and hyperthyroidism. Thyroid, 2001; 5,493-500.
- 40.Benjamens S, Dullaart R. The Clinical Value of Regular Thyroid Function Tests During Amiodarone Treatment. European journal of endocrinology 2016; 177.1:9-14.
- 41.Lourenço R, Dias P, Gouveia R, Sousa A.B, Oliveira G. Neonatal McCune-Albright syndrome with systemic involvement: a case report. J Med Case Rep 2015; 9: 189.
- 42.Glinoer D. "Management of hypo-and hyperthyroidism during pregnancy." Growth hormone & IGF research 2003; 13,S45-S54.
- 43.Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino A.M. Special features of Graves' disease in early childhood. Thyroid 1999; 9: 871-7.
44. Polak M, Legac I, Vuillard E, Castanet M. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. Horm Res 2006; 65:235.
- 45.Luton D, Le G.L, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. J Clin Endocrinol Metabolism 2005; 90:6093-8.
- 46.Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino A.M. Special features of Graves' disease in early childhood. Thyroid 1999; 9: 871-7.
- 47.Besançon A, Beltrand J, Le G.L, Luton D, Polak M. Management of neonatesborn to women with Graves' disease: a cohort study. Eur J Endocrinol 2014; 170:855-62.
- 48.Smith C, Thomsett M, Choong C, et al. Congenital thyrotoxicosis in premature infants. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 54:371-6.
- 49.Vander D.C, Wasserman J.D, Palmert M.R. Management of neonates born to mothers with Graves' disease. Pediatrics 2016; 137(4). pii: e20151878.
- 50.Messer P.M, Hauffa B.P, Olbricht T, et al. Antithyroid drug treatment of Graves' diseasein pregnancy: long-term effects on somatic growth, intellectual development and thyroid function of the off spring. Acta Endocrinol (Copenh) 1990; 123:311-6.
- 51.Bryant W.P, Zimmerman D. Iodine-induced hyperthyroidism in a newborn. Pediatrics 1995; 95:434-6.
- 52.Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 363-84.

53. Péter F, Muzsnai A. Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38:491-507.
54. Shenker A, Weinstein L.S, Moran A, et al. Severe endocrine and nonendocrine manifestations of the McCune- Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein GS. *J Pediatr* 1993; 123: 509-18.
56. Neyzi O, Furman,A, Bundak M, et al. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatrica* 2006; 95,1635-41.
57. Péter F.P, and Ágota M. "Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper." *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2009; 38.3:491-507.
58. Arcara K.M, Megan M.D, Tschudy (Eds.). *The Harriet Lane Handbook. A Manual for Pediatric House Officers.* 2.nd edition. U.S.A 2012.
59. Marshall W.A, Tanner J.M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*, 1999;44 (235), 291-303.
60. Marshall W.A, Tanner, J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45 (239), 13-23.
61. Shabana W, Peeters E, Maeseneer M. Measuring thyroid gland volume: should we change the correction factor?. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186, 234-236.
62. Chanoine J.P, Toppet V, Lagasse R, Spehl M, Delange F. Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. *Eur J Pediatr* 1991; 150(6), 395-399.
63. World Health Organization & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, *Bull World Health Organ.* Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. 1997; 75 (2), 95-97.
64. Deepak j, Suphin M, Hari K.A, et al. Thyroid Association Ophthalmopathy in Hashimoto's Thyroiditis: a Case Report, *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine* 2007; 150,30-33.
65. Kan E, Kan E.K, Ecemiş G. Presence of thyroid-associated ophthalmopathy in Hashimoto's thyroiditis. *International journal of ophthalmology* 2014; 7(4) 644.
66. Nabhan Z.M, Kreher N.C, Eugster E.A. Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. *J Pediatr* 2005; 146,533-536.
67. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, et al. Outcomes of Children with Hashitoxicosis. *Horm Res Paediatr* 2012; 77 (1),36-40.
68. Lazar L, Kalter O, Pertzalan A, et al. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10), 3678- 82.
69. Poyrazoglu, S, Saka N, Bas M, et al. Evaluation of Diagnosis and Treatment Results in Children with Graves' Disease with Emphasis on the Pubertal Status of Patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008 21(10), 1021-1025.87.
70. Shulman D.I, Muhar I, Jorgensen E.V, et al. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: Comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid* 1997; 7(5),755-60.

71. Weetman A.P. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343 (17), 1236-48.
72. Vitti P, Rago T, Chiovato M, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid*, 1997; 7(3), 369-75.
73. Okamoto Y, Tanigawa S, 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), 467-72.
74. Zophel K, Roggenbuck D, Schott M. Clinical review about TRAb assay's history. *Autoimmun Rev* 2010; 9 (10), 695-700.
75. Ilicki A, Gamstedt A, Karlsson F.A. Hyperthyroid Graves' disease without detectable thyrotropin receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(5), 1090-94.
76. Kawai K, Tamai H, Matsubayashi S, et al. A study of untreated Graves' patients with undetectable TSH binding inhibitor immunoglobulins and the effect of anti-thyroid drugs. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(5), 551-56.
77. Rapoport B, Chazenbalk G.D, Jaume J.C, McLachlan S.M. The thyrotropin receptor: Interaction with thyrotropin and autoantibodies. *Endocr Rev* 1998; 19:673–716
78. McLachlan S.M, Nagayama Y, Pichurin P.N, et al. The Link between Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis: A Role for Regulatory T Cells. *Endocrinology* 2007; 148(12), 5724-33.
79. Konishi J, Iida Y, Kasagi K, et al. Primary myxedema with thyrotrophin binding inhibitory immunoglobulins. Clinical and laboratory findings in 15 patients. *Ann Intern Med* 1985; 103:26.
80. Kraiem Z, Lahat N, Glaser B, et al. Thyrotropin receptor blocking antibodies: incidence, characterization and in-vitro synthesis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27:409.
81. Kraiem Z, Cho BY, Sadeh O, et al. IgG subclass distribution of TSH receptor blocking antibodies in primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37:135.
82. Kraiem Z, Baron E, Kahana L, et al. Changes in the stimulation and blocking of TSH receptor antibodies in a patient entering three transitions from hypo-hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 211.
83. Nwosu B.U, Gourgoutis L, Gershengorn M.C., Neumann, S. (2006) A novel activating mutation in transmembrane helix 6 of the thyrotropin receptor as cause of hereditary nonautoimmune hyperthyroidism. *Thyroid* 2006; 16 (5)505-512.
84. Glaser N.S, Styne D.M. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics* 2008; 121(3), 481-88.
85. Collen R.J, Landaw E.M. Remission rates of children and adolescents with thyrotoxicosis treated with antithyroid drugs. *Pediatr* 1980; 65(3), 550-56.

86. Baker B, Shapiro B, Fig L.M, et al. Unusual complications of antithyroid drug therapy: four case reports and review of literature. *Thyroidol* 1989;(1),17-26.
87. Rivkees S.A, Mattison D.R. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med*, 2009; 360,1574-75.
88. Karras S, Memi E, Kintiraki E, Krassas G.E. Pathogenesis of propylthiouracil-related hepatotoxicity in children: present concepts. *J Pediatr Endocrinol Metabolism* 2012; 25(7-8),623-30.
89. Rivkees S.A, Stephenson K, Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 17,69-70.
90. Tamai H, Takaichi Y, Morita T, et al. Methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30(5),525-30.
91. Mc G.T, Chevalley J. Untoward hematologic responses to the antithyroid compounds. *Am J Med* 1954; 17 (1),36-40.
92. Cho B.Y. Clinical applications of TSH receptor antibodies in thyroid diseases. *J Korean Med Sci*, 2002; 17(3),293-301
93. Ploegstra W.M, Boontje R.P, Kamps A.W. Arthritis associated with antithyroid therapy in a 15-year-old girl. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011;16(2),98-101.
94. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, et al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93 (10),3817-26.
95. Maenpaa J, Kuusi A. Childhood hyperthyroidism. Results of treatment. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69(2),137-42.
96. Gruneiro-Papendieck L, Chiesa A, Finkelstein G, Heinrich J.J. Pediatric Graves' disease: outcome and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metabolism* 2003; 16(9),1249-55.
97. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2012; 44(4),255-62.
98. Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(6),711-18.
99. Rotondi M, Chiovato L, Romagnani S, Serio M, Romagnani. Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases. *Endocr Rev* 2007; 28(5),492-520.
100. Kopp P, Van S, Parma J, et al. Brief report: congenital hyperthyroidism caused by a mutation in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med* 1995; 332(3),150-54.
101. Gozu H.I, Lublinghoff J, Bircan R et al. Genetics and phenomics of inherited and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism. *Mol Cell Endocrinol*, 2010; 322(1-2),125-34.
102. Kopp P, Jameson J.L, Roe T.F. Congenital nonautoimmune hyperthyroidism in a nonidentical twin caused by a sporadic germline mutation in the thyrotropin receptor gene. *Thyroid*, 1997;7(5),765-70.

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan ve pediatri eğitimimde üzerimde çok emeği bulunan, desteğini benden hiç esirgemeyen tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Ömer Tarım'a teşekkürlerimi sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca hekimlik ahlakı ve tıp etiği konusunda çok şey öğrendiğim ve pediatri eğitimimde üzerimde emekleri olan sayın hocam Prof. Dr. Nilgün Köksal'a ve tüm hocalarıma, çalışma imkanı bulduğum yandal uzmanlarıma ve her zaman desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her daim koşulsuz yanımda olan, desteğini, sabrını ve sevgisini esirgemeyen eşime ve aileme teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Batman'da doğdum. İlköğretimi ve ortaokulu Batman, Vali Zeki Şanal İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise öğrenimimi Batman Gazi Lisesi'nde tamamladım ve 2006 yılında mezun oldum. 2007 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2014 yılında Dokuz Eylül Tıp Fakültesi'nden mezun oldum ve devlet hizmet yükümlüsü olarak Bingöl Devlet Hastanesi Acil Servisi'ne atandım. Eylül 2014 Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım. 13 Ocak 2015'ten itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışmaktayım.