



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**SON 15 YIL İÇİNDE ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ
POLİKLİNİĞİNDE OTOİMMÜN TİROİDİT TANISI İLE
İZLENEN ÇOCUK VE ADÖLESANLARIN KLİNİK VE
OKSOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ömer Doğan AĞABİLMEZ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilgin YÜKSEL

ADANA-2024



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**SON 15 YIL İÇİNDE ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ
POLİKLİNİĞİNDE OTOİMMÜN TİROİDİT TANISI İLE
İZLENEN ÇOCUK VE ADÖLESANLARIN KLİNİK VE
OKSOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ömer Doğan AĞABİLMEZ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilgin YÜKSEL

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik yaklaşımını, disiplinini, bilgi birikimini ve tecrübesini örnek aldığım, tez asistanı olmaktan onur duyduğum, tez çalışmamın başından sonuna kadar sabırla yanımda olan, bana bu süreçte daima yol gösteren tez danışmanım ve kıymetli hocam Sn. Prof. Dr. Bilgin YÜKSEL'e teşekkür ederim.

Pediatrici asistanlığım süresince desteklerini her zaman arkamda hissettiğim, COVID-19 salgını ve elim 6 Şubat depremleri dönemi de dahil olmak üzere 4 yılı aşkın bir süre zor zamanlarımızı paylaştığımız eşkıdemlerim Dr. Eray DOĞRU, Dr. Muhammed Abdullah BOZKURT, Dr. Yakut CELİLLİ ve Dr. Ayten NOVRUZOVA'ya sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Severek devam ettiğim ve son günlerine yaklaştığım pediatrici eğitimim boyunca nice hatıralarımız olan, birlikte neşelenip birlikte kederlendiğimiz tüm eşkıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, yan dal asistanı ağabey ve ablalarım, üzerimde büyük emekleri olan ÇÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma, beraber mesai yaptığımız tüm hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma hayatıma kattıkları güzellikler için teşekkür ederim.

İlkokul, ortaokul ve liseyi kapsayan 12 yıllık temel eğitimim üzerinde emekleri olan tüm öğretmenlerime, beni Temmuz 2017'de hekim olarak bünyesinden mezun eden Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Beni büyük fedakarlıklarla yetiştiren ve böyle güzel günlere erişmemde en büyük emek sahipleri olan çok kıymetli annem Fatma AĞABİLMEZ ve çok kıymetli babam Murtaza AĞABİLMEZ'e saygılarımı ve hürmetlerimi; ağabeyleri olmaktan mutluluk duyduğum, iyi ve kötü tüm anlarımızda omuz omuza olduğumuz çok değerli kardeşlerim Kürşad Kağan AĞABİLMEZ ve Muhammet AĞABİLMEZ'e en derin sevgilerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimin son günlerine ulaşmamda bana daima güç veren, gerek sabrı ve desteği gerekse fedakarlığı ile benim bugünümde büyük emek sahibi olan, hakkını asla ödeyemeyeceğim karım Merve AĞABİLMEZ ve dünyaya gelişiyle ömrümü şenlendiren, Allah'ın lütfu bal oğlum Kerem AĞABİLMEZ'e sevgilerimi sunar, varlıkları için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ömer Doğan AĞABİLMEZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar LİSTESİ	III
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Prevelans.....	4
2.2. Eşlik Eden Sendrom ve Otoimmün Hastalıklar.....	4
2.3. Predispozan Faktörler	5
2.3.a. Genetik Faktörler	5
2.3.b. Genetik Olmayan Faktörler	6
2.3.b.1. Endojen Faktörler	6
2.3.b.2. Eksojen Faktörler.....	7
2.4. Otoimmün Tiroidit Kliniği	8
2.5. Otoimmün Tiroiditte Tanı	10
2.6. Prognoz	13
2.7. Tedavi	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	43
7. KAYNAKLAR.....	46

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Otoimmün tiroid hastalıklarının sınıflaması	2
Tablo 2. Çocuk ve adölesanlarda tirotoksikoz etyolojisi.....	4
Tablo 3. Guatr nedenleri	9
Tablo 4. Guatr evrelendirilmesi.....	10
Tablo 5. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalamaları	17
Tablo 6. Tanı anında tiroid fonksiyonu durumunun tanı yaşına göre dağılımı	18
Tablo 7. Hastaların cinsiyete göre pubertal gelişimlerinin dağılımları	19
Tablo 8. Başvuru şikayetlerinin cinsiyete göre dağılımı	23
Tablo 9. İlk başvuru esnasındaki serum TSH düzeyi durumunun cinsiyete göre dağılımı ...	28
Tablo 10. Tanı anında serum anti-TG düzeyi durumunun cinsiyete göre dağılımı.....	29
Tablo 11. Tanı anında serum anti-TPO düzeyi durumunun cinsiyete göre dağılımı.....	30
Tablo 12. Tanı anında serum TSH düzeyi durumuna göre tanı anında serum anti-TG düzeyi durumunun dağılımı	30
Tablo 13. Tanı anında serum TSH düzeyi durumuna göre tanı anında serum anti-TPO düzeyi durumunun dağılımı	31
Tablo 14. Ultrasonografi sonucuna göre hastaların dağılımı.....	32
Tablo 15. Hipotiroidik ve hipertiroidik olan hastaların ötiroid hale gelme durumunun dağılımı	33
Tablo 16. Tiroid fonksiyonu bozuk olan hastaların ötiroid hale gelme süreleri.....	33
Tablo 17. Cinsiyete göre hastaların ötiroid hale gelme durumunun dağılımı	33
Tablo 18. Hastaların ötiroid hale gelme sürelerinin cinsiyete göre dağılımı.....	34
Tablo 19. Başlanan tedavi ajanına göre ötiroid hale gelme süresinin dağılımı	34
Tablo 20. Serum anti-TPO düzeyi durumuna göre ötiroid hale gelme süresinin dağılımı....	36
Tablo 21. Serum anti-TG düzeyi durumuna göre ötiroid hale gelme süresinin dağılımı	37
Tablo 22. Hastaların başvuru şikayetlerine göre ötiroid hale gelme durumunun dağılımı ...	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kronik lenfositik tiroiditte görülebilen histopatolojik bulgular.....	3
Şekil 2. Otoimmün tiroiditte USG bulguları: Diffüz genişlemiş, heterojen ve hipoekoik görünümde tiroid bezi	12
Şekil 3. Hastaların cinsiyete göre dağılımları	17
Şekil 4. Hastaların tiroid muayenesine göre dağılımı	19
Şekil 5. İlk başvuruda hastaların boy SDS'sine göre dağılımı	20
Şekil 6. İlk başvuruda hastaların ağırlık SDS'sine göre dağılımı	20
Şekil 7. Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımları	21
Şekil 8. Hipotiroidik hastalarda başvuru şikayetlerinin dağılımı.....	24
Şekil 9. Ötiroidik hastalarda başvuru şikayetlerinin dağılımı.....	24
Şekil 10. Hipertiroidik hastalarda başvuru şikayetlerinin dağılımı.....	25
Şekil 11. Hastaların başvuru anında muayene bulgularının dağılımı	26
Şekil 12. Başvuru sırasında hipotiroidi semptomlarının dağılımı.....	27
Şekil 13. Başvuru sırasında hipertiroidi semptomlarının dağılımı	27
Şekil 14. Hastaların aile öyküsü durumuna göre dağılımı	31
Şekil 15. Eşlik eden otoimmün hastalık açısından hastaların dağılımı.....	32
Şekil 16. Başlanan tedavi ajanına göre hastaların ötiroid hale gelme durumunun dağılımı..	35
Şekil 17. Serum anti-TPO düzeyi durumuna göre ötiroid hale gelme durumunun dağılımı..	36
Şekil 18. Serum anti-TG düzeyi durumuna göre ötiroid hale gelme durumunun dağılımı ...	37

KISALTMALAR

Anti-TG	Anti-Tiroglobulin
Anti-TPO	Anti-Tiroid Peroksidaz
DM	Diabetes Mellitus
EBV	Ebstein Barr Virüs
IgG	İmmünglobulin G
L-T4	Levotiroksin
Min.	Minimum
Maks.	Maksimum
OPS	Otoimmün Poliglandüler Sendrom
SS	Standart Sapma
SDS	Standart Deviasyon Skoru
T4	Tiroksin
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
TRH	Tirotropin Salıverici Hormon
USG	Ultrasonografi

ÖZET

Son 15 Yıl İçinde Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde Otoimmün Tiroidit Tanısı ile İzlenen Çocuk ve Adölesanların Klinik ve Oksolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışma ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde otoimmün tiroidit tanısı ile izlenen çocuk ve adölesanların klinik ve oksolojik özelliklerinin retrospektif olarak araştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2008 ve 2023 yılları arasında hastanemiz Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde otoimmün tiroidit tanısı ile takip edilen 101 hasta dahil edildi. Başvuru şikayetleri, başvuru anında fizik muayene bulgusu, başvuru semptomları, tanı anındaki ve tedavi sonrasındaki tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikor düzeyleri, tiroid ultrasonografi sonuçları, aile öyküsü, eşlik eden otoimmün hastalık olup olmadığı, boy ve ağırlık ölçümleri, pubertal gelişim düzeyleri, guatr varlığı, başlanan tedavi ajanı, tedavi ile ötiroid olma süresi ve özellikleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada hastaların % 84,2'si (n=85) kız idi. Tanı anında çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 10,5 idi. Hastaların % 53,5'i ilk başvuru anında hipotiroidik, % 37,3'ü ötiroidikti. Hipotiroidik grubun tanı yaşı ortalaması 9,75, ötiroidik grubun tanı yaşı ortalaması 11,32 idi ve bu iki grup birbirinden istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklıydı ($p<0,05$). Hastaların % 52,3'ü prepubertal, % 47,7'si pubertal dönemde idi. Hastaların tiroid bezi % 19,0 oranında nonpalpabl iken % 81,0 oranında guatr izlendi. Hastalar boy ölçümü olarak % 92,8, ağırlık ölçümü olarak % 82,7 oranında normal sınırlardaydı. Polikliniğe en sık başvuru şikayeti % 28,3 oranında guatr idi. Hipotiroidik hastalar en sık % 32,6 oranında kilo alımı, hipertiroidik hastalar ise en sık % 40,0 oranında anksiyete şikayeti ile başvurmuşlardı. İlk başvurularında hastaların anti-TG düzeyleri % 39,1 oranında yüksek iken anti-TPO düzeyleri % 87,1 oranında yüksek idi. Tedavi sonrasında ise hastaların serum anti-TG düzeyleri % 17,3 oranında yüksek iken, serum anti-TPO düzeyleri %82,2 oranında yüksek idi. TSH düzeyi çok yüksek olan hastalardan % 58,8'i yüksek serum anti-TG düzeyine sahipti ve gruplar arasında anlamlı düzeyde istatistiksel farklılık vardı ($p<0,05$). Aile öyküsü % 41,5 oranında vardı. Eşlik eden otoimmün hastalık oranı % 5,9'du. Tiroid USG'si % 93,9 oranında otoimmün tiroidit ile uyumluydu. Başvuru anında serum anti-TPO düzeyi yüksek olanlardan % 53,1'i hipotiroidik, % 37'si ötiroidikti. Anti-TPO düzeyi yüksek olan hastalar % 50,8 oranında ötiroid hale geldi. Levotiroksin tedavisi ile ötiroid hale gelemeyenlerin oranı % 9,7 idi. Metimazol verilen grupta ötiroid olamayanların oranı % 50,0 idi. Propranolol, metimazol ve L-T4 ile tedavi edilen grupta ötiroid hale gelme oranı % 100 idi ve başlanan tedavi ajanı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$). Hastaların ötiroid hale gelme süreleri ortalama 205,81 gün idi.

Sonuç: Hipotiroidik hastaların ötiroidlere göre daha erken yaşta otoimmün tiroidit tanısı aldığını ortaya koyduk. Prepubertal dönemde başlayan otoimmün tiroiditlerde erkek cinsiyetin önemli bir faktör olduğunu gösterdik. Serum TSH düzeyinin çok yüksek (>20 mIU/L) olduğu hastalarda serum anti-TG düzeylerinin de anlamlı düzeyde yüksek seyrettiğini gösterdik. Levotiroksin tedavisinin diğer tedavi yaklaşımlarına göre daha başarılı olduğunu gösterdik.

Anahtar kelimeler: Guatr, levotiroksin, otoantikor, otoimmün tiroidit

ABSTRACT

Evaluation of Clinical and Auxological Characteristics of Children and Adolescents Followed with Diagnosis of Autoimmune Thyroiditis in the Pediatric Endocrinology Clinic Over the Last 15 Years

Objective: In this study, it was aimed to retrospectively investigate the clinical and auxological characteristics of children and adolescents followed by a diagnosis of autoimmune thyroiditis in the Çukurova University Faculty of Medicine Pediatric Endocrinology Clinic.

Materials and Methods: A total of 101 patients with a diagnosis of autoimmune thyroiditis in our hospital's Pediatric Endocrinology clinic between 2008 and 2023 were included in our study. Complaints at presentation, physical examination findings at presentation, presenting symptoms, thyroid function tests at diagnosis and after treatment, thyroid autoantibody levels, thyroid ultrasound results, family history, presence of accompanying autoimmune diseases, height, and weight measurements, pubertal development stages, presence of goiter, initiated treatment agent, duration and characteristics of becoming euthyroid with treatment were evaluated.

Results: In our study, 84,2 % of the patients (n=85) were female. The mean age of the patients at the time of diagnosis was 10,5 years. In our study 53,5 % of the patients were hypothyroid and 37,3 % were euthyroid at the time of diagnosis. The mean age at diagnosis was 9,75 for the hypothyroid group and 11,32 for the euthyroid group, and there was a statistically significant difference between these two groups ($p<0.05$). In addition, 52,3 % of the patients were prepubertal and 47,7 % were in the pubertal period. The thyroid gland was nonpalpable in 19,0 % of the patients and goiter was observed in 81,0 %. In this study 92,9 % of the patients were within normal limits for height measurement and 82,7 % for weight measurement. The most common complaint at the first presentation was goiter with a frequency of 28,3 %. Hypothyroid patients presented most commonly with weight gain (32,6 %), while hyperthyroid patients presented most commonly with anxiety symptoms (40,0 %). At their initial presentation, 39,1 % of the patients had high anti-TG levels while 87,1 % had high anti-TPO levels. After treatment, 17,3 % of the patients had high serum anti-TG levels, while 82,2 % had high serum anti-TPO levels. Among patients with very high TSH levels (>20 mIU/L), 58,8 % had high serum anti-TG levels, showing a significant difference between the groups ($p<0.05$). Family history was present in 41,5 % of the cases. The rate of accompanying autoimmune diseases was 5,9 %. Thyroid ultrasound was compatible with autoimmune thyroiditis in 93,9 % of the cases. Among those with high serum anti-TPO levels at presentation, 53,1 % were hypothyroid and 37,0 % were euthyroid. In addition, 50,8 % of patients with high anti-TPO levels became euthyroid. The rate of patients who could not become euthyroid with levothyroxine treatment was 9,7 %. In the group treated with methimazole, the rate of patients who could not become euthyroid was 50,0 %. The rate of becoming euthyroid in the group treated with propranolol, methimazole, and L-T4 was 100 %, showing a statistically significant difference between the groups regarding the initiated treatment agent ($p<0.05$). The mean duration of becoming euthyroid for patients was 205,81 days.

Conclusion: We have demonstrated that hypothyroid patients are diagnosed with autoimmune thyroiditis at an earlier age compared to euthyroid. We have shown that male gender is an important factor in autoimmune thyroiditis starting in the prepubertal period. We showed that serum anti-TG levels were significantly elevated in patients with very high

TSH levels (>20 mIU/L). We demonstrated that L-T₄ treatment is more successful than other treatment approaches.

Keywords: Autoantibody, autoimmune thyroiditis, guatr, levothyroxine



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Otoimmün tiroidit pediatrik yaş grubunda guatrın ve hipotiroidinin en sık edinsel sebebidir. Kız çocukları erkek çocuklara göre daha sık etkilemektedir. Hastalık dört yaşın altında oldukça nadir izlenmekle birlikte karşımıza en sık pubertenin ilk ve orta dönemlerinde çıkmaktadır. Hastalar ilk başvurularında genellikle hipotiroidik iken ötiroidik ve nadiren de hipertiroidik olarak karşımıza çıkabilmektedirler.

Tiroid bezinin otoantikorlar tarafından harabiyetiyle seyreden otoimmün tiroiditler birtakım otoimmün hastalıkla beraber seyredebilmekle beraber özellikle Tip 1 Diabetes Mellitus, çölyak hastalığı, Addison hastalığı, vitiligo, otoimmün poliglandüler sendrom, otoimmün hepatit, otoimmün hemolitik anemi gibi hastalıklarla görülme sıklığı artmaktadır. Kromozom anomalilerinden ise Turner sendromu ve Down sendromu ile sıklığının arttığı bilinmektedir. Aile öyksünün yüksek oranda pozitif saptanması da hastalığın bir diğer özelliğidir.

Hastaların en sık polikliniğe başvuru şikayetleri guatrıdır. Kilo alımı, kabızlık, boy kısalığı, saç dökülmesi gibi şikayetlerle de hastalar hekime başvurabilmektedir.

Tanı koymada anti-tiroglobulin ve anti-tiroid peroksidaz otoantikorlarının kandaki pozitifliği yardımcıdır. Tiroid ultrasonografisi ile tiroid bezindeki otoimmün yıkıma bağlı değişiklikler çoğu hastada gösterilebilir. Tanı koymakta zorlanılan hastalarda ince iğne aspirasyon biyopsisi tekniğine başvurulabilir.

Otoimmün tiroidit tedavisinde en sık kullanılan ilaç Levo-tiroksindir. Hastaların çoğunluğu ilaç tedavisiyle ötiroid duruma geçmektedirler. Hastalığın komplikasyonlarından nadir olmakla birlikte en korkulanı tiroid lenfomasıdır.

Çalışmamız otoimmün tiroiditli pediatrik hastaların başvuru şikayetleri, muayene bulguları, otoantikor düzeyleri, tiroid fonksiyonları, ultrasonografi bulguları, eşlik eden hastalıklar, aile öyküleri, pubertal gelişimleri, büyüme durumları, tedaviye yanıtları gibi klinik ve oksolojik özelliklerinin açıkça ortaya konmasını ve böylelikle otoimmün tiroiditin daha iyi anlaşılabilmesine olanak sağlamayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Otoimmün tiroidit çocuk ve ergenlerde hipotiroidi ve guatrın edinsel sebepleri arasında en ön sırada yer almaktadır¹⁻⁵. Otoimmün tiroidit aynı zamanda edinsel iyot eksikliği olmayan bölgelerde kazanılmış hipotiroidi ve tiroid bezi büyümesinin de önde gelen nedenidir⁶.

Otoimmün tiroidit, değişen derecelerde hücresel ve humoral immün cevabın rol aldığı, tiroid bezinin lenfositlerce infiltrasyonu ile belirgin, apoptozun aracılık ettiği tiroid hücre yıkımı ile sonuçlanan organa spesifik bir otoimmün hastalıktır⁶⁻⁸.

İlk kez Hashimoto tarafından 20. yüzyılın başlarında ortaya konulmuştur. Yirminci yüzyılın başlarında, 1912 yılında tiroid bezinde büyüme saptanan 4 kadın hastanın tiroid bezleri incelendiğinde bu bezlerin plazma hücreleri ve lenfositler tarafından infiltre edildiği, ayrıca dokuda fibrozis, parankimde atrofi ve bazı bölgelerde eozinofilik dejenerasyon geliştiği gözlenmiştir⁹. İlerleyen dönemde, yaklaşık 40 yıl sonra benzer hasta gruplarında kanda antitiroid antikörlerin varlığı gösterilmiş ve bu olayın otoimmünite sonucu ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır¹⁰.

Tablo 1. Otoimmün tiroid hastalıklarının sınıflaması (Langer, 1999)

1-Tip 1 Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Hastalığı tip 1)
1A: Guatröz
1B: non-Guatröz
2-Tip 2 Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Hastalığı tip 2)
2A: Guatröz (Klasik Hashimoto Hastalığı)
2B: non-Guatröz (primer miksödem, atrofik tiroidit)
3-Graves Hastalığı

Etyolojide fazla iyot alımı, birçok viral enfeksiyonlar, bazı ilaçlar gibi çevresel etkenler sorumlu tutulmaktadır^{2,4,5,11}. Hastalık artmış T hücre aktivasyonu ile gerçekleşmekte olup HLA doku grupları guatr ve tiroidit ile ilişkilidir. HLA-DR4 ve HLA-DR5 guatr gelişiminden, HLA-DR3 ise atrofik tiroiditten sorumludur^{6-8,11}.

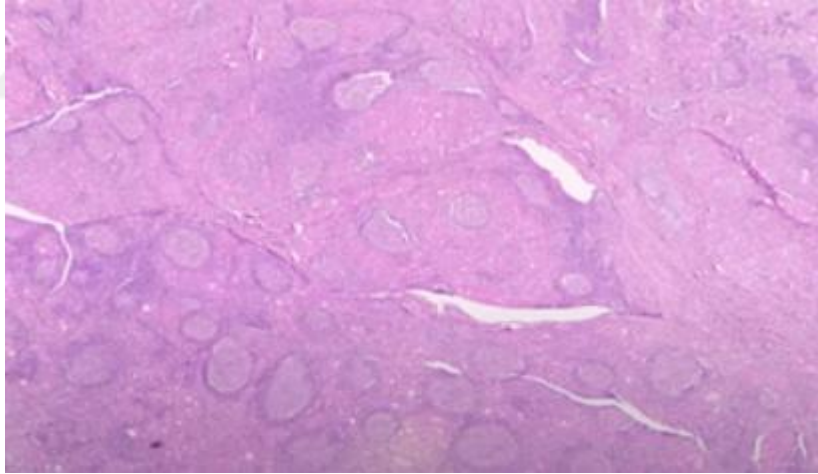
Otoimmün tiroidit tiplerinden ikisi hipotiroidiye neden olabilir: tip 2A (guatröz, klasik Hashimoto hastalığı) ve tip 2B (non-guatröz, atrofik tiroidit). Her iki tipte de tiroid bezinin germinal merkezinde lenfositik infiltrasyon, bezin epitel hücrelerinde destrüksiyon

ve yüksek serum antitiroid antikor konsantrasyonları saptanmaktadır. Aradaki tek fark guatrın olması ya da olmamasıdır¹².

Graves hastalığında ise tiroid bezine karşı gelişen antikorlar vardır. Bu antikorlar tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörlerinin ekstraselüler kısımlarına bağlanmak suretiyle etki ortaya çıkarırlar. Bu antikorların varlığı tiroid bezi foliküllerinin büyümesi, aktivasyonu ve tiroid hormon salınımı ile sonuçlanır.

Graves hastalığında karakteristik olarak stimulan antikorlar vardır ve bu antikorlar hipertiroidizme neden olur. TSH blokan antikorlar ise genellikle kronik otoimmün tiroiditli hastalarda görülmesine karşın Graves hastalığında stimulan antikorlarla birlikte de görülebilmektedirler. Graves hastalığının seyrini ve şiddetini tayin eden ise bu iki antikor arasındaki dengedir¹³.

Hipertiroidi ile giden otoimmün tiroidit olgularında çoğunlukla tirotoksikoz görülür. Toksik tiroidit durumu yani Hashitoksikoz kronik lenfositik tiroiditin erken evrelerinde izlenmektedir. Hashitoksikoz tiroid folikül hücrelerinin otoimmün yıkımının bir sonucudur¹⁴ (Şekil 1).



Şekil 1. Kronik lenfositik tiroiditte görülebilen histopatolojik bulgular

Tablo 2. Çocuk ve adölesanlarda tirotoksikoz etyolojisi¹³.

- 1- Graves Hastalığı
- 2- Otonom fonksiyonel nodüller (toksik adenom, hiperfonksiyone papiller karsinom, hiperfonksiyone folliküler karsinom, McCune-Albright Sendromu)
- 3- Ailevi non-otoimmün hipertiroidizm
- 4- TSH ile indüklenmiş hipertiroidizm (TSH üreten hipofiz adenomu, tiroid hormonuna hipofiz direnci)
- 5- Tiroidit (subakut tiroidit, Hashimoto hastalığının toksik tiroiditi)
- 6- Eksojen tiroid hormonu kullanımı
- 7- İyot ile indüklenmiş hipertiroidizm (Jod-Basedow)

2.1. Prevelans

Kronik otoimmün tiroiditlerin prevelansının ve insidansının belirlenmesine dair çalışmalar hastalığın nasıl tanımlandığına ve olguların seçilme metodlarına göre değişmektedir. Tiroid bezindeki lenfositik infiltrasyon, serum TSH düzeylerinin yüksekliği ve tiroid otoantikör pozitifliği kronik otoimmün tiroiditlerin tanı kriterleri arasında sayılabilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 11-18 yaş arası çocukları kapsayan bir araştırmada hastalığın prevelansı % 1,2 olarak raporlanmıştır¹⁵.

Inoue ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda 6-18 yaş arasındaki Japon çocuklarının % 3'ünde Hashimoto tiroiditi tespit etmişlerdir¹⁶.

Kızların erkeklere oranı çocuk yaş grubunda 2/1'dir. Pediatrik yaş grubunda hastalık en sık pubertenin erken ve orta dönemlerinde karşımıza çıkmaktadır. Dört yaş altında hastalığa daha nadir rastlansa da süt çocuklarında bile rapor edilmiş olgular göze çarpmaktadır¹³. Dört yaşın altında otoimmün tiroidit saptanan hastaların hemen hemen tamamında ilerleyen yaşla birlikte diğer otoimmün hastalıklar gelişmektedir. Adölesan dönemdeki guatr olgularının ise yaklaşık % 40'ından otoimmün tiroidit sorumludur¹⁷.

2.2. Eşlik Eden Sendrom ve Otoimmün Hastalıklar

Kronik otoimmün tiroiditin bazı otoimmün hastalıklarla beraber seyredabildiği bilinmektedir. Tip 1 diabetes mellitus ile (Tip 1 DM) takip edilen çocukların % 20'sinin

kanında antitiroid antikor pozitifliği, % 5'inin serumunda da TSH yüksekliği saptanmıştır¹⁸. Bu otoimmün hastalık ayrıca otoimmün poliglandüler sendromun da (OPS) bir parçası olabilmektedir. OPS tip 1 ile takipli hastaların % 10'u Hashimoto tiroiditi ile birlikte¹⁹. Hashimoto tiroiditi, diabetes mellitus ve/veya adrenal yetmezliğin bir arada bulunduğu OPS tip 2 de nadiren olsa dahi çocukluk çağında ortaya çıkabilmektedir. Otoimmün tiroidit ile takip edilen hastalarda gelişebilen diğer otoimmün hastalıklar ise gluten duyarlı enteropati (çölyak hastalığı) ve vitiligo olup çölyak ile birlikteliği ülkemizde yapılan bir çalışmada % 4,9 olarak bulunmuştur²⁰. Vitiligo ile takip edilen çocuklarda tiroid taraması ile yapılan bir çalışmada otoimmün tiroidit sıklığının % 10,7-25,0 arasında olduğu bildirilmiştir²¹.

Otoimmün tiroiditler aynı zamanda kromozom anomalisi olan çocuk ve adolesanlarda da ortaya çıkabilmektedir ve bunun sıklığı genel popülasyona göre yüksektir. Otoimmün tiroidit ile birlikte en sık görülen kromozom anomalileri Trizomi 21 ve Turner sendromudur.

2.3. Predispozan Faktörler

Otoimmün tiroiditlerin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da genetik yatkınlık, ileri yaş, enfeksiyonlar, radyasyona maruziyet ve yüksek miktarda iyot alımı otoimmün tiroiditli hastalarda zemin hazırlayıcı etken olarak gösterilmiştir²². Bu presipite edici faktörler içerisinde enfeksiyonlar, iyot alımı ve radyasyona maruziyet çevresel sebepler arasında sayılabilir. Genetik yatkınlıktan sorumlu genlerden başlıcaları HLA, CTLA-4, PTPN22, VDR geni ve sitokin genleridir.

Kadın cinsiyet, çeşitli sitokinler, bazı ilaçlar, sigara dumanı benzeri politan maddeler, emosyonel stres, gebelik, eser elementlerden selenyumun eksikliği, endüstride kullanımına başvuru bazı kimyasal maddeler de Hashimoto hastalığı gelişiminde etkili olan faktörlerdir^{23,24,25}.

Otoimmün tiroiditler genetik olan ve genetik olmayan faktörlere bağlı olarak T hücre fonksiyon bozuklukları sonucu meydana gelmektedir.

2.3.a. Genetik Faktörler

Bakıldığında otoimmün tiroiditin çocukluk çağında spesifik bir genetik geçişi gösterilememiştir ancak ailevi olduğuna dair güçlü bulgular saptanmıştır. Kronik otoimmün tiroiditli hastaların birinci derece akrabalarının hemen hemen yarısında tiroid otoantikorları saptanmıştır^{26,27}. Dittmar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Hashimoto ile takip

edilenlerin çocuklarında % 14, kardeşlerinde ise % 15 oranında Hashimoto tespit edilmiştir²⁸. Hastalığın monozigot ikizlerde görülme sıklığı ise bir araştırmaya göre % 30-60 olarak bildirilmiştir²⁹.

Otoimmün hastalıkların birçoğunda olduğu gibi Hashimoto tiroiditinde de kalıtım mekanizması oldukça kompleks ve karmaşıktır. Birtakım fonksiyonel ve deney yöntemine dayalı veriler ışığında CTLA-4 genini kodlayan gen bölgesinin otoimmün duyarlılık kazandırabilecek bir bölge olduğu vurgulanmaktadır³⁰. T hücrelerinin aktivasyonunda önemli bir baskılayıcı olan CTLA-4 geni bu T hücrelerinin antijen sunan hücreler ile etkileşiminde uyarıcı bir etkiye sahiptir³¹. Beyaz ırk toplumlarında ve özellikle Japonlarda Hashimoto hastalığı ile CTLA-4 geninin kuvvetli ilişkisi gösterilmiştir³¹.

CTLA-4 genine benzer şekilde T hücrelerinin aktive edilmesinde önemli bir süpresör etkisi yapan PTPN22 genindeki anormalliklerin de Hashimoto hastalığı ile yakın ilişkisi çeşitli araştırmalar ile tespit edilmiştir³²⁻³⁴.

Hashimoto tiroiditi ile birtakım HLA doku antijen gruplarının birlikteliğinin gösterilmiş olması da bu hastalığın genetik yatkınlık zemininde geliştiğini düşündürmektedir^{2,5,35,36}. HLA-DR4, HLA-DR5 guatr gelişimine neden olurken HLA-DR3 mevcudiyeti atrofik tiroidit geliştirmektedir^{6-8,11}.

Beyaz ırka sahip transgenik deney hayvanları olan fareler üzerinde yürütülen araştırmalar sonucunda HLA-DR gen bölgesinin Hashimoto hastalığı gelişimi üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir³⁷.

X kromozomundaki anormalliklerin kadın cinsiyette otoimmün tiroid hastalıklarının görülme sıklığı üzerinde artırıcı bir etki gösterebileceği birtakım araştırmalar ile tespit edilmiştir. X kromozomunun Hashimoto hastaları üzerindeki bu etkisi özellikle Turner sendromu ile takip edilen hastalarla yürütülen araştırmalar sonucunda ortaya konmuştur. Tiroid bezine karşı otoimmün antikorların üretilmesinin ve Hashimoto hastalığı gelişiminin Turner sendromu ile ilişkisinin oldukça güçlü olduğu gösterilmiştir.

2.3.b. Genetik Olmayan Faktörler

2.3.b.1. Endojen Faktörler

Kronik otoimmün tiroiditlerin yaşlı kadınlarda gençlere göre daha sık görülmesi östrojenin gerçek bir predispozan faktör olmadığını düşündürse de kadınlarda erkeklere göre daha sık saptanması cinsiyet hormonlarının etkisini akla getirmektedir.

Stres durumunda düzeyi yükselen kortizolün immünolojik süpresyona ve bunun sonucunda immün hiperreaktivite ile otoimmün tiroidite yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir³⁸.

2.3.b.2. Eksojen Faktörler

Bu hastalığın etyolojisinde enfeksiyon ajanlarının doku hasarı ve moleküler benzerlik sebebiyle otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmektedir. Ancak hayvanlarda yapılan çalışmalarda otoimmün tiroiditlerin enfeksiyonlarla birlikteliği gösterilememiş ve insanlarda etyolojiyi açıklayabilecek bir ajan belirlenememiştir^{39,40}.

Otoimmün tiroiditin prevalansının iyot alımı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. İyoda yüksek oranda bağlanan tiroglobülin, görece düşük oranda iyot bağlayan tiroglobülinle kıyaslandığında daha immünojen ve daha alerjen bir özellik sergilemektedir. Japonya ve ABD gibi iyot alımının fazla olduğu ülkelerde hastalığın sıklığında artış saptanmıştır⁴¹. İyodun diyet ile fazla alınması tiroid bezine karşı gelişen otoimmüniteyi şiddetlendirmektedir.

İyodun hafif eksikliği ise otoimmün tiroid hastalıklardan korumaktadır⁴². *In vitro* yürütülen çalışmalarda iyodun hücre hasarı yaptığı ve bu yolla ısı şok proteinlerinin oluşmasını artırdığı ortaya konmuştur. Aynı zamanda artan ısı şok proteinlerinin var olan immünmodülatör etkilerinden dolayı kronik otoimmün tiroiditi şiddetlendirdiği gösterilmiştir⁴³.

Kronik hepatitlerin ve bazı kanserlerin tedavisinde kullanılmakta olan interferon alfa, interlökin-2 ve granülosit-makrofaj koloni uyaran faktör gibi maddeler tarafınca otoimmünitenin tetiklendiği kanıtlanmıştır⁴⁴. Lityumun da T hücrelerinin üzerine var olan direkt etkileri sebebiyle otoimmün tiroiditi şiddetlendirdiği saptanmıştır⁴⁵.

Bunların dışında otoimmün tiroiditli hastalarda EBV ile enfekte olma prevalansının yüksek saptanması sebebiyle bu virüsün Hashimoto hastalığı etyopatogenezinde rol alma potansiyeli taşıdığını öne süren araştırmalar bulunmaktadır⁴⁶.

Otoimmün tiroiditin patogenezinde hem hücresel hem humoral immünite rol almaktadır⁴³. CD4(+) T hücrelerinin otoimmün tiroiditte iki farklı etkisi bulunmaktadır. İlk etkisi tiroid antijenleriyle tepkimeye girmek kaydıyla aktive olması ve böylece tiroid antikör yapımını uyarması iledir. İkinci etkisi ise tiroid hücre destrüksiyonundaki hücre düzeyinde toksik etkileri iledir⁴⁷.

CD4(+) T hücrelerinin sahip olduğu bir özellik de tiroid hücrelerinin apoptozisini doğrudan uyarmasıdır⁴⁸. Süpresör özellikteki CD8(+) T hücrelerinin sayıları ise otoimmün tiroidit hastalarında azalmış olarak tespit edilmiştir. Bu hücrelerin sayıca azalması da vücudun kendi doku antijenlerine olması beklenen toleransta azalmaya neden olmaktadır^{49,50}.

2.4. Otoimmün Tiroidit Kliniği

Otoimmün tiroidit hastası çocukların büyük bir kısmı klinik ve biyokimyasal olarak ötiroid olup sadece tiroid büyümesi ile belirti verirler. Önemli bir kısım hastada ise tiroid atrofiktir. Hashimoto tiroiditi ile takip edilen çocuk ve adölesanlarda sık görülen klinik belirtiler erken dönemde halsizlik, yorgunluk, kabızlık, ağırlık artışı, soğuk intoleransı, cilt kuruluğu ve saç dökülmesi; daha ileri dönemde ise boy kısalığı, guatra bağlı boyunda ağrı, disfaji, sinirsel tipte sağırılık, terlemede azalma, eklem ağrısı, kas krampları, adet düzensizliği, periferik nöropati ve galaktore olarak sıralanabilir. Ancak hastalar genellikle asemptomatik guatr ile gelmektedirler. Bu hastalar diğer non-spesifik bulguların araştırılması sırasında, bir belirti yok iken rutin muayenede guatr saptanması ya da laboratuvar tetkiklerinde tiroid fonksiyon testi bozukluğu saptanmasıyla tanı alabilmektedirler⁵¹. Hatta bazen başka bir otoimmün hastalığın takibi sırasında hastalar otoimmün tiroidit teşhisi alabilmektedirler.

Hastaların tiroid bezi genellikle diffüz büyümüştür, lastik kıvamındadır ve orta sertlikte palpe edilir, bazen de multinodüler guatr saptanabilir veya çok nadir de olsa soliter nodül görülebilmektedir⁵². Hastalarda ötiroidi, subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve aşikar hipertiroidi görülebilmektedir⁵³. Hashimoto ile takipli olan vakaların tiroid bezlerinde uzun yıllar boyunca değişiklik görülmeyebilmekle birlikte çoğunlukla bez sinsice büyümeye meyillidir⁵⁴. Tanıda guatr varlığı oldu.

Tablo 3. Guatr nedenleri⁵⁵.

A. Diffüz tiromegali
1. Tiroidit
-Otoimmün tiroid hastalıkları: Tip 1A otoimmün tiroidit
Tip 1B otoimmün tiroidit
Tip 2A otoimmün tiroidit
Tip 2B otoimmün tiroidit
Graves Hastalığı
-Ağrısız tiroidit: Ağrısız sporadik tiroidit
Ağrısız postpartum tiroidit
-Subakut ağrılı tiroidit
-Riedel tiroiditi
2. Çevresel guatrojenler: iyot ekiskliği, tiyonamid ve lityum kullanımı
3. Ailesel guatr: Dishormonogenez
Pendred sendromu
4. Uygunsuz TSH sekresyonu: TSH salgılayan hipofiz adenomu
Tiroid hormon direnci
5. İdiyopatik
B. Nodüler Tiromegali
1. Hipofonksiyonel tiroid nodülü: Benign adenom veya kist
Folikül hücre kaynaklı diferansiye tiroid karsinomu
Medüller tiroid kanseri
Ekstratiroidal primer kanserlerin tiroid metastazları
2. Hiperfonksiyonel tiroid nodülü
3. Apseli veya apsesiz süpüratif tiroidit

Guatrın muayene ile değerlendirilmesinde özellikle palpasyon yöntemi kullanılmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda palpasyon tekniğine dayanan sınıflandırmalar mevcut olmakla beraber en sık kullanılan guatr sınıflaması Tablo 4'te belirtilmiştir⁵⁶.

Tablo 4. Guatr evrelendirilmesi

Evre 0: Görünen veya palpe edilebilen guatr yok

Evre 1: Boyun normal pozisyonda iken görünen guatr yok ancak palpe edilebilir.

Büyümemiş tiroid bezi içinde plape edilen nodül varlığı

Evre 2: Boyun ekstansiyonda iken gözle görülen büyümüş tiroid bezi varlığı

Evre 3: Boyun normal pozisyonda iken dikkat çekecek büyüklükte tiroid bezi varlığı

Evre 4: Aşırı derecede büyük, uzaktan dikkat çekecek büyüklükte tiroid bezi varlığı

Guatrı olan hastada tiroid bezinin palpasyonunda bez genellikle lastik kıvamında, düzensiz yüzeyle ve ağrısız olarak değerlendirilmektedir. Tiroid bezi diffüz büyümüş olabileceği gibi bezin içerisinde sayıca bir veya birden çok nodüller de izlenebilir⁵⁷. Otoimmün tiroiditte bazen servikal lenfadenopati de izlenebilmektedir. Atrofik tiroiditlerde hipotiroidizme daha sık rastlanır⁵⁷.

Hipotiroidizmle giden Hashimoto tiroiditi büyüme gelişme geriliği ve okul başarısında azalmaya sebep olur⁵⁸.

Otoimmün tiroiditlerin erken dönemlerinde tirotoksikoz bulguları gelişebilmekle birlikte bu bulgular spontan düzelme eğilimindedir. Hastaların % 5-10'unda oftalmopati saptanır⁵⁸.

Hipertiroidi ile giden otoimmün tiroiditler çoğunlukla tirotoksikoz kliniği geliştiğinde tanı almaktadır. Çocuklarda klinik olarak dispne, çarpıntı, ishal ve adet düzensizlikleri gibi ciddi semptomlar görülebilmektedir. Tiroid bezi oldukça hassas ve büyüktür. Tiroid otoantikörleri da çoğunlukla pozitif izlenmektedir. Hashitoksikozlu 8 çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada tirotoksik fazın 31-168 gün arasında değiştiği, bu çocuklardan 3'ünde ortalama 46 gün sonra hipotiroidi geliştiği, diğer 5 çocuğuna ötiroid seyrettiği görülmüştür¹⁴.

2.5. Otoimmün Tiroiditte Tanı

Otoimmün tiroiditli hastalar serum serbest T4, TSH ve antitiroid antikor seviyeleri ile teşhis almaktadır.

Subklinik ve aşikar hipotiroidi hastalarında serum TSH seviyeleri yüksek saptanır. Hasar gören tiroid bezinden T4 salınımı sebebi ile hastalığın ilk dönemlerinde kısa süreli bir hipertiroidizm saptanabilmektedir. TSH'nin gayet baskılandığı ve serum tiroid hormon seviyelerinin arttığı gözlenir. Hipotalamustan TRH uyarısına hipofizden TSH cevabı düşük

düzezyedir. Hastalığın tirotoksik fazı sintigrafi ile tetkik edildiğinde radyoaktif iyot tutulumunun azaldığı görölür. Bu azalma toksik tiroiditin Graves hastalığından ayırımında yardımcıdır⁵⁹.

Teşhiste tiroid bezine karşı oluşan antikorların varlığı oldukça değerlidir. Otoimmün tiroidit olgularının % 20-50'sinde anti-tiroglobülin (anti-TG) pozitifliği, % 90'ındaysa anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) pozitifliği saptanmaktadır⁴². Fakat bu iki antikorlar tiroid bezinin daha başka patolojilerinde pozitif olabileceğı gibi sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, preeklampsi gibi tiroid dışı hastalıklarda da yüksek saptanabilmektedir. Sağlıklı insanlarda bile tiroid otoantikoru yüksekliği tespit edilebilmektedir.

Tiroid otoantikorlarından anti-TPO'nun özelliklerinden biri komplemanı bağlayabilme kapasitesidir. Tiroid peroksidaza karşı gelişen otoantikorlar serolojiyi saptamada çok büyük öneme sahip olmakla beraber sağlıklı insanlarda yüksek saptanma ihtimali diğer otoantikora göre daha azdır. Bu sebepten dolayı anti-TPO'nun duyarlılığı ve özgülüğü anti-TG'ye oranla daha yüksektir. Otoimmün tiroid hastalıklarının erken evrelerinde tiroid peroksidaz otoantikorunda ılımlı yükseklik, tiroglobülin otoantikorunda ise bariz bir yükseklik tespit edilebilir. Sonraki evrelerde tiroglobülin otoantikor düzeyi yavaş yavaş azalarak negatifleşirken tiroid peroksidaz otoantikoru yıllar boyunca yüksek seyredebilmektedir.

Guatrı olsun ya da olmasın hipotiroidi kliniğı ile izlenen hastaların hem teşhis aşamasında hem de takiplerinde anti-TPO ölçümleri büyük yer tutar. Otoimmün tiroidit teşhisinde büyük yer tutmasına rağmen net tanı koyduruculuğı ile ilişkili kesinleşmiş bir hüküm yoktur.

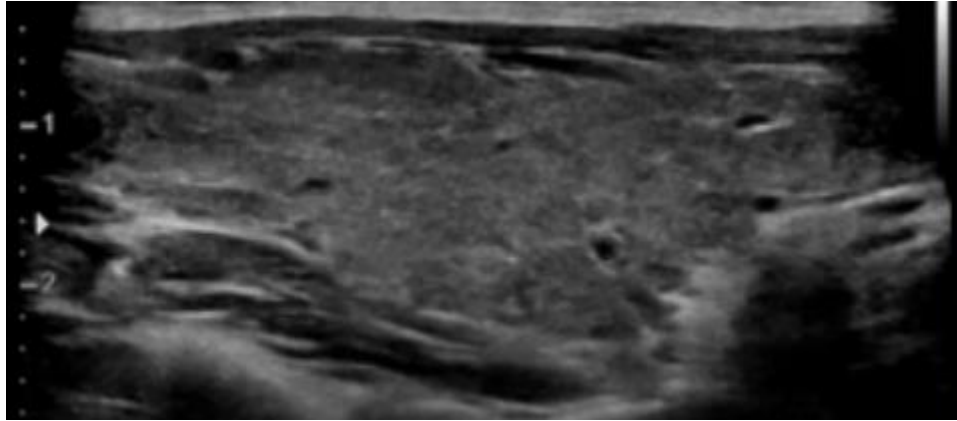
Anti-TG otoantikorumun özelliğı ise IgG yapısında olması ve komplemana bağlanmamasıdır. Yüksek titrelerde verdiği pozitif sonuç otoimmün tiroid hastalıkları için uyarıcı olabilmekte iken, düşük titrelerdeki pozitifliği tiroid bezinin hastalıkları haricinde başka otoimmün hastalıkları da akla getirmelidir.

Tiroid otoantikorlarının klinikte kullanımına dair Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023 önerilerine göre otoimmün tiroid hastalıklarının teşhisine yönelik anti-TPO düzeyinin görölmesinin yeterli bulunduğı vurgulanmış olup anti-TG antikorumun düzeyine otoimmün tiroid hastalarında anti-TPO negatifliği durumunda bakılması öngörölmüşür⁶⁰. Yine bu tarihli güncel kılavuza göre hastada otoimmün tiroid hastalığının risk faktörlerinin bulunduğı ya da tedavi kararının etkilenebileceğı durumlarda anti-TPO ölçümü yapılması önerilmektedir⁶⁰.

Bu antikorların varlığının tiroid epitelindeki hasarı ve lenfositlerce infiltrasyonunu gösterdiği fakat sitotoksik etkilerinin olmadığı gösterilmiştir⁴². TSH reseptörlerine karşı oluşan antikorlar radyoreseptör ve biyoassay olarak iki farklı yöntemle ölçülebilir. Radyoreseptör yöntemi ile TSH reseptörlerine bağlanan tüm antikorları ölçülmektedir⁶¹. İkinci bir yöntem olan biyoassay yöntemi ise TSH reseptörlerine karşı oluşan antikorların stimülan veya blokan özellikte olup olmadıklarının değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu iki antikorun yükseklikleri Hashimoto tiroiditli hastalarda Graves ile takipli hastalara oranla daha belirgindir⁶².

Kronik otoimmün tiroidit ile takipli hastaların % 10'unda TSH reseptör antikorları saptanmıştır⁶³. Bu antikorlar stimülan veya blokan olmak üzere iki çeşittir. TSH reseptörlerine karşı stimülan karakterdeki antikorların varlığında hipertiroidizm kliniği gelişir. TSH reseptörlerine karşı blokan karakterdeki antikorların varlığında guatr olmaksızın gelişen hipotiroidizm tablosuyla karşılaşılabilir⁶⁴.

Tiroid bezinin otoimmün patolojilerinin görüntülenmesinde ise klasik olarak başvurulacak yöntemler ultrasonografi ve sintigrafidir. Otoimmün tiroiditli hastaların ultrasonografik değerlendirilmesinde hipoekojen patern sergileyen büyümüş tiroid bezi ile karşılaşılır. Ultrasonografide nodüler görünüm izlenmesi durumunda sintigrafi önerilmektedir⁴⁵.



Şekil 2. Otoimmün tiroiditte USG bulguları: Diffüz genişlemiş, heterojen ve hipoekoik görünümde tiroid bezi

Günümüzde tiroid bezinin manyetik rezonans ile görüntülenmesi yardımı ile de tiroid bezindeki patolojiler ortaya konabilmektedir⁶⁵.

Tiroid bezine karşı oluşan otoantikor düzeylerinde patoloji görülmemesi halinde tanıya yardımcı olması açısından ince iğne yardımıyla aspirasyon biyopsisine başvurulabilir.

2.6. Prognoz

Subklinik hipotiroidizmi olan hastalarda sinsi bir seyir sonrası zamanla aşikar hipotiroidizm gelişebilmekte ya da tersine hastalar ötiroid duruma gelebilmektedir. Hipotiroidizmi olan hastalarda remisyon % 24 oranında görülmüştür⁶⁶⁻⁶⁸. Hipotiroidizmin remisyonu girme ihtimali guatrın büyüklüğüne, TSH'nin ne kadar yüksek olduğuna ve ailedeki tiroid hastalığı öyküsüne bağlıdır. Guatrının büyük olduğu, TSH düzeyinin yüksek olduğu ve ailede tiroid hastalığı öyküsünün bulunduğu hastalarda hipotiroidizmin remisyon ile sonuçlanma olasılığı daha yüksek saptanmıştır⁶⁸.

Otoimmün tiroiditlerin oldukça nadir ancak bir o kadar da ciddi bir komplikasyonu tiroid lenfomasıdır. Tiroid lenfomasının prevalansı normal populasyon ile kıyaslandığında otoimmün tiroidit hastalarında 80 kat fazla saptanmıştır⁶⁹. Patogenezinde malign dönüşümün tetiklenmesinde intratiroidal B lenfositlerin uzun süre uyarılmasının yattığı öngörülmektedir. Özellikle hastaların tiroid lojunda ağrı gelişmesi ve bezin ani bir şekilde büyümesi şikayetleri ile gelmeleri durumunda lenfoma ön planda akla gelmelidir.

2.7. Tedavi

Otoimmün tiroidit hastalarında eğer aşikar hipotiroidizm meydana gelmişse bu hastalar mutlak surette tiroid hormon replasmanı ile tedavi altına alınmalıdır. Buradaki tedavi dozu kan TSH seviyesini olağan sınırlar arasında tutabilmek için gereken doz olmalıdır⁴².

Subklinik hipotiroidi durumunda ise hastaların uygun büyüme ve gelişmelerini sağlayabilmek için Levotiroksin (L-T4) tedavisi önerilmektedir. Subklinik hipotiroidizm saptanan çocuk ve adölesan hastaların izleminde izlenmesi önerilen yol puberte tamamlandıktan sonra tedavi ajanının kesilerek hastanın tekrar değerlendirilmesidir.

Ötiroid guatrlı hastalarda ise tedavi konusu tartışmalıdır. TSH'nin etiyojiden sorumlu olduğunun kabul edilmesi sebebiyle bu grupta günümüzde geçerli olan görüş TSH'nin L-T4 ile süprese edilmesi yoluyla var olan guatrın küçültülmesi ya da daha fazla büyümesine engel olunmasıdır⁷⁰. Ötiroid diffüz guatrın tedavisinde tiroid hormonunun kullanılması, araştırmacılar tarafınca başarılı karşılanmaktadır ve L-T4 süpresyon tedavisini benimseyen fikirler baskındır⁷¹. Erişkin hastalarda yapılan bir araştırmada Hansen ve arkadaşları, L-T4 tedavisi uyguladıkları ötiroid diffüz guatrlı olgularda 12 ay sonra tiroid bez hacminde % 20 azalma saptamışlar ve hastaların % 30'unda bu tedavi yöntemi ile tiroid bez boyutlarının normale döndüğünü göstermişlerdir⁷². İlgili bir diğer çalışmada Hintze ve

arkadaşları vardıkları sonuçla L-T4 tedavisinin tiroid bezi hacmini küçültmek için başarılı bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir⁷³. Hastalarda uzun süreli L-T4 tedavisi verilmesinin miyokarda ve kemik dokuya olumsuz etkileri de bildirilmekle beraber, L-T4 ile tedavinin multinodülerite gelişimini engellediği ve subklinik hipotiroidizmin hastalardaki fiziksel gelişme üzerine olan olumsuz etkilerini bertaraf ettiği bilinmektedir⁷⁴. Karalı ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada ise yine L-T4 süpresyon tedavisi verilen 62 guatrlı hastanın 15'inin (% 24,1) aynı evrede kaldığı, 47 (% 75,9) hastanın guatr evresinde gerileme olduğu tespit edilmiş ve hastaların hiçbirinde guatr evresinde progresyon izlenmemiştir⁷⁵. Hayashi ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise Levotiroksin ile 6 aylık süpresyon tedavisi altına alınan hastaların tedavi sonrasında % 50-90'ında guatrın büyüklüğünün hemen hemen 1/3 oranında azaldığı bildirilmiştir⁷⁶.

Levotiroksinin yan etkilerinin en önde geleni hipertiroidizm olmakla beraber bu terapötik doz aşımından kaynaklanmaktadır. İlaça bağlı görülebilen sistemlere dair yan etkiler şu başlıklar altında toplanabilir:

- Kardiyovasküler:** Anjina pektoris, aritmi, kalp yetmezliği, yüzde kızarma, taşikardi, çarpıntı, kan basıncında artış
- Dermatolojik:** Alopesi, raş oluşumu, likenoid erüpsiyon
- Endokrinolojik ve metabolik:** Guatr, ekzoftalmus, menstrual bozukluk, kilo kaybı
- Gastrointestinal:** Abdominal kramplar, tat almada bozulma, ishal, kusma
- Genitoüriner:** Fertilitede azalma
- Hepatik:** Karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit
- Nörolojik:** Anksiyete, duygudurum değişiklikleri, bitkinlik hissi, akut mani, nöbet, sıcağa intolerans, hiperaktif davranışlar, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, uykusuzluk, sinirlilik, miyasteni
- Nöromusküler ve iskeletal:** Kraniyosinotroz, kemik mineral dansitesinde azalma, kas spazmları, femur başı epifizinde kayma, tremor
- Solunumsal:** Dispne

Levotiroksin kullanımı ile kardiyovasküler sistemde hayatı tehdit edici birtakım yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkilerin çoğu doz aşımından kaynaklanmaktadır⁷⁷. Buna karşın özellikle kardiyovasküler hastalık hikayesi olan veya ağır hipotiroidi hastalarında başlangıç dozu ile de hayatı tehdit edici yan etkiler görülebilmektedir⁷⁸. Levotiroksin kullanımında görülebilen yan etkiler arasında çarpıntı, taşikardi, egzersiz

intoleransı, efor sırasında dispne, geniş nabız basıncı ve atrial fibrilasyon yer almaktadır^{77,79,80}. İnfantlarda ise kardiyak yüklenme ve aritmiler tanımlanan diğer yan etkiler arasındadır.

Levotiroksin kullanımına bağlı ortaya çıkabilen kardiyovasküler yan etkiler doz bağımlı olup, birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Katekolaminlere anormal miyokardiyal yanıt ve kardiyovasküler sistemdeki adrenerjik reseptörlerin hem sayısının hem de duyarlılığının artması bu mekanizmalar arasındadır^{81,82}.

Takipte tirotoksikoz gelişen hastalarda tirotoksikoz semptomlarının geriletilmesi amacıyla β -adrenerjik blokerler kullanılabilir. Semptomları azaltmak amacıyla propranolol 1-2 mg/kg/gün olacak şekilde iki ya da üç doza bölünmek kaydıyla kullanılabilir. Bezde ağrı ve duyarlılık için salisilat verilebilir⁸³.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak yürüttüğümüz çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde 2008 ve 2023 yılları arasında otoimmün tiroidit tanısı ile takip edilen 101 hastanın dosyası geriye dönük tarandı.

Dosyalardan hastaların yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, semptomları, aile öyküsü, eşlik eden otoimmün hastalık öyküsü, tiroid ultrasonografisi bilgileri alınarak değerlendirildi.

Laboratuvar tetkiklerinden tiroid fonksiyon testleri değerlendirilerek hastalar hipotiroidik, ötiroidik ve hipertiroidik olarak gruplandırıldı. Tiroid otoantikorları olan anti-tiroglobulin ile anti-tiroid peroksidazın serum düzeylerinin ilk başvuru anında ve son poliklinik kontrolündeki değerleri not alınarak hastaların yaş, cinsiyet, tiroid ultrasonografileri gibi parametreleri ile birlikte karşılaştırıldı ve otoimmün tiroidit tanılı hastaların klinik, laboratuvar ve oksolojik özellikleri ile harmanlanarak istatistiksel açıdan değerlendirildi.

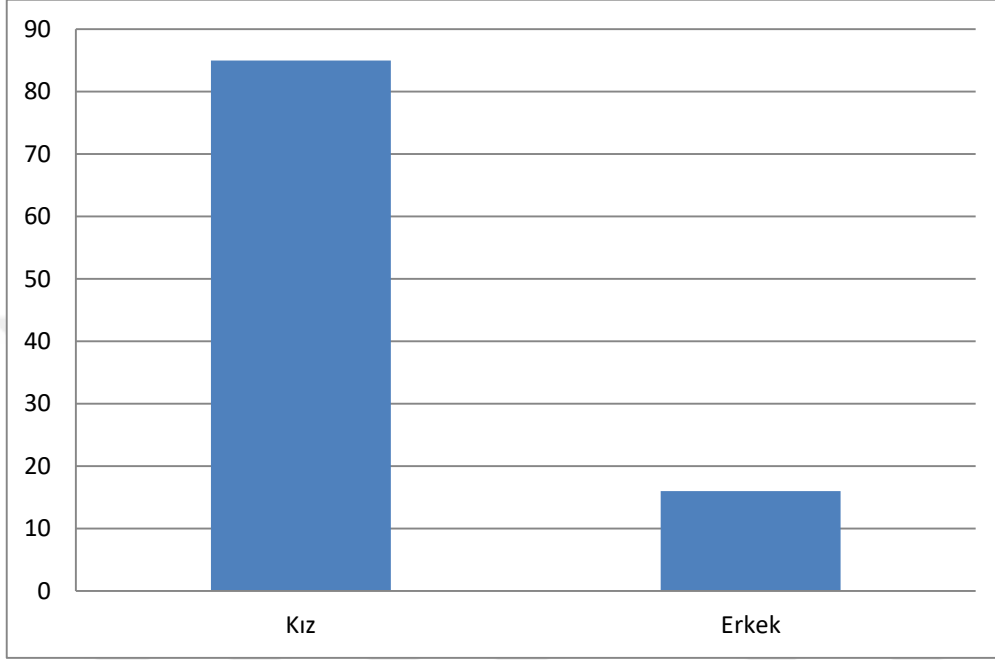
Radyoloji bölümü tarafından yapılan tiroid ultrasonografileri her bir hasta için otoimmün tiroidit ile uyumluluk açısından değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

SPSS referansı: IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 Armonk, NY: IBM Corp

4. BULGULAR

Çalışmaya 16'sı (% 15,8) erkek, 85'i (% 84,2) kız olmak üzere toplam 101 hasta dahil edildi (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların cinsiyete göre dağılımları

Yüz bir hastanın tanı anındaki yaş ortalaması 10,50 ($\pm 3,23$), ortanca değeri 10,00 (3-17) idi. Kız hastaların (n=85) tanı anındaki yaş ortalaması 10,51 ($\pm 3,24$), ortanca değeri 10,00 (3-17), erkek hastaların (n=16) tanı anındaki yaş ortalaması ise 10,44 ($\pm 3,26$), ortanca değeri 10,00 (3-17) olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,939) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalamaları

	n	Yaş ortalaması $\pm$ SS	Ortanca değeri (min.-maks.)	P
Cinsiyet				0,939
Kız	85	10,51 $\pm$ 3,24	10,00 (3-17)	
Erkek	16	10,44 $\pm$ 3,26	10,00 (3-17)	
Genel	101	10,50 $\pm$ 3,23	10,00 (3-17)	

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 53'ü (% 53,5) hipotiroidik, 37'si (% 37,3) ötiroidik, 9'u (% 9,1) hipertiroidik idi. İki hastanın ilk başvurusuna dair tiroid fonksiyonu durumuna ulaşamadı.

İlk başvuru sırasında tiroid fonksiyonu değerlendirilebilen hipotiroidik 53 hastadan 43'ü (% 81,1) kız, 10'u (% 18,9) erkekti. Ötiroidik olan 37 hastadan 31'i (% 83,8) kız, 6'sı (% 16,2) erkekti. Hipertiroidik olan 9 hastanın ise 9'u (% 100) erkek iken hiç kız hasta (% 0,0) yoktu. İki hastanın ilk başvuru sırasında tiroid fonksiyonlarına dair veriye ulaşamadı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p:0,364).

İlk başvuru sırasında tiroid fonksiyonu açısından hastaların durumu tanı yaşına göre değerlendirildiğinde hipotiroidik hastaların yaş ortalaması 9,75 ($\pm 3,08$) iken ortanca değeri 10,00 (3-17), ötiroidik hastaların yaş ortalaması 11,32 ($\pm 2,77$) iken ortanca değeri 11,00 (5-17), hipertiroidik hastaların yaş ortalaması 12,11 ($\pm 4,7$) iken ortanca değeri 12,00 (4-17) olarak bulundu. Gruplar birbirleri ile ikili olarak karşılaştırıldığında hipotiroidik grup ile ötiroidik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0,026) (Tablo 6).

Tablo 6. Tanı anında tiroid fonksiyonu durumunun tanı yaşına göre dağılımı

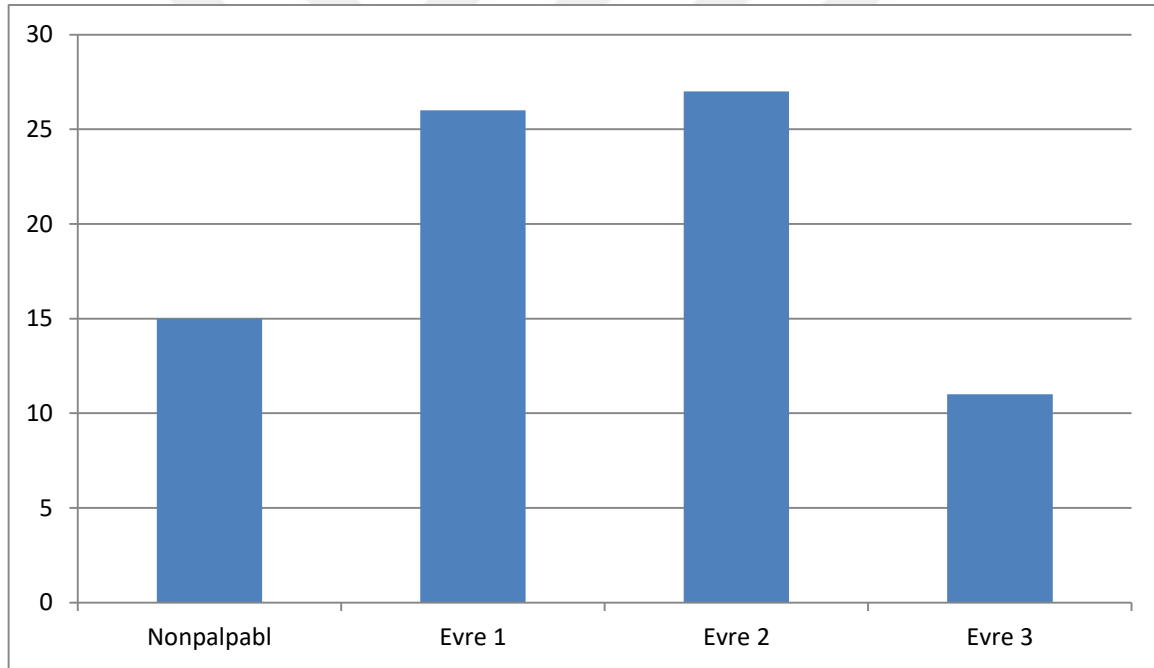
	Tanı yaşı ortalaması $\pm$ SS	Ortanca değeri (min.-maks.)	p
Tanı anında tiroid fonksiyonu			
Hipotiroidik	9,75 $\pm$ 3,08	10,00 (3-17)	0,026
Ötiroidik	11,32 $\pm$ 2,77	11,00 (5-17)	
Hipertiroidik	12,11 $\pm$ 4,70	12,00 (4-17)	

Başvuru anında pubertal gelişim bilgilerine ulaşılabilen toplam 86 hastadan 45'i (% 52,3) prepubertal, 41'i (% 47,7) pubertal dönemde idi. Yetmiş iki kız hastadan 32'si (% 44,4) prepubertal dönemde iken 40'ı (% 55,6) pubertal dönemde idi. On dört erkek hastadan ise 13'ünün (% 92,9) prepubertal, 1'inin (% 7,1) pubertal dönemde olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p:0,002) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların cinsiyete göre pubertal gelişimlerinin dağılımları

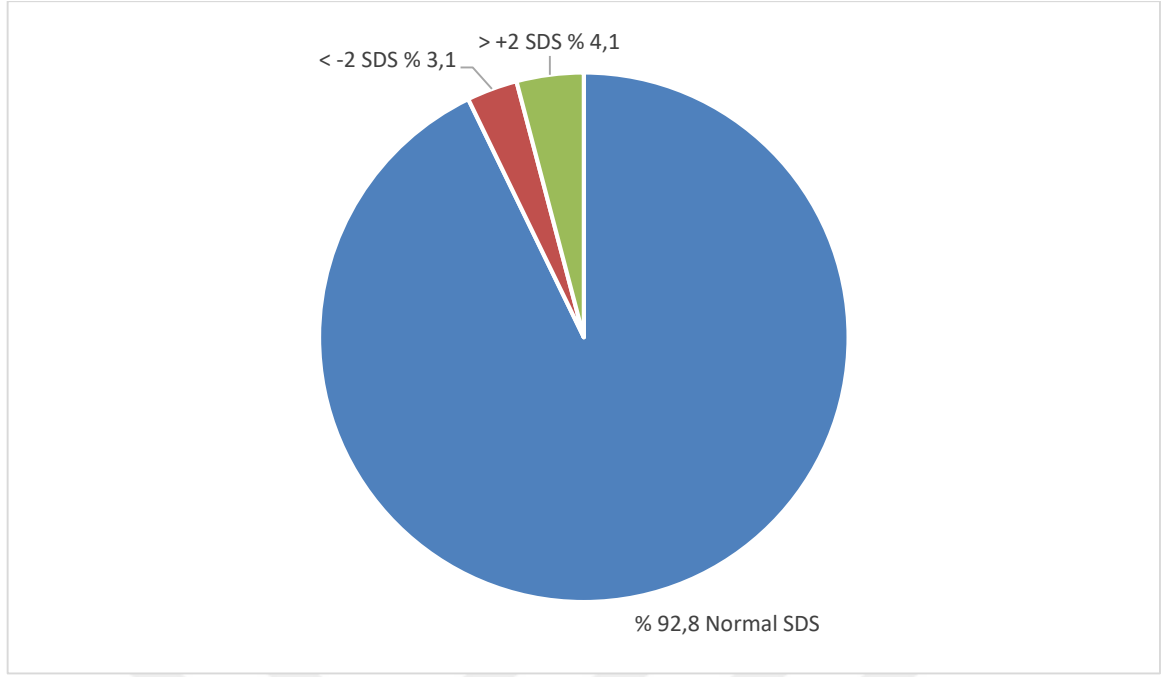
	Kız n (%)	Erkek n (%)	Genel n (%)	P
Pubertal gelişim durumu				0,002
Prepubertal	32 (44,4)	13 (92,9)	45 (52,3)	
Pubertal	40 (55,6)	1 (7,1)	41 (47,7)	

Başvuru anında tiroid muayenesi bilgisine ulaşılabilen hastalardan 15'inin (% 19,0) bezi nonpalpabl idi. Guatrı evre 1 olarak değerlendirilen 26 hasta (% 32,9), evre 2 olan 27 hasta (% 34,2), evre 3 olan 11 (% 13,9) hasta vardı (Şekil 4). Yirmi iki hastanın tiroid muayenesi bilgisine ulaşamadı.



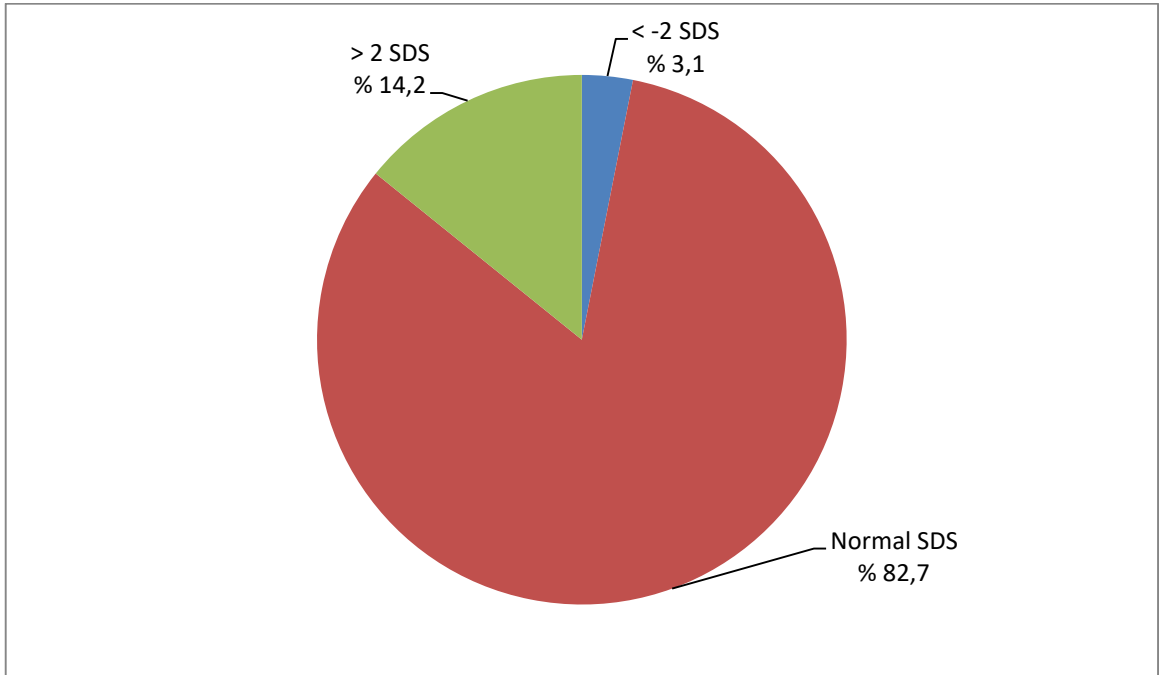
Şekil 4. Hastaların tiroid muayenesine göre dağılımı

Başvuru anında boy ölçümü bilgisine ulaşılabilen hastalardan 3'ünün (% 3,1) boyu -2 SDS'nin altında, 91'inin (% 92,8) boyu -2 ve +2 SDS aralığında, 4'ünün (% 4,1) boyu +2 SDS'nin üstünde saptandı. Üç hastanın başvuru anında boy ölçümüne ulaşamadı.



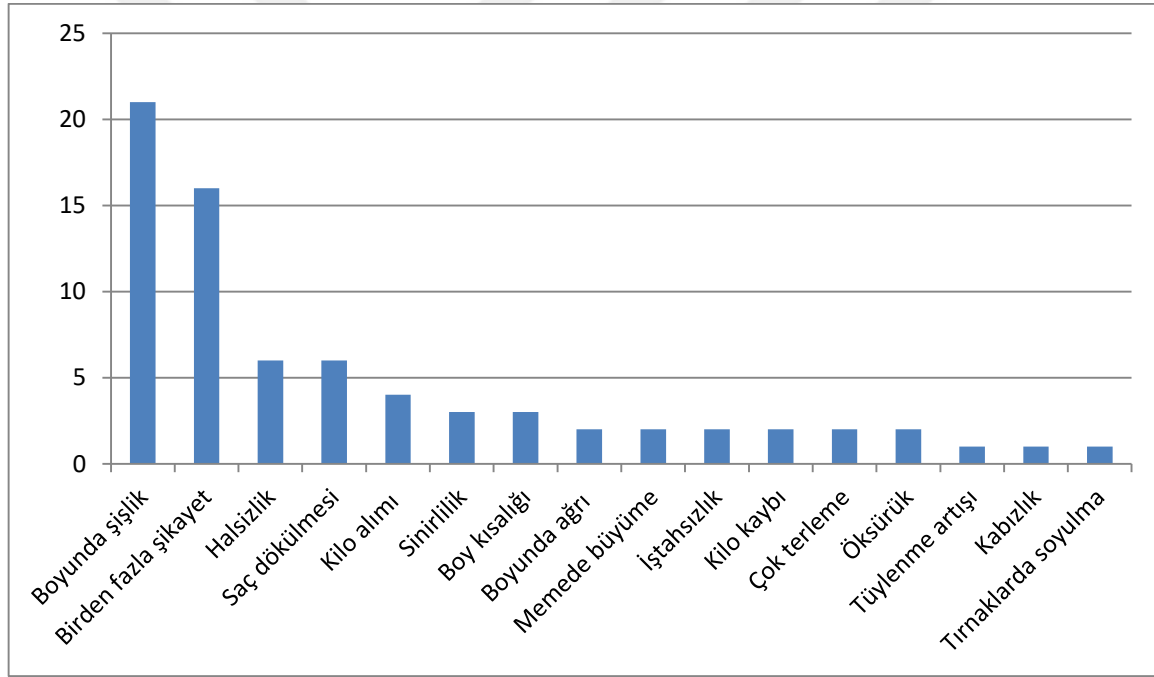
Şekil 5. İlk başvuruda hastaların boy SDS'sine göre dağılımı

Başvuru anında ağırlık ölçümü bilgisine ulaşılabilen hastalardan 3'ünün (% 3,1) ağırlığı -2 SDS'nin altında, 81'inin (% 82,7) ağırlığı -2 ve +2 SDS aralığında, 14'ünün (% 14,2) ağırlığı +2 SDS'nin üstünde izlendi.



Şekil 6. İlk başvuruda hastaların ağırlık SDS'sine göre dağılımı

Başvuru şikayetine dair verileri bulunan hastalardan 20'si (% 21,3) herhangi bir şikayeti yok iken rutin kontrol sırasında veya başka bir sebeple araştırılmaları esnasında takibe alınan hastalar idi. Çalışmamızda şikayeti olan 74 hastadan; guatr 21 hastada (% 28,37), halsizlik 6 hastada (% 8,1), saç dökülmesi 6 hastada (% 8,1), kilo alımı 4 hastada (% 5,4), boy kısalığı 3 hastada (% 4,05), sinirlilik 3 hastada (% 4,05), boyunda ağrı 2 hastada (% 2,7), öksürük 2 hastada (% 2,7), memede büyüme 2 hastada (% 2,7), kilo kaybı 2 hastada (% 2,7), çok terleme 2 hastada (% 2,7), iştahsızlık 2 hastada (% 2,7), tüylenme artışı 1 hastada (% 1,35), tırnaklarda soyulma 1 hastada (% 1,35), kabızlık 1 hastada (% 1,35) tespit edildi. On altı hasta (% 21,62) ise iki veya daha fazla şikayet ile başvurmuştu (kilo alımı ve halsizlik, saç dökülmesi ve sinirlilik, guatr ve kabızlık gibi) (Şekil 7). Yedi hastanın ise başvuru şikayetine dair veri bulunamadı.



Şekil 7. Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımları

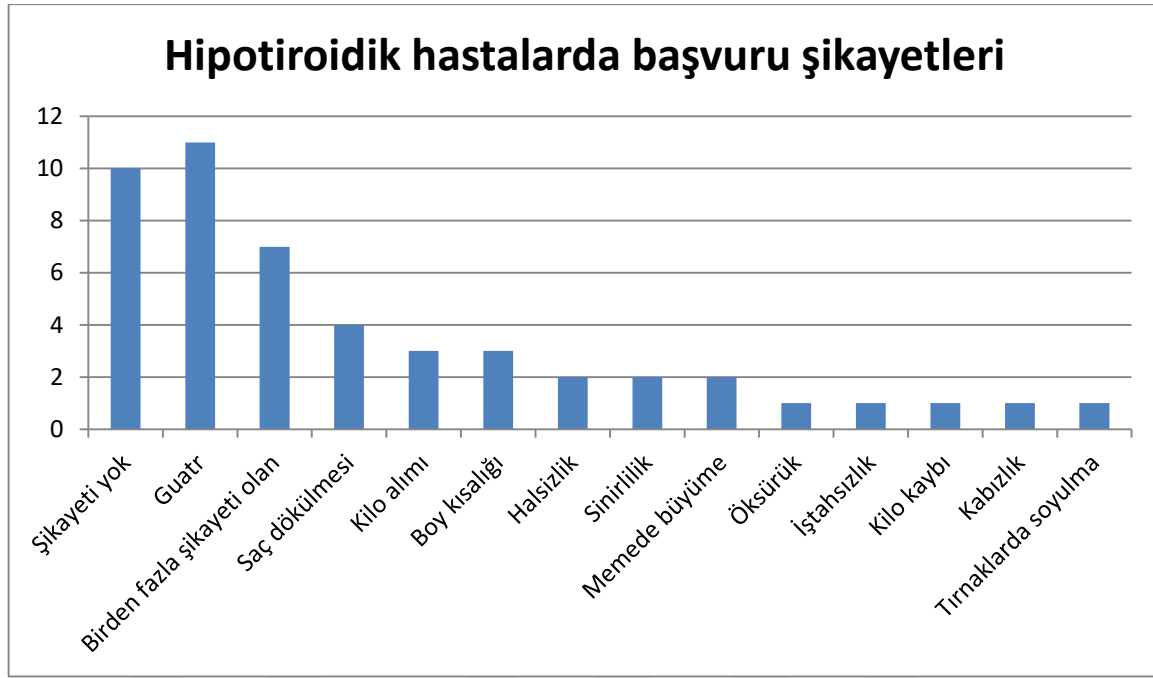
Başvuru şikayeti ve hastanın cinsiyeti arasındaki ilişki incelendiğinde guatr şikayeti 16 erkek hastadan 2'sinde (% 12,5), 85 kız hastadan 26'sında (% 30,6) saptandı ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p:0,138$). Kilo alımı şikayeti 85 kız hastadan 5'inde (% 5,9), 16 erkek hastadan 1'inde (% 6,3) saptandı ve gruplar istatistiksel açıdan birbirlerinden farklı değildi ($p:0,954$). Saç dökülmesi şikayeti 85 kız hastadan 6'sında (% 7,1), 16 erkek hastadan 4'ünde (% 25,0) görüldü ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı ($p:0,028$). Boyunda ağrı şikayeti 85 kız hastadan 4'ünde (% 4,7)

görülürken 16 erkek hastanın hiçbirinin (% 0,0) başvuru şikayeti boyunda ağrı değildi ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,376). Halsizlik şikayeti 85 kız hastadan 9'unda (% 10,6), 16 erkek hastadan 2'sinde (% 12,5) görüldü ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (p:0,822). Sinirlilik şikayeti 85 kız hastadan 4'ünde (% 4,7), 16 erkek hastadan 3'ünde (% 18,8) vardı ve gruplar istatistiksel açıdan birbirinden farklı bulundu (p:0,042). Öksürük şikayeti 85 kız hastadan 2'sinde (% 2,4) var iken 16 erkek hastanın hiçbirinde (% 0,0) yoktu ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,535). Boy kısalığı şikayeti 85 kız hastadan 2'sinde (% 2,4), 16 erkek hastadan 1'inde (% 6,3) vardı ve gruplar istatistiksel açıdan birbirlerinden farklı değildi (p:0,400). Memede büyüme şikayeti 85 kız hastadan 2'sinde (% 2,4) görülürken 16 erkek hastadan hiçbirinde (% 0,0) yoktu ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,535). Kabızlık şikayeti 85 kız hastadan 3'ünde (% 3,5) var iken 16 erkek hastanın hiçbirinde (% 0,0) yoktu ve gruplar istatistiksel açıdan birbirlerinden farklı değildi (p:0,446). Ellerde titreme şikayeti 85 kız hastadan 1'inde (% 1,2) var iken 16 erkek hastadan hiçbirinde (% 0,0) yoktu ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,663). Çarpıntı şikayeti 85 kız hastadan 2'sinde (% 2,4), 16 erkek hastadan 1'inde (% 6,3) vardı ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,400). Ciltte lekelenme şikayeti 85 kız hastadan 1'inde (% 1,2) var iken 16 erkek hastadan hiçbirinde (% 0,0) yoktu ve gruplar istatistiksel olarak birbirlerinden farklı bulunmadı (p:0,663). İştahsızlık şikayeti 85 kız hastadan 3'ünde (% 3,5) görülürken, 16 erkek hastadan hiçbirinde (% 0,0) görülmedi ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,446). Kilo kaybı şikayeti 85 kız hastadan 2'sinde (% 2,4), 16 erkek hastadan 1'inde (% 6,3) vardı ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,400). Çok terleme şikayeti 85 kız hastadan 2'sinde (% 2,4), 16 erkek hastadan 1'inde (% 6,3) görüldü ve gruplar istatistiksel olarak birbirlerinden farklı değildi (p:0,400). Tüyenme artışı şikayeti 85 kız hastadan 2'sinde (% 2,4) görülürken 16 erkek hastanın hiçbirinde (% 0,0) görülmedi ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,535). Tırnaklarda soyulma şikayeti 85 kız hastadan 1'inde (% 1,2) var iken 16 erkek hastadan hiçbirinde (% 0,0) yoktu ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı (p:0,663). Adet düzensizliği şikayeti ise 85 kız hastadan 1'inde (% 1,2) vardı ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,663) (Tablo 8).

Tablo 8. Başvuru şikayetlerinin cinsiyete göre dağılımı

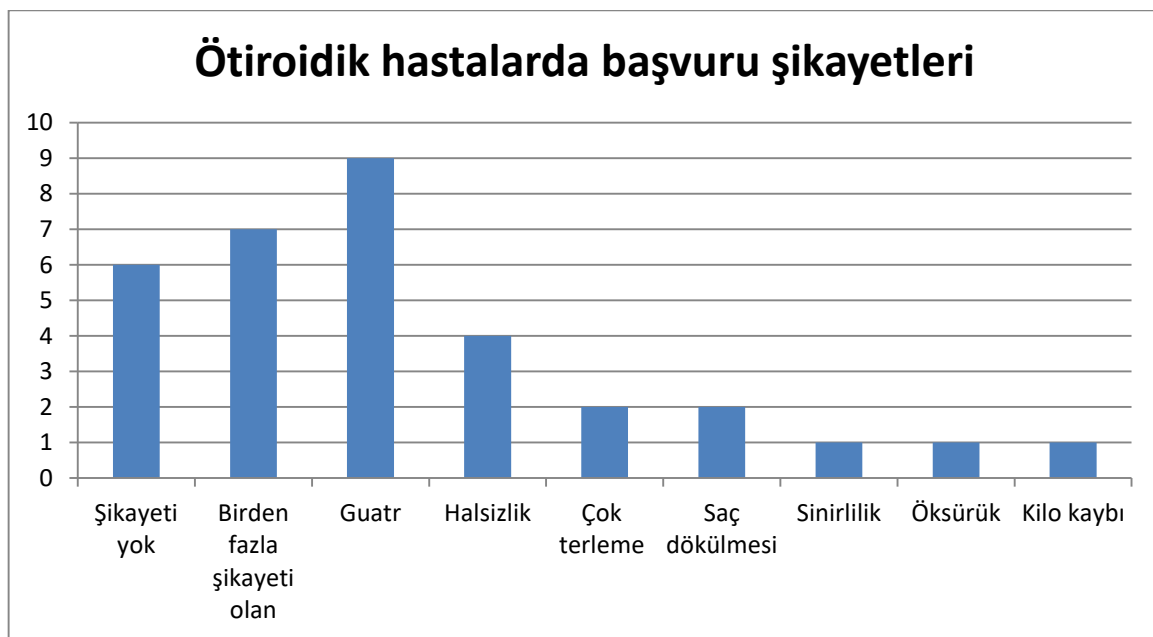
	Kız n (%)	Erkek n (%)	p
Başvuru şikayeti			0,663
Guatr	26 (30,6)	2 (12,5)	
Kilo alımı	5 (5,9)	1 (6,3)	
Saç dökülmesi	6 (7,1)	4 (25)	
Boyunda ağrı	4 (4,7)	0 (0,0)	
Halsizlik	9 (10,6)	2 (12,5)	
Sinirlilik	4 (4,7)	3 (18,8)	
Öksürük	2 (2,4)	0 (0,0)	
Boy kısalığı	2 (2,4)	1 (6,3)	
Memede büyüme	2 (2,4)	0 (0,0)	
Kabızlık	3 (3,5)	0 (0,0)	
Çarpıntı	2 (2,4)	1 (6,3)	
İştahsızlık	3 (3,5)	0 (0,0)	
Kilo kaybı	2 (2,4)	1 (6,3)	
Çok terleme	2 (2,4)	1 (6,3)	
Tüylenme artışı	2 (2,4)	0 (0,0)	
Ellerde titreme	1 (1,2)	0 (0,0)	
Ciltte lekelenme	1 (1,2)	0 (0,0)	

İlk başvuru anında hastanın şikayeti ve ilk başvuru anında tiroid fonksiyonu açısından hastanın durumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde hipotiroidik olan 50 hastadan 10'unun (% 20,0) herhangi bir şikayeti yok iken hastalardan 11'i (% 22,0) guatr, 4'ü (% 8,0) saç dökülmesi, 3'ü (% 6,0) kilo alımı, 3'ü (% 6,0) boy kısalığı, 2'si (% 4,0) halsizlik, 2'si (% 4,0) sinirlilik, 2'si (% 4,0) memede büyüme, 1'i (% 2,0) öksürük, 1'i (% 2,0) kilo kaybı, 1'i (% 2,0) iştahsızlık, 1'i (% 2,0) kabızlık, 1'i (% 2,0) boyunda ağrı, 1'i (% 2,0) tırnaklarda soyulma şikayeti ile başvurdu. Hastaların 7'si (% 14,0) ise iki veya daha fazla şikayet ile başvurmuştu (Şekil 8).



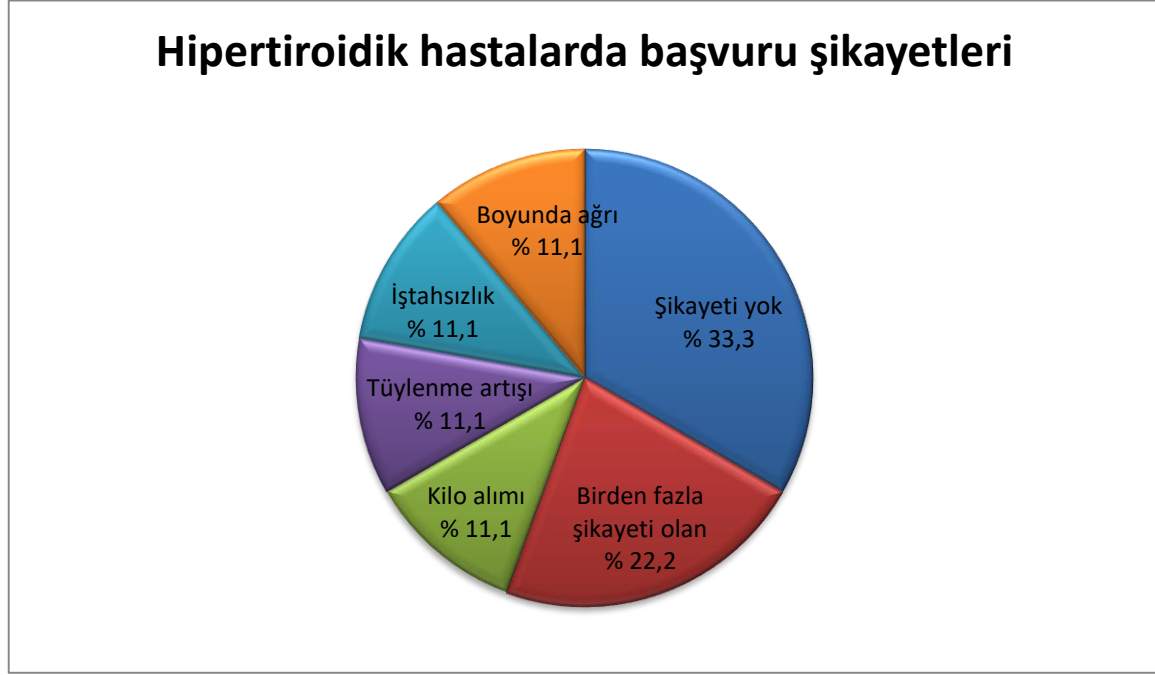
Şekil 8. Hipotiroidik hastalarda başvuru şikayetlerinin dağılımı

İlk başvuru anında hastanın şikayeti ve ilk başvuru anında tiroid fonksiyonu açısından hastanın durumu arasındaki ilişki incelendiğinde ötiroidik olan 33 hastadan 6'sının (% 18,2) herhangi bir şikayeti yok iken 9'u (% 27,3) guatr, 4'ü (% 12,1) halsizlik, 2'si (% 6,1) çok terleme, 2'si (% 6,1) saç dökülmesi, 1'i (% 3,0) sinirlilik, 1'i (% 3,0) öksürük, 1'i (% 3,0) kilo kaybı şikayeti ile, 7'si (% 21,2) ise iki veya daha fazla şikayet ile başvurmuştu (Şekil 9).



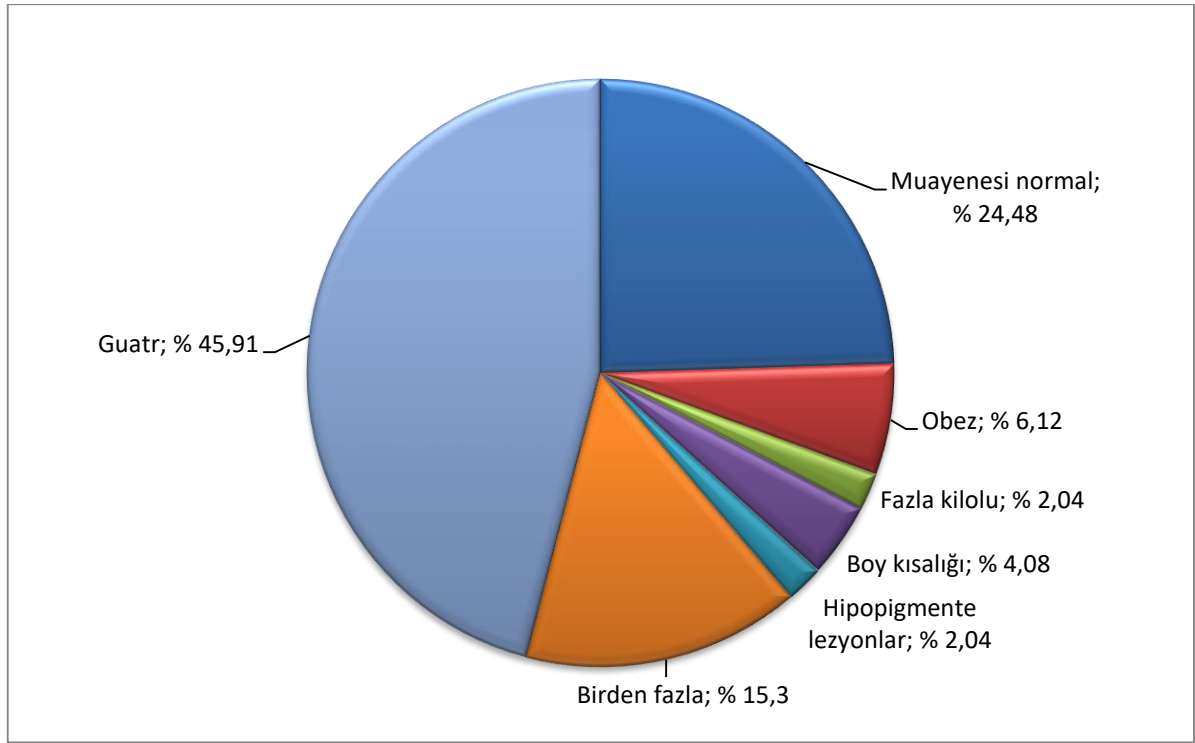
Şekil 9. Ötiroidik hastalarda başvuru şikayetlerinin dağılımı

İlk başvuru anında hastanın şikayeti ve ilk başvuru anında tiroid fonksiyonu açısından hastanın durumu arasındaki ilişki incelendiğinde hipertiroidik olan 9 hastadan 3'ünün (% 33,3) herhangi bir şikayeti yok iken 1'i (% 11,1) kilo alımı, 1'i (% 11,1) boyunda ağrı, 1'i (% 11,1) iştahsızlık, 1'i (% 11,1) tüylenme artışı şikayeti ile, 2'si (% 22,2) ise iki ya da daha fazla şikayet ile başvurmuştu (Şekil 10).



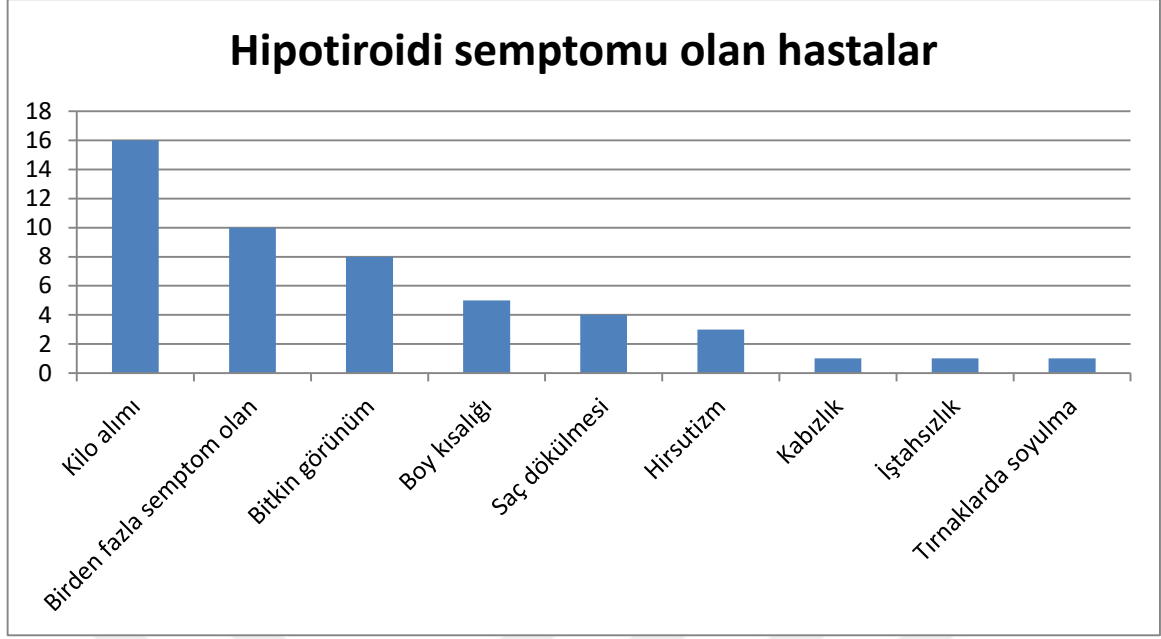
Şekil 10. Hipertiroidik hastalarda başvuru şikayetlerinin dağılımı

İlk başvurusuna dair muayene bulgularına ulaşılabilen hastalardan 24'ünün (% 24,48) herhangi bir patolojik muayene bulgusu yok iken 45 hastada (% 45,91) guatr saptandı. Hastalardan 6'sı (% 6,12) obez idi. Dört hastada (% 4,08) boy kısalığı, 2 hastada (% 2,04) hipopigmente lezyonlar tespit edildi. Hastalardan 2'si ise (% 2,04) fazla kilolu idi. On beş (% 15,30) hastada ise birden fazla patolojik muayene bulgusu vardı (guatr ve boy kısalığı, guatr ve obezlik gibi) (Şekil 11). Hastalardan 3'ünün ilk başvurusuna dair muayene bilgisine ulaşamadı.



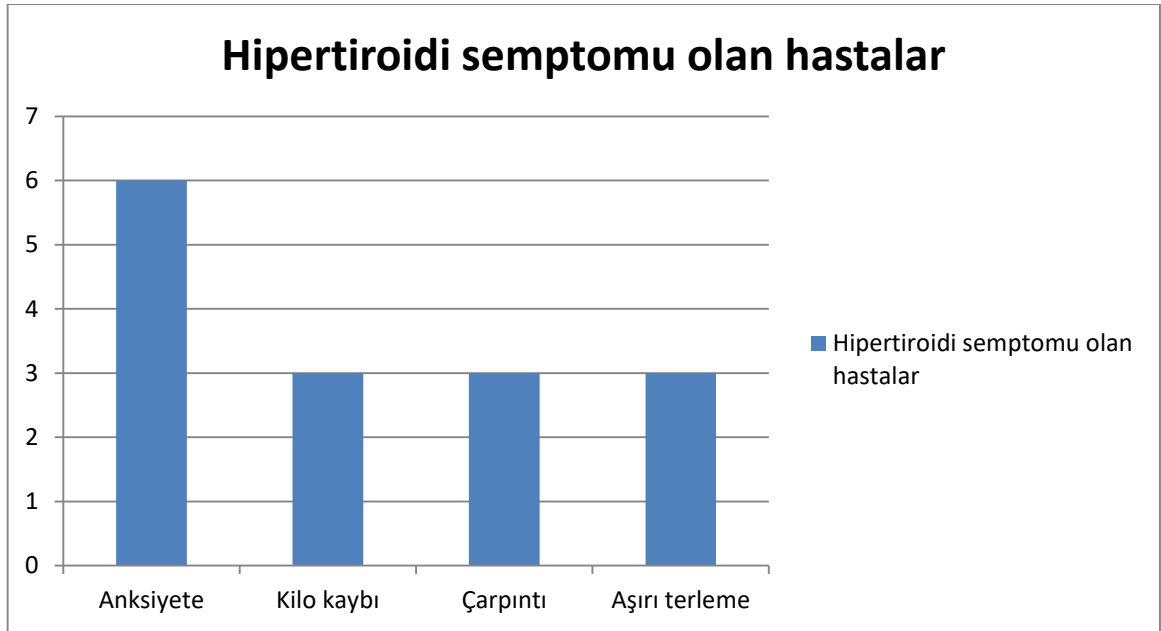
Şekil 11. Hastaların başvuru anında muayene bulgularının dağılımı

Başvuru anında hipotiroidi semptomu olan 49 hasta vardı. Semptomlar arasında kilo alımı olan 16 hasta (% 32,6), bitkin görünümde olan 8 hasta (% 16,3), boy kısalığı olan 5 hasta (% 10,2), saç dökülmesi olan 4 hasta (% 8,1), hirsutizm olan 3 hasta (% 6,1), kabızlık olan 1 hasta (% 2,1), iştahsızlık olan 1 hasta (% 2,1), tırnaklarda soyulma olan 1 hasta (% 2,1) ve birden fazla semptomu olan 10 hasta (% 20,4) vardı (Şekil 12). Hastalardan 47'sinin başvuru anında hipotiroidi semptomu yok iken 5 hastanın başvuru semptomu bilgisine ulaşılamadı.



Şekil 12. Başvuru sırasında hipotiroidi semptomlarının dağılımı

Başvuru anında hipertiroidi semptomu olan 15 hasta vardı. Semptomlar arasında anksiyetesi olan 6 hasta (% 40,0), kilo kaybı olan 3 hasta (% 20,0), çarpıntısı olan 3 hasta (% 20,0), aşırı terlemesi olan 3 hasta (% 20,0) vardı (Şekil 13). Seksen bir hastanın başvuru anında hipertiroidi semptomu yok iken 5 hastanın başvuru semptomu bilgisine ulaşamadı.



Şekil 13. Başvuru sırasında hipertiroidi semptomlarının dağılımı

İlk başvuru anındaki serum TSH düzeyinin hastanın cinsiyeti ile ilişkisi değerlendirildiğinde başvuru anında serum TSH düzeyi ölçülmüş olan 83 kız hastadan 9'unun (% 10,8), serum TSH düzeyi ölçülmüş 16 erkek hastadan ise 1'inin (% 6,3) serum TSH düzeyi düşük (<0,7 mIU/L) bulundu. Seksen üç kız hastadan 34'ü (% 41,0), 16 erkek hastadan ise 8'i (% 50,0) normal (0,7-5,7 mIU/L) serum TSH seviyesine sahipti. Seksen üç kız hastanın 40'ında (% 48,2), 16 erkek hastanın ise 7'sinde (% 43,7) normalin üstünde (>5,7 mIU/L) serum TSH düzeyleri bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p:0,751) (Tablo 9).

Tablo 9. İlk başvuru esnasındaki serum TSH düzeyi durumunun cinsiyete göre dağılımı

	Kız (n) (%)	Erkek (n) (%)	p
İlk başvuruda TSH düzeyi			0,751
Düşük	9 (%10,8)	1 (%6,3)	
Normal	34 (%41,0)	8 (%50,0)	
Yüksek	40 (%48,2)	7 (%43,7)	

İlk başvuruda serum anti-tiroglobülin düzeylerine ulaşılabilen hastalardan 56'sının (% 60,9) serum anti-TG düzeyi normal (0-115 IU/ml), 30'unun (% 32,6) yüksek (115-1000 IU/ml), 6'sının (% 6,5) çok yüksek (>1000 IU/ml) olduğu tespit edildi. Hastalardan 9'unun ilk başvurusuna dair serum anti-TG düzeyi verilerine ulaşamadı.

İlk başvurudaki tiroid fonksiyonu ile serum anti-TG düzeyleri arasındaki ilişki açısından hastanın durumu değerlendirildiğinde serum anti-TG düzeyi normal olan 56 hastadan 25'i (% 44,6) hipotiroidik, 24'ü (% 42,9) ötiroidik, 7'si (% 12,5) hipertiroidikti. Serum anti-TG düzeyi yüksekliği olan 36 hasta arasından 21'i (% 58,3) başvuru anında hipotiroidik, 13'ü (% 36,1) ötiroidik, 2'si (% 5,5) ise hipertiroidik saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,529).

Tedavi sonrası serum anti-tiroglobülin düzeylerine ulaşılabilen hastalardan 62'sinin (% 82,7) serum anti-TG düzeyi normal (0-115 IU/ml), 10'unun (% 13,3) yüksek (115-1000 IU/ml), 3'ünün (% 4,0) ise çok yüksek (>1000 IU/ml) olduğu görüldü. Yirmi altı hastanın tedavi sonrası serum anti-TG düzeylerine ulaşamadı.

İlk başvuru esnasında serum anti-TPO düzeyine ulaşılabilen 12 (% 12,9) hastanın serum anti-TPO düzeyi normal (0-34 IU/ml), 64 (% 68,8) hastanın yüksek (34-950 IU/ml), 17 (% 18,3) hastanın ise çok yüksek (>950 IU/ml) saptandı. Sekiz hastanın ilk başvuruda serum anti-TPO seviyesi bilgisine ulaşamadı.

İlk başvuruda tiroid fonksiyonu ile serum anti-TPO düzeyi arasındaki ilişki açısından hastanın durumu değerlendirildiğinde serum anti-TPO düzeyi normal olan 12 hastadan 4'ü (% 33,3) hipotiroidik, 7'si (% 58,3) ötiroidik, 1'i (% 8,3) ise hipertiroidik idi. Serum anti-TPO düzeyi yüksek olan 81 hasta arasından ise 43 (% 53,1) hasta ilk başvuru anında hipotiroidik, 30 (% 37,0) hasta ötiroidik, 8 (% 9,9) hasta ise hipertiroidik idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,245).

Tedavi sonrası serum anti-TPO seviyesine ulaşılabilen hastalardan 13'ünün (% 17,8) serum anti-TPO düzeyi normal (0-34 IU/ml), 44'ünün (% 60,3) yüksek (34-950 IU/ml), 16'sının (% 21,9) çok yüksek (>950 IU/ml) olduğu görüldü. Yirmi sekiz hastanın tedavi sonrasındaki anti-TPO seviyelerine ulaşamadı.

Tanı anında serum anti-TG düzeyleri ile cinsiyet ilişkisi incelendiğinde serum anti-TG düzeyi bilgisine ulaşılabilen 78 kız hastadan 49'unda (% 62,8) normal (0-115 IU/ml), 24'ünde (% 30,8) yüksek (115-1000 IU/ml), 5'inde (% 6,4) ise çok yüksek (>1000 IU/ml) olduğu görüldü. Tanı anında serum anti-TG düzeyi bilgisi bulunan 15 erkek hastadan ise 8'inde (% 53,3) normal, 6'sında (% 40,0) yüksek, 1'inde (% 6,7) çok yüksek saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p:0,772) (Tablo 10).

Tablo 10. Tanı anında serum anti-TG düzeyi durumunun cinsiyete göre dağılımı

	Kız (n) (%)	Erkek (n) (%)	p
Tanı anında anti-TG düzeyi			0,772
Normal	49 (%62,8)	8 (%53,3)	
Yüksek	24 (%30,8)	6 (%40,0)	
Çok yüksek	5 (%6,4)	1 (%6,7)	

Tanı anında serum anti-TPO düzeyi ile cinsiyet ilişkisi değerlendirildiğinde serum anti-TPO düzeyine ulaşılabilen 78 kız hastadan 12'sinin (% 15,4) normal (0-34 IU/ml), 51'inin (% 65,4) yüksek (34-950 IU/ml), 15'inin (% 19,2) çok yüksek (>950 IU/ml) olduğu görüldü. On altı erkek hastadan ise hiçbirinin (% 0,0) serum anti-TPO düzeyi normal değil iken 14'ünün (% 87,5) yüksek, 2'sinin (% 12,5) çok yüksek olduğu saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p:0,155) (Tablo 11).

Tablo 11. Tanı anında serum anti-TPO düzeyi durumunun cinsiyete göre dağılımı

	Kız (n) (%)	Erkek (n) (%)	p
Tanı anında anti-TPO düzeyi			0,155
Normal	12 (%15,4)	0 (%0)	
Yüksek	51 (%65,4)	14 (%87,5)	
Çok yüksek	15 (%19,2)	2 (%12,5)	

Tanı anında serum anti-TG düzeyi ile tanı anındaki serum TSH düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde TSH düzeyi düşük ($<0,7$ mIU/L) olan 10 hastadan 8'inin (% 80,0) anti-TG düzeyi normal, 2'sinin (% 20,0) çok yüksek olduğu görülürken hiçbirinin (% 0,0) anti-TG düzeyi yüksek aralıkta değildi. TSH düzeyi normal (0,7-5,7 mIU/L) olan 42 hastadan 28'i (% 66,7) normal, 13'ü (% 31,0) yüksek, 1'i ise (% 2,4) çok yüksek serum anti-TG düzeyine sahipti. TSH seviyesi yüksek (5,7-20 mIU/L) olan 23 hastadan 14'ünün (% 60,9) anti-TG düzeyi normal, 7'sinin (% 30,4) yüksek, 2'sinin (% 8,7) çok yüksek olduğu saptandı. TSH düzeyi çok yüksek (>20 mIU/L) izlenen 17 hastadan ise 6'sı (% 35,3) normal, 10'u (% 58,8) yüksek, 1'i (% 5,9) ise çok yüksek serum anti-TG düzeyine sahipti. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p:0,034$) (Tablo 12).

Tablo 12. Tanı anında serum TSH düzeyi durumuna göre tanı anında serum anti-TG düzeyi durumunun dağılımı

	Tanı anında normal anti-TG düzeyi (n) (%)	Tanı anında yüksek anti-TG düzeyi (n) (%)	Tanı anında çok yüksek anti-TG düzeyi (n) (%)	p
Tanı anında TSH düzeyi				0,034
Düşük	8 (%80,0)	0 (%0)	2 (%20,0)	
Normal	28 (%66,7)	13 (%31,0)	1 (%2,4)	
Yüksek	14 (%60,9)	7 (%30,4)	2 (%8,7)	
Çok yüksek	6 (%35,3)	10 (%58,8)	1 (%5,9)	

İlk başvurudaki anti-TPO düzeyi ile ilk başvurudaki serum TSH düzeyinin ilişkisi incelendiğinde TSH düzeyi düşük olan 10 hastadan 1'inin (% 10,0) anti-TPO düzeyi normal (0-34 IU/ml), 7'sinin (% 70,0) yüksek (34-950 IU/ml), 2'sinin (% 20,0) çok yüksek (>950 IU/ml) olduğu görüldü. TSH düzeyi normal olan 42 hastadan 8'inin (% 19,0) anti-TPO

düzeyi normal, 31'inin (% 73,8) yüksek, 3'ünün (% 7,1) ise çok yüksekti. TSH düzeyi yüksek saptanan 24 hastadan 2'si (% 8,3) normal, 17'si (% 70,8) yüksek, 5'i (% 20,8) ise çok yüksek anti-TPO düzeyine sahipti. TSH düzeyi çok yüksek olan 17 hastanın ise 1'inin (% 5,9) anti-TPO düzeyi normal, 9'unun (% 52,9) yüksek, 7'sinin (% 41,2) ise çok yüksek anti-TPO düzeyine sahip olduğu saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p:0,090) (Tablo 13).

Tablo 13. Tanı anında serum TSH düzeyi durumuna göre tanı anında serum anti-TPO düzeyi durumunun dağılımı

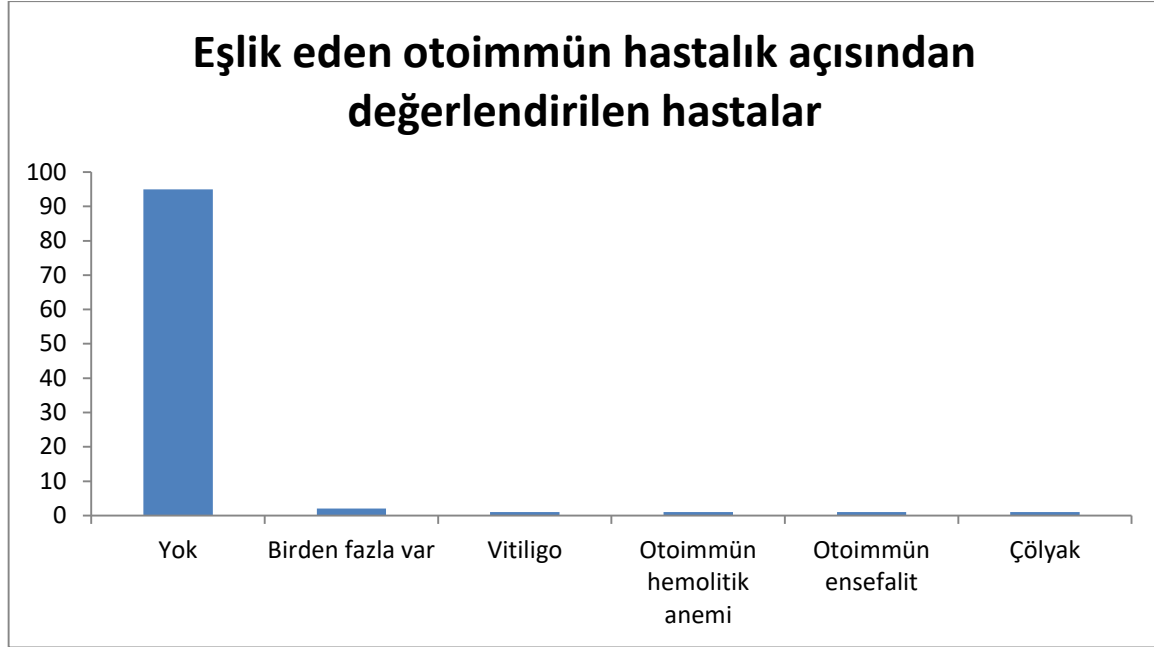
	Tanı anında normal anti-TPO düzeyi (n) (%)	Tanı anında yüksek anti-TPO düzeyi (n) (%)	Tanı anında çok yüksek anti-TPO düzeyi (n) (%)	p
Tanı anında TSH düzeyi				0,090
Düşük	1 (%10,0)	7 (%70,0)	2 (%20,0)	
Normal	8 (%19,0)	31 (%73,8)	3 (%7,1)	
Yüksek	2 (%8,3)	17 (%70,8)	5 (%20,8)	
Çok yüksek	1 (%5,9)	9 (%52,9)	7 (%41,2)	

Aile öyküsü hastalardan 42'sinde (% 41,5) mevcut iken 59'unda (% 58,5) yoktu (Şekil 14).



Şekil 14. Hastaların aile öyküsü durumuna göre dağılımı

Hastalardan 95’inde eşlik eden otoimmün hastalık yoktu. Başka otoimmün hastalık eşlik eden 6 hastadan 1’inde (% 16,66) vitiligo, 1’inde (% 16,66) otoimmün ensefalit, 1’inde (% 16,66) otoimmün hemolitik anemi, 1’inde (% 16,66) çölyak hastalığı, 2’sinde (% 33,33) ise birden fazla otoimmün hastalık tespit edildi (Şekil 15).



Şekil 15. Eşlik eden otoimmün hastalık açısından hastaların dağılımı

Tiroid ultrasonografisi yapılan 99 hastadan 93’ünün (% 93,9) bulguları otoimmün tiroidit ile uyumlu, 6’sının (% 6,1) uyumsuz olduğu görüldü (Tablo 14).

Tablo 14. Ultrasonografi sonucuna göre hastaların dağılımı

	n	(%)
USG’si uyumlu	93	(93,9)
USG’si uyumsuz	6	(6,1)

Ötiroid hale gelme durumu ve ilk başvuruda tiroid fonksiyonu açısından hastanın durumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde hipotiroidik olan 51 hastadan 7’si (% 13,7) ötiroid olamamışken 44’ü (% 86,3) ötiroid duruma gelmişti. Hipertiroidik olan 8 hastadan 2’si (% 25,0) ötiroid olamamışken 6’sı (% 75,0) ötiroid duruma gelmişti. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Tiroid fonksiyonu bozuk olan hastaların ötiroid hale gelme süresinin ortalaması 202,20 ($\pm 199,85$) gün, ortanca değeri ise 120 (8-690) gün idi. Hipotiroidik hastaların ötiroid hale gelme süresinin ortalaması 185,45 ($\pm 199,29$)

gün, ortanca değeri 90 (8-690) gün idi. Hipertiroidik hastaların ötiroid hale gelme süresinin ortalaması ise 325,00 ($\pm$ 171,20) gün, ortanca değeri 315 (60-570) gün idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,072) (Tablo 15) (Tablo 16).

Tablo 15. Hipotiroidik ve hipertiroidik olan hastaların ötiroid hale gelme durumunun dağılımı

	Hipotiroidik olanlar (n) (%)	Hipertiroidik olanlar (n) (%)	p
Ötiroid hale gelen	44 (%86,3)	6 (%75,0)	<0,001
Ötiroid olamayan	7 (%13,7)	2 (%25,0)	

Tablo 16. Tiroid fonksiyonu bozuk olan hastaların ötiroid hale gelme süreleri

	Ötiroid hale gelme süresinin ortalaması $\pm$ SS (gün)	Ortanca değeri (min.-maks.) (gün)	p
Hipotiroidi	185,45 $\pm$ 199,29	90 (8-690)	0,072
Hipertiroidi	325,00 $\pm$ 171,20	315 (60-570)	
Genel	202,20 $\pm$ 199,85	120 (8-690)	

Hastanın tedavi ile ötiroid hale gelme durumu ile hastanın cinsiyeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 80 kız hastadan 9'unun (% 11,3) hiç ötiroid olamadığı, 31'inin (% 38,8) daima ötiroid olduğu, 40'ının (% 50,0) ise ötiroid hale geldiği saptandı. On altı erkek hastadan ise ötiroid olamayan hasta yok (% 0,0) iken, 6'sının (% 37,5) daima ötiroid olduğu, 10'unun (% 62,5) tedavi ile ötiroid hale geldiği görüldü. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı (p:0,332). Kız hastaların ötiroid hale gelme süresinin ortalaması 203,07 ($\pm$ 195,35) gün iken ortanca değeri 120 (25-690) gün idi. Erkek hastaların ötiroid hale gelme süresinin ortalaması ise 198,70 ($\pm$ 228,22) gün iken ortanca değeri 90 (8-540) gün olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,436) (Tablo 17) (Tablo 18).

Tablo 17. Cinsiyete göre hastaların ötiroid hale gelme durumunun dağılımı

	Kız (n) (%)	Erkek (n) (%)	p
Ötiroid hale gelen	40 (%50,0)	10 (%62,5)	0,332
Ötiroid olamayan	9 (%11,3)	0 (%0)	
Hep ötiroid olan	31 (%38,8)	6 (%37,5)	

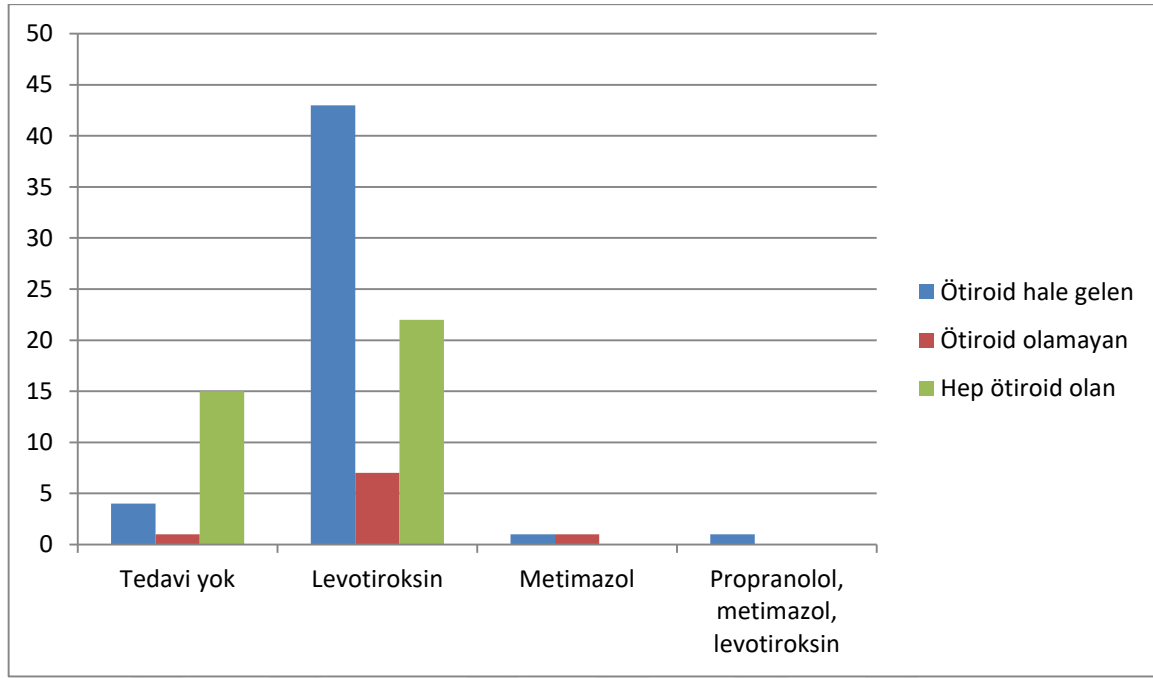
Tablo 18. Hastaların ötiroid hale gelme sürelerinin cinsiyete göre dağılımı

	Ötiroid hale gelme süresinin ortalaması ± SS (gün)	Ortanca değeri (min.-maks.) (gün)	p
Kız	203,07±195,35	120 (25-690)	0,436
Erkek	198,70±228,22	90 (8-540)	
Genel	202,20±199,85	120 (8-690)	

Başlanan tedavi ajanı ve tedaviyle ötiroid hale gelme durumu arasındaki ilişki incelendiğinde tedavi başlanmayan 20 hastadan 1'i (% 5,0) hiç ötiroid olamamışken 15'i (% 75,0) daima ötiroid, 4'ü (% 20,0) ise tedavisiz ötiroid hale gelen hastaydı. Levotiroksin tedavisi başlanan 72 hastadan 7'sinin (% 9,7) hiç ötiroid olamadığı, 22'sinin (% 30,6) daima ötiroid olduğu, 43'ünün (% 59,7) ise tedavi ile ötiroid hale geldiği görüldü. Metimazol tedavisi verilen 2 hastadan 1'i (% 50,0) hiç ötiroid olamamışken 1'i (% 50,0) ötiroid hale gelen hasta idi. Propranolol, metimazol ve levotiroksin ile tedavi edilen 1 hasta (% 100) ise ötiroid hale geldi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu (p:0,005). Tedavi başlanmayan hastaların ötiroid hale gelme süresinin ortalaması 332,00 (±281,52) gün iken ortanca değeri 315 (8-690) gün idi. L-tiroksin ile tedavi edilen hastaların ötiroid hale gelme süresinin ortalaması 180,62 (±183,74) gün iken ortanca değeri 90 (14-630) gün idi. Metimazol ile tedavi edilen 1 hasta 420,00 günde ötiroid olurken propranolol, metimazol ve L-tiroksin ile tedavi edilen 1 hasta 570,00 gün sonra ötiroid hale geldi. Genel olarak bakıldığında hastaların ötiroid hale gelme süresinin ortalaması 205,81 (±200,27) gün, ortanca değeri ise 120 (8-690) gün olarak bulundu (Tablo 19) (Şekil 16).

Tablo 19. Başlanan tedavi ajanına göre ötiroid hale gelme süresinin dağılımı

Başlanan tedavi ajanı	Ötiroid hale gelme süresinin ortalaması ± SS (gün)	Ortanca değeri (min.-maks.) (gün)
Yok	332,00±281,52	315 (8-690)
L-tiroksin	180,62±183,74	90 (14-630)
Metimazol	420,00±0,00	420 (420-420)
Propranolol & Metimazol & L-tiroksin	570,00±0,00	570 (570-570)
Genel	205,81±200,27	120 (8-690)

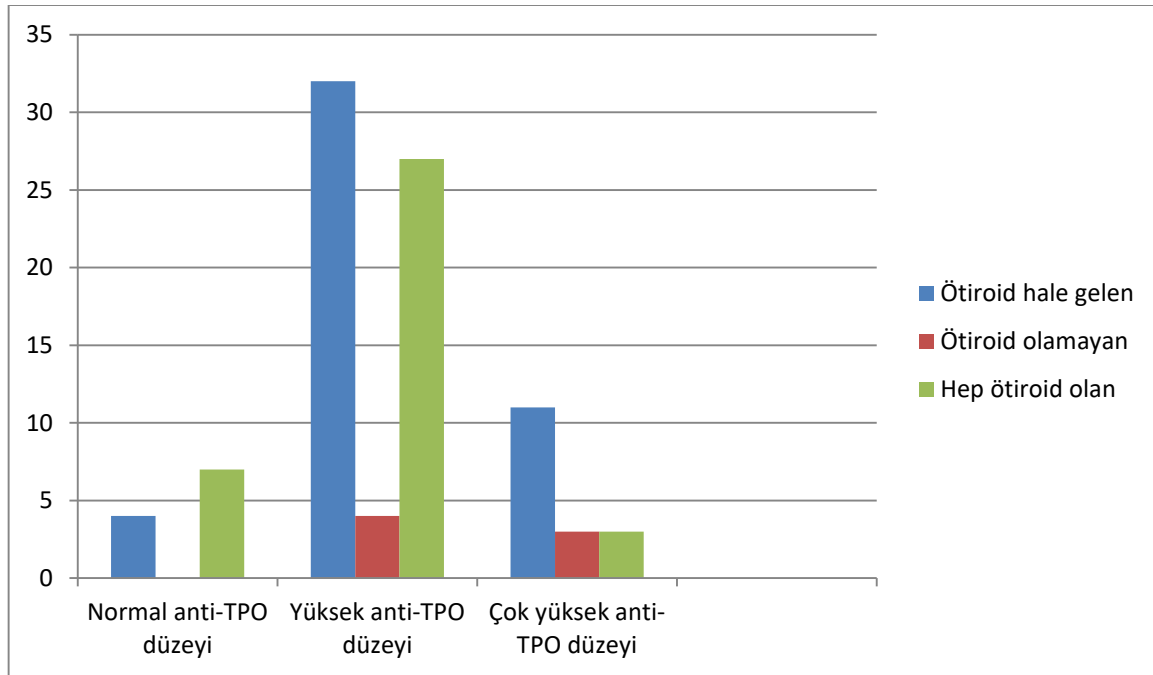


Şekil 16. Başlanan tedavi ajanına göre hastaların ötiroid hale gelme durumunun dağılımı

İlk başvuru anında serum anti-TPO düzeyi ve tedavi ile ötiroid hale gelme durumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde normal anti-TPO düzeyine sahip olan 11 hastadan 7'si (% 63,6) daima ötiroidik iken, 4'ü (% 36,4) tedavi ile ötiroid hale geldi. Bu grupta ötiroid olamayan hasta yoktu (% 0,0). Anti-TPO düzeyi yüksek saptanan 63 hastadan 4'ünün (% 6,3) ötiroid olamadığı, 27'sinin (% 42,9) daima ötiroid olduğu, 32'sinin (% 50,8) ise tedavi ile ötiroid hale geldiği görüldü. Serum anti-TPO düzeyi çok yüksek olan 17 hastadan 3'ünün (% 17,6) hiç ötiroid olamadığı, 3'ünün (% 17,6) daima ötiroid olduğu, 11'inin (% 64,7) tedavi ile ötiroid hale geldiği görüldü. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p:0,093$). Başvuru anında anti-TPO seviyesi normal olan hastaların ötiroid hale gelme süresinin ortalaması $90,00 (\pm 42,42)$ gün, ortanca değeri 75 (60-150) gün idi. Anti-TPO düzeyi yüksek saptanan hastaların ötiroid hale gelme süresinin ortalaması $247,65 (\pm 225,05)$ gün, ortanca değeri 135 (8-690) gün idi. Anti-TPO seviyesi çok yüksek saptanan hastaların ötiroid hale gelme süresinin ortalaması ise $122,27 (\pm 129,37)$ gün iken ortanca değeri 90 (25-480) gün idi (Tablo 20) (Şekil 17).

Tablo 20. Serum anti-TPO düzeyi durumuna göre ötiroid hale gelme süresinin dağılımı

	Ötiroid hale gelme süresinin ortalaması $\pm$ SS (gün)	Ortanca değeri (min.-maks.) (gün)	p
İlk başvuruda anti-TPO düzeyi			0,093
Normal	90,00 $\pm$ 42,42	75 (150-600)	
Yüksek	247,65 $\pm$ 225,05	135 (8-690)	
Çok yüksek	122,27 $\pm$ 129,37	90 (25-480)	



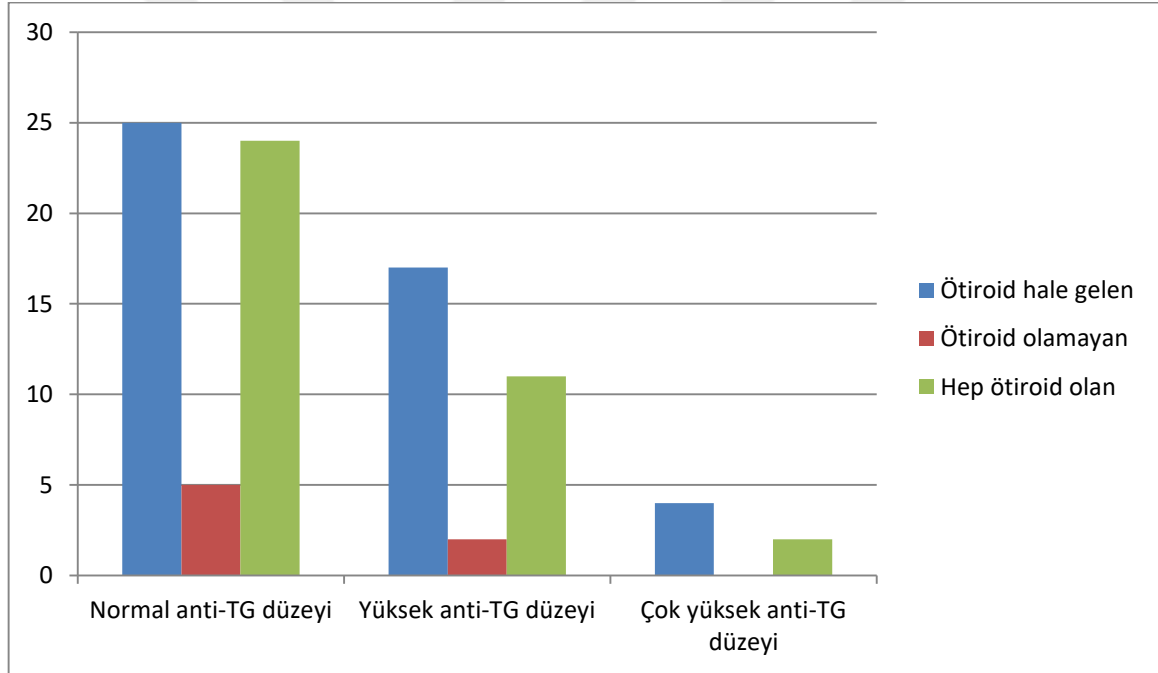
Şekil 17. Serum anti-TPO düzeyi durumuna göre ötiroid hale gelme durumunun dağılımı

İlk başvuru anında serum anti-TG düzeyi ve tedavi ile ötiroid hale gelme durumu arasındaki ilişki incelendiğinde normal anti-TG düzeyine sahip olan 54 hastadan 5'i (% 9,3) hiç ötiroid hale gelemeyenken 24'ü (% 44,4) daima ötiroid seyretti. Aralarından 25'i (% 46,3) ise ötiroid hale geldi. Anti-TG düzeyi yüksek olan 30 hastadan 2'sinin (% 6,7) hiç ötiroid olamadığı, 11'inin (% 30,7) daima ötiroid olduğu, 17'sinin (% 56,7) ise ötiroid hale gelebildiği saptandı. Anti-TG düzeyi çok yüksek bulunan 6 hastadan ötiroid hale gelemeyen hasta bulunmazken (% 0,0), 2'sinin (% 33,3) daima ötiroid olduğu, 4'ünün (% 66,7) ise ötiroid hale geldiği saptandı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ($p:0,781$). Serum anti-TG düzeyi normal olan hastaların ötiroid hale gelme süresinin ortalaması 196,88 ($\pm$ 213,41) gün, ortanca değeri 90 (8-690) gün idi. Anti-TG düzeyi yüksek

olan hastaların ötiroid hale gelme süresinin ortalaması 208,11 ($\pm 197,25$) gün, ortanca değeri 120 (28-630) gün idi. Anti-TG seviyesi çok yüksek 277,50 ($\pm 237,96$) gün, ortanca değeri 255 (30-570) gün idi (Tablo 21) (Şekil 18).

Tablo 21. Serum anti-TG düzeyi durumuna göre ötiroid hale gelme süresinin dağılımı

	Ötiroid hale gelme süresinin ortalaması $\pm$ SS (gün)	Ortanca değeri (min.-maks.) (gün)
İlk başvuruda anti-TG düzeyi		
Normal	196,88 $\pm$ 213,41	90 (8-690)
Yüksek	208,11 $\pm$ 197,25	120 (28-630)
Çok yüksek	277,50 $\pm$ 237,96	255 (30-570)



Şekil 18. Serum anti-TG düzeyi durumuna göre ötiroid hale gelme durumunun dağılımı

Hastaların başvuru şikayetleri ve ötiroid hale gelme durumları incelendiğinde guatr şikayeti ile başvuran 26 hastadan 1'inin (% 3,8) hiç ötiroid olamadığı, 10'unun (% 38,5) daima ötiroid olduğu, 15'inin (% 57,7) ise ötiroid hale geldiği görüldü. Kilo alımı şikayeti ile başvuran 6 hastadan 1'inin (% 16,7) ötiroid olamadığı, 1'inin (% 16,7) daima ötiroid olduğu, 4'ünün (% 66,7) ise ötiroid hale geldiği saptandı. Saç dökülmesi şikayeti ile başvuran 10 hastadan 2'sinin (% 20,0) ötiroid olamadığı, 4'ünün (% 40,0) daima ötiroid olduğu, 4'ünün ise (% 40,0) ötiroid hale geldiği görüldü. Boyunda ağrı şikayeti ile başvuran 2 hastadan 1'i

(% 50,0) daima ötiroid iken, 1'i (% 50,0) ötiroid hale geldi. Halsizlik şikayeti ile başvuran 11 hastadan 7'sinin (% 63,6) daima ötiroid olduğu, 4'ünün (% 36,4) ötiroid hale geldiği saptandı. Sinirlilik şikayeti ile başvuran 7 hastadan 1'inin (% 14,3) ötiroid hale gelemediği, 2'sinin (% 28,6) daima ötiroid olduğu, 4'ünün (% 57,1) ise ötiroid hale geldiği saptandı. Öksürük şikayeti ile başvuran 2 hastadan 1'i (% 50,0) daima ötiroid iken, 1'i (% 50,0) ötiroid hale geldi. Boy kısalığı şikayeti ile başvuran 3 hasta içerisinde ötiroid olamayan (% 0,0) ya da daima ötiroid olan (% 0,0) hasta yoktu. Hastaların 3'ü (% 100) de ötiroid hale geldi. Memede büyüme şikayeti ile başvuran 2 hasta içerisinde ötiroid olamayan (% 0,0) ya da daima ötiroid olan (% 0,0) hasta yok iken 2'si (% 100) de tedavi ile ötiroid hale geldi. Kabızlık şikayeti ile başvuran 2 hastadan 1'inin (% 50,0) ötiroid olamadığı, 1'inin ise (% 50,0) ötiroid hale geldiği saptandı. Ellerde titreme şikayeti ile gelen 1 hasta (% 100) daima ötiroid idi. Çarpıntı şikayeti ile başvuran 3 hastadan 1'i (% 33,3) daima ötiroid iken, 2'si (% 66,7) ötiroid hale geldi. Ciltte lekelenme şikayeti ile başvuran 1 hasta (% 100) tedavi ile ötiroid hale geldi. İştahsızlık şikayeti ile başvuran 3 hasta içerisinde ötiroid olamayan (% 0,0) ya da daima ötiroid olan (% 0,0) hasta bulunmaz iken 3'ü (% 100) de tedavi ile ötiroid hale geldi. Kilo kaybı şikayeti ile başvuran 3 hastadan ötiroid olamayan hasta bulunmazken 2'sinin (% 66,7) daima ötiroid olduğu, 1'inin ise (% 33,3) ötiroid hale geldiği görüldü. Çok terleme şikayeti ile başvuran 3 hastadan ötiroid olamayan hasta bulunmazken (% 0,0), 2'sinin daima ötiroid (% 66,7) olduğu, 1'inin ise (% 33,3) ötiroid hale geldiği görüldü. Tüylene artışı şikayeti ile başvuran 2 hastanın 2'si de (% 100) daima ötiroid idi. Tırnaklarda soyulma şikayeti ile başvuran 1 hasta (% 100) ötiroid hale geldi. Adet düzensizliği şikayeti ile gelen 1 hastanın (% 100) daima ötiroid olduğu görüldü (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların başvuru şikayetlerine göre ötiroid hale gelme durumunun dağılımı

	Ötiroid hale gelen (n) (%)	Ötiroid olamayan (n) (%)	Hep ötiroid olan (n) (%)
Şikayet			
Guatr	15 (%57,7)	1 (%3,8)	10 (%38,5)
Sinirlilik	4 (%57,1)	1 (%14,3)	2 (%28,6)
Kilo alımı	4 (%66,7)	1 (%16,7)	1 (%16,7)
Saç dökülmesi	4 (%40,0)	2 (%40,0)	4 (%40,0)
Boyunda ağrı	1 (%50,0)	0 (%0)	1 (%50,0)
Halsizlik	4 (%36,4)	0 (%0)	7 (%63,6)
Boy kısalığı	3 (%100)	0 (%0)	0 (%0)
Öksürük	1 (%50,0)	0 (%0)	1 (%50,0)
Çarpıntı	2 (%66,7)	0 (%0)	1 (%33,3)
Memede büyüme	2 (%100)	0 (%0)	0 (%0)
Kabızlık	1 (%50,0)	1 (%50,0)	0 (%0)
Ellerde titreme	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)
İştahsızlık	3 (%100)	0 (%0)	0 (%0)
Kilo kaybı	1 (%33,3)	0 (%0)	2 (%66,7)
Çok terleme	1 (%33,3)	0 (%0)	2 (%66,7)
Tüylenme artışı	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)
Ciltte lekelenme	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)
Adet düzensizliği	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)
Tırnaklarda soyulma	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)

5. TARTIŞMA

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde 2008-2023 yılları arasında otoimmün tiroidit tanısı ile izlenen çocuk ve adölesanların retrospektif olarak klinik ve oksolojik özelliklerinin değerlendirildiği çalışmamızda saptadığımız bulgular ile mevcut literatür bilgisi birlikte değerlendirildi.

Otoimmün tiroidit ile takip edilen hastaların tanı yaşı ortalamaları Türkiye’de tamamlanmış olan çalışmalarda Özsu ve arkadaşları⁸⁴ tarafınca 11,5±2,8 yıl, Dündar ve arkadaşları⁸⁵ tarafınca 12,2±0,3 yıl, Dilek ve arkadaşları⁸⁶ tarafınca 11,2±2,4 yıl şeklinde bildirilmiştir. Bizim çalışmamız da tanı yaşı ortalamaları yönünden literatür ile benzer izlendi.

Otoimmün tiroiditli çocuk yaş grubu hastalarda kız hastaların erkek hastalara oranını Markovic ve arkadaşları⁸⁷ 5/1, Dilek ve arkadaşları⁸⁶ 7,5/1, Dündar ve arkadaşları⁸⁵ 6/1 oranında bulmuşlardı. Bizim çalışmamız da kız/erkek oranı yönünden literatür ile benzerdi.

Hastaların aile öyküsü araştırıldığında ailesinde guatr ya da Hashimoto hastalığı sıklığı Demirbilek ve arkadaşları¹¹ tarafınca % 41,1 bulunurken Tuhan ve arkadaşları⁸⁸ % 47,0, Sklar ve arkadaşları⁸⁹ % 27,0, Fava ve arkadaşları⁹⁰ % 30,4 olarak saptamışlardı. Bizim çalışmamız da literatürü aile öyküsü araştırılan hastalar açısından destekliyordu.

Tanı anında hastalara dair pubertal gelişim incelendiğinde Dilek ve arkadaşları⁹¹ yaptıkları bir çalışmada % 74,5 pubertal ve % 25,5 prepubertal bulmuşlarken, Kara ve arkadaşları⁹² çalışmalarında % 77,2 pubertal ve % 22,8 prepubertal, Korkmaz ve arkadaşları⁹³ ise % 62,6 pubertal ve % 37,4 prepubertal saptamışlardı. Bizim çalışmamızda da bulduğumuz veriler literatür verilerine yakın saptandı.

Yaptığımız çalışma eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından değerlendirildiğinde daha önceki çalışmalar ile paralel bulundu.

Otoimmün tiroidit ile takip edilen hastaların boy ve ağırlıkları değerlendirildiğinde genellikle asemptomatik ve ötiroid halde iken tanı alan hastaların boy ve ağırlık SDS’leri hastalığın olağan seyri ile paralel olacak şekilde normal aralıkta izlendi.

Hastaların ilk başvuru şikayetleride dair literatür araştırıldığında Yeşilkaya ve arkadaşları⁹⁴ yaptıkları çalışmada guatr şikayetini % 49,4, boy kısalığı şikayetini % 8,2 oranında bulmuşlardı. Kara ve arkadaşları⁹² tamamlamış oldukları çalışmada hastaların başvuru şikayetlerini % 44,0 oranında halsizlik, % 25,0 oranında saç dökülmesi, % 23,0 oranında kabızlık, % 21,0 oranında guatr olarak buldular. Başka bir çalışmada ise de Vries

ve arkadaşları⁹⁵ Hashimoto tiroiditli hastaların polikliniğe ilk başvurularının % 39,0 oranında guatr olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da asemptomatik hastaların oranı ve diğer semptomların havuz içindeki dağılımları literatürdeki çalışmalar ile benzer bulundu.

Teşhiste beze karşı gelişen yüksek otoantikör düzeyleri tanıda yardımcı olmakla beraber hastalarda % 90 düzeylerine kadar varan oranlarda anti-TPO yüksekliği görülebileceği raporlanmıştır^{4,96,97,98}. Ancak hastalık şiddetiyle otoantikörlerin serum seviyeleri arasındaki ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır^{36,97,98}. Bizim bu çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular otoantikör yüksekliğinin hastalık şiddetiyle korele olmadığını gösteren literatür ile paralel olarak değerlendirildi.

Tiroid otoantikörlerinin tiroid fonksiyonlarıyla ilişkisi incelendiğinde yapılan çalışmaların bazılarında ötiroidik hastalarda hipotiroidik hastalara oranla daha yüksek otoantikör pozitifliği saptanırken başka birtakım çalışmalarda ise hipotiroidik hastalarda ötiroidik gruba göre daha yüksek otoantikör pozitiflikleri saptanmıştır. Marinovic ve arkadaşları⁹⁹ Hashimoto tiroiditi ile izlenen hastalarda hipotiroidik olanların oranını % 56,6 olarak bildirirken Gopalakrishnan ve arkadaşları¹⁰⁰ % 75,5 olarak raporlamışlardır. Yurdumuzda yapılan çalışmalardan Dündar ve arkadaşları⁸⁵ tarafından yapılan bir çalışma Hashimoto tiroiditi teşhisi ile izlenen hastalarda ötiroidik olanların oranını % 62,8, Tuhan ve arkadaşları⁸⁸ kendi çalışmalarında vakaların % 51,2'sini ötiroidik, % 27,4'ünü subklinik hipotiroidik ve % 16,6'sını aşikar hipotiroidik olarak rapor etmiştir. Çalışmamız sonucunda bu veriler ışığında vardığımız kanı otoantikör pozitifliğinin hastalık şiddeti ile bir ilişkisi olmadığını desteklemektedir.

Tiroid otoantikörlerinin cinsiyet ile ilişkisini inceleyen ve Kuveyt'te sonlandırılan bir çalışma Tip 1 Diyabetes Mellitus tanısıyla izlenen pediatrik gruptaki hastalarda tiroide karşı otoantikörlerin oluşumunu araştırmış ve kız hastalarda anti-tiroid peroksidaz seviyelerinin erkek hastalara oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir¹⁰¹. Biz ise çalışmamızda hem anti-tiroglobulin hem de anti-tiroid peroksidaz pozitifliği bakımından erkek ve kız hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptamadık.

Otoimmün tiroidit ile izlenen hastaların tiroid ultrasonografi bulguları değerlendirildiğinde Hashimoto tiroiditi ile izlenen hastaların tiroid ultrasonografi ile değerlendirilmesinde bezde büyüme, heterojenitenin yaygın bir hal alması, görünümün hipoeoikliği, mikronodüler görünümün oluşması ve ender de olsa nodül gelişimi saptanmaktadır⁸⁸. Bizim çalışmamızda da hastaların ultrasonografilerinin otoimmün tiroidit ile uyumluluğu açısından ele alındı ve literatür ile paralel olduğu görüldü.

Hastaların tiroid fonksiyonlarının tedavi ile nasıl değiştiğini incelediğimizde zsu ve arkadaşları⁸⁴ yaptıkları bir çalışmada otoimmün tioidit ile takipli olguların % 54,0 oranında hipotiroidik iken ötiroidik hale geldiğini, % 34,0 oranındaki hastanın ise ilk başvurudan son kontrole kadar ötiroidik olduğunu göstermişlerdir. Wang ve arkadaşları¹⁰² pediatrik yaş grubunda yürüttükleri bir retrospektif çalışmada ötiroidik hastaların % 88,0 oranında ötiroidik devam ettiklerini ortaya koymuşlardır. Bizim vardığımız sonuçlar ile literatür bilgisi harmanlandığında genel anlamıyla sonuçlar otoimmün tiroidit kliniğinin pediatrik yaş hasta gruplarında yelpazesi oldukça geniş ve değişken bir seyir gösterdiğini ve hastaların sıkı takibinin ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Hashimoto tiroiditi ile takip edilen hastalarda levotiroksin tedavisine başvurulmasına dair literatür incelendiğinde guatrı olan ancak ötiroid seyreden hastaların da tedavisinin başlanması tavsiye edilmektedir⁸⁸. Hashimoto tiroiditi ile takip edilen hastalarda levotiroksin başlanan hastalar oran olarak % 40-70 aralığında değişiklik gsterebilmektedir^{85,99}. Bizim alışmamızda da levotiroksin tedavisine başvurulan hastaların oranı literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda son 15 yıl içinde Çocuk Endokrinoloji polikliniğimizde otoimmün tiroidit tanısı ile takip edilen 16'sı (% 15,8) erkek, 85'i (% 84,2) kız olmak üzere toplam 101 hastanın klinik, laboratuvar ve oksolojik özelliklerini araştırdık.
2. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 10,50 ($\pm 3,23$), ortanca değeri 10,00 (3-17) idi.
3. Çalışmaya dahil edilen hastalardan % 53,5'i hipotiroidik, % 37,3'ü ötiroidik, % 9,1'i hipertroidik idi.
4. Hipotiroidik hastaların yaş ortalaması 9,75 iken, ötiroidik hastaların yaş ortalaması 11,32, hipertroidik hastaların yaş ortalaması 12,11 idi. Grupları birbirleri ile ikili olarak karşılaştırdığımızda hipotiroidik grup ile ötiroidik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p:0,026$).
5. Başvuru anında pubertal gelişim bilgilerine ulaşabildiğimiz hastaların % 52,3'ü prepubertal, % 47,7'si pubertal dönemde idi.
6. Kız hastalardan % 44,4'ü prepubertal dönemde iken % 55,6'sı pubertal dönemde idi.
7. Başvuru anında tiroid muayenesi bilgisine ulaşabildiğimiz hastalardan % 19,0'unun bezi nonpalpabl idi.
8. Guatr evresine göre bakıldığında hastaların % 32,9'u evre 1, % 34,2'si evre 2, % 13,9'u evre 3 idi.
9. Başvuru anında boy ölçümü bilgisine ulaşılabilen hastalardan % 92,8'unun boyu -2 ve +2 SDS aralığındaydı.
10. Başvuru anında ağırlık ölçümü bilgisine ulaşabildiğimiz hastalardan % 82,7'sinin ağırlığı -2 ve +2 SDS aralığındaydı.
11. Başvuru şikayetine dair verileri bulunan hastalardan % 21,3'ü herhangi bir şikayeti yok iken rutin kontrol sırasında veya başka bir sebeple araştırılmaları esnasında takibe alınan hastalar idi.
12. Çalışmamızda şikayeti olan 74 hastadan; en sık polikliniğe başvuru şikayeti % 28,37 oranında guatr idi.
13. İlk başvurusunda hipotiroidi semptomu olan 49 hasta vardı.
14. Hipotiroidi semptomu olan hastalar arasında en sık semptom % 32,6 oranında kilo alımı idi.

15. Başvuru anında hipertiroidi semptomu olan 15 hasta vardı.
16. Hipertiroidi semptomu olan hastalar arasında en sık semptom % 40,0 oranında anksiyete idi.
17. İlk başvuruda serum anti-tiroglobülin düzeylerine ulaşabildiğimiz hastalardan % 60,9'unun serum anti-TG düzeyi normal idi.
18. İlk başvuru esnasında serum anti-TPO düzeyine ulaşabildiğimiz hastalardan % 68,8'inin yüksek (34-950 IU/ml), % 18,3'ünün ise çok yüksek (>950 IU/ml) idi.
19. Tedavi sonrası serum anti-tiroglobülin düzeylerine ulaşabildiğimiz hastalardan % 82,7'sinin serum anti-TG düzeyini normal (0-115 IU/ml) sınırlarda saptadık.
20. Tedavi sonrası serum anti-TPO seviyesine ulaşabildiğimiz hastalardan % 60,3'ünün yüksek (34-950 IU/ml), % 21,9'unun çok yüksek (>950 IU/ml) olduğunu saptadık.
21. TSH düzeyi düşük (<0,7 mIU/L) olan hastaların % 80,0'inin anti-TG düzeyi normal idi.
22. TSH düzeyi normal (0,7-5,7 mIU/L) olan hastalardan % 66,7'sinin serum anti-TG düzeyi normal idi.
23. TSH seviyesi yüksek (5,7-20 mIU/L) olan hastalardan % 60,9'unun serum anti-TG düzeyi normal idi.
24. TSH düzeyi çok yüksek (>20 mIU/L) izlenen hastalardan % 58,8'i yüksek serum anti-TG düzeyine sahipti. TSH düzeyi ve anti-TG düzeyi açısından değerlendirilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. (p:0,034).
25. Aile öyküsü açısından değerlendirdiğimizde hastaların % 41,5'inde mevcut iken % 58,5'inde yoktu.
26. Hastaların % 5,9'unda eşlik eden başka otoimmün hastalıklar vardı.
27. Tiroid ultrasonografisi yapılan hastalardan % 93,9'unun bulguları otoimmün tiroidit ile uyumlu, % 6,1'inin uyumsuz idi.
28. İlk başvuruda serum anti-TG düzeyi normal olan hastalardan % 44,6'sı hipotiroidik, % 42,9'u ötiroidik idi.
29. Serum anti-TG düzeyi yüksekliği olan hastalardan % 58,3'ü başvuru anında hipotiroidik, % 36,1'i ötiroidik bulundu.
30. İlk başvurusunda serum anti-TPO düzeyi normal olan hastalardan % 33,3'ü hipotiroidik, % 58,3'ü ötiroidik idi.

31. Serum anti-TPO düzeyi yüksek olan hastalardan % 53,1'i ilk başvuru anında hipotiroidik, % 37,0'si ötiroidik idi.
32. İlk başvuru anında normal serum anti-TPO düzeyine sahip olan hastalardan % 63,6'sı daima ötiroidik iken, % 36,4'ü tedavi ile ötiroid hale geldi.
33. Anti-TPO düzeyi yüksek saptanan hastalardan % 50,8'inin tedavi ile ötiroid hale geldiği görüldü.
34. Serum anti-TPO düzeyi çok yüksek olan hastalardan % 64,7'si tedavi ile ötiroid hale geldi.
35. Tedavi başlanmayan hastalardan % 5,0'i hiç ötiroid olamamışken % 75,0'i daima ötiroid, % 20,0'si ise tedavisiz ötiroid hale gelen hastaydı.
36. Levotiroksin tedavisi başlanan hastalardan % 9,7'si ötiroid hale gelemedi. Daima ötiroid olanların oranı % 30,6 iken % 59,7 oranında hastalar tedavi ile ötiroid hale geldi.
37. Metimazol tedavisi verilen hastalardan % 50,0'si hiç ötiroid olamamışken % 50,0'si ötiroid hale gelen hasta idi.
38. Propranolol, metimazol ve levotiroksin ile tedavi edilen grupta ötiroid hale gelme oranı % 100 idi. Başlanan tedavi ajanı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı (p:0,005).
39. Tedavi başlanmayan hastaların ötiroid hale gelme süresinin ortalaması 332,00 gün idi.
40. L-tiroksin ile tedavi edilen hastaların ötiroid hale gelme süresinin ortalaması 180,62 gün idi.
41. Metimazol ile tedavi edilen grupta ötiroid hale ortalama 420,00 günde gelindi.
42. Propranolol, metimazol ve L-tiroksin ile tedavi edilen grupta ötiroid hale gelme süresi 570,00 gündü.
43. Genel olarak bakıldığında hastaların ötiroid hale gelme süresinin ortalaması 205,81 gün olarak bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. **Doeker B, Reinehr T, Andler W.** Autoimmune thyroiditis in children and adolescents: clinical and laboratory findings in 34 patients. *Klin Padiatr* **2000**; 212: 103-7.
2. **Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP.** Hashimoto's thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev* **2003**; 1:205-11.
3. **Çorapoğlu D, Uysal AR, Çetinarslan B, ve ark.** Hashimoto tiroititli olgularımızın klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* **1996**; 49: 35-7.
4. **Duntas LH.** Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **2008**; 4: 454-60.
5. **Fava A, Oliverio R, Giuliano S, et al.** Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid* **2009**; 19: 361-7.
6. **La Frachi S. Disorders of throid gland. In: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B (eds).** Nelson textbook of pediatrics. 18th. ed. Elsevier: Saunders , **2008**; 2327-8.
7. **Fisher DA, Grueters A.** Thyroid disorders in children and adolescents. In : Sperling MA, (ed). *Pediatric Endocrinology*. 3rd. ed. Elsevier: Saunders, **2008**; 236-8.
8. **Weetman AP, McGregor AM.** Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* **1994**; 15: 788-830.
9. **Hashimoto H.** Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) *Arch Klin Chir*, **1912**; 97:219.
10. **Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Hudson RV.** Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet* **1956**; 2:820.
11. **Demirbilek H, Kandemir N, Gönç EN, et al.** Hashimoto's thyroiditis in children and adolescent: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* **2007**; 20: 1195-205.
12. **Roberts CG, Ladenson PW.** Hypothyroidism. *Lancet* **2004**; 363: 793- 803.
13. **Foley TP.** Mediators of thyroid diseases in children. *J Pediatr*. **1998**; 132:569-70.
14. **Nabhan ZM, Kreher NC, Eugster EA.** Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. *J. Pediatr*. **2005**; 146:533-6.
15. **Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, et al.** Occurence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr*. **1975**; 86:675-6.
16. **Inoue M, Taketani N, Sato T, Nakajima H.** High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: epidemiological and clinical study. *Endocrinol Jpn* **1975**; 22:483-5.
17. **Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W.** Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med*. **1991**; 91:363-70.
18. **Gilani BB, MacGillivray MH, Voorhees ML, et al.** Thyroid hormone abnormalities in diagnosis of insulin- dependent diabetes mellitus in children. *J Pediatr* **1984**; 105:218-21.

19. **Betterle C, Greggio NA, Volpato M** : Clinical review 93. Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. **1998**; 83:1049-52.
20. **Sari S, Yesilkaya E, Egritas O, Bideci A, Dalgic B**. Prevalence of celiac disease in Turkish children with autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci* **2009**; 54: 830-2. [CrossRef]
21. Pajvani U, Ahmad N, Wiley A, et al: The relationship between family medical history and childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* **2006**;55:238-44.
22. **Larsen PR, Davies F**. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *William's Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, **2003**:423-455.
23. **Bagnasco M, Bossert I, Pesce G**. Stress and autoimmune thyroid diseases *Neuroimmunomodulation* **2006**; 6;13(5-6): 309-17.
24. **Duntas LH**. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **2008**; 4(8): 454-60.
25. **Paknys G, Kondrotas AJ, Kevelaitis E**. Risk factors and pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Medicina (Kaunas)* **2009**; 45(7): 574-83.
26. **Phillips D, McLachlan S, Stephenson A, et al**. Autosomal dominant transmission of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *Clin Endocrinol Metab* **1990**; 70:742-6.
27. **Phillips D, Prentice L, Upadhyaya M, et al**. Autosomal dominant inheritance of autoantibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin- -studies in families not selected for autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* **1991**; 72(5):973-5.
28. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly GJ. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Horm Metab Res*. **2011** Mar;43(3):200–4.
29. **Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L**. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab*. **2000**;85:536–9.
30. **Kristiansen OP, Larsen ZM**. CTLA-4 in autoimmune diseases--a general susceptibility gene to autoimmunity. *Genes Immun* **2000**; 1: 170-84.
31. **Tomer Y, Davies TF**. Searching for the Autoimmune Thyroid Disease Susceptibility Genes: From Gene Mapping to Gene Function. *Endocr Rev* (**2003**): 24(5): 694-717.
32. **Pradhan V, Borse V, Ghosh KJ**. PTPN22 gene polymorphisms in autoimmune diseases with special reference to systemic lupus erythematosus disease susceptibility. *Postgrad Med* **2010**; 56(3): 239-42.
33. **Tomer Y, Menconi F**. Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection. *Thyroid* **2009**; 19(2): 99-102.
34. **Zoledziewska M, Perra C, Orrù V, Moi L, Frongia P, Congia M, et al**. Further evidence of a primary, causal association of the PTPN22 620W variant with type 1 diabetes. *Diabetes* **2008**; 57(1): 229-34.
35. **Setian NS**. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J)* **2007** 83: 209-16.
36. **Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Camurdan O, Boyraz M, Cinaz P**. Kronik otoimmun tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gulhane Tıp Dergisi* **2008**; 50: 147-50.
37. **Levin L, Tomer Y**. The etiology of autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common genetic susceptibility. *Autoimmun Rev* **2003**; 2(6): 377-86.

38. **Weetman AP.** Chronic autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2000**; 721-32.
39. **Srinivasappa J, Garzelli C, Onodera T et al.** Virus induced thyroiditis. *Endocrinology* **1988**;122:563-70.
40. **Tomer Y, Davies TF.** Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Review* **1993**;14:107-11.
41. **Lauberg P.** Iodine intake- what are we aiming at? *J Clin Endocrinol Metab.* **1994**;70:17-9.
42. **Pearce EN, Frawall AP, Braverman LE.** Thyroiditis. *N Engl J Med* **2003**;348:2646-55.
43. **Sztankay A, Trieb K, Lucciarini P, Steiner E.** Interferon gamma and iodide increase the inducibility of the 72 kD heat shock protein in cultured human thyroid epithelial cells. *J Autoimmun.* **1994**; 7(2):219- 30.
44. **Gisslinger H, Gilly B, Woloszczuk W, et al.** Thyroid autoimmunity and hypothyroidism during long-term treatment with recombinant interferon-alpha. *Clin exp Immunol* **1992**;90:363-7.
45. **Dayan CM, Daniels GH.** Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* **1996**; 335:99-107.
46. **Janegova A, Janega P, Rychly B, Kuracinova K, Babal P.** The role of 49 Epstein-Barr virus infection in the development of autoimmune thyroid diseases. *Endokrynol Pol.* **2015**;66(2):132–6.
47. **Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO:** Th1 and Th2 CD4 T cells in the pathogenesis of organ specific autoimmune diseases. *Immunol Today* **1995**;16:34-7.
48. **Mackenzie WA, Davies TF.** An intrathyroidal T-cell clone specifically cytotoxic for human thyroid cells. *Immunology.* **1987**; 61(1):101–3.
49. **Moller G.** Do supressor T cell exist? *Scand J Immunol* **1988**; 27:247- 9.
50. **Volpé R.** The immunoregulatory disturbance in autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity.* **1988**; 2(1):55-72.
51. **İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G.** İç Hastalıkları cilt 2, 2. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi, S:2217- 2219.
52. **Jackson IMD, Hennessey JV, Thyroiditis.** In: Becker KL, editors. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Third edition. Lippincott Williams& Wilkins. S:456- 458.
53. **Gönç EN, Kandemir N.** Guatr. Çocuk Endokrinolojisi. İstanbul, **2014**: Nobel Tıp Kitabevi.
54. **Takami HE, Miyabe R, Kameyama K.** Hashimoto's thyroiditis. Vol. 32, *World Journal of Surgery*. MDText.com, Inc.; **2008**. p. 688–92.
55. **Huang SA.** Hypothyroidism. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinol*. 5th ed. New York: Informa Healthcare USA, **2007**; 405- 13.
56. **WHO,UNİCEF, and ICCIDD.** Assesment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Geneva : WHO publ. WHO/NHD. **2001**: 1-107 pp.
57. **Brown RS.** Immunoglobulins affecting thyroid growth: a continuing controversy. *JCEM* **1995**; 80: 1506-8.
58. **Fatourechi V.** Demystifying autoimmune thyroid disease : which disorders require treatment.*Postgrad Med* **2000**; 107 (1) : 127-34.

59. **Izumi Y, Hidaka Y, Tada, H et al.** Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis . Clin Endocrinol **2002**;57:51-7.
60. **Tiroid Çalışma Grubu.** Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. **2023**.
61. **Rees SB, McLachlan SM, Furmaniak J.** Autoantibodies to the thyrotropin receptors. Endocr Rev **1988**; 9:106-9.
62. **Botero D, Brown RS.** Bioassay of thyrotropin receptor antibodies with Chinese hamster ovary cells transfected with recombinant human thyrotropin receptor: clinical utility in children and adolescents with Graves disease. J Pediatr. **1998**; 132(4):612-8.
63. **Tamaki H, Amino N, Kimura M, Hidaka Y, Takeoka K, Miyai K.** Low prevalence of thyrotropin receptor antibody in primary hypothyroidism in Japan. J Clin Endocrinol Metab. **1990**; 71:1382-6.
64. **Matsuura N, Konishi J, Yuri K, et al.** Comparison of atrophic and goitrous auto-immune thyroiditis in children: clinical, laboratory and TSH-receptor antibody studies. Eur J Pediatr. **1990**;149:529-33.
65. **Sönmez NHC, Öztekin PS, Koşar P, Koşar U.** Tiroid Bezinin Otoimmün Hastalıklarında Difüzyon Ağırlıklı Ekoplanar Manyetik Rezonans Görüntüleme. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası **2009**; 62(3).
66. **Nikolai TF.** Recovery of thyroid function in primary hypothyroidism . Am J Med Sci **1989**;297:18-21.
67. **Takasu N, Komiya I, Asawa T, Nacasawa Y, Yamada T.** Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. Lancet **1990**, 336:1084-86.
68. **Comotis R, Faucher L, Lafleche L.** Outcome of hypothyroidism caused by Hashimoto's thyroiditis. Arch Intern Med **1995**; 155: 1441- 8.
69. **Kato I, Tajima K, Suchi T, et al.** Chronic thyroiditis as a risk factor of B-cell lymphoma in the thyroid gland. Jpn J Cancer Res. **1985**;76(11):1085-90.
70. **Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage H, Smits NJ, Touber JC;** Comparison of placebo with L-Thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. Lancet **1990**;336:193-7.
71. **Pavel FP, Rosalind SB.** Thyroid Disorders in Infancy. In: Fima Lifshitz (ed.). Pediatric Endocrinol (3.ed.). New York: Marcel Dekker, Inc, **1996**: 369-432.
72. **Hansen JM, Kaupmann J, Madsen SN, et al.** L-thyroxin treatment of diffuse non-toxic goitre evaluated by ultrasonic determination of thyroid volume. Clin Endocrinol (Oxf) **1979**; 10:1-6.
73. **Hintze G, Emrich D, Kobberling J;** Therapy of endemic goitre: Controlled study on the effect of iodine and thyroxine. Horm Metab Res **1985**;17:362-5.
74. **Tibaldi J, Barzel US.** Thyroxine supplementation. Method for the prevention of clinical hypothyroidism. Am J Med **1989**; 79:241-4.
75. **Karalı Y, Sağlam H.** Guatrılı çocukların değerlendirilmesi ve tedavi sonuçları. Güncel Pediatri **2008**; 6: 10-8.
76. **Hayashi Y, Tamai H, Fukata S, et al.** A long term clinical, immunological, and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. **1985**; 6:1172-8.
77. **Klein I, Danzi S.** Thyroid disease and the heart. *Circulation*. **2007**;116(15):1725-1735.
78. **Keating FR Jr, Parkin TW, Selby JB, Dickinson LS.** Treatment of heart disease associated with myxedema. *Prog Cardiovasc Dis*. **1961**;3:364-381.

79. **Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, et al.** Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab.* **2000**;85(12):4701-4705.
80. **Schlote B, Schaaf L, Schmidt R, et al.** Mental and physical state in subclinical hyperthyroidism: investigations in a normal working population. *Biol Psychiatry.* **1992**;32(1):48-56.
81. **Akashi YJ, Nef HM, Möllmann H, Ueyama T.** Stress cardiomyopathy. *Annu Rev Med.* **2010**;61:271-286.
82. **Zeitjian V, Moazez C, Saririan M, August DL, Roy R.** Manifestation of non-ST elevation myocardial infarction due to hyperthyroidism in an anomalous right coronary artery. *Int J Gen Med.* **2017**;10:409-413.
83. **Braga M, Cooper DS.** Oral cholecystographic agents and the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86:1853-60.
84. **Özsu E, Mutlu GY, Çizmecioglu F, Hatun Ş.** Hashimoto tiroiditli hastalarımızın özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi* **2011**; 46:252-55.
85. **Dündar B, Boyacı A, Sarigün Ö, Dündar N.** Çocuk ve ergenlerde Hashimoto Tiroiditi: Klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Türk Ped.Arş.* **2011**;46:318-22.
86. **Dilek E , İscan B, Ekuklu G, Tütüncüler F.** Hashimoto Tiroiditi tanısı alan hastaların geriye dönük değerlendirilmesi . *Çocuk Dergisi* **2001**; 11(2):73-7.
87. **Marković S, Kostić G, Igrutinović Z, Vuletić B.** Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Srp Arh Celok Lek.* **2008**;136(5-6):262-6.
88. **Tuhan H, Işık S, Abacı A, et al.** Celiac disease in children and adolescents with Hashimoto Thyroiditis. *Türk Pediatri Ars.* **2016**; 51:100-5.
89. **Sklar CA, Qazi R, David R.** Juvenile Autoimmune Thyroiditis: Hormonal Status at Presentation and After Long-term Follow-up. *Am J Dis Child.* **1986** Sep 1;140(9):877-80.
90. **Fava A, Oliverio R, Giuliano S, Parlato G, Michniewicz A, Indrieri A, et al.** Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid.* **2009**; Apr 1;19(4):361-7.
91. **Dilek E, İscan B, Ekuklu G, Tutunculer F.** A Retrospective Evaluation of the Cases Diagnosed as Hashimoto's Thyroiditis. *Tuberculin Skin Test Child.* **2013**;11(2):73-7.
92. **Özlem Kara U,** Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi B, Endokrinoloji Kliniği Ç, Tarihi G. Hashimoto Tiroiditi Çocuk ve Adölesanların Tanı Anındaki ve İzlemdaki Klinik ve Laboratuvar Özellikleri . *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* **2019.**
93. **Korkmaz Özlem, Özen S, Gökşen D, Darcan Ş.** Clinical characteristics and follow- up findings of the cases Pediatric Hashimoto' ThyroiditisRetrospective a single centre experience. *Konuralp Tıp Derg.* **2019**;11(1):89-94.
94. **Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M, Cinaz P.** Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. Vol. 50, *Gulhane Medical Journal.* **2008.**
95. **de Vries L, Phillip M.** Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child.* **2009**; 94(1):33-7.
96. **Zak T, Noczyńska A, Wasikowa R, Zaleska-Dorobisz U, Golenko A.** Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999-2004 in Lower Silesia, Poland. *Hormones (Athens)* **2005**; 4: 45-8.

97. **Szymborska M, Staroszczyk B.** Thyroiditis in children, personal observations. *Med Wieku Rozwoj* **2000**; 4: 383-91.
98. **Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, Ambardar VK, Sahoo M, Sankar R.** Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: alongitudinal study. *Pediatrics* **2008**; 122: 670-4.
99. **Kaya T, Varim C, Nalbant A, Gunduz Y, Tamer A.** Ultrasonographic findings of thyroid in patients with Hashimoto thyroiditis: overt hypothyroid and euthyroid. *Med Glas (Zenica)*. **2013**; 10:343-7.
100. **Langer JE, Khan A, Nisenbaum HL, et al.** Sonographic appearance of focal thyroiditis. *AJR* **2001**; 176:751-4.
101. **Al-Khawari M1, Shaltout A, Qabazard M, Al-Sane H, Elkum N.** Prevalence of thyroid autoantibodies in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes in Kuwait. *Med Princ Pract.* **2015**;24(3):280-4.
102. **Wang SY, Tung YC, Tsai WY, Lee JS, Hsiao PH.** Long-term outcome of hormonal status in Taiwanese children with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Pediatr* **2006**; 165: 481-3.

