



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**HASHİMOTO TİROİDİTİ OLAN ADOLESAN KIZLARDA OVER  
REZERVİNİN SERUM ANTİ-MÜLLERİAN HORMON DÜZEYİ  
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ezgi ÖZALP AKIN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Zehra AYCAN**

**ANKARA  
2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime ve tezime verdiği emek ve katkılarından dolayı  
değerli hocam Sayın Prof. Dr. Zehra Aycan'a,  
Çalışma tarzı ile bana örnek olan, emek veren değerli hocalarım  
Sayın Doç. Dr. Gönül TANIR'a, Sayın Doç. Dr. Semra Çetinkaya'ya,  
Sayın Doç. Dr. Nilgün Erkek'e,  
Zorlu uzmanlık eğitim sürecini güzelleştiren sevgili çalışma arkadaşlarıma,  
Hayatımın en büyük şansı olan, bana yakın uzak demeden sürekli destek olan  
anneciğim Aynur ÖZALP ve babacığım İbrahim ÖZALP'a,  
Birtanecik kardeşim, canım ve dostum Öncü ÖZALP'a,  
Her şeyimi paylaştığım, yaşamımı anlamlandıran eşim Emre AKIN'a,  
İntrauterin dönemden itibaren laboratuvarlarda tezime yardım eden, mutluluğum  
ve gün ışığım kızım Yağmur AKIN'a...

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ezgi ÖZALP AKIN

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	iv
GRAFİKLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ .....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Hashimoto Tiroiditi (Otoimmün Tiroidit, Lenfositik Tiroidit).....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji .....	3
2.1.2.Genetik Faktörler .....	3
2.1.3.Genetik Olmayan Faktörler .....	4
2.1.4.İmmün Patogenez .....	5
2.1.5.Otoimmün Tiroid Hastalığı ile İlişkili Durumlar.....	7
2.1.6.Hashimoto Tiroiditinin Semptom ve Klinik Bulguları.....	8
2.1.7. Hashimoto Tiroiditinin Tanısı .....	10
2.1.8. Hashimoto Tiroiditinin Doğal Seyri .....	11
2.1.9. Hashimoto Tiroiditinin Tedavisi.....	12
2.2. Anti-Müllerian Hormon (AMH).....	13
2.3. Prematür Over Yetmezliği Ve Otoimmünite .....	19
3. OLGULAR VE YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR.....	25
4.1. Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri .....	25
4.2. Hasta ve Konrol Gruplarının Serum AMH Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	28
5. TARTIŞMA .....	39
SONUÇLAR.....	45
ÖZET .....	46
ABSTRACT.....	48
KAYNAKLAR .....	50
EKLER.....	59
EK-1. Onam Formları .....	59

## KISALTMALAR

<b>AMH</b>	: Anti-müllerian hormon
<b>Anti-TG</b>	: Anti-tiroglobulin
<b>Anti-TPO</b>	: Anti-tiroid peroksidaz
<b>CTLA-4</b>	: Sitotoksik T lenfosit antijen-4
<b>FSH</b>	: Follikül stimüle edici hormon
<b>HLA</b>	: Human lökosit antijen
<b>HT</b>	: Hashimoto tiroiditi
<b>IH</b>	: İzole hipertirotropinemi
<b>IPEX</b>	: İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı geçiş
<b>LH</b>	: Luteinizan hormon
<b>LT4</b>	: Levotiroksin
<b>kDA</b>	: Kilodalton
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>OPGS</b>	: Otoimmün poliglandüler sendrom
<b>POY</b>	: Prematür over yetmezliği, Primer over yetmezliği
<b>SD</b>	: Standart deviasyon
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming growth factor- $\beta$
<b>Th1</b>	: Yardımcı T lenfosit-1
<b>Th2</b>	: Yardımcı T lenfosit-2
<b>Tip-1 DM</b>	: Tip-1 Diabetes Mellitus
<b>Treg</b>	: Regülatuar T hücre
<b>TSH</b>	: Tiroid stimüle edici hormon
<b>T3</b>	: Triiyodotironin
<b>T4</b>	: Tiroksin

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Fare overindeki AMH ekspresyonu .....	15
<b>Şekil 2.</b> AMH reseptörü ve sinyal yolağı .....	16
<b>Şekil 3.</b> Overde AMH'nın etki mekanizmaları.....	17
<b>Şekil 4.</b> Serum AMH düzeyinin yaşa göre persentil eğrileri .....	19
<b>Şekil 5.</b> Kızlarda Tanner Puberte Evrelemesi.....	23



## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik 1.</b> Hasta ve kontrol gruplarının AMH dağılımı .....	29
--	----



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	Yaş'a göre AMH modelindeki örneklem sayısı .....	18
<b>Tablo 2.</b>	Hasta ve kontrol grubunun yaş özellikleri ve eşleştirilmesi .....	25
<b>Tablo 3.</b>	Hasta ve kontrol gruplarının puberte evrelemesi ve karşılaştırılması.....	25
<b>Tablo 4.</b>	Hasta ve kontrol grubundaki olguların menarş yaşlarının karşılaştırılması .....	26
<b>Tablo 5.</b>	Hasta ve kontrol gruplarının serum TSH ve ST4 düzeyleri ve karşılaştırılması .....	27
<b>Tablo 6.</b>	Hashimoto tiroiditli hastaların tiroid ultrasonografi bulguları .....	27
<b>Tablo 7.</b>	Hasta ve kontrol grubunun ortalama serum AMH düzeyleri.....	28
<b>Tablo 8.</b>	Standart deviasyon aralıklarına göre hasta ve kontrol gruplarının serum AMH düzeylerinin dağılımı .....	31
<b>Tablo 9.</b>	Yaş'a göre serum AMH düzeyi -1 SD'nin altında olan olguların dağılımı ..	32
<b>Tablo 10.</b>	Yaş'a göre serum AMH düzeyi 0 SD'nin altında olan katılımcıların dağılımı .....	33
<b>Tablo 11.</b>	Guatrı bulunan ve bulunmayan hastaların serum AMH düzeylerinin karşılaştırılması .....	34
<b>Tablo 12.</b>	Tiroid bezinde heterojenitesi bulunan ve bulunmayan hastaların serum AMH düzeylerinin karşılaştırılması.....	35
<b>Tablo 13.</b>	Tiroid bezi ultrasonografisinde psödonodüler görünüm bulunan ve bulunmayan hastaların serum AMH düzeylerinin karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo 14.</b>	Tiroid bezinde ultrasonografik olarak septalı görünüm bulunan ve bulunmayan hastaların serum AMH düzeylerinin karşılaştırılması.....	37
<b>Tablo 15.</b>	Puberte evresine göre serum AMH düzeyleri .....	38

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize, tiroid atrofi veya guatr ile seyrebilen otoimmün bir hastalıktır. İyot eksikliği olmayan bölgelerde çocuklardaki edinsel hipotiroidinin en sık sebebidir. Kızlarda, erkeklere göre daha sık görülür ve adolesan çağda insidansı pik yapar. Genetik olarak predispoze olan popülasyonda görülür. Otoimmün tiroidit, tiroid bezine spesifik antijenlere karşı oluşan antikor üretimi ile karakterizedir. Bunlardan en iyi bilinen ve kullanılanları; anti-tiroglobulin (anti-TG) ve anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) olmakla birlikte tiroid stimüle eden hormon (TSH) reseptörüne, sodyum-iyodid simporter'a ve pendrine karşı oluşan otoantikorlar olduğu da bilinmektedir. Kromozom hastalıkları ve tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM), Çölyak hastalığı, tip1 ve tip2 otoimmün poliglandüler sendrom (OPGS) gibi otoimmün hastalıklara sahip çocuklar kronik otoimmün tiroidit için daha fazla risk altındadır (1-6).

Anti-müllerian hormon (AMH), overlerde preantral folliküllerin granülosa hücrelerinden sentezlenen, yaşlanmayla birlikte folliküller azaldıkça seviyesi düşen, dimerik bir proteindir. AMH, primordial follikülün gelişmekte olan follikül havuzuna girişini geciktirir ve folliküllerin FSH'a olan sensitivitesini azaltır. Dişi fetusta ilk olarak gestasyonun 36. haftasında saptanmaya başlar, konsantrasyonu pubertede zirveye ulaşır, erişkinlikte giderek azalır ve menapozda en düşük seviyelere iner (32-35). Yapılan çalışmalarda siklus boyunca rölatif olarak stabil kaldığı için over rezervini göstermede klasik hormonal çalışmalardan (Folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), östradiol, inhibin B) daha değerli bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (32,35,38-41).

Primer over yetmezliğinin (prematür over yetmezliği, POY) bilinen sebeplerinden biri otoimmün ooforittir. Addison hastalığında otoimmün mekanizma ile

ooforit ve primer over yetmezliği olabileceği bilinmektedir. Tip1 DM ve myastenia gravis tanılı hastalarda da normalden daha sık POY olduğu bilinmektedir (42). Histolojik olarak otoimmün ooforit saptanan 12 hastalık bir seride, POY saptanan 8 hastanın 2'sinde Hashimoto tiroiditi saptanmıştır (44). 80 hastada yapılan kesitsel bir çalışmada ise erken yaşta (<40y) menapoza giren kadınlarda, 40 yaşından sonra menopoza girenlere oranla daha fazla Hashimoto tiroiditi olduğu gösterilmiştir, (p=0,02) (45).

Hashimoto tiroiditinde over rezervinin, otoimmün bir mekanizma ile etkilenebileceği düşünölmektedir. Bu çalışmada otoimmün tiroiditi olan adolesan yaş grubundaki kız hastaların AMH düzeylerinin değerlendirilmesi ve sağlıklı adolesanlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Şu ana kadar, adolesan yaş grubunda bu konuda yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hashimoto Tiroiditi (Otoimmün Tiroidit, Lenfositik Tiroidit)

#### 2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Hashimoto tiroiditi (lenfositik tiroidit, kronik otoimmün tiroidit, lenfadenoid guatr) 1912'de Hashimoto tarafından dört guatrlı hastanın tiroid bezinde diffüz plazma hücreleri ve lenfosit infiltrasyonu, fibrozis, parankimal atrofi ve bazı asinilerde eozinofilik dejenerasyon rapor etmesi ile tanımlanmıştır. Bundan yaklaşık 40 yıl sonra benzer hasta gruplarında anti-tiroid antikorların varlığı gösterilmiş ve bu durumun otoimmün bir olay sonucu gerçekleştiği sonucuna varılmıştır. Klinik olarak; kronik guatröz tiroidit veya kronik atrofik tiroidit şeklinde seyredebilir. Her iki tipte de otoantikor varlığı ve değişik derecelerde tiroid disfonksiyonu söz konudur ve ayırımında en önemli ölçüt, guatr olup olmamasıdır. Hastalık, genetik altyapısı olan kişide (HLA DR3, DR4, DR5), çevresel faktörlerin tetiklemesi ile oluşur. Çocuk ve adolesanlarda endemik olmayan guatr ve hipotiroidinin en sık sebebidir. Hastaların %30-40'ında ailesel bir tiroid hastalığı öyküsü bulunur. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte en sık adolesan dönemde görülür. Kız: erkek oranı 2:1 ile 6:1 arasında değişir. Üç yaş altında hastalığa daha nadir rastlanmakla birlikte süt çocuklarına bile bildirilen olgular vardır. Adolesan dönemindeki guatrların %40'ını kronik otoimmün tiroidit oluşturmaktadır (1-6).

#### 2.1.2. Genetik Faktörler

Kronik otoimmün tiroiditli hastaların birinci derece akrabalarının yaklaşık yarısında tiroid antikorları saptanmıştır. Bu durum, otozomal dominant geçişin olabileceğini düşündürmektedir (7,8). Hastalığın monozigotik ikizlerde görülme sıklığı

ise %30-60 olarak rapor edilmiştir (9). Tek gen bozukluklarından çok, birçok geni etkileyen polimorfizmlerin hastalık oluşumuna katkısı vardır. Bilinen 20-60 kadar immün yatkınlık oluşturan gen vardır. Bu genlerden bazıları genel immün sistem ile ilişkili iken bazıları tiroide spesifiktir (5). Human lökosit antijen (HLA) DR-4, DR-5 haplotipleri artmış guatröz tiroidit riski taşıırken, HLA DR-3 haplotipi atrofik tiroidit ile ilişkili bulunmuştur (10). Değişik toplumlarda DR-3, DQ-7, DR-4 gibi haplotiplerin otoimmün tiroiditlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. DQA1\*0102 ve DQB1\*060210 allellerinin otoimmün tiroiditlere karşı koruyucu etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (4). T hücre yüzey molekülü olan CTLA-4'ü kodlayan genin ailevi Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (5,11). Otoimmün tiroiditlerin Down Sendromu, Turner Sendromu, Klinefelter Sendromu gibi kromozom hastalıkları ile birlikte sık görüldüğü bilinmektedir (4-6).

### **2.1.3.Genetik Olmayan Faktörler**

Hashimoto tiroiditinin çevresel tetikleyicileri kesin olarak bilinmemekle birlikte; enfeksiyonlar, ilaçlar (lityum, amiodaron, interferon-alfa), hormonlar, diet, stres, sigara, çevresel toksinler suçlanmaktadır (5). Kadınlarda daha sık görülmesi cinsiyet hormonlarının etkisi ile olabileceğini düşündürmekle birlikte, yaşlı kadınlarda gençlere göre daha sık görülmesi, östrojenin gerçek bir predispozan faktör olmadığını göstermektedir. Strese bağlı artan kortizol düzeylerinin immün supresyon ve sonrasında gelişen immün hiperreaktiviteye bağlı olarak bu hastalığa yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir. Doğum ağırlığı ile tiroid otoantikor prevalansı arasında ters orantı bulunmuştur (4).

Otoimmün tiroidit prevalansının Japonya ve ABD gibi iyot alımının yüksek olduğu bölgelerde arttığı saptanmıştır (12). In vitro çalışmalarda iyotun hücre

zedelenmesi yaratarak heat shock proteinlerin üretimini arttırdığı, bu proteinlerin de immünmodülatuar etkileri ile kronik otoimmün tiroiditi alevlendirdiği saptanmıştır (13). Türkiye’de yapılan bir çalışmada kronik lenfositik tiroiditli hastaların %51’inde iyot eksikliği, %12’sinde ise iyot fazlalığı bulunmuştur (14).

#### **2.1.4.İmmün Patogenez**

Organ-spesifik, otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu lenfositlerin %60’ı T hücre, %30’u B hücre markırları içerir. Otoimmün tiroiditi olan hastaların dolaşımında yüksek oranda aktive yardımcı CD4 T hücrelerinin bulunduğu ve bu hücrelerin immün ilişkili olayların kaskadını başlattığı düşünülmektedir. Ayrıca, otoimmün tiroidit patogenezinde defektif T regülatuar (Treg) hücrelerin bulunduğu ve bu hücrelerin tiroid mikroçevresinde değişikliğe neden olarak Yardımcı T hücre-1 (Th1) inhibisyonunun azalmasına ve Th1 hücrelerinin salgıladığı sitokinlerin aşırı artmasına neden oldukları düşünülmektedir. Tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ve lenfoid follikül organizasyonu, lökosit migrasyonuna neden olan sitokinlerin artışına ve adezyon moleküllerine bağlı olarak gerçekleşir. Salgılanan kompleman, sitokin ve diğer çözümler tiroisit hasarına ve apoptozise neden olur. Makrofaj, dentritik hücre ve tiroid bezindeki folliküler hücreler MHC klas 2 antijenlerini eksprese ederek, sitokin ve kemokin salgılayarak hastalık progresyonunda rol oynar. Hastalığın erken dönemlerinde sadece tiroid hiperplazisi izlenebilirken, sonrasında folliküller arasında lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu ve follikül atrofisi görülür. Hemen her zaman germinal merkezli lenfoid follikül formasyonu izlenir. Folliküllerde hafif ile orta derecede atrofi ve fibrozis izlenebilir. HLA-DR4, DR-5 haplotipleri artmış guatr ve tiroidit riski taşıırken, HLA-DR3 haplotipi atrofik tiroidit ile ilişkilidir (5,6,10). Atrofik tiroidit patogenezinde, hücre

ilişkili (cell-mediated) sitotoksitenin folliküler hücre apoptozisine neden olması vardır. Kompleman bağımlı, antikor ilişkili sitotoksiste de tiroid hasarına katkıda bulunur. Guatröz tiroidit, lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonuna, tiroid bezinin büyümesini stimüle eden antikorlara ve aşırı tiroid stimüle edici hormon (TSH) salınımına bağlı olabilir (15).

Otoimmün tiroidit, tiroid bezine spesifik antijenlere karşı oluşan antikor üretimi ile karakterizedir. Bunlardan en iyi bilinen ve kullanılan anti-tiroglobulin (anti-TG) ve anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) olmakla birlikte TSH reseptörüne, sodyum-iyodid simporter'a ve pendrine karşı oluşan otoantikorlar olduğu da bilinmektedir (5,16). Tiroglobulin, 660 kDA ağırlığında, homodimerik büyük bir proteindir ve tiroid hormon öncülüdür. Tiroglobulin proteininin antijenitesinde, iyodinizasyon ve glikozilasyon gibi post-translasyonel modifikasyonların rol oynadığı düşünülmektedir. TPO, tiroisidin apikal yüzeyinde bulunan, membranla ilişkili, iyodinizasyon ve iodotirozinlerin birleşimini sağlayan enzimdir. İn-vitro olarak anti-TPO'nun, TPO fonksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. TSH reseptör antikorları, stimülatör, blokör ve nötral antikorlar olarak sınıflanabilir. Bazı hastalarda blokör ve stimülatör antikorlar beraber bulunabilir. Stimülatör TSH reseptör antikorları ve otoimmün tiroidit birlikteliğinde hashitoksikozis oluşur. TSH reseptör blokör antikorları varlığı ise hipotiroidinin derecesini etkiler. Yüksek titrede pozitifliği genelde ciddi hipotiroidizm ile ilişkilidir ve kalıcıdır. Adolesan kızlarda TSH reseptör blokör antikorlar mevcutsa, bebeklerinde konjenital hipotiroidizm olabileceği bilinmektedir (5).

1988-1994 dönemindeki Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasının (NHANES III) verilerine göre adolesanların (12-19 yaş) %6,3'ünde anti-TG, %4,8'inde anti-TPO pozitifliği gösterilmiştir. Antikor pozitifliği kızlarda erkeklere göre 2 kat daha sıktır. Anti-TG pozitifliği insidansı İspanyol-Amerikan adolesanlarda en yüksek, siyahi

İspanyol olmayan adolesanlarda en düşük saptanmıştır. Araştırılan adolesanların %2'sinde hipotiroidi bulunmuştur (17).

### **2.1.5.Otoimmün Tiroid Hastalığı ile İlişkili Durumlar**

- 1) Down Sendromu: Down Sendromlu çocuklarla ilişkili 70 hastalık kesitsel bir çalışmada, hastaların %24'ü hipotiroid bulunmuş ve yaşla birlikte bu oranın anti-TPO pozitifliğine bağlı olarak arttığı gösterilmiştir (18). Başka bir çalışmada ise Down Sendromlu çocuklarda, %28 anti-tiroid antikor pozitifliği, %7 subkilink hipotiroidi, %7 aşikar hipotiroidi, %5 hipertirodi saptanmıştır (6).
- 2) Turner Sendromu: Turner Sendromlu 49 kız çocuğunda yapılan bir çalışmada hastaların %41'inde anti-TPO yüksekliği, %18'inde guatr, %8'inde subklinik hipotiroidi olduğu görülmüştür (19).
- 3) Klinefelter Sendromu (5,6)
- 4) Tip 1 Diabetes Mellitus (DM): Tip 1 DM tanılı 771 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %17'sinde yüksek serum anti-tiroid antikorları saptanmıştır (20).
- 5) Çölyak Hastalığı: Yüz otuz beş Çölyak hastalığı olan çocuklarda yapılan bir araştırmada hastaların %23'ünde anti-tiroid antikor pozitifliği görülmektedir (21).
- 6) Otoimmün Poliglandüler Sendrom: Tip 1 otoimmün poliglandüler sendromun (OPGS) sık bulguları hipoparatiroidi, adrenal yetmezlik ve mukokütanöz kandidiazistir. Bu sendroma sahip çocuklarda kronik otoimmün tiroidit %10 oranında bulunabilir. İshal ve tip 1 DM daha sık

olarak izlenir. AIRE (otoimmün regülatuar) gen mutasyonundan kaynaklanır.

Tip 2a OPGS'un sık bulguları adrenal yetmezlik, otoimmün diyabet ve kronik otoimmün tiroidittir. (Bu hastalarının %70'inde kronik otoimmün tiroidit görülür.) Etiyoloji tam olarak bilinmemektedir. Bu vakaların %10'unda diğer otoimmün hastalıklar da izlenebilir. OPGS tip 2b, en sık poliglandüler sendromdur ve Hashimoto tiroiditi ve tip 1 DM'i içerir. Genellikle erken erişkinlikte prezente olur. Vakaların %30-40'ında pernisiyöz anemi eşlik eder. Diğer otoimmün bulgular %10 oranında eşlik edebilir (1).

- 7) Otoimmün gastrit: Otoimmün tiroiditi olan çocuklarda yapılan bir çalışmada hastaların %30'unda otoimmün gastrit (gastrik parietal hücrelere karşı antikor) bulunmuştur (22).
- 8) IPEX (İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X-linked) Sendromu: Bu nadir X'e bağlı geçen sendrom, otoimmün endokrinopati, enteropati ve egzema ile karakterizedir, otoimmün tiroiditi içerebilir (1,5).
- 9) Vitiligo: Yüz yirmi bir vitiligolu çocuğun 13'ünde (%10,7) otoimmün tiroidit saptanmıştır (23).
- 10) Antijen- antikor kompleks nefritis (24)
- 11) Trombositopeni (1)

#### **2.1.6.Hashimoto Tiroiditinin Semptom ve Klinik Bulguları**

Hastalığın başlangıcı sinsidir. Çocuk ve adolesanlarda, Hashimoto tiroiditinin ilk klinik bulguları guatra eşlik eden ötiroidizm, hipertiroidizm, hipotiroidizm veya guatrsız hipotiroidizm ile karakterizedir. En sık guatr ve büyüme yavaşlaması ile prezente olur.

Daha az sıklıkla hipotirodi bulguları ile prezente olur (atrofik tiroidit). Nadiren de tiroid folliküler hücrelerinin inflamatuvar destrüksiyonuna bağlı olarak tirotoksikoz bulguları ile prezente olabilir (25). Ayrıca hashitoksikozis olarak adlandırılan, TSH reseptörünü stimüle eden antikorlar ile oluşan ve klinikte Graves hastalığına benzer bir tirotoksikoz tablosu da hastalarda görülebilir (3,4).

Çocuklarda hipotiroidinin en sık bulgusu büyüme hızında azalma ve buna bağlı oluşabilen boy kısalığıdır. Hipotiroidisi olan çocuklarda genelde okul başarısında azalma izlenir, ancak nadiren okul başarısı artabilir. Bunun nedeni, aktivite azalmasına bağlı olarak konsantrasyon becerisinin artmasıdır. Diğer hipotiroidi semptomları letarji, soğuk intoleransı, cilt kuruluğu, kırılğan saçlar, yüzde ödem, kas ağrıları, konstipasyon, artmış uyku ihtiyacı, pubertal gelişimin gecikmesidir. Bradikardi, kas güçsüzlüğü, kramplar ve ataksi de izlenebilir (1,3,25).

Hipertiroidizmin semptomları: sinirlilik, iritabilite, terleme artışı ve hiperaktivitedir. Bazen, kronik lenfositik tiroidit, Graves hastalığına eşlik edebilir. Graves hastalığı olmadan da oftalmopati izlenebilir (6,25).

Guatrın büyüğü değişkendir, çok küçük ya da büyük olabilir. Hastaların %80-90'ında tiroid bezi orta derecede büyümüştür. Genellikle palpasyonda lastik kıvamında, yüzeyi düzensiz ve ağrısızdır. Bez, diffüz olarak büyümüş olabileceği gibi, tiroid dokusunu içine alan tek veya çok sayıda nodül de saptanabilir. Bazen guatr yutma güçlüğüne neden olabilir. Guatr, küçülüp spontan olarak kaybolabilir ya da yıllarca hasta ötroid iken devam edebilir. Tiroid bezinin istmusunun superiorunda palpe edilen bir lenf nodu (Delphian nod) bulunabilir. Relaksasyon fazının uzaması sonucunda derin tendon refleksleri yavaşlayabilir. Uzun ve ciddi hipotiroidi durumunda miksödeme bağlı renal, hepatik, gastrointestinal, kardiyak disfonksiyonlar görülebilir. Nadiren Hashimoto

ensefalopatisine bağlı intrakranial basıncı artışı bulguları ve ajitasyon görülebilir (1-5,25).

Hashimoto tiroiditinde ağır hipotiroidizm mevcutsa nadiren erken puberte ile prezente olabilir (Van WYK-Grumbach Sendromu). Bu sendromda, kızlarda erken menstürasyon, telarş ve galaktore izlenirken erkeklerde penis ve testislerde aşırı büyüme dikkati çeker. Hastalarda genelde pubik kıllanma izlenmez, hipotiroidinin ciddiyeti ile orantılı kemik yaşı geriliği olur. Erken pubertenin moleküler mekanizması tam olarak açıklanmamıştır. Bununla birlikte yükselen TSH'ın, gonadotropinler ile aynı reseptörü kullanarak erken puberte bulgularına neden olduğu düşünölmektedir (1).

### **2.1.7. Hashimoto Tiroiditinin Tanısı**

Hashimoto tiroiditinin tanısı klinik bulguların yanı sıra, serumdaki tiroid hormon düzeyleri, TSH ve antitiroid antikor düzeyleri ve destekleyici ultrason bulguları ile konur.

Hastaların %90-95'inde TPO ve tiroglobuline karşı artmış antikor titresi saptanır. Anti-TPO antikorları, anti-TG'den daha duyarlı ve özgüldür. Atrofik

tiroiditte antikor düzeylerinin, guatröz tiroidite göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Tiroid antikorlarının serumda artması, kronik otoimmün tiroidit için spesifik değildir. Diğer tiroid hastalıklarında ve klinik ve biyokimyasal olarak tiroid hastalığı olmayan popölasyonda da düşük konsantrasyonlarda pozitif bulunabilir. Ancak otoimmün tiroiditte titreleri çok yüksektir. Hastalığın başlangıcında antikor titreleri negatif bulunabilir, bu nedenle izlemde antikor titreleri yinelenmelidir.

Serum TSH düzeyi hastaların %30-40'ında yükselmiş bulunur. Subklinik ve aşık hipotiroidide serum TSH düzeyi yüksektir. Bununla birlikte ST4 düşüklüğü, normal veya normale yakın ST3 konsantrasyonu ve artmış ST3/ST4 oranı saptanabilir.

Subklinik hipotiroidide serum T4 düzeyi normal iken, aşikar hipotiroidide düşüktür. Hastalığın ilk evrelerinde hasar görmüş tiroid bezinden T3 ve T4 deşarjı ile ortaya çıkan kısa süreli hipertiroidizm görülebilir. Bu durumda TSH baskılanmış ve tiroid hormonları artmıştır. Hashimoto tiroiditi olan çocuk ve adolesanların çoğunun tanı aldığında tiroid hormon düzeyleri normaldir.

Otoimmün tiroiditin ultrasonografik görüntüsü tiroid bezinde hipoekojenite, heterojenite, psödonodüler görünüm olabilir. Hashimoto tiroiditi zemininde tiroid nodülleri gelişebilir (1-6)

### **2.1.8. Hashimoto Tiroiditinin Doğal Seyri**

Hashimoto tiroiditi, tedavisiz bırakılırsa seyri değişken olabilir. Genelde bez, progresif olarak atrofiye gider ve hastada edinsel hipotiroidi oluşur. Adolesanlarda %30 oranında spontan remisyon bildirilmiştir.

Otoimmün tiroid hastalığının çocuk ve adolesanlardaki spektrumu; ötiroid guatr, hipotroid guatr, Graves hastalığı, hashitoksikozis, ağrısız postpartum tiroidit, ağrısız sporadik tiroidit ve otoimmün poliglandüler sendromları içerir (1).

Radetti ve arkadaşları 2006'da ötiroid otoimmün tiroiditin doğal seyri ile ilgili bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada ortalama yaşı  $9,1 \pm 3,6$  olan 160 çocuk incelenmiştir. Tiroid otoantikörleri yüksek olan ve TSH düzeyi normal olan 105 çocuk (Grup 0) ve TSH değeri hafif yüksek olan ( 5-10 mU/L) 55 çocuk (Grup 1) prezentasyonda ve 5 yıl sonra tiroid fonksiyonları ve otoantikörler açısından denetlenmiştir. 5 yıl sonra grup 0'daki hastaların 68'i ötiroid kalmış, 10'u grup 1'e geçmiş, 27'si grup 2'ye (TSH'ın normal değerin üst sınırın 2 katından yüksek olduğu grup) geçmiş, 9'u ise aşikar hipotiroidik olmuştur. 5 yıl sonra grup 1'deki hastaların ise 16'sı grup 0'a geçmiş, 16'sı grup 1'de kalmış, 23'ü ise grup 2'ye geçmiştir. Bu çalışmanın sonucunda tanıda guatri

ve anti-TG antikorlarının varlığı ile izlemde anti-TPO ve TSH'da progresif yükselme olmasının ileride hipotiroidi gelişimi ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (26). Yine Radetti ve arkadaşlarının bunu takip eden kesitsel, retrospektif bir çalışmada, 323 Hashimoto tiroiditli çocuk ve 59 izole hipertirotropinemili (İH) çocuk değerlendirilmiştir. Hashimoto tiroiditi olan hastaların başlangıçta 236'sı grup 0, 87'si grup 1'di. 3 yıl sonrasında grup 0 olan hastaların 170'i stabil kalmış, 31'i grup 1'e geçmiş, 35'i ise grup 2'ye geçmiştir. Başlangıçta grup 1'de olan hastaların ise 38'i grup 0'a geçmiş, 17'si stabil kalmış, 34'ünün grup 2'ye geçtiği görülmüştür. İzole hipertirotropinemili hastaların 23'ü grup 0'a geçmiş, 28'i stabil kalmış, 8'inde ise aşikar hipotiroidi gelişmiştir. Bu çalışmanın sonucunda Hashimoto tiroiditli hastalarda, Çölyak hastalığının varlığı, TSH yüksekliği ve anti-TPO pozitifliğinin hipotiroidi geliştirme riskini arttırdığı belirtilmiştir. İzole hipertirotropinemide ise hipotiroidi gelişimi için risk faktörü belirlenememiştir (27).

### **2.1.9. Hashimoto Tiroiditinin Tedavisi**

Otoimmün tiroiditli hastalarda hipotiroidi gelişmiş ise mutlaka tedavi başlanmalıdır. Tedavi dozu TSH düzeyini normal sınırlar içinde tutmak için gereken doz olmalıdır (11,25). Hipotiroidizmi olan çocukların çoğu, başlangıç dozu olarak 100 µg/m<sup>2</sup> L-tiroksin tedavisine iyi yanıt verir. Eğer hipotiroidi uzun süreli ve ciddi ise, kardiyak yetmezlik, okul performansında bozulma, dikkat süresinde kısalma, uykusuzluk, davranış problemleri gibi potansiyel yan etkilere yol açmamak için levotiroksin dozu yavaş yavaş artırılmalıdır. Eğer Addison Hastalığı eşlik ediyorsa tiroid hormon replasmanından önce glukokortikoid replasmanı yapılması, Addison krizini önlemek açısından önemlidir. Ciddi hipotiroidizm düzeltilirken nadiren psödotümör serebri gelişebileceğinden hastalar yakından izlenmelidir (1,5).

Subklinik hipotiroidizmde tedavi tartışmalı olmakla birlikte, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak amacıyla çocuklarda genellikle tedavi başlama eğilimi hakimdir. Bu hastalar postpubertal dönemde yeniden değerlendirilmeli ve tedavi kesilmesi düşünülmemelidir.

Ötiroid ve guatrı olan hastalarda tedavi tartışmalıdır. Asemptomatik ve küçük guatrı olan hastalarda tedavi gerekmez iken büyük guatrı olanlarda bezi küçültmek için tedavi önerilmektedir. Altı aylık tedavi ile hastaların %50-90'ında guatr büyüklüğünün yaklaşık 1/3 oranında küçüldüğü belirtilmiştir (28,29).

Tiroid hormon tedavisine yanıt alınmayan, çok büyük guatrı ve bası semptomu olanlarda cerrahi tedavi uygulanabilir.

Hashimoto tiroiditi zemininde nodül gelişebilmektedir. Bir santimetrenin üzerindeki nodüller, özellikle supresif tedavi ile küçülmeyen ve mikrokalsifikasyon içeren nodüllerde ince iğne aspirasyon biopsisi yapılması önerilmektedir (4).

## **2.2. Anti-Müllerian Hormon (AMH)**

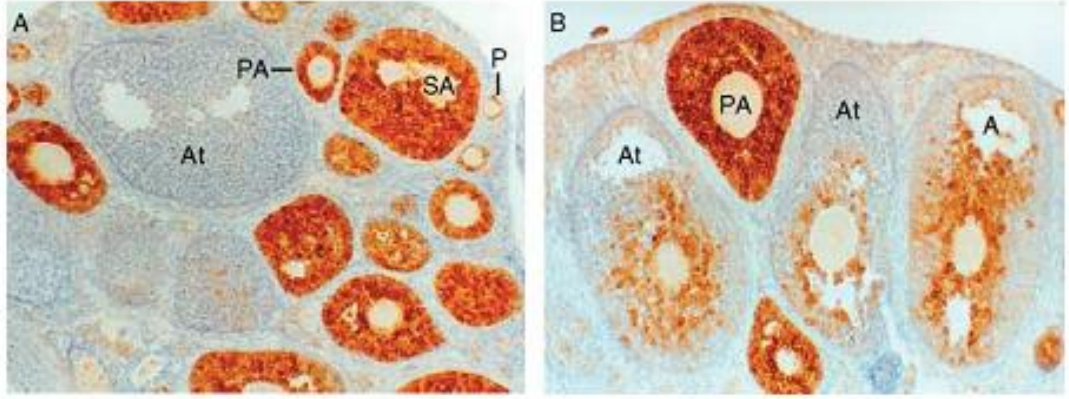
Anti-müllerian hormon (AMH), her biri 72kDA ağırlığında 2 eşit subunitten oluşan, transforming growth faktör-beta (TGF- $\beta$ ) ailesinden bir homodimerik glikoproteindir. Müllerian inhibe eden faktör (MIF) olarak da bilinir. Yakın zamana kadar AMH'un sadece erkek seksüel karakteristik özelliklerinin farklılaşmasından sorumlu olduğu bilinmekteydi. Ancak günümüzde AMH ile ilgili bilgiler artmıştır. Fetal testisin sertoli hücrelerinden salınan AMH, müllerian kanalların regresyonunu indükler. Erkek fetusta AMH yokluğunda müllerian kanallar; uterus, fallop tüpler ve vajenin üst kısmı gelişebilmektedir (30).

Over rezervi, follikül havuzu ve içerisindeki oositlerin kalitesinden oluşur ve yaşla birlikte bu rezerv azalır. Fetal dönemde overde germ hücre popülasyonu

yoğunluktadır ve bu hücreleri stromal hücreler çevreler, bu şekilde primordiyal folliküller oluşur. Yaşam boyunca primordiyal follikülü terkeden folliküller, gelişen follikül havuzuna katılır. FSH tarafından kurtarılmayanlar ise atreziye gider. Hipotalamo-pitüiter-over aksı aktive olduktan sonra FSH'un kurtardığı folliküllerden biri dominant follikül haline gelir. Daha sonra LH etkisi ile ovülasyon meydana gelir. Bu döngü, primordiyal folliküllerin tükendiği menapoz dönemine kadar devam eder (30-32).

Kadınlarda hayatın değişik evrelerinde hormon ekspresyonu değişkendir. İlk olarak gestasyonun 36. haftasında AMH saptanır. Konsantrasyonu pubertede maksimuma ulaşır, erişkinlik boyunca giderek azalır ve menapozla birlikte saptanamayacak düzeye düşer (32-35).

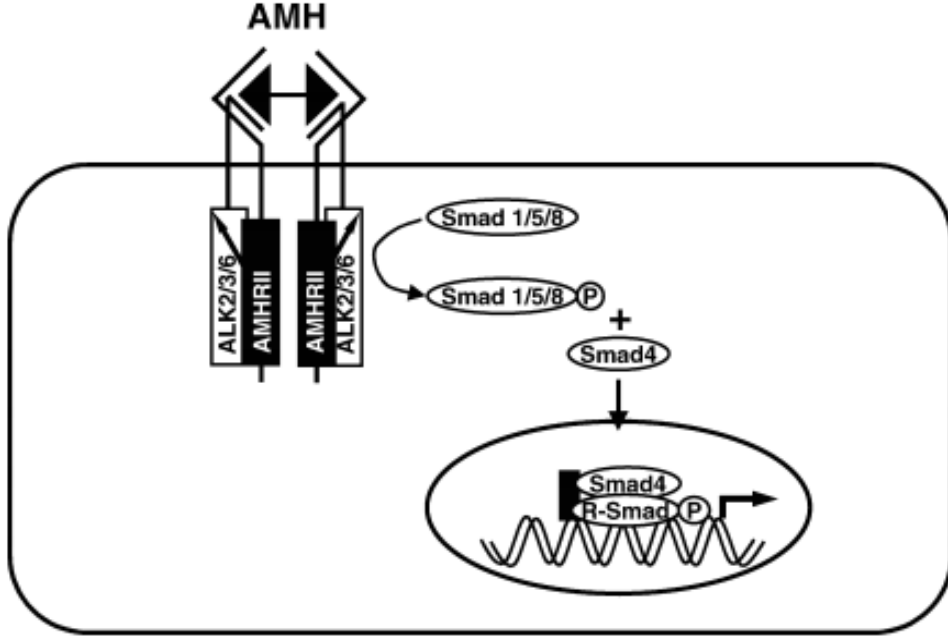
Anti-müllerian hormon, primer folliküllerin granüloza hücrelerinden salınır (Şekil 1). Primordial follikülden, teka hücrelerinden, oositten ya da interstisyumdan AMH ekspresyonu olmaz. Preantral follikülde ekspresyonu maksimuma ulaşır, daha büyük antral folliküllerde ekspresyonu azalmaya başlar. 4-6mmlik antral foliküllerde eksprese edilir. Bu noktadan sonra, follikül büyümesi FSH bağımlı hale gelir. AMH'nın dominant follikülün seçiminde rolü olduğu ve potansiyel otokrin ve parakrin etkileri ile overdeki follikül gelişimini etkilediği düşünülmektedir (32-34,36).



- A) AMH, primer (P), preantral (PA) ve küçük antral (SA) folliküllerin granüloza hücrelerinden exprese edilir.
- B) AMH ekspresyonu, antral (A) ve atretik (At) folliküllerde kaybolur. (32)

### Şekil 1. Fare overindeki AMH ekspresyonu

Anti-müllerian hormonun moleküler etki mekanizması TGF- $\beta$ 'ya benzer. Ligandın, AMH tip-2 transmembran reseptörünün extraselüler domainine bağlanması ile tip1 reseptör fosforile olur ve intraselüler smad proteinleri aracılığıyla sinyal iletilir. Şekil 2'de AMH reseptörü ve etki mekanizması görülmektedir. AMH'nın aksine AMH tip2 reseptörü ekspresyonu cinsel dimorfik özellik göstermez. İnsanda 19. kromozomdaki AMH gen mutasyonları ve 12. kromozomdaki tip2 reseptör gen mutasyonları bildirilmiştir. Genelde otozomal resesif geçişlidir ve erkeklerde persistan müller kanalı sendromuna neden olur. Beyin, meme, endometrium gibi dokularda da AMH tip2 reseptörleri gösterilmiştir ancak fonksiyonel rolü bilinmemektedir (36).

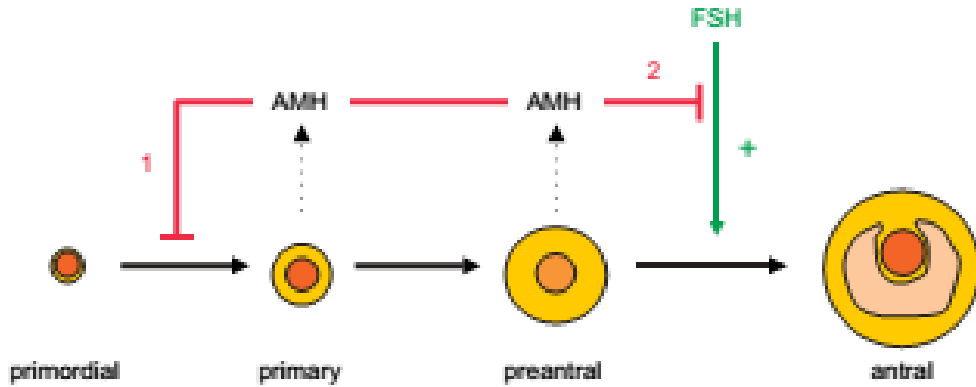


AMH, AMHRII, ALK2, ALK3, ALK6 içeren reseptör kompleksi aracılığı ile Smad 1,5 ve 8'i aktive eder. Reseptör spesifik Smadların aktivasyonu ile Smad 4 kompleksi oluşur. Bu kompleks de nukleusta gen transkripsiyonunu regüle eder (36).

**Şekil 2.** AMH reseptörü ve sinyal yolağı

Anti-müllerian hormonun, overdeki etkisini oosit aracılığı ile değil, follükülün granüloza ve teka hücreleri aracılığı ile gösterdiği düşünülmektedir. Etkileri Figür 3'te özetlenmiştir. AMH, 'follükül aktivasyonu' ya da 'ilk toplanma' olarak bilinen, follükül gelişiminin başlangıcını inhibe eder. Durlinger ve arkadaşlarının 2002'de farelerde yaptığı bir çalışmada yenidoğan 2 günlük fare overleri, in vitro olarak, 2-4 gün , AMH varlığında ve yokluğunda kültüre edilmiştir. İki günlük farenin overleri çoğunlukla primordial follüküllerden ve bazı çıplak oositlerden oluştuğundan, AMH'nın primordial follükül üzerine olan etkisini incelemek için çok uygun bulunmuştur. AMH, kültürün 2. ve 4. günlerinden sonra büyüyen follükül sayısında %40-50 oranında azalmaya neden olmuştur. Bu çalışmada AMH'ın, follükülogenezin erken dönemlerinde inhibitör etkili bir büyüme faktörü olarak overde fonksiyonu olduğu doğrulanmıştır. AMH'un primordial follükül toplanmasındaki bu inhibitör etkisi, AMH yokluğunda ya da azlığında primordial follükül stoğunun daha erken tükenmesine neden olur.

Primordiyal follikül havuzu, dişinin üreyebilir yaşam süresi ile korele olduğundan, preovülatuar follikül formasyonu beklenenden daha genç bir yaşta kesilir (37). AMH'nın diğer etkisi ise FSH ile stimüle olan follikül gelişimini inhibe etmesidir. Bu aşamada AMH'nın rolü, büyüyen folliküllerin FSH'a olan sensitivitesinin ayarlanmasıdır. Bu özellikle 'siklik toplanma' sürecinde önemlidir. 'Siklik toplanma' döneminde büyük preantral ve küçük antral follikül havuzundan bir grup follikül toplanıp güçlendirilerek, preovülatuar evre için gelişimleri sağlanır. Bu noktada follikül gelişiminin ilerleyebilmesi için her follikülün belli bir FSH eşik değerine ihtiyacı vardır. AMH bu dönemde follikülün FSH'a sensitivitesini belirleyen etmenlerdendir. Düşük AMH düzeyleri, folliküllerin FSH'a olan sensitivitesini arttırarak follikül büyümesinin devamını sağlar ve ovülasyon için follikül seçimini etkiler (32).



AMH, postnatal overde primer ve preantral folliküllerden sentezlenir ve 2 etkisi Vardır:

- 1) Erken dönemde primordiyal follikül toplanmasını inhibe eder.
- 2) FSH'ın preantral ve küçük antral folliküllerin gelişimini stimüle eden etkisini inhibe eder (32).

**Şekil 3.** Overde AMH'nın etki mekanizmaları

18-30 yaş arasındaki optimal fertilité döneminden sonra, progresif follikül kaybına paralel olarak oosit kalitesi de azalmaya başlar. AMH düzeyi küçük antral follikül sayısı ile koreledir. AMH düzeyi aynı kişide ya da kişiler arasında menstürel siklus boyunca daha stabil olduğu için ve hormonal geri besleme mekanizmalarından

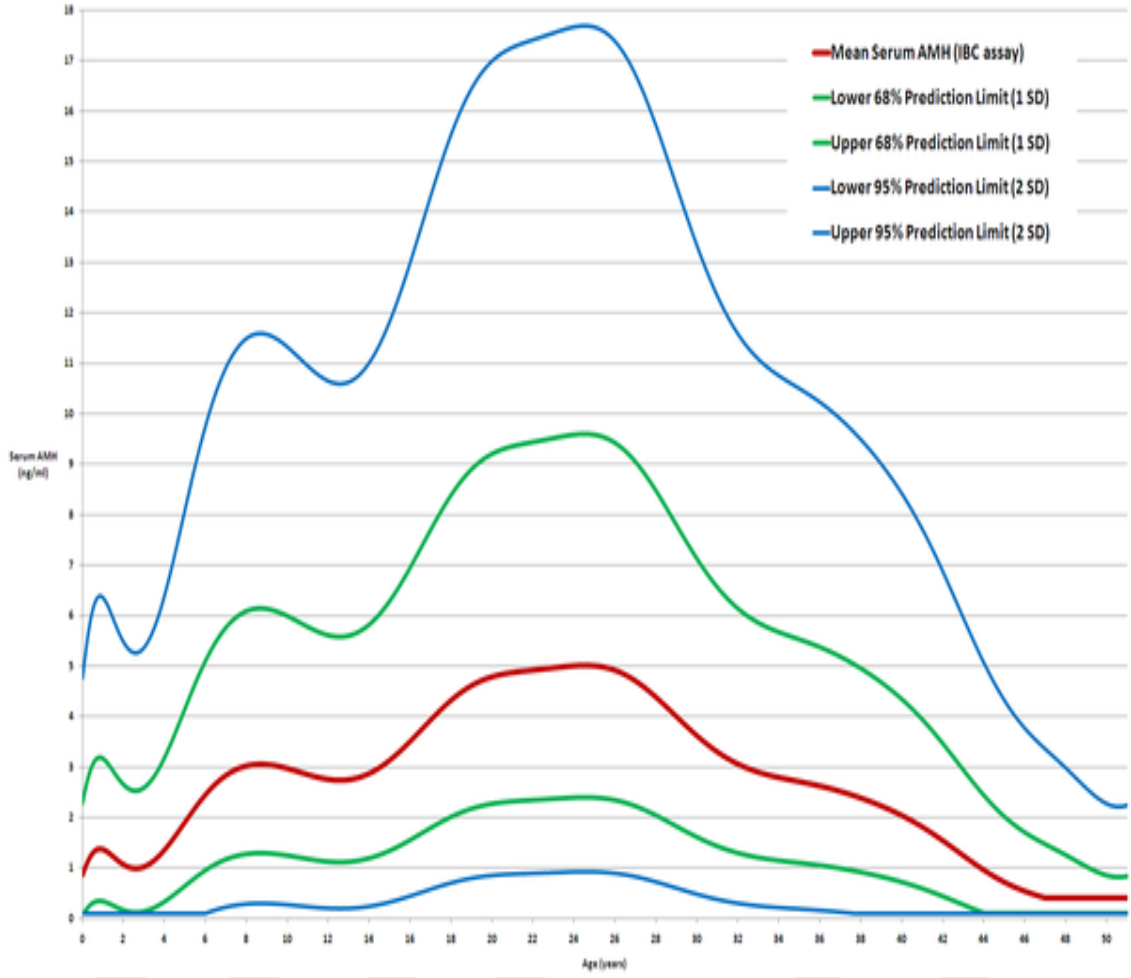
bağımsız olduğu için over follikül durumunu, konvensiyonel hormonal tetkiklerden (FSH, LH, estradiol, inhibin B) daha iyi yansıtır. Bu nedenle over rezervini yansıtmakta iyi bir belirteç olduğu düşünülmektedir (32,35,38-41).

Kelsey TW ve arkadaşlarının sağlıklı bireyleri içeren, konsepsiyondan menapoza kadar her yaştan 3260 kadında yaptığı çalışmada, yaşa göre AMH düzeyleri ortaya konmuştur. Yaşa göre AMH değerlerinin örneklem sayısı Tablo 1’de gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre AMH, 24,5 yaşında zirveye ulaşmaktadır. Bununla birlikte neonatal dönemde ve prepubertal dönemde AMH’nın yükseldiği izlenmektedir. Yaşa göre serum AMH düzeyinin normal aralığını gösteren grafik Şekil 4’te izlenmektedir (42).

**Tablo.1** Yaşa göre AMH modelindeki örneklem sayısı

Age (yrs)	n	Age (yrs)	n	Age (yrs)	n	Age (yrs)	n	Age (yrs)	n	Age (yrs)	n
≤0	144										
0	277	10	61	20	21	30	77	40	79	50	25
1	43	11	69	21	37	31	77	41	72	51	18
2	12	12	65	22	27	32	101	42	80	52	19
3	12	13	61	23	35	33	74	43	66	>53	12
4	14	14	82	24	32	34	97	44	58		
5	14	15	61	25	50	35	84	45	59		
6	51	16	37	26	36	36	116	46	36		
7	60	17	64	27	55	37	98	47	37		
8	60	18	40	28	67	38	100	48	37		
9	58	19	40	29	45	39	86	49	23		

Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, et al. (2011) A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause. PLoS ONE 6(7): e22024. doi:10.1371/journal.pone.002202



Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, et al. (2011) A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause. PLoS ONE 6(7): e22024. doi:10.1371/journal.pone.0022024

**Şekil 4.** Serum AMH düzeyinin yaşa göre persentil eğrileri

### 2.3. Prematür Over Yetmezliği Ve Otoimmünite

Prematür over yetmezliği (POY), 40 yaşından önce menapozla karakterize bir sendromdur. Hastalarda anovulasyon ve hipoöstrojenizm görülür. Prevalansı %1 kadardır. POY etiopatogenezinde kromozomal, genetik, enzimatik, enfeksiyöz ve iatrojenik nedenler bulunur. Tüm bu nedenlerin bulunamadığı idiopatik olarak sınıflandırılan bir grup hasta da bulunmaktadır.

Prematür over yetmezliği olan hastalarda, eşlik eden Addison Hastalığı ya da ooforitinin olması otoimmün etioloji olabileceğini düşündürmüştür. 1997’de yayınlanan

bir derlemede idiopatik POY olarak sınıflandırılan hastaların %2-10'unun aslında otoimmün POY olduğu sonucuna varılmıştır. Bunun kanıtlarından biri bu hastalarda steroid üreten hücrelere karşı otoantikorların bulunmasıdır. Ayrıca adrenal bezdeki ve overdeki steroid üreten hücreler arasında paylaşılan otoantijenler saptanmıştır. Over histolojisinde steroid üreten hücreler çevresinde lenfoplazmaselüler infiltrasyon bulunması da otoimmün etiyojyiy destekler. Ek olarak hayvan modellerinde de POY'da otoimmün etiyojyiy destekler çalışmalar vardır. Ayrıca idiopatik POY'un otoimmün patogeneğinde adrenal otoimmünite harici otoimmünitenin de rol oynadığı ile ilgili kanıtlar vardır. Bunlardan biri, POY hastalarında endokrinolojik otoimmün hastalıkları andıran selüler immün anomaliler varlığıdır. İkincisi ise Tip-1 DM ve myastenia gravis hastalarında normalden daha sık POY saptanmasıdır (43).

Prematür over yetmezliği etiyojyisinde immün disfonksiyon ve genetik faktörlerin araştırıldığı 119 infertil kadında yapılan bir çalışmada katılımcıların %50,4'ünde en az bir immünolojik anormallik saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada otoimmüniteye sahip katılımcıların ortalama üçlü CGG (sitozin-guanin-guanin) ekspansiyon boyutları daha düşük ( $p>0,05$ ) bulunmuştur. Yine otoimmüniteye sahip katılımcılar içinde 35 ve üzerinde üçlü CGG ekspansiyonu olan kadınların daha az sayıda olduğu (rölatif risk 4,0 ,%95 güven aralığı,  $p<0,01$ ) bulunmuştur. Bu çalışmada, minimal otoimmünite varlığının bile prematür over yetmezliği riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır (44) .

Histolojik olarak otoimmün ooforit saptanan 12 hastalık bir seride, POY saptanan 8 hastanın 2'sinde Hashimoto tiroiditi saptanmıştır, 2 hasta ise sonrasında adrenal yetmezlik tanısı almıştır (45). 80 hastada yapılan kesitsel bir çalışmada erken yaşta (40 yaş altında) menapoz giren kadınların %72sinde Hashimoto tiroiditi saptanırken, 40 yaş üstünde menapoz girenlerde bu oran %35'tir. İki grup arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlıdır, ( $p=0,02$ ) (46). Otoimmünite ve POY ilişkisini inceleyen, 2010 yılında yayınlanan bir derlemede POY'a en sık eşlik eden otoimmün hastalığın Hashimoto tiroiditi olduğu, ancak eşlik eden klinik olarak en önemli otoimmün hastalığın Addison olduğu belirtilmiştir (47).

Adolesanlarda da tip 1 ve 2 OPGS'nin bir komponenti olarak otoimmün ooforit olabileceği bilinmektedir (48). Bununla birlikte çocuk ve adolesanlarda otoimmün hastalıklarda over fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalar yetersizdir, Hashimoto tiroiditinde over rezervinin serum AMH düzeyi kullanılarak değerlendirildiği çalışma ise yoktur.

Çocuk yaş grubunda AMH düzeyinin, prematür over yetmezliğini göstermede kullanıldığı durumlar şunlardır: Turner sendromlu kız çocuklarında over follüküllerinin hızlanmış kaybı, kanser nedeni ile gonadotoksik kemoterapi alan çocuklardaki over rezerv düşüklüğü (49).

Bu çalışmada, Hashimoto tiroiditi nedeniyle takip edilen adolesanlarda otoimmün bir mekanizma ile over rezervinin etkilenebileceği düşünülerek, serum AMH düzeyi ile araştırılması amaçlanmıştır. Şu ana kadarki literatürde, bu yaş grubunda bu konuda yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

### 3. OLGULAR VE YÖNTEM

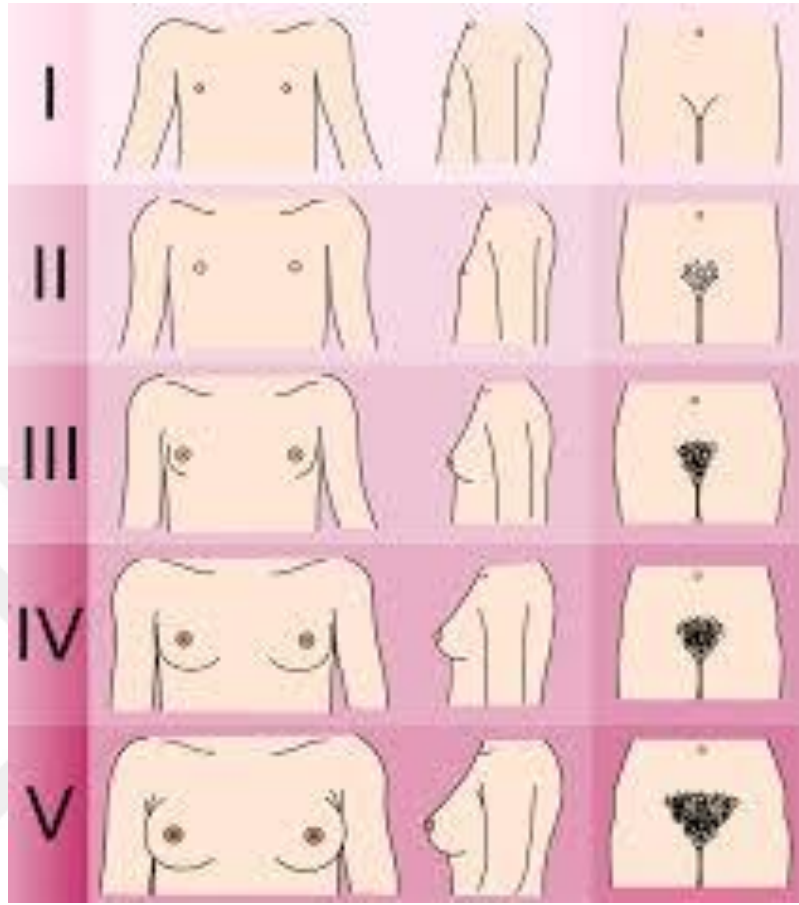
Çalışmaya hasta grubu olarak Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Kliniğinde takipli olan kız cinsiyette, adolesan yaş grubunda (10-18yaş) Hashimoto tiroiditi tanısı ile takipli 30 olgu alındı.

Hashimoto tiroiditinin tanı ölçütleri; klinik bulguların (guatr, hipotiroidi bulguları gibi) yanı sıra anti-TPO ya da anti-TG'den ez az birinin pozitifliği ile birlikte tiroid ultrasonografi bulguları (hipoekojenite, heterojenite, septasyon veya psodonodüllerin olması) olarak kabul edildi. Tanıda hastaların tümünün tiroid fonksiyon testleri çalışıldı ve hipotiroid veya ötiroid oldukları görüldü. Hipertiroidisi saptanan veya Graves Hastalığı düşünülen hastalar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu olarak Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Pediatri ve Sağlam Çocuk Polikliniklerine çeşitli şikayetlerle başvuran, yaş olarak eşleştirilmiş, kız cinsiyette, kronik hastalığı bulunmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, sağlıklı 30 adolesan dahil edildi. Kontrol grubuna dahil edilecek adolesanlar tiroid fonksiyonları (serum TSH, ST3, ST4) ve tiroid otoantikoru açısından (serum anti-TPO ve anti-TG düzeyi) tarandı. Ötiroid olan ve tiroid otoantikor saptanmayan olgular kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Eşlik eden kronik hastalık varlığı, ilaç kullanımı ayrıntılı olarak sorgulanıp, kronik hastalığı bulunan ya da fizik muayenede kronik hastalık lehine patolojik bulguları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma planlandıktan sonra 13/12/2012 tarihli, T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan, karar no:75 olan etik kurul onayı alındı.

Tüm katılımcıların puberte evrelemesi Tanner puberte evreleme sistemine göre yapıldı. (Şekil 5)



Marshall WA, Tanner JMC. Variations in patterns of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969 44(235):291-303.

**Şekil 5.** Kızlarda Tanner Puberte Evrelemesi

Her iki gruptaki hastaların anne, baba ya da velisine çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilip sözel ve yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. (Onam formları ektedir.)

Hasta ve kontrol grubundan serum AMH düzeyi için uygun şartlarda 5cc venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra -20 derecede saklandı. AMH gen 2 ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Bu yöntem, enzimatik amplifikasyonu olan, iki yönlü bir immünoassaydir. En düşük saptanabilecek AMH düzeyi %95 oranla 0,008 ng/ml'dir.

Hashimato tiroiditli hastaların tümü tiroid ultrasonografisi ile değerlendirildi. Tiroid volümü, sonografik olarak ölçülen 3 boyut kullanılarak şu formüle göre hesaplandı:

$$\text{Tiroid Volümü} = \text{sağ lob volümü} + \text{sol lob volümü} \\ (a*b*c*0.52) + (a*b*c*0.52)$$

(a,b,c =tiroid loblarının antero-posterior, transvers ve longitudinal olarak ölçülen üç boyutunun cm cinsinden değeri)

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, median [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değişkenler bakımından bağımsız ikiden fazla grup arası farklılıklar parametrik test varsayımları sağlanmadığından Kruskal Wallis testi ile belirlendi. İki grup arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenler arasında ilişki olup olmadığı ki kare testi ile belirlendi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler ise Spearman korelasyon katsayısı ile verildi. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri

Hashimoto tiroditi tanımlı 30 hastanın ve yaş olarak eşleştirilmiş 30 kişilik kontrol grubunun hepsi kız cinsiyette ve yaşları 10 ile 17 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması  $14,4 \pm 1,85$ , median yaş 15 idi. (Tablo 2)

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol grubunun yaş özellikleri ve eşleştirilmesi

Olgular	Kişi Sayısı	Ortalama Yaş	Standart Deviasyon (SD)	Median	Minimum	Maksimum
Hasta Grubu	30	14,43	1,851	15,00	10	17
Kontrol Grubu	30	14,43	1,851	15,00	10	17
Total	60	14,43	1,851	15,00	10	17

Hashimoto tiroditli olguların ve kontrol grubunun puberte evrelemesi ve karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir. Her iki grupta en düşük puberte evre 2, en yüksek evre 5 idi. Median puberte evresi her iki grupta evre 5 idi. Ortalamalarına bakıldığında hasta grubunun puberte evresi ile kontrol grubununki arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (Hasta grubu: $4,57 \pm 0,93$ , kontrol grubu: $4,4 \pm 0,96$ ,  $p=0,401$ )

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol gruplarının puberte evrelemesi ve karşılaştırılması

Olgular	Kişi Sayısı	Ortalama Puberte Evresi	SD	Median	Minimum	Maximum
Hasta Grubu	30	4,57	,935	5,00	2	5
Kontrol Grubu	30	4,40	,968	5,00	2	5
Total	60	4,48	,948	5,00	2	5

Çalışmaya dahil olan olguların 10'unda menarş başlamamıştı. Bunların 5'i hasta grubundan, 5'i ise kontrol grubundandı. Bu olgular çıkarıldığında kalanların median menarş yaşı; hasta grubunda 11, kontrol grubunda 13 idi, (Tablo 4). Ortalama menarş yaşı hasta grubunda  $11,4\pm 0,86$ , kontrol grubunda  $12,4\pm 1,04$  olarak saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu, ( $p= 0,001$ ).

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grubundaki olguların menarş yaşlarının karşılaştırılması

Olgular	Kişi Sayısı	Ortalama Menarş Yaşı	SD	Median	Minimum	Maksimum
Hasta Grubu	25	11,40	,866	11,00	10	13
Kontrol Grubu	25	12,40	1,041	13,00	10	14
Total	50	11,90	1,074	12,00	10	14

Hasta ve kontrol grubunun serum TSH ve ST4 değerleri Tablo 5'te sunulmuştur. Hasta grubunun ortalama serum TSH düzeyi ( $2,53\pm 1,28$  mIU/ml), kontrol grubunun ortalama serum TSH düzeyinden ( $2,07\pm 1,17$  mIU/ml) daha yüksek bulunmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, ( $p=0,1$ ). Hasta grubunun ortalama serum ST4 düzeyi ise, kontrol grubunun ortalama serum ST4 düzeyinden yüksek bulundu. Hashimoto tiroiditli hastaların %86'sı levotiroksin (LT4) tedavisi almakta idi. (Hasta grubunun ortalama serum ST4 düzeyi  $1,27\pm 0,23$  ng/dl; kontrol grubunun ortalama serum ST4 düzeyi  $1,17\pm 0,14$  ng/dl). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ( $p= 0,026$ )

**Tablo 5.** Hasta ve kontrol gruplarının serum TSH ve ST4 düzeyleri ve karşılaştırılması

Olgular		TSH (mIU/ml)	ST4 (ng/dl)
Hasta Grubu	Ortalama	2,533	1,278
	Kişi Sayısı	30	30
	SD	1,2848	,2360
	Median	2,550	1,200
	Minimum	,1	1,0
	Maksimum	5,2	2,2
Kontrol Grubu	Ortalama	2,070	1,171
	Kişi Sayısı	30	30
	SD	1,1724	,1468
	Median	1,700	1,140
	Minimum	,7	,9
	Maksimum	5,2	1,7
Total	Ortalama	2,302	1,225
	Kişi Sayısı	60	60
	SD	1,2416	,2022
	Median	1,900	1,200
	Minimum	,1	,9
	Maksimum	5,2	2,2

Hashimato tiroiditli olguların 25'inde serumda hem anti-TPO, hem anti-TG otoantikörleri pozitif. Tek otoantikör saptanan 5 hastanın 3'ünde sadece anti-TPO, 2'sinde ise sadece anti-TG otoantikörleri pozitif bulundu.

Çalışmaya dahil edildikleri sırada Hashimato tiroiditli hastaların 26'sı LT4 tedavisi almakta iken, 4'ü herhangi bir tedavi almamakta idi.

Hashimato tiroiditli hastaların ultrasonografik bulguları Tablo 6'da gösterilmiştir. Hastaların %40'ında (12 hasta) guatr saptanırken, %60'ında (18 hasta) tiroid boyutları normal sınırlarda idi. Hastaların %93,3'ünde (28 hastada) bezde heterojenite, %76,7'sinde (23 hastada) psödonodüler görünüm, %43,3'ünde (13 hasta) bezde septasyon mevcuttu.

**Tablo 6.** Hashimato tiroiditli hastaların tiroid ultrasonografi bulguları

Hasta Grubu	Var	Yok
Guatr	12 (%40)	18 (%60)
Heterojenite	28 (%93.3)	2 (%6.7)
Septasyon	13 (% 43.3)	17 (%56.7)
Psödonodüler görünüm	23 (%76.7)	7 (%23.3)

#### 4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum AMH Düzeylerinin

##### Karşılaştırılması

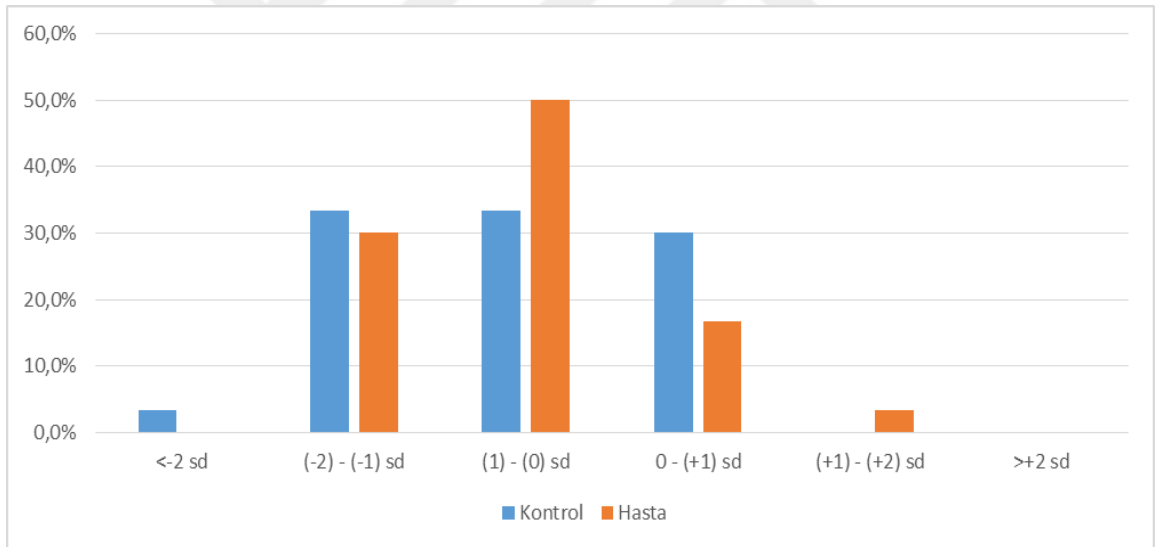
Hashimoto tiroiditli hastaların serum AMH düzeyi ortalamaları  $2,18 \pm 1,69$  ng/ml, kontrol grubunu  $2,32 \pm 1,56$  ng/ml bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi, ( $p= 0,784$ ). Her iki grubun median AMH düzeyi 1,8 ng/ml bulundu. Hasta ve kontrol grubunun ortalama serum AMH düzeyleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Hasta ve kontrol grubunun ortalama serum AMH düzeyleri

Olgular	Kişi Sayısı	Serum AMH* (ng/ml)	SD	Median	Minimum	Maksimum
Hasta Grubu	30	2,181	1,6964	1,800	,5	8,8
Kontrol Grubu	30	2,323	1,5633	1,800	,3	5,5
Total	60	2,252	1,6189	1,800	,3	8,8

\*Ortalama serum AMH düzeyi

Hashimato tiroiditli hastalar ile kontrol grubunun serum AMH düzeyleri yaşa özel olarak, Kelsey TW ve arkadaşlarının 3260 sağlıklı kişide yaptığı çalışma baz alınarak da değerlendirildi (42). AMH düzeyleri her yaşa göre -2 SD'nin altı, -2 ve -1 SD arası, -1 ve 0 SD arası, 0 ve +1 SD arası, +1 ve +2 SD arası, +2 SD ve üzeri olarak 6 kategoriye ayrıldı. Hasta ve kontrol grubunun bu altı aralığa göre kişi dağılımları Grafik 1'de verilmiştir. Hastaların AMH düzeylerinin en büyük kısmı (%50'si) -1 ve 0 SD aralığında; %80'i ise 0 SD'nin altında iken; kontrol grubunun -2 ve -1SD, -1 ve 0SD ile 0 ve +1SD arasında yaklaşık olarak eşit dağıldığı izlenmektedir. (-2 ve -1SD arasında 10, -1 ve 0SD arasında 10, 0 ve +1SD arasında 9 kontrol grubundan olgu bulunmaktadır.)



**Grafik 1.** Hasta ve kontrol gruplarının AMH dağılımı

**-2 SD'nin altı:** Serum AMH düzeyi yaşa göre -2 SD'nin altında olan tek kişi kontrol grubuna attır.

**-2 ve -1 SD arası:** Tüm olguların 19'unun (%31,7'sinin), serum AMH düzeyi -2SD ve -1SD arasındadır. Bu 19 kişinin 10'u kontrol grubundan 9'u ise hasta

grubundandır. Hasta grubunun %30'unun, kontrol grubunun ise %33'ünün serum AMH düzeyi bu aralıktadır.

**-1 ve 0 SD arası:** Katılımcıların 25'inin (%41,7'sinin) serum AMH düzeyleri yaşa göre -1SD ve 0 SD arasındadır. Bunların 15'i (%60'ı) Hashimoto tiroiditli hastalar, 10'u (%40'ı) ise sağlıklı katılımcılardır. Hasta grubunun %50'sinin, kontrol grubunun ise %33'ünün serum AMH düzeyi -1 ve 0SD arasındadır.

**0 ve +1 SD arası:** 0 ve +1 SD aralığı incelendiğinde katılımcıların 14'ünün (%23,3'ü) serum AMH düzeyinin bu aralıkta olduğu ve bunların da 9'unun (%64,2'si) kontrol grubuna, 5'inin (%35,7'si) ise hasta grubuna dahil olduğu görülmektedir. Kontrol grubundaki olguların %30'unun, hasta grubunun ise %16,7'sinin serum AMH düzeyi bu aralıktadır.

**+1 ve +2 SD arası:** Hasta grubundan 1 kişinin serum AMH'sı +1 ve +2 SD arasındadır.

**+2 sd'nin üzeri:** Serum AMH düzeyi, yaşa göre +2 SD'nin üzerinde olan katılımcı bulunmamaktadır.

Tüm aralıklarda ayrı ayrı hasta ve kontrol gruplarının serum AMH düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır, (p=0,288). Hasta ve kontrol grubunun serum AMH düzeylerinin -2 ve +2 SD aralığındaki dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Standart deviasyon aralıklarına göre hasta ve kontrol gruplarının serum AMH düzeylerinin dağılımı

Olgular	AMH SD Aralıkları					Total
	<-2 SD	(-2) - (1) SD	(1) - (0) SD	0 - (+1) SD	(+1)-(+2) SD	
Hasta Grubu	0 (%0,0)	9 (%30,0)	15 (%50,0)	5 (%16,7)	1 (%3,3)	30 (%100,0)
Kontrol Grubu	1 (%3,3)	10 (%33,3)	10 (%33,3)	9 (%30,0)	0 (%0,0)	30 (%100,0)
Total	1 (%1,7)	19 (%31,7)	25 (%41,7)	14 (%23,3)	1 (%1,7)	60 (%100,0)

(+2sd üzerinde katılımcı bulunmadığından, bu aralık tabloda gösterilmemiştir.)

Çalışmaya alınan tüm olgular değerlendirildiğinde 20 adolesanın (9'u hasta, 11'i kontrol grubundan) serum AMH düzeyi -1 SD'nin altında bulundu. Kontrol grubundaki adolesanların %36,7'sinin, hasta grubunun ise %30'unun serum AMH düzeyinin -1 SD'nin altında olduğu görüldü. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunmadı, (p=0,784). Tablo 9'da serum AMH düzeyi -1 SD'nin altında olan olgular gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Yaşa göre serum AMH düzeyi -1 SD'nin altında olan olguların dağılımı

Olgular	-1 SD altı		Total
	Evet	Hayır	
Hasta Grubu	9 (%30,0)	21 (%70,0)	30 (%100,0)
Kontrol Grubu	11 (%36,7)	19 (%63,3)	30 (%100,0)
Total	20 (%33,3)	40 (%66,7)	60 (%100,0)

Bütün olgular içinde serum AMH düzeyi 0 SD'nin altında olanları incelendi. Hasta grubundaki katılımcıların %80'inin, kontrol grubundaki katılımcıları ise %70'inin serum AMH düzeyi 0 SD'nin altındadır. Dağılımlar tablo 10'da gösterilmektedir. Toplam katılımcıların %75'i olan 45 katılımcı bu aralıktadır. 24 kişi hasta grubundan, 21 kişi kontrol grubundandır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir, (p=0,551).

**Tablo 10.** Yaşa göre serum AMH düzeyi 0 SD'nin altında olan katılımcıların dağılımı

Olgular	0 SD altı		Total
	Evet	Hayır	
Hasta Grubu	24 (%80.0)	6 (%20.0)	30 (%100.0)
Kontrol Grubu	21 (%70.0)	9 (%30.0)	30 (%100.0)
Total	45 (%75.0)	15 (%25.0)	60 (%100.0)

Serum AMH düzeyi ile TSH düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; AMH ile TSH arasında negatif ilişki bulunmuştur, (p=0,02). AMH düzeyi, serum ST3, ST4, anti-TPO ve anti-TG düzeyleri ile karşılaştırıldığında pozitif ya da negatif ilişkisi bulunmamıştır.

Hashimoto tiroiditli hastalar guatrı olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılıp bu iki grup, serum AMH düzeyi açısından karşılaştırıldı. Bulgular tablo 11’de özetlenmiştir. Ultrasonografide guatrı bulunan 12 hastanın ortalama serum AMH düzeyi  $1,77\pm 0,88$  ng/ml iken, guatrı saptanmayan 18 hastanın ortalama serum AMH düzeyi  $2,45\pm 2,05$  ng/ml olarak hesaplanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir, ( $p= 0,465$ ).

**Tablo 11.** Guatrı bulunan ve bulunmayan hastaların serum AMH düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta Grubu	Kişi Sayısı	Ortalama AMH değeri (ng/ml)	SD	Median AMH	Minimum AMH	Maksimum AMH
Guatrı olanlar	12	1,771	,8802	1,650	,8	4,2
Guatrı olmayanlar	18	2,454	2,0518	2,000	,5	8,8
Total	30	2,181	1,6964	1,800	,5	8,8

Hashimoto tiroiditli hastalar tiroid ultrasonografisinde bezde heterojenite bulunan ve bulunmayanlar olarak gruplandırılıp serum AMH düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bulgular tablo 12’de görülmektedir. Tiroid bezinde heterojenite görülen 28 hastanın ortalama serum AMH değeri  $2,16\pm 1,73$  ng/ml iken, tiroid heterojenitesi saptanmayan 2 hastanın ortalama serum AMH değeri  $2,35\pm 1,48$  ng/ml’dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir, ( $p=0,777$ ).

**Tablo 12.** Tiroid bezinde heterojenitesi bulunan ve bulunmayan hastaların serum AMH düzeylerinin karşılaştırılması

Bezde heterojenite	Kişi Sayısı	Ortalama serum AMH (ng/ml)	SD	Median AMH düzeyi	Minimum AMH düzeyi	Maksimum AMH düzeyi
Olanlar	28	2,169	1,7341	1,800	,5	8,8
Olmayanlar	2	2,350	1,4849	2,350	1,3	3,4
Total	30	2,181	1,6964	1,800	,5	8,8

Hashimato tiroiditli hastalar tiroid ultrasonografisinde bezde psödonodüler görünüm bulunan ve bulunmayanlar olarak gruplandırılıp serum AMH düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bulgular tablo 13'te görülmektedir. Tiroid bezinde psödonodüler görünüm saptanan 7 hastanın ortalama serum AMH değeri  $1,94 \pm 0,39$  ng/ml iken, saptanmayan 23 hastanın ortalama serum AMH değeri  $2,25 \pm 1,93$  ng/ml'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir, ( $p=0,413$ ).

**Tablo 13.** Tiroid bezi ultrasonografisinde psödonodüler görünüm bulunan ve bulunmayan hastaların serum AMH düzeylerinin karşılaştırılması

Bezde Psödonodüler Görünüm	Hasta sayısı	Serum AMH* (ng/ml)	SD	Median AMH	Minimum AMH	Maksimum AMH
Olanlar	7	1,943	,3952	2,000	1,2	2,3
Olmayanlar	23	2,253	1,9306	1,600	,5	8,8
Total	30	2,181	1,6964	1,800	,5	8,8

\*Ortalama serum AMH düzeyi

Hashimato tiroiditli hastalar, tiroid ultrasonografisinde bezde septasyon bulunan ve bulunmayanlar olarak gruplandırılıp serum AMH düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bulgular tablo 14'te görülmektedir. Tiroid bezinde septasyon saptanan 17 hastanın ortalama serum AMH değeri  $2,06 \pm 1,22$  ng/ml iken, saptanmayan 13 hastanın ortalama serum AMH değeri  $2,32 \pm 2,21$  ng/ml'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir, ( $p=0,805$ ).

**Tablo 14.** Tiroid bezinde ultrasonografik olarak septalı görünüm bulunan ve bulunmayan hastaların serum AMH düzeylerinin karşılaştırılması

Tiroidde septasyon	Hasta Sayısı	Serum AMH* (ng/ml)	SD	Median AMH	Minimum AMH	Maksimum AMH
Olanlar	17	2,068	1,2254	1,900	,6	5,1
Olmayanlar	13	2,329	2,2160	1,700	,5	8,8
Total	30	2,181	1,6964	1,800	,5	8,8

\*Ortalama serum AMH düzeyi

Puberte evrelemesine göre serum AMH düzeyleri Tablo 15'te gösterilmiştir. Olguların 43'ünün (%71'inin) pubertesi evre 5 ve bunların ortalama serum AMH düzeyi  $2,46 \pm 1,74$  ng/ml'dir ve diğer tüm puberte evrelerinden daha yüksektir. Puberte evresi 2 olan olgu sayısı 5, evre 3 olan olgu sayısı 4, evre 4 olan olgu sayısı ise 8'dir. Pubertesi evre 2, 3 ve 4 olan katılımcıların ortalama serum AMH düzeyleri birbirine yakın saptanmıştır. ( $1,76 \pm 0,77$  ,  $1,81 \pm 1,5$  ,  $1,61 \pm 1,48$  ng/ml) Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir, ( $p=0,325$ ).

**Tablo 15.** Puberte evresine göre serum AMH düzeyleri

Puberte Evresi	Kişi sayısı	Serum AMH* (ng/ml)	SD	Median AMH	Minimum AMH	Maximum AMH
Evre 2	5 (%8.3)	1,760	,7797	1,900	,7	2,7
Evre 3	4(%6.6)	1,815	1,5248	1,100	1,0	4,1
Evre 4	8(%13)	1,611	1,1852	1,300	,5	4,2
Evre 5	43(%71)	2,469	1,7464	1,900	,3	8,8
Total	60(%100)	2,252	1,6189	1,800	,3	8,8

\*Ortalama serum AMH düzeyi

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Hashimoto tiroiditli adolesan kızların serum AMH düzeyleri ile benzer yaştaki sağlıklı adolesanların serum AMH düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bununla birlikte Hashimoto tiroiditli hastaların %80'inde serum AMH düzeyi 50.persentilin altında bulundu.

Serum AMH düzeyi, over fonksiyolarını ve rezervini değerlendirmede uygun bir yöntemdir. Otoimmün pek çok hastalıkta kadınlarda overler etkilenmekte ve otoimmün ooforit tablosu oluşmaktadır. Bu tablo zaman içerisinde over fonksiyonlarını bozmakta ve prematür over yetmezliği oluşabilmektedir. Overdeki otoimmünitenin Addison Hastalığı, Tip 1 DM, otoimmün tiroidit, myastenia gravis gibi otoimmün hastalıklarla ilişkisi olduğu bilinmektedir (43,47). Kosir Pokacnik ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı prospektif kontrollü bir çalışmada idiopatik POY tanılı 20 kadında immün anomaliler araştırılmıştır. Bu çalışmada idiopatik POY'lu hastaların %80'inin kendisinde ya da ailesinde bir otoimmün hastalık öyküsü olduğu, %50'sinin anti-tiroid antikor titresinin yüksek pozitif olduğu, %20'sinde anti-over antikorlarının bulunduğu, Treg sayısının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğu, B lenfosit sayısının kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (50). Bu veriler, çalışmamızdaki Hashimoto tiroiditli hastaların kontrol grubundan daha düşük ortalama AMH düzeyine sahip olmasının hücrel immünite bozukluğu ve otoimmün mekanizmalar ile over etkilenmesi şeklinde açıklanabileceğini düşündürmektedir. Ancak hasta ve kontrol grubundaki kişi sayısının azlığı nedeniyle kısıtlı yorum yapılabilmektedir. Tüm persentil aralıklarında hasta ve kontrol grubu karşılaştırılmış, sayısal farklar olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte Hashimoto tiroiditli hastaların %80'inde serum AMH düzeyi 50. persentilin altında iken kontrol grubunda ise bu oran %70 ile daha düşüktür. 50. persentilin

ortalamayı temsil ettiğini düşünürsek, henüz yaş ortalaması 14 olan çocukların %80'inin serum AMH düzeyinin ortalamanın altına düşmüş olması, ilerleyen yaşlarda daha da düşeceğini speküle ettirebilir. Bu çalışmanın kohortunun erişkin ve ileri yaşlara kadar izlenmesi ile bu spekülasyon kanıtlanabilir. Tüten A ve arkadaşlarının 2014'te yayınlanan yeni bir çalışmasında Hashimoto tiroiditi olan erişkinlerin over rezervi AMH aracılığıyla değerlendirilmiştir. Premenapozal 32 Hashimoto tiroiditine bağlı primer hipotiroidizmi olan ve tiroid replasman tedavisi alan kadın, 49 sağlıklı kadınla karşılaştırılmıştır. İki grup arasında antral follikül sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. İlginç olarak; AMH düzeyi Hashimoto tiroiditli kadınlarda, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar bu bulguyu, Hashimoto tiroiditinin, polikistik over sendromu ile ortak etiyolojiyi paylaşabileceği düşüncesi ile açıklamışlardır (51). Bu konuda bulgular çelişkilidir ve Hashimoto tiroiditinde over rezervini gösterecek erişkin yaş grubunda ve çocukluk döneminde, yüksek hasta sayılı çalışmalara gereksinim vardır.

Marie Lindhardt Johansen ve arkadaşlarının 2013'te yayınladığı bir derlemede pediatri AMH'nin kullanılabileceği alanlar belirlenmiştir. Bu değerli çalışmaya göre AMH'nin çocuklarda tanısal olarak kullanılabileceği alanlardan biri belirsiz genitalya ile doğan bebekte testis dokusunun varlığının saptanmasıdır. Persistan müllerian duktus sendromunda olgu AMH-negatifse (serum AMH saptanamayacak düzeyde ise) AMH gen mutasyonları düşünülürken, AMH-pozitif olguda AMH reseptör geninde mutasyon ya da biyoaktivite düşünülür. Diğer kullanılabileceği alanlar: Turner sendromlu ya da alkilleyici gonadotoksik tedavi alan kanser hastalarında POY tanısının predikte edilmesi, hipogonadotropik hipogonadizm, granüloza hücreli tümörler, Kleinfelter sendromu, polikistik over sendromlu adolesanlarda over rezervinin belirlenmesidir (49).

Bizim çalışmamızda Hashimoto tiroiditi olan adolesan kızların AMH düzeyi incelenmiştir. Literatürde bu yaş grubunda yapılan benzer çalışma bulunmamaktadır.

Codner E ve arkadaşları, 2011'de tip 1 DM tanılı kız çocuklarında over fonksiyonlarını değerlendirmek için kesitsel, kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Yetmiş üç tip 1 DM tanılı kız, 80 sağlıklı kız ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada prepubertal dönemde tip1 DM'i olan kız çocuklarının serum AMH düzeyi beklenenin aksine kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur, (p=0,038). Bu yükseklik, insulin tedavisinin lokal büyüme faktörü etkisi ile overdeki follikül sayısını arttırdığı yönündeki düşüncelerle açıklanmaktadır. Puberte döneminde ise, telarş evresi 4-5 olduktan sonra AMH düzeyi sadece hasta grubunda anlamlı olarak azalmaktadır, (p=0,001). Bu çalışmada prepubertal ve pubertal dönem arasında, tip 1 DM'li kızlardaki AMH düzeyinin farklılığı çarpıcıdır. Puberte ile birlikte gonadotropin düzeylerinin yükselmesi ile tip 1 DM'in overde follikülogenezi etkilemeye başladığı düşünülmektedir (52).

Çocukluk dönemindeki AMH çalışmalarının major problemlerinden biri evrensel normal aralıkların bulunmamasıdır. Bu nedenle yayınlar arası karşılaştırma da zorlaşmaktadır. Bu çalışmada, fazla kişi içermesi ve güncel olması nedeniyle Kelsey TW ve arkadaşlarının 2011'de yayınlanan 3260 kişiyi içeren AMH modeli baz alınmıştır. Ancak puberte dönemindeki hormonal değişimler, yaştan bağımsız olarak AMH düzeyini etkileyebilir. Bu çalışmaya katılan 60 kişinin 43'ünün (%71'i) puberte evresi 5 ve bunların ortalama serum AMH düzeyi, diğer tüm puberte evrelerindeki ortalama serum AMH düzeyinden belirgin olarak daha yüksektir. Bu bulgu, adolesan yaş grubunda, puberte evresi ya da hormonal değişimlere göre AMH düzeylerinin belirlenmesi düşüncesini ortaya çıkarmaktadır. Çalışmamızda özellikle düşük puberte evrelerindeki kişi sayısı yetersiz olduğundan AMH düzeyi ile puberte evresi arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır. Literatüre bakıldığında bazı çalışmaların hasta ve kontrol

grubu Tanner evresine göre eşleştirilmiş ve AMH düzeyleri karşılaştırılmıştır. Örneğin Hagen CP ve arkadaşlarının prospektif kontrollü çalışmasında, GnRH analog tedavisi alan kızların serum AMH düzeyleri kontrol grubu ile puberte evresine göre eşleştirilerek de karşılaştırılmıştır (53). Klasik olarak AMH düzeyinin infant döneminden puberteye kadar arttığı, adolesanda bir plato şeklinde seyredip erişkinlikte azalarak menapozla ölçülemez düzeye indiği bilinmektedir. Hany Lashen ve arkadaşlarının 2013'te yayınlanan bir çalışmasında ise peripubertal dönemdeki AMH düzey değişimleri hem kesitsel hem de longitudinal olarak incelenmiştir. Sekiz yaşındaki 381 kız çocuğunun serum AMH düzeyleri kaydedilmiştir. Bu çocuklardan 39'u kendisinde meme gelişimi başladığını belirtmiş ve bunların serum AMH düzeyi geri kalan 342 prepubertal kıztan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur, ( $p=0,0001$ ). Prepubertal olanlardan AMH düzeyi yüksek olanların ise vücut kitle indeksi anlamlı olarak daha düşük, menarş yaşı ise anlamlı olarak daha geç bulunmuştur. Aynı çalışmanın longitudinal kolunda ise 32 kız çocuğunun 7, 9 ve 11 yaşlarında AMH düzeyleri takip edilmiştir. Yedi ile 9 yaşları arasında AMH düzeyi artmış, 9 ile 11 yaşları arasında ise azalmıştır. Yedi ile 9 yaş arasındaki prepubertal AMH artışı, sessiz primordiyal folliküllerin, aktif küçük antral folliküllere dönüşmesi ile; 9-11 yaşlar arasında, puberte ile AMH düzeylerinde olan düşüş ise küçük antral folliküllerin, AMH salgılamayan büyük antral folliküllere dönüşmesi ile açıklanmıştır (54). Literatürde puberte evresine özel belirlenmiş AMH değerleri yetersizdir. Yaştan bağımsız olarak, pubertal evreye göre normal AMH düzeylerini belirleyecek büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada hasta ve kontrol gruplarının ortalama serum TSH değerleri arasında anlamlı fark olmamakla birlikte, hasta grubunun ST4 düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hashimoto tiroiditi olan hastaların %86'sının çalışma sırasında levotiroksin tedavisi almasının ST4 düzeyine etkisi olabileceği

düşünülmüştür. Tuten ve arkadaşlarının, premenapozal dönemdeki 32 Hashimoto tiroiditli kadını, 49 sağlıklı kadınla karşılaştırdığı çalışmada ise hasta grubunun ST3 düzeyi, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur, ( $p=0,033$ ). Bu çalışmada da hasta grubunun tamamı levotiroksin tedavisi almaktadır (51).

Ultrasonografik olarak saptanan guart, tiroid bezinde heterojenite, psödonodüler görünüm, septasyon gibi bulguların otoimmünite ile ilişkisi olduğundan, serum AMH düzeyi ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu bulguların her biri AMH ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, bu özelliklere sahip olanların AMH düzeylerinin olmayanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Ancak aradaki farklar anlamlı değildir. Literatürde benzer karşılaştırma bulunmamaktadır. Daha yüksek hasta sayısı ile benzer çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca tüm ultrasonografilerin aynı doktor tarafından yapılmaması da karıştırıcı bir faktördür.

Serum AMH düzeyi ile TSH düzeyi arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ( $p=0,02$ ). Yani subklinik hipotiroidinin düzeyi arttıkça AMH düzeyi azalmaktadır. Anti-TPO ve anti-TG düzeyleri ile AMH düzeyi arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, otoimmüniteden bağımsız olarak subklinik hipotiroidi nedeni ile de overde etkilenme ve follikül sayısında azalma olduğunu düşündürmektedir. Tuten ve arkadaşlarının erişkin Hashimoto tiroiditli hastalarda yaptığı çalışmada AMH, anti-TPO ve anti-TG ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Ancak bu çalışmada AMH ile TSH düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (51). Bu konuda yapılacak geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hashimoto tiroiditi olan adolesanların ortalama menarş yaşı  $11,4\pm0,86$  , kontrol grubundan ( $12,4\pm1,04$ ) anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır, ( $p= 0,001$ ). Bu bulgu, otoimmünitenin erken menarş ve buna bağlı oluşabilecek erken menapoz ile ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. Erken menarş yaşının genetik ve genetik olmayan

belirteçleri tam olarak bilinmemektedir. Adolesan yaş grubunda 1069 kişide yapılan bir çalışmada menarş yaşı ile doğum ağırlığı ve doğum boyu arasında pozitif ilişki bulunmuştur (55). Başka bir çalışmada erken menarş yaşının, yaşamın erken dönemleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Çocuklukta büyüme hızının yüksek olması, yüksek sosyoekonomik düzey, anne ve babanın ayrı olması, menarştan hemen önce yaşanan stres ile erken menarş yaşı ilişkili bulunmuştur (56). Bu iki çalışmada genetik olmayan menarş yaşı belirteçleri araştırılmış ancak otoimmüniteden bahsedilmemiştir. Literatür incelendiğinde çalışmamızdan farklı olarak otoimmün hastalıkların geç menarş yaşı ile ilişkili olduğu görülmektedir. Çölyak hastalarında görülebilen geç menarş yaşı, otoimmünite ve beslenme yetersizliği (makro ve mikro nütrient eksiklikleri, emilim bozuklukları) ile açıklanmaktadır (57). Retrospektif bir çalışmada post-menapozal dönemdeki kadınlardaki anti-nükleer antikor (ANA) prevalansının, geç menarş yaşı ile ilişkili olduğu görülmüştür (58). Erken menarş yaşı, erişkinlikte kardiyovasküler risk faktörleri, obezite, meme kanseri gibi hastalıklarla ilişkilidir. Bununla beraber menapoz yaşının da erken olabileceği düşünülürse, adolesan dönemdeki bu hastaların erişkin dönemde takibi önem kazanmaktadır. Otoimmün hastalıklar ile menarş yaşı ilişkisini gösterecek çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada Hashimoto tiroiditi olan adolesan kızlardaki over etkilenmesini değerlendirmek amacıyla bakılan serum AMH düzeyi ile, sağlıklı adolesanların serum AMH düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte Hashimoto tiroiditi olan kızların %80'inde serum AMH düzeyi 50.persentilin altında saptanmış olup, erişkin dönemdeki izlemlerinin önemli olduğu düşünülmüştür. Konu ile ilgili, çocuk, adolesan ve erişkin yaş gruplarında çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmüştür.

## SONUÇLAR

1. Bu çalışmada Hashimoto tiroiditli adolesan kızların serum AMH düzeyleri ile benzer yaştaki sağlıklı adolesanların serum AMH düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
2. Hashimoto tiroiditli hastaların %80'inde serum AMH düzeyi 50.persentilin altında bulundu. Bu durum, Hashimoto tiroiditinde hücrel immünite bozukluğu ve otoimmün mekanizmalar ile over etkilenmesi olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda adolesan yaş grubunda geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.
3. Serum AMH düzeyi ile TSH düzeyi arasında anlamlı negatif ilişki bulunmaktadır ( $p=0,02$ ). Bu bulgu, otoimmüniteden bağımsız olarak subklinik hipotiroidi nedeni ile de overde etkilenme ve follikül sayısında azalma olduğunu düşündürmektedir.
4. Olguların %71'inin puberte evresi 5 ve bunların ortalama serum AMH düzeyi, diğer tüm puberte evrelerindeki ortalama serum AMH düzeyinden daha yüksektir. Yaştan bağımsız olarak pubertal evreye göre normal AMH düzeylerini belirleyecek büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.
5. Hashimoto tiroiditi olan adolesanların ortalama menarş yaşı, kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır, ( $p= 0,001$ ). Bu durum, otoimmünitenin erken menarş ve buna bağlı oluşabilecek erken menapoz ile ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir.

## ÖZET

### HASHİMOTO TİROİDİTİ OLAN ADOLESAN KIZLARDA OVER REZERVİNİN SERUM ANTI-MÜLLERİAN HORMON DÜZEYİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Otoimmün hastalıkların, overleri etkileyerek prematür overyan yetmezliğe (POY) yol açabileceği bilinmektedir. Hashimoto tiroiditi (HT), tiroid bezinin otoimmün bir hastalığı olup, otoimmün ooforit ile over yetmezliğine neden olabilmektedir. Bu konuda erişkinlerde kısıtlı sayıda çalışma olup, çocuk ve adolesanlarda çalışma bulunmamaktadır. Anti-müllerian hormon (AMH), dişide primer folliküllerin granüloza hücrelerinden, gestasyonun 36. haftasından menapoza kadar salgılanan ve over rezervini çok iyi gösteren bir belirteçtir. Bu çalışmada, HT olan adolesan kızların serum AMH düzeyleri ile over rezervlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya klinik bulgular, hormon düzeyleri, otoantikolar ve ultrasonografik bulgularla HT tanısı konulan 30 adolesan kız hasta ile benzer yaşta 30 sağlıklı kız dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda serum AMH düzeyleri çalışılarak, gruplar arasında farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Ayrıca her iki grupta serum AMH düzeyleri yaşa göre belirlenen normal referans değerlerine göre değerlendirilerek -2 standart deviasyondan (SD), +2SD'e kadar gruplandırılarak yorumlandı.

Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması  $14,4 \pm 1,85$  idi. Pubertal evreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. HT olan adolesanların serum AMH düzeyi ortalaması  $2,18 \pm 1,69$  ng/ml, sağlıklı adolesanlarınkinden ( $2,32 \pm 1,56$  ng/ml) daha düşük olmakla birlikte aralarındaki fark anlamlı değildi, ( $p= 0,784$ ). Serum AMH düzeyleri yaşa göre verilen normal referans değerleri ile karşılaştırıldığında HT'li

adolesanların %80'inin serum AMH düzeyi 50.persentilin altında bulundu. Serum AMH düzeyi ile TSH düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı, (p=0,02). Serum anti-TPO ve anti-TG düzeyleri ile AMH arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Tüm olguların 43'ünün (%71'inin), pubertesi evre 5 olup, ortalama serum AMH düzeyleri  $2,46 \pm 1,74$  ng/ml ile diğer tüm puberte evrelerinden yüksekti. Ortalama menarş yaşı hasta grubunda, kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı, (p= 0,001).

Bu çalışmada HT olan hastaların serum AMH düzeyleri ile sağlıklı adolesanlarındaki arasında anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte hastaların %80'inde serum AMH düzeyinin 50.persentilin altında olması erişkin dönemde dikkatli izlenmelerinin gerektiğini düşündürdü. Adolesanlarda ilk kez yapılan bu çalışma ile konuyla ilgili kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görüldü.

## ABSTRACT

### EVALUATION OF OVARIAN RESERVE IN ADOLESCENT GIRLS WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS USING SERUM ANTI-MULLERIAN HORMONE LEVELS

Autoimmune diseases affect the ovaries and lead to premature ovarian failure (POF). Hashimoto's thyroiditis (HT) is an autoimmune disease of the thyroid gland which can cause autoimmune oophoritis and ovarian failure. There is little research in this topic in adults and no study in children and adolescents. Anti-mullerian hormone (AMH) is produced by granulosa cells of the primary follicles from the week 36 of gestation to menopause, and is a good marker of the ovarian reserve. This study is designed to evaluate the ovarian reserve of the adolescent girls with HT by using serum AMH levels.

Thirty adolescent girls diagnosed as HT with clinic evidence, hormone levels, autoantibodies and ultrasonography findings and 30 healthy girls with similar age are included in the study. Anti-müllerian hormone levels are measured in patient and control groups and compared by using Mann-Whitney U test. Also, AMH is grouped from -2 standart deviation (SD) to + 2 SD according to age specific reference levels and interpreted.

Mean age was  $14,4 \pm 1,85$  in both the patient and the contol groups. There was no significant difference in pubertal stage between groups. Mean serum AMH level in the patient grup was  $2,18 \pm 1,69$  ng/ml, which was lower than the control group ( $2,32 \pm 1,56$  ng/ml), but the results were not statistically significant. According to normal reference values of serum AMH levels for age, 80% of adolescents with Hashimoto's thyroiditis were below 50<sup>th</sup> percentile. There was negative correlation between serum

AMH and thyroid stimulating hormone (TSH) levels, ( $p=0,02$ ). There was no correlation between serum AMH and anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) or anti-thyroglobulin (anti-TG) levels. Forty three of 60 cases (71%) were at stage 5 puberty and their mean serum AMH level ( $2,46\pm 1,74$  ng/ml) was higher than the mean AMH levels of the other puberty stages. In the patient group, the mean age of menarch was earlier than the control group, ( $p=0,001$ ).

In this study, there was no statistically significant difference between the serum AMH levels of the adolescents with HT and control group. Even though, mean AMH levels in 80% of the patient group was under 50<sup>th</sup> percentile. It is thought that these patients should be followed carefully in adulthood. This is the first study in adolescents in this topic and comprehensive studies are needed.

## KAYNAKLAR

- 1) Delbert A. Fisher MD, Annette Grueters MD. Thyroid disorders in childhood and adolescence: *Sperling Pediatric Endocrinology*, 3<sup>rd</sup> Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008: Chapter 7, 227-253
- 2) Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, et al. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20:1199
- 3) Fava A, Oliverio R, Giuliano SB, et al. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid*. 2009 Apr;19(4):361-7
- 4) Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları. Çocuk Endokrinolojisi 2013,Bölüm 13.1, 303-315
- 5) Rosalind S. Brown. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(Suppl 1) 45-49
- 6) Stephan LaFranchi. Disorders of the thyroid gland: *Nelson Textbook of Pediatrics* 19<sup>th</sup> edition, Saunders 2011: Part 24, Chapter 560, 2316-2332.
- 7) Philips D, McLachan S, Stephenson A, et al. Autosomal dominant transmission of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:742-746.

- 8) Philips D, Prentic L, Upadhyaya M, et al. Autosomal dominant inheritance of autoantibodies to tyroid peroxidase and throglobulin-studies in families not selected for autoimmune tyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:973-975.
- 9) Brix, TH, Kyvik, KO, Hegedus, L. A population based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:536.
- 10) Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994;15:788-830.
- 11) Perace EN, Frawall AP, Bravelman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646-2655.
- 12) Laurberg P. Iodine intake – what are we aiming at? *J Clin Endocrinol Metab* 1994;70:17-19.
- 13) Sztankay A, Trieb K, Lucciarini P, et al. Interferon gama and iodide increase the inducibility of the 72Kd heat shock protein in cultured human tyroid epithelial cells. *J Autoimmun.* 1994;90:363-367
- 14) Evliyaoğlu O, Berberoğlu M, Adıyaman P, Aycan Z, et al. Incidence of iodine defciencyin patients rpresenting with goitre-discrepancy between clinical and ultrasonograpfic evaluation of the thyroid: comparson of patients with and without

- autoimmune thyroiditis-clinical, hormonal and urinary iodine excretion studies. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:39-44.
- 15) Matsuura N, Konishi J, Yuri K, et al. Comparison of atrophic and goitrous autoimmune thyroiditis in children: clinical, laboratory and TSH-receptor antibody studies. *Eur J Pediatr* 1990;149:529.
  - 16) Yoshida A, Hisadome I, Taniguchi S et al. Pedrin is a novel autoantigen recognised by patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:442-448.
  - 17) Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489
  - 18) Ivarsson SA, Ericsson UB, Gustafsson J, ET AL. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. *Acta Paediatr* 1997; 86:1065
  - 19) Gruneiro de Papendieck L, Lorcensky S, Coco R, et al. High incidence of thyroid disturbances in 49 children with Turner syndrome. *J Peadiatr* 1987; 111:258
  - 20) Riley WJ, Maclaren NK, Lezotte DC, et al. Thyroid autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus: the case for routine screening. *J Pediatr* 1981; 99:350

- 21) Cassio A, Ricci G, Baronio F, et al. Long-term clinical significance of thyroid autoimmunity in children with celiac disease. *J Pediatr* 2010; 156:292
- 22) Segni M, Borelli O, Pucarelli, et al. Early manifestation of gastric autoimmunity in patients with juvenile autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:4944
- 23) Iacovelli P, Sinagra JL, Vidolin AP, et al. Relevance of thyroiditis and other autoimmune diseases in children with vitiligo. *Dermatology*. 2005;210(1):26-30.
- 24) Gurkan S, Dikman S, Saland MJ. A case of autoimmune thyroiditis and membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2009;24:193-197
- 25) Markus Bettendorf. Thyroid disorders in children from birth to adolescence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Aug;29 Suppl 2:S439-46.
- 26) Radetti G, Gottardi E, Bona G, et al. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr* 2006; 149:827.
- 27) Radetti G, Maselli M, Buzi F, et al. The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: A 3-year follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76:394.

- 28) 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;61:1172-1178
- 29) Hegedus L, Hansen JM, Feldt- Rasmussen U, et al. Influence of thyroxine treatment on thyroid size and anti-thyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1991;35:235-238.
- 30) Durlinger ALL, Visser JA & Themmen APN. Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone. *Reproduction* 2002.124601–609.
- 31) McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine Reviews* 2000 Apr;21(2):200-14
- 32) Jenny A Visser, Frank H de Jong, Joop S E Laven, Axel P N Themmen. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006 Jan;131(1):1-9.
- 33) Sergio Parco, Caterina Novelli, Fulvia Vascotto, et al. Serum anti-Müllerian hormone as a predictive marker of polycystic ovarian syndrome. *Int J Gen Med* 2011;4 759-763.
- 34) La Marca, G Sighinolfi, D Radi, et al. Anti-müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human reproduction update* 2010, vol.16, No.2pp. 113-130.

- 35) Simone L. Broer, Frank J.M. Broekmans, et al. Anti-Mullerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Human Reproduction Update*, Vol.0, No.0 pp. 1– 14, 2014.
- 36) Jenny A. Visser, Axel P.N. Themmen. Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2005 234: 81–86.
- 37) Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology*. 2002 Mar;143(3):1076-84.
- 38) Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19:340–347.
- 39) La Marca A, Volpe A. Anti-müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol (Oxf)* . 2006;64:603–610.
- 40) Renato Fanchin, Luca Maria Schona Èuer, Claudia Righini et al. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod*. 2003 Feb;18(2):323-7.
- 41) Dayal M, Sagar S, Chaurasia A et al. Anti-mullerian hormone: a new marker of ovarian function. *J Obstet Gynaecol India*. 2014 Apr;64(2):130-3.

- 42) Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, et al. (2011) A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause. PLoS ONE 6(7): e22024. doi:10.1371/journal.pone.0022024
- 43) Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr rev* 1997; 18:107
- 44) Gleicher N, Weghofer A, Oktay K, et al. Is the immunological noise of abnormal autoimmunity an independent risk factor for premature ovarian aging? *Menopause* 2009 Jul-Aug; 16(4):760-4.
- 45) Bannatyne p, Russell P, Shearman RP et al. Autoimmune oophoritis: a clinicopathological assessment of 12 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990;9(3):191-207.
- 46) Serap Soytaç İnamçlı, Mutlucan Kurt, Husniye Başer. Prematüre over yetmezliği ile otoimmün tiroidit ilişkisi: kesitsel çalışma. *Bidder Tıp Bilimleri Dergisi* 2011. cilt 3, sayı 1, 18-24.
- 47) Svetlana Dragojević-Dikić, Dragomir Marisavljević, Ana Mitrović, et al. An immunological insight into premature ovarian failure (POF). *Autoimmunity Reviews* 2010: 771–774.
- 48) Welt CK. Autoimmune oophoritis in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:118-22.

- 49) Marie Lindhardt Johansen, Casper P. Hagen, Trine Holm Johannsen, et al. Anti-Müllerian Hormone and Its Clinical Use in Pediatrics with Special Emphasis on Disorders of Sex Development. *International Journal of Endocrinology* 2013;198698. doi: 10.1155/2013/198698. Epub 2013 Dec 3.
- 50) Košir Pogačnik R, Meden Vrtovec H, Vizjak A et al. Possible role of autoimmunity in patients with premature ovarian insufficiency. *Int J Fertil Steril*. 2014 Jan;7(4):281-90. Epub 2013 Dec 22
- 51) Tuten A, Hatipoglu E, Oncul M, et al. Evaluation of ovarian reserve in Hashimoto's thyroiditis. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jun 6:1-4.
- 52) Codner E, Iñiguez G, Hernández IM, et al. Elevated anti-Müllerian hormone (AMH) and inhibin B levels in prepubertal girls with type 1 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Jan;74(1):73-8.
- 53) Hagen CP, Sørensen K, Anderson RA et al. Serum levels of antimüllerian hormone in early maturing girls before, during, and after suppression with GnRH agonist. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1326-30.
- 54) Hany Lashen, David B. Dunger, Andy Ness, et al. Peripubertal changes in circulating antimüllerian hormone levels in girls. *Fertil Steril*. Jun 2013; 99(7): 2071–2075.

- 55) Meulenijzer E, Vyncke K, Labayen I, et al. Associations of early life and sociodemographic factors with menarcheal age in European adolescents. *Eur J Pediatr.* 2014 Jul 30
- 56) Gita D Michra, Rachel Cooper, Sarah E Tom, et al. Early Life Circumstances and Their Impact on Menarche and Menopause. *Women's Health.* 2009;5(2):175-190
- 57) Ozgör B, Selimoğlu MA. Coeliac disease and reproductive disorders. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2010; 45: 395–402
- 58) Parks CG, Miller FW, Satoh M , et al. Reproductive and hormonal risk factors for antinuclear antibodies (ANA) in a representative sample of U.S. women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Aug 1. pii: cebp.0429.2014

## EKLER

### EK-1. Onam Formları

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU-1

##### (Hasta grubu için)

Hashimoto Tiroiditi Olan Adolesan Kızlarda Over Rezervinin Serum Anti-müllerian Hormon Düzeyi ile Değerlendirilmesi

Çalışma Merkezi: Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ünitesi, Ankara

Gönüllü No:

Gönüllünün Ad ve Soyadının Baş Harfleri:

Bir bilimsel araştırmaya davet edilmektesiniz. Kararınızı vermeden önce, bu araştırmada neler yapılacağını ve nedenini iyice anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki açıklamaları dikkatlice okuyunuz; dilerseniz aileniz, arkadaşlarınız ve hekiminizle tartışınız. Açık olmayan hususlar varsa veya daha fazla açıklama istiyorsanız, bize sorunuz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararı vermek için etraflıca düşününüz.

Bu çalışmanın amacı nedir?

Çocuğunuzun sahip olduğu Hashimoto Tiroiditi hastalığı ile ilişkili olası yumurtalık yetmezliğinin araştırılması ve eğer varsa alınabilecek önlemleri belirlemektir.

Bu çalışma için neden beni seçtiniz?

Çocuğunuz Hashimoto tiroiditi hastası olması nedeni ile başka otoimmün (bağışıklık sistemi ile ilişkili) hastalıklar için risk altında olabilir. Bu nedenle çocuğunuzda yumurtalık yetmezliği riskinin değerlendirilmesi planlandı.

Bu çalışmaya katılırsam bana ne olacak ve hangi işlemler uygulanacak?

Bu çalışmaya katılırsanız, güncel tıbbi önerilere uygun olarak çocuğunuzun takip ve tedavisi sürdürülecek; farklı olarak poliklinik kontrolleri esnasında alınan kan örneklerinden AMH (anti-müllerian hormon) çalışılacak.

Çalışma ne kadar sürecek ve ne kadar gönüllü katılacak?

Bu çalışma 6 ay sürdürülecek ve yaklaşık 30 gönüllü çalışmaya katılacaktır.

Bu çalışmada uygulanacak işlemlerin yan etkisi var mıdır? Eğer bu yan etkiler bende gelişirse ne olacak?

Kan alma işleminin taşıdığı çok az risk dışında uygulanacak işlemler herhangi bir risk taşımamaktadır.

Bu çalışmaya katılırsam ne gibi avantajlar elde edeceğim?

Bu çalışmaya katılırsanız, çocuğunuz, olası yumurtalık yetmezliği ile ilgili değerlendirilecektir. Böyle bir risk taşıyorsa bilgilendirme yapılacak ve gerekli önerilerde bulunulacaktır.

Bu çalışmaya katılmak zorunda mıyım?

Bu çalışma, tamamen gönüllülerle yapılacak bir çalışmadır. Katılmanız zorunluluğu söz konusu değildir.

Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul etmezsem hastalığım nasıl tedavi edilecek?

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmezseniz çocuğunuzun rutin takip ve tedavisinde bir değişiklik yapılmayacaktır.

Çalışmaya katıldığım için para alacak mıyım?

Bu çalışmaya katıldığımız için herhangi bir katılım ücreti almayacaksınız.

Çalışmaya katılan gönüllüler sigortalanacak mı?

Çalışmaya katılan gönüllüler için özel bir sigortalama işlemi gerekmeyecek ve yapılmayacaktır.

Çalışmaya katılmayı kabul edip, daha sonra fikrimi değiştirirsem ne olacak?  
Bu durumda tedavim nasıl etkilenecek?

Her zaman çalışmadan ayrılmak hakkına sahipsiniz. Bu durumda, tıbbi takip ve tedaviniz eksiksiz bir şekilde ve güncel tıbbi bilgilere uygun olarak sürdürülecektir.

Çalışma devam ederken bu alanda yeni bilgiler elde edilirse ne olacak?

Bu çalışmanın araştırmacı ekibi, gerek çalışmayla ilgili, gerekse sağlık sorunlarınızla ilgili gelişmeleri çok yakından takip etmektedir. Konuyla ilgili yeni

bilgiler size iletilecek ve bu bilgilerin zorunlu kıldığı tüm değişiklikler derhal gerçekleştirilecektir.

Araştırma bittikten sonra ne olacak?

Araştırma bittikten sonra da tıbbi takip ve tedaviniz eksiksiz bir şekilde sürdürülecektir.

Çalışma bitiminde elde edilen klinik ve laboratuvar bilgileri, hasta hakları korunarak, uygun istatistik yöntemlerle değerlendirilecek ve diğer hekimlerle ve kamuoyuyla paylaşılacaktır.

Bu çalışmaya katılımım, tıbbi ve kişisel bilgilerim gizli tutulacak mı? Bu bilgileri kim/kimler görecek?

Bu çalışmaya katılımınız, size ait tüm kişisel ve tıbbi bilgiler, hasta–hekim ilişkisi içinde gizli tutulacak, söz konusu bilgilere, araştırmayı gerçekleştirilen hekimler ve bilim insanları dışında kimse tarafından ulaşılamayacaktır.

Bu alışma resmi bir makam tarafında onaylanacak mı?

Bu alışma, “Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” tarafından onaylanarak başlatılabilecektir. Çalışmaya katılan tüm araştırmacılar, “Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi” ne ve “İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu”na bağlı kalacaklarını taahhüt etmişlerdir.

Yukardaki çalışmayla ilgili olarak, bilgilendirme formunu okudum ve aklıma takılan soruları sorabildim. Bu araştırmaya katılmamın gönüllülük esasına

dayandığını anladım. İstedğim takdirde, herhangi bir neden göstermeksizin ve sonraki tıbbi takip ve tedavim aksamadan, bu çalışmadan çekilme kararı verebilirim. Bana ait tıbbi kayıtların, sağlık otoritelerince incelenebileceğini anladım ve bu kişilere izin veriyorum. Bu koşullarla, söz konusu çalışmaya katılmayı, kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kabul ediyorum. Bu formun bir kopyası, gereği halinde tekrar okumam ve bilgi almam amacıyla bana verilmiştir.

Gönüllünün Anne ve/veya Babasının Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Telefon No:

Tarih:

Olur (Rıza) Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş

Görevlisinin Adı Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

Bilgilendirmeyi Yapan Araştırmacının Adı Soyadı:

İmzası:

Tarih:

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU-2

(Kontrol Grubu için)

Hashimoto Tiroiditi Olan Adolesan Kızlarda Over Rezervinin Serum Anti-müllerian Hormon Düzeyi ile Değerlendirilmesi

Çalışma Merkezi: Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ünitesi, Ankara

Gönüllü No:

Gönüllünün Ad ve Soyadının Baş Harfleri:

Bir bilimsel araştırmaya davet edilmektesiniz. Kararınızı vermeden önce, bu araştırmada neler yapılacağını ve nedenini iyice anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki açıklamaları dikkatlice okuyunuz; dilerseniz aileniz, arkadaşlarınız ve hekiminizle tartışınız. Açık olmayan hususlar varsa veya daha fazla açıklama istiyorsanız, bize sorunuz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararı vermek için etraflıca düşününüz.

Bu çalışmanın amacı nedir?

Hashimoto Tiroiditi hastalığı ile ilişkili olası yumurtalık yetmezliğinin araştırılması ve eğer varsa alınabilecek önlemleri belirlemektir.

Bu çalışma için neden beni seçtiniz?

Çocuğunuz, kendisi gibi ergenlik çağında olan ancak Hashimoto tiroiditi tanısı olan hastalarla karşılaştırılacak, yumurtalık yetmezliği riski değerlendirilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam bana ne olacak ve hangi işlemler uygulanacak?

Bu çalışmaya katılırsanız, güncel tıbbi önerilere uygun olarak çocuğunuzun takip ve tedavisi sürdürülecek; farklı olarak poliklinik kontrolleri esnasında alınan kan örneklerinden AMH (anti-müllerian hormon) , TSH( Tiroid stimulating hormon), ST3(serbest t3) ve ST4(serbest t4), anti-TPO( anti- tiroid peroksidaz) ve anti-TG( anti- tiroglobulin) tetkikleri alınacaktır.

Çalışma ne kadar sürecek ve ne kadar gönüllü katılacak?

Bu çalışma 6 ay sürdürülecek ve yaklaşık 30 gönüllü çalışmaya katılacaktır.

Bu çalışmada uygulanacak işlemlerin yan etkisi var mıdır? Eğer bu yan etkiler bende gelişirse ne olacak?

Kan alma işleminin taşıdığı çok az risk dışında uygulanacak işlemler herhangi bir risk taşımamaktadır.

Bu çalışmaya katılırsam ne gibi avantajlar elde edeceğim?

Bu çalışmaya katılırsanız çocuğunuz, olası yumurtalık yetmezliği ile ilgili değerlendirilecektir. Böyle bir risk taşıyorsa bilgilendirme yapılacak ve gerekli önerilerde bulunulacaktır.

Bu çalışmaya katılmak zorunda mıyım?

Bu çalışma, tamamen gönüllülerle yapılacak bir çalışmadır. Katılmanız zorunluluğu söz konusu değildir.

Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul etmezsem hastalığım nasıl tedavi edilecek?

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmezseniz çocuğunuzun rutin takip ve tedavisinde bir değişiklik yapılmayacaktır.

Çalışmaya katıldığım için para alacak mıyım?

Bu çalışmaya katıldığımız için herhangi bir katılım ücreti almayacaksınız.

Çalışmaya katılan gönüllüler sigortalanacak mı?

Çalışmaya katılan gönüllüler için özel bir sigortalama işlemi gerekmeyecek ve yapılmayacaktır.

Çalışmaya katılmayı kabul edip, daha sonra fikrimi değiştirirsem ne olacak?

Bu durumda tedavim nasıl etkilenecek?

Her zaman çalışmadan ayrılmak hakkına sahipsiniz. Bu durumda, tıbbi takip ve tedaviniz eksiksiz bir şekilde ve güncel tıbbi bilgilere uygun olarak sürdürülecektir.

Çalışma devam ederken bu alanda yeni bilgiler elde edilirse ne olacak?

Bu çalışmanın araştırmacı ekibi, gerek çalışmayla ilgili, gerekse sağlık sorunlarınızla ilgili gelişmeleri çok yakından takip etmektedir. Konuyla ilgili yeni

bilgiler size iletilecek ve bu bilgilerin zorunlu kıldığı tüm değişiklikler derhal gerçekleştirilecektir.

Araştırma bittikten sonra ne olacak?

Araştırma bittikten sonra da tıbbi takip ve tedaviniz eksiksiz bir şekilde surdrlecektir.

Çalışma bitiminde elde edilen klinik ve laboratuvar bilgileri, hasta hakları korunarak, uygun istatistik yöntemlerle değerlendirilecek ve diğer hekimlerle ve kamuoyuyla paylaşılacaktır.

Bu çalışmaya katılımım, tıbbi ve kişisel bilgilerim gizli tutulacak mı? Bu bilgileri kim/kimler görecek?

Daha önce de değinildiği gibi, bu çalışmaya katılımınız, size ait tüm kişisel ve tıbbi bilgiler, hasta–hekim ilişkisi içinde gizli tutulacak, söz konusu bilgilere, araştırmayı gerçekleştirilen hekimler ve bilim insanları dışında kimse tarafından ulaşılamayacaktır.

Bu alışma resmi bir makam tarafında onaylanacak mı?

Bu alışma, “Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” tarafından onaylanarak başlatılabilecektir. Çalışmaya katılan tüm araştırmacılar, “Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi” ne ve “İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu”na bağlı kalacaklarını taahhüt etmişlerdir.

Yukardaki çalışmayla ilgili olarak, bilgilendirme formunu okudum ve aklıma takılan soruları sorabildim. Bu araştırmaya katılmamın gönüllülük esasına dayandığını anladım. İstediğim takdirde, herhangi bir neden göstermeksizin ve sonraki tıbbi takip ve tedavim aksamadan, bu çalışmadan çekilme kararı verebilirim. Bana ait tıbbi kayıtların sağlık otoritelerince incelenebileceğini anladım ve bu kişilere izin veriyorum. Bu koşullarla söz konusu çalışmaya katılmayı, kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kabul ediyorum. Bu formun bir kopyası, gereği halinde tekrar okumam ve bilgi almam amacıyla bana verilmiştir.

Gönüllünün Anne ve/veya Babasının Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Telefon No:

Tarih:

Olur (Rıza) Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş

Görevlisinin Adı Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

Bilgilendirmeyi Yapan Araştırmacının Adı Soyadı:

İmzası: