

T. C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOİMMUN TİROİD HASTALIKLARININ GENEL ÖZELLİKLERİ VE EŞLİK
EDEN MORBİDİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aysel Burcu Palandökenlier

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2017

T. C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOİMMUN TİROİD HASTALIKLARININ GENEL ÖZELLİKLERİ VE EŞLİK
EDEN MORBİDİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aysel Burcu Palandökenlier

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Yrd. Doç.Dr. Beray Selver Eklioğlu

KONYA, 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez yazım sürecinin her aşamasında,engin bilgi ve tecrübesiyle destek ve teşvikini esirgemeyen çok değerli hocam sayın Yrd. Doç.Dr. Beray Selver Eklioğlu'na,

Yetişmemde büyük emeği olan, her zaman hürmetle yâd edeceğim, Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Dursun Odabaş ve diğer öğretim üyelerine,

Asistanlık sürecim boyunca beraber zevkle, sevgi, saygı ve uyum içinde çalıştığım, dostluk ve yardımlarını esirgemeyen kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, karşılıksız ve sonsuz fedakârlık ve şefkatle muamele eden, haklarını asla ödeyemeyeceğim canım annem ve babam Gülcan-Sebahattin Palandökenlier'e, desteğini her zaman yanımda hissettiğim kardeşlerim İlknur Mazman, Ecem Palandökenlier'e ve kardeşim gibi sevdiğim dostum Küpra Öksüz'e, tezimin her aşamasında desteğini ve kıymetli vaktini esirgemeyen sayınYrd. Doç. Dr. Emin İbili' ye

Sevgi, saygı ve şükranlarımı arz ederim.

Dr.Aysel Burcu Palandökenlier

Ocak 2017

ÖZET

OTOİMMUN TİROİD HASTALIKLARININ GENEL ÖZELLİKLERİ VE EŞLİK EDEN MORBİDİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. AYSEL BURCU PALANDÖKENLİER

UZMANLIK TEZİ, 2017

Tiroid hormonları çocuk ve adolesanlarda normal büyüme ve gelişmeye ek olarak nörolojik ve psikolojik iyilik hali için gerekli olan hormonlardır. Çocuklarda ve adolesanlarda tiroid hastalıkları hafif veya belirgin klinik bulgular ile birlikte olabileceği gibi klinik bulgu olmadan sadece laboratuvar da tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk şeklinde de görülebilir. Klinik olarak hipotiroidizm hipertiroididen daha sık görülmektedir.

Çocuk ve adolesanlarda guatr ve edinilmiş hipotiroidizmin en sık sebebi Hashimoto tiroiditidir. Çocuklarda hipertiroidiye yol açan ana neden ise Graves hastalığıdır. Hashimoto tiroiditi (HT) ve Graves (GH) hastalığı tiroidin otoimmün hastalıkları olup aynı patojenik mekanizmaları paylaşmaktadır. Bu iki hastalık Otoimmün tiroid hastalıkları grubunda değerlendirilmekte olup çocukluk ve adolesan çağında sık görülmeleri sebebiyle değerlendirilecektir.

Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde Ocak 2010 – Aralık 2015 tarihleri arasında kronik tiroid hastalığı tanısı alan 1-18 yaş arası toplam 142 hasta dahil edildi. Otoimmün tiroid hastalığı tanısı ile kliniğimizde takip edilen hastaların başvuru yaşı, başvuru şikayeti, hipotiroidi, ötiroidi veya hipertiroidi durumları, guatr evreleri, fizik muayene bulguları, aile öyküleri, eşlik eden hastalıkları, tiroid fonksiyon testleri, otoantikörleri, ultrasonografik(USG) görüntülemeleri, başlanan tedavi çeşitleri, tedaviye yanıtları ve takip süreleri, takipteki klinik ve laboratuvar değerlendirildi. Başvuru anı ve takip bulguları karşılaştırıldı.

Hastaların %19' u (n:27) erkek, %81' i (n:115) kız idi. Median yaş 14.00 ± 2 olarak bulundu. Hastaların %91,5' i (n:130) 10 yaş üzerinde olup bunların %74,6'sı (n:106) kız idi. Hastaların %91'i (n:129) adölesan idi.

Hastaların %73' ü (n:103) hipotiroidi, %18' i (n:26) hipertiroidi, %9' u (n:13) ötiroidi idi. Guatr durumları incelendiğinde %71(n:101) hastanın evre 0 olduğu görüldü. Hashimoto tanısı ile %86 (n:122) ve Graves tanısı ile %14 (n:20) hasta takip edilmekte idi.

Hashimoto tiroiditi tanılı erkek ve kız hastaların Levotiroksin alma süresi ile sT_4 değeri arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu ($r_{\text{erkek}} = .28$; $p < .01$, $r_{\text{bayan}} = .24$; $p < .01$). Erkek ve kız hastaların Levotiroksin alma süresi ile TMAb ve Anti-Tg değerleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p > .05$).

Graves hastalığı tanılı kız hastalar incelendiğinde Metimazol ve Propiltiyourasil alma süresi ile TSH değeri arasında yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r_{\text{bayan_TSH}} = .048$; $p < .01$). Erkek ve Kız hastaların Metimazol ve PTU alma süresi TSHRab düzeyi arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p > .05$).

Sonuç olarak; otoimmün tiroid hastalığı tanısı alan çocuk ve ergen olgularda tanı ve izlem sırasında klinik ve laboratuvar bulgular değişkenlik gösterebilmektedir. Olguların yakın izlemi önemlidir. Biz de bu bulgular eşliğinde merkezimizde izlenen otoimmün tiroid hastalığı tanılı hastaların klinik özelliklerini inceleyerek elde ettiğimiz bulguların otoimmün tiroid hastalıklarının genel özellikleri, tedavi ve izlemi konusunda yol gösterici olacağını ve sonraki çalışmalar için literatüre katkıda bulunacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Otoimmün tiroid, Hashimoto, Graves

ABSTRACT

GENERAL CHARACTERISTICS OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASES AND EVALUATION OF ACCOMPANIED MORBIDITIS

Dr. Aysel Burcu Palandökenlier

DOCTORAL THESIS, 2017

Thyroid hormones are necessary for neurological and psychological well-being in addition to normal growth and development in children and adolescents. In children and adolescents, thyroid diseases may be associated with mild or significant clinical signs, as well as clinical findings and may be seen only as laboratory abnormalities in thyroid function tests. Clinically, hypothyroidism is more common than hyperthyroidism.

The most common cause of goiter and acquired hypothyroidism in children and adolescents is Hashimoto thyroiditis. Graves' disease is the main cause of hyperthyroidism in children. Hashimoto thyroiditis (HT) and Graves disease (GH) are autoimmune diseases of the thyroid and have the same pathogenic mechanisms. These two diseases are evaluated in the group of autoimmune thyroid diseases and will be evaluated because of their frequency in the childhood and adolescent.

A total of 142 patients between 1-18 years of age who were diagnosed with chronic thyroid disease between January 2010 and December 2015 in the Pediatric Endocrinology Clinic of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital were included. Patients' were evaluated according to their age, reference complaints, thyroid function states (hypothyroidism, euthyroidism or hyperthyroidism), goitre stages, physical examination findings, family history, accompanying diseases, thyroid function tests, autoantibodies, ultrasonographic (USG) findings, types of treatment, responses to treatment and follow-up, and clinical, laboratory findings were evaluated. The time of application and follow-up data were compared.

19% (n: 27) of the patients were male and 81% (n: 115) were female. Median age was found to be 14.00 ± 2.91 . 91.5% (n: 130) of the patients were over 10 years old and 74.6% (n: 106) of them were girls. 91% (n: 129) of the patients were adolescents.

73% (n: 103) of the patients were hypothyroid, 18% (n: 26) hyperthyroidism and 9% (n: 13) euthyroidism. When goitre cases were examined, it was seen that 71% (n: 101) patients had stage 0. 86% (n: 122) with Hashimoto and 14% (n: 20) patients with Graves' diagnosis were followed.

There was a significant positive correlation between the duration of levothyroxine treatment and sT4 value in male and female patients with Hashimoto's thyroiditis ($r = .08$, $p < 0.01$, $r = .24$, $p < .0$). There was no significant relationship between TMAb and Anti-Tg levels in male and female patients ($p > 0.05$).

When female patients with Graves' disease were examined, there was a significant positive correlation between the duration of Metimazol and Propylthiouracil treatment and TSH level ($r_{\text{bayan_TSH}} = 0.48$, $p < 0.01$). There was no significant relationship between metimazol and TSHRab level in male and female patients ($p > 0.05$).

As a result; Clinical and laboratory findings may vary during diagnosis and follow-up in children and adolescents with autoimmune thyroid disease. Regular endocrinologic evaluation of cases is important. Our study that consist of general features, treatment and follow-up of autoimmune thyroid diseases will contribute to the literature for further studies.

Key words: Autoimmune thyroid, Hashimoto, Graves

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLOLAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	xii
KISALTMALAR.....	xiv
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tarihçe	3
2.2 Tiroid Bezi Anatomisi	3
2.2.1 Tiroid Bezi Arterleri	4
2.2.2 Tiroid Bezi Venleri.....	4
2.2.3 Tiroid Bezi Lenfatikleri	5
2.2.4 Tiroid bezi sinirleri	5
2.3 Histoloji	5
2.4 Çocuklarda Tiroid Hormon Bozuklukları.....	6
2.5 Tiroid Hormon Fizyolojisi	6
2.5.1 Tiroid hormonlarının salgısının düzenlenmesi	6
2.5.2 Tiroid hormonlarının yapımı	7
2.5.3 Tiroksin ve triiyodotironinin tiroid bezinden serbestleşmesi	7
2.5.4 Tiroid hormonlarının dokulara taşınması	8
2.5.5 Tiroid hormonlarının hedef hücrelere alınması	8
2.5.6 Tiroid hormonlarının metabolizması	8
2.5.7 Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları:	9
1) Anabolik etki gösterir (Cabello ve Wrutniak, 1989; Sertian, 2007).	9
2.6 Guatr	9
2.7 Guatr muayenesi ve Evrelemesi	10
2.8 Otoimmün Tiroid Hastalıkları	11
2.9 Otoimmün Tiroid Hastalıklarında Otoantikorlar	13
2.9.1 Tiroglobulin Antikorları	13
2.9.2 Tiroid Peroksidaz Antikorları.....	13
2.9.3 Tiroid Mikrozomal Antikor (TMAB)	14
2.9.4 TSH Reseptör Antikorlar.....	14
2.10 Hashimoto Hastalığının Patogenezi.....	15
2.11 Graves Hastalığının Patogenezi	16
2.12 Hashimoto Tiroiditi.....	17
2.12.1 Tanım	17
2.12.2 Epidemiyoloji.....	18
2.12.3 Etiyoloji	18

2.12.4	Patofizyoloji.....	19
2.12.5	Klinik Özellikler	19
2.12.6	Tanısal Değerlendirme.....	20
2.12.6.1	Otoantikörler:.....	21
2.12.6.2	Tiroid hormonları.....	22
2.12.6.3	Tiroid otoantikörleri.....	23
2.12.6.4	Ultrasonografi	23
2.12.6.5	Sintigrafi	25
2.12.6.6	İİAB:	25
2.12.7	Tedavi	25
2.12.7.1	L-Tiroksin tedavisi:.....	26
2.12.7.2	Ötiroid vakaların tedavisi.....	26
2.12.7.3	Subklinik (kompanse) hipotiroidi	27
2.12.7.4	Aşikâr hipotiroidi.....	27
2.12.7.5	Hipertiroidi.....	27
2.13	Graves Hastalığı.....	28
2.13.1	Tanım	28
2.13.2	Etyopatogenez.....	28
2.13.3	Klinik	29
2.13.4	Tanısal Değerlendirme.....	30
2.13.4.1	Laboratuvar.....	30
2.13.4.2	Tiroid ultrasonografisi:	31
2.13.4.3	Radyoaktif iyot uptake (RAIU):	31
2.13.5	Tedavi	31
2.13.5.1	Anti-tiroid ilaç tedavisi	32
2.13.5.2	β-blokerTedavi.....	33
2.13.5.3	Antitiroid İlaç Tedavisine Bağlı Yan Etkiler	33
2.13.5.4	Cerrahi tedavi.....	35
3	GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1	Çalışma Grupları.....	37
3.2	Antropometrik Ölçümlerin Yapılması	37
3.3	Laboratuvar İnceleme	37
3.4	Tiroid bezi görüntüleme.....	38
3.5	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	38
3.6	İstatistiksel Analiz.....	38
4	BULGULAR.....	40
4.1	Otoimmün tiroid hastalarının Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığına ve Cinsiyete Göre Dağılımı	40
4.2	Otoimmün Tiroid Hastalarının Cinsiyete Göre Yaş Aralığı Dağılımı.....	41
4.3	Otoimmün Tiroid Hastalarının Ergenlik Durumuna Göre Cinsiyete Dağılımı	42
4.4	Otoimmün Tiroid Hastalarının Tiroid Fonksiyon Testlerine ve Cinsiyete göre Dağılımı.....	43
4.5	Hashimoto ve Graves hastalığı tanısı konulan hastaların Biyokimyasal Tiroid Fonksiyon Testleri Durumuna Göre Dağılımı	44
4.6	Hashimoto ve Graves hastalığı ile takipli hastaların tiroid fonksiyonlarına göre yaş ortalamadağılımlarının incelenmesi	46
4.7	Hashimoto Ve Graves Tanısı Konulan Hastaların Başvuru Şikayetlerinin Sıklığının Cinsiyete Göre Dağılımı	47
4.8	Otoimmün Tiroid hastalarının takipteki antropometrik değerlerinin karşılaştırılması	48

4.9	Hashimoto ve Graves hastalığı olan kız hastalarda adet düzensizliği dağılımı	50
4.10	Otoimmün tiroid hastalığı tanılı hastaların başvuru anındaki fizik muayenesinde belirlenen guatr evrelerinin cinsiyete göre dağılımı.....	51
4.11	Hashimoto ve Graves tanılı hastaların başvuru anında yapılan tiroid USG sonuçları	52
4.12	Hashimoto tiroiditi tanılı hastaların nodül varlığına göre incelenmesi.....	54
4.13	Otoimmün tiroid hastalarının diğer hastalıklarla birlikteliğinin değerlendirilmesi.....	55
4.14	Anne, baba, kardeş ve diğer akrabalarda tiroid hastalığı öyküsü	56
4.15	Hashimoto tiroiditi olan kız hastaların aile öyküsü varlığı ile otoantikorlar arası ilişki.....	59
4.16	Hashimoto hastalarındaLT-4 KullanımSayısı, Ortalama İzleme Süresi, Ortalama Takip Sayısı, İlaçla ve Spontan Remisyon Dağılımı	60
4.17	Levotiroksin alma süresi ve TSH, sT ₃ , sT ₄ , Tg düzeyi arasındaki ilişki.....	62
4.18	LT-4 alma süresi ve TMAb ve Tgab düzeyi arasındaki ilişki.	62
4.19	Metimazol ve PTU Kullanan Graves hastalarının Sayısı, Ortalama İzleme Süresi, Ortalama Takip Sayısı, İlaç Kullanarak Remisyona Giren Hasta Sayısı	64
4.20	Metimazol ve PTU alma süresi ve TSH, sT ₃ , sT ₄ , Tg düzeyi arasındaki ilişki. ...	66
4.21	Metimazol ve PTU alma süresi TSHRab düzeyi arasındaki ilişki.....	67
4.22	PTU ve MMI kullananlardaki başlangıç ve bitiş dozu karşılaştırması	68
4.23	Graves hastalarında β bloker kullanımının değerlendirilmesi	68
4.24	Graves hastalarında antitiroid ilaç tedavisinde alternatif tedaviler	69
4.25	Otoimmün Tiroid Hastalarının İlaçla ve Spontan Remisyona Girme Sürelerinin Değerlendirilmesi	70
5	TARTIŞMA.....	72
5.1	Başvuruda Demografik Özellikler	72
5.2	Başvuruda Antropometrik Değerler	73
5.3	Başvuruda Semptom ve Bulgular	73
5.4	Eşlik Eden Nonotoimmün ve Otoimmün Hastalıklar	75
5.5	Aile Öyküsü	75
5.6	Başvuruda Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları	76
5.6.1	Otoantikorlar.....	76
5.6.2	Tiroid USG	77
5.7	Tiroid İşlevlerine Göre Genel Özellikleri	77
5.8	İzlem ve Tedavi Başlama Sonrası Laboratuvar Bulguları	78
5.9	Tedavi	78
6	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	79
7	KAYNAKLAR	82

TABLÖLAR

Tablo 2.1 Tiroid hormonlarının prepuberte ve puberte durumuna göre normal değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir(Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-IV, 2013).....	9
Tablo 2.2 Guatr sebepleri (Langer, 1999).....	10
Tablo 2.3 DSÖ kriterlerine göre guatr evrelemesi.....	11
Tablo 2.4 Yaşa göre tiroid volümü üst sınırları(ml) (Kurtoğlu ve ark., 1995).	24
Tablo 2.5 Çocuklarda Graves hastalığının semptom ve bulguları (Bauer, 2011).....	30
Tablo 2.6 Metimazol ve propiltiourasil arasındaki farklar (Fumarola ve ark., 2010).	33
Tablo 2.7 Çocuklarda antitiroid ilaç tedavisine bağlı minör ve majör yan etkiler Tabloda özetlenmiştir (Bauer, 2011).	35
Tablo 4. 4.1 Hashimoto ve Graves hastalarının Cinsiyete Göre Dağılımı	40
Tablo 4. 4.2 Otoimmün Tiroid Hastalarının Cinsiyete Göre Yaş Aralığı Dağılımı	41
Tablo 4.4.3 Hashimoto ve Graves hastalarının nergelik durumu ve cinsiyete göre dağılımı	42
Tablo 4. 4.4 Guatr Türü ve Cinsiyet Dağılımı	43
Tablo 4.4.5 Hashimoto ve Graves hastalığı tanısı konulan hastaların biyokimyasal tiroid fonksiyon testleri durumuna göre dağılımı.....	45
Tablo 4.4.6 Hashimoto ve Graves tanısı olan hastaların biyokimyasal tiroid fonksiyon grubuna ve cinsiyete göre yaş ortalamaları	46
Tablo 4. 4.7 Başvuru şikâyetlerinin cinsiyete göre dağılımı	47
Tablo 4.4.8 Graves ve Hashimoto hastalarının Vücut Ağırlığı(SDS), Boy (SDS), BMI(SDS), Sistolik kan basıncı ve Diyastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması..	48
Tablo 4.4.9 Graves ve Hashimoto hastalarının Vücut Ağırlığı(SDS), Boy(SDS) ve BMI(SDS) değerleri ile takip süreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	50
Tablo 4.4.10 HT ve GH' nda kız hastaların adet düzensizliği açısından dağılımı	50
Tablo 4.4.11 Otoimmün tiroid hastalığı tanılı hastaların başvuru anındaki fizik muayenesinde belirlenen guatr evrelerinin cinsiyete göre dağılımı	51

Tablo 4. 4.12 Başvuru anındaki tiroid USG sonuçları.....	53
Tablo 4. 4.13 Hashimoto tiroiditi tanılı hastaların nodül varlığına göre dağılımı	54
Tablo 4.4.14 Hashimoto ve Graves tiroid hastalarında eşlik eden Otoimmün ve Nonotoimmün hastalık dağılımı	55
Tablo 4.4.15 Kız ve erkek hastaların aile öyküsü varlığının tiroid fonksiyon gruplarına göre dağılımı.....	56
Tablo 4.4.16 Erkek ve kız hasta sayıları ile aile öyküleri arasındaki ilişkinin Ki-Kare analizi sonuçları	58
Tablo 4. 4.17 Hashimoto Tiroiditi Tanılı Aile Öyküsü Pozitif Kız Hastalarda TMAb ve TGAb pozitifliğinin U-testi sonucu.....	59
Tablo 4.4.18 Hashimoto hastalarının LT-4 Kullanan Sayısı, Ortalama İzleme Süresi, Ortalama Takip Sayısı, İlaçlı ve Spontan Remisyon Dağılımı.....	61
Tablo 4.4.19 Levotiroksin alma süresi ve TSH, ST ₃ , ST ₄ , Tg düzeyi arasındaki ilişki.	62
Tablo 4.4.20 Levotiroksin alma süresi ve TMAb ve Tgab düzeyi arasındaki ilişki.....	63
Tablo 4.4.21 Levotiroksin başlangıç ve bitiş dozuna ilişkin T-Testi sonuçları.....	63
Tablo 4.4.22 Metimazol Kullanan Graves hastalarının Sayısı, Ortalama İzleme Süresi, Ortalama Takip Sayısı, İlaç Kullanarak Remisyona Giren Hasta Sayısı	64
Tablo 4. 4.23 PTU Kullanan Graves hastalarının Sayısı, Ortalama İzlem Süresi, Ortalama Takip Sayısı, İlaç Kullanarak Remisyona Giren Hasta Sayısı	65
Tablo 4.4.24 Metimazol ve PTU alma süresi ve TSH, sT ₃ , sT ₄ , Tg düzeyi arasındaki ilişki	67
Tablo 4.4.25 Metimazol ve PTU alma süresi TSHRab düzeyi arasındaki ilişki.	67
Tablo 4.4.26 PTU başlangıç ve bitiş dozuna ilişkin Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi sonuçları*	68
Tablo 4. 4.27 Metimazol başlangıç ve bitiş dozuna ilişkin Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi sonuçları*	68
Tablo 4.4.28 Graves hastalarında β bloker ihtiyacının cinsiyete göre dağılımının incelenmesi	69
Tablo 4. 4.29 Graves hastalarında alternatif tedaviler	69

Tablo 4.4.30 İlaç kullanarak veya Spontan remisyona giren Hashimoto ve Graves hastalarının karşılaştırılması.....	70
--	----



ŞEKİLLER

Şekil 2. 2.1 a) Tiroid bezinin önden görünümü b)Normal tiroid folikül mikroskopisi(Marieb ve Hoehn,2013)	3
Şekil 2.2 Hipotalamo-hipofiz-tiroid aksı (İliçin ve ark., 2012).....	7
Şekil 2.3 Theoretical Sequence of Development of AITD (Weetman ve ark. , 2016).....	12
Şekil 2.4(Kabalak, 2009).....	17
Şekil 2.2.5Graves Hastalığında Tedavi Algoritması; Bauer, 2011	32
Şekil 4.1 Graves ve Hashimoto Cinsiyet Dağılımı.....	41
Şekil 4.2 Otoimmün Tiroid Hastalarının Yaş Dağılımı	42
Şekil 4.3 Graves ve Hashimoto tiroiditinde Ergenlik Durumu Dağılımı	43
Şekil 4.4Biyokimyasal Fonksiyon Testlerine göre Cinsiyet Dağılımı	44
Şekil 4.5 HT ve GH'nde Tiroid Fonksiyon Durumuna Göre Dağılım	45
Şekil 4.6 Otoimmün Tiroid Hastalarının Tiroid Fonksiyonlarına Göre Yaş Dağılımı	46
Şekil 4.7 Antropometrik Karşılaştırma	49
Şekil 4.8 Kan Basıncı ve Nabız.....	49
Şekil 4.9 Menstruasyon düzensizliği karşılaştırma	51
Şekil 4.10 Graves ve Hashimoto Guatr Evreleme.....	52
Şekil 4.11 HT ve GH'nın USG' ye göre Guatr Dağılımı	53
Şekil 4.12 Hashimoto Tiroiditinde Cinsiyete Göre Nodül Dağılımı.....	54
Şekil 4.13 HT ve GH'da eşlik eden diğer Otoimmün Hastalıklar	56
Şekil 4.14 Otoimmün Tiroid Hastalarında Aile öyküsü Dağılımı.....	58
Şekil 4.15 Ailede Tiroid Hastalığı Varlığının Cinsiyete Göre Dağılımı	59
Şekil 4.16 HT'nde Otoantikör dağılımı	60
Şekil 4.17LT-4 İzleme Süresi.....	62
Şekil 4.18Levotiroksin başlangıç ve bitiş kullanım düzeyi.....	63
Şekil 4.19 MMI kullanan hasta izlemi	65

Şekil 4.20 PTU kullanan hastalarda izlem	66
Şekil 4.21 β Bloker İhtiyacının Cinsiyete Dağılımı	69
Şekil 4.22 Graves hastalığında alternatif tedaviler.....	70
Şekil 4.23 İlaçla ve Spontan Remisyona Girme Karşılaştırması	71



KISALTMALAR

ANA:	Antinükleer antikor
Anti tg:	Anti Tiroglobulin
Anti TPO:	Anti Tiroid Peroksidaz
CTLA :	Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen
DM:	Diyabetes Mellitus
HLA:	Human lökosit antijen
HT:	Hashimoto Tiroiditi
ICAM:	Intraselüler adezyon molekülü
IFN:	Interferon
IL:	Interlökin
GH:	Graves Hastalığı
L-T₄:	Levotiroksin
MHC:	Major histocompatibility complex
MMI:	Metimazol
NK:	Natural killer
NO:	Nitrik oksit
OTH:	Otoimmün tiroid hastalığı
PGE:	Prostaglandin E
PTU:	Propiltiourasil
RAI:	Radyoaktif iyot
sT₃:	serbest T ₃
sT₄:	serbest T ₄
TBG:	Tiroid bağlayıcı globulin
TMAb :	Tiroid mikrozomal antikoru
TNF:	Tümör nekroz faktör

TRab:	Tiroid reseptör antikör
TRH:	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH:	Tiroid stimüle edici hormon
TSHRab:	TSH reseptör antikoru
USG:	Ultrasonografi
VA:	Vücut ağırlığı
BMI:	Body mass indeks(Vücut kitle indeksi)
SKB:	Sistolik kan basıncı
DKB:	Diastolik kan basıncı

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi hastalıklarının her yaşta erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Çünkü tiroid hormonlarının santral sinir sistemi, büyüme gelişme, puberte ve kemik metabolizması üzerine önemli etkileri bulunmaktadır (Gönç ve Kandemir, 2014; Caturegli, De Remigis ve Rose, 2014).

Çocuklarda özellikle büyüme üzerine etkileri belirgindir. Hipotiroidi olgularında büyüme hızı yavaştır. Hipertiroidide ise büyümede hızlanma olmakla birlikte epifiz plaklarının erken kapanması sebebiyle yetişkin boy kısa kalmaktadır. Fetal yaşam ve doğumdan sonraki ilk birkaç yılda beynin büyüme ve gelişmesinde etkin rolleri bulunmaktadır (Guyton ve Hall, 2001; Ganong, 2005).

Hashimoto tiroiditi (HT) ve Graves hastalığı (GH) tiroidin otoimmün hastalıkları olup aynı patojenik mekanizmaları paylaşmaktadır (Weetman, 2004). Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı; çocuk ve ergen yaş gruplarında sık görülen tiroid hastalıkları olduğu için akılda tutulmaları önemlidir.

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır (Tiroid hastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 2012). Hashimoto tiroiditi (HT), iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde çocuk ve ergenlerde, guatr ve edinilmiş hipotiroidinin en sık nedenidir (Gönç ve Yordam, 2003; Zak T, Noczynska A, Wasikowa R, Zaleska-Dorobisz U ve Golenko A., 2005; Demirbilek ve ark., 2007; Huang, 2007; Fisher, 2008; Brown, 2009b). Patogenezinde otoimmünite rol oynamakla birlikte, genetik yatkınlık ve çevresel etmenler de önemlidir. Hastalar guatr varlığı ve serumda tiroid otoantikörlerinin artışı ile tanı alır. Hekime başvuru guatr, halsizlik, cilt kuruluğu, kabızlık, ders başarısında azalma gibi tiroid işlevlerinin azalmasına bağlı gelişen klinik bulguların yanı sıra alopesi, vitiligo, atopi, depresyon gibi tiroid dışı nedenler ile de olabilir. HT'nin kliniği ötiroid durumdan aşikâr hipotiroidi ve hipertiroidiye kadar geniş bir yelpazede olabilir (Lorini ve ark., 2003; Zak ve ark., 2005; Demirbilek ve ark., 2007; Huang, 2007; Setian, 2007; Fisher, 2008; Yeşilkaya ve ark., 2008).

Hipertiroidi, tiroid bezinden tiroid hormon sentez ve sekresyonunun artmasıdır (Bahn ve ark., 2011). Hipertiroidi çocukluk yaş grubunda nadirdir. Çocuklarda hipertiroidiye yol açan ana neden Graves hastalığıdır (Hung ve Sarlis, 2004; Kaguelidou ve ark., 2008). Hipertiroidi tanısı, öykü ve fizik muayene bulguları ile düşünülebilir. Serum TSH düzeyinde

baskılanma ile birlikte serbest T₃ ve serbest T₄ düzeylerinde artış saptanması ile tanı doğrulanır (Bahn ve ark. , 2011; Bauer, 2011). Hipertiroidiye yol açan nedenler; klinik muayene, tiroid otoantikor düzeyleri ölçümü, radyoaktif iyot uptake incelemesi ile ayırt edilebilir(Bahn ve ark., 2011). Graves hastalığı insidansı çocuklarda yaklaşık 1/10. 000'dir (Rivkees,2010). Kızlarda erkeklerden daha sık görülür. Adölesan yaş grubunda pik yapar(Kaguelidou, Carel ve Leger, 2009).

Bu çalışmada, otoimmün tiroid hastalığı tanısı alan hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularının geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlandı.



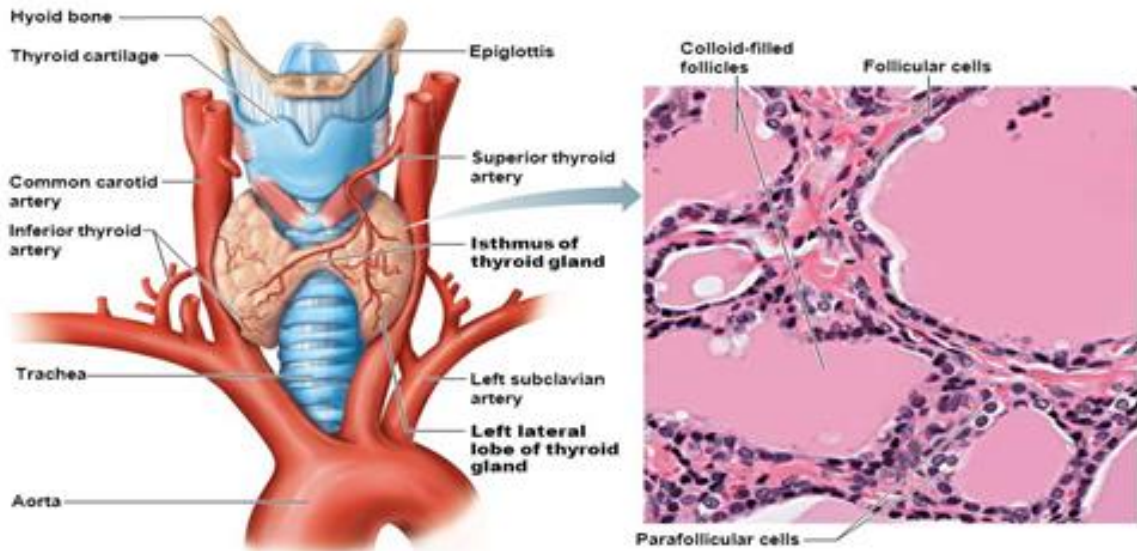
2 GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Tiroid bezi kalkana benzeyen tiroid kıkırdağına olan komşuluğu nedeni ile Yunanca kalkan anlamına gelen “tyreos” kelimesinden türemiştir. Guatr, Latince boğaz anlamında kullanılan guttur kelimesinden türemiştir (Weetman ve McGregor, 1994). Tiroid bezi İtalya’da Rönesans döneminde tanımlanmış ve Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi larinksin iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Yazılı kayıtlara bakıldığında ise tiroid adı ilk kez Thomas Wharton’un Adenographia adlı eserinde(1656) geçmektedir (Sadler ve Clark, 1999; Clark ve Savı, 2000). Hipertiroidizm; ilk kez Parry (1789), Greaves (1835) ve Basedow (1840) tarafından yapılmıştır. Hipotiroidizmi ise Curling (1850) ve Gull (1875) tarif etmişlerdir (Basedow, 1840; Sadler ve Clark, 1999). Kocher, 1909 yılında tiroid bezinin fizyolojisine, patoloji ve cerrahisine yaptığı katkılar nedeniyle Nobel Tıp Ödülü almaya hak kazanmıştır (Sadler ve Clark, 1999).

İlk kez 1915 yılında Kendall kristalize tiroksin elde etmiş; Harrington, 1926 yılında aktif hormon olan L-triiodotironin’i tanımlanmıştır (Sadler ve Clark, 1999; Clark ve Savı, 2000).

2.2 Tiroid Bezi Anatomisi



Şekil 2. 2.1 a) Tiroid bezinin önden görünümü b)Normal tiroid folikül mikroskopisi(Marieb ve Hoehn,2013)

Tiroid bezi kahverengimsi-kırmızı renkli, damar bakımından çok zengin bir iç salgı bezidir. Trakeanın hemen önünde yer alır ve trakeayı kısmen çevreler. İstmus ile birleşen iki lobdan oluşur. Sıklıkla orta hattın hemen sol yanında istmustan hyoid kemiğe doğru uzanan bir lob (lobus piramidalis) mevcuttur. İstmus 1,2-2 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde, trakeanın ön yüzünde birinci ve ikinci halkaları arasında yer alır. Her iki lobun tepesi tiroid kıkırdığının üst sınırına, tabanı 4. ve 5. trakea halkaları hizasına kadar uzanır (Şekil 2.2.1a). Lateral loblar 3-4 cm uzunluğunda olup kalınlığı ve genişliği 2-2.5 cm'dir. Normal bir erişkinde tiroidin tümünün uzunluğu 3-4 cm, genişliği 6-7 cm'dir. Oniki haftalık fetusta tiroidin ağırlığı 80 mg, yenidoğanda 1 gr, erişkinde ise 15-20 gr'dır.

Tiroid bezi "capsula fibrosa" adı verilen bağ dokusu ile çevrilidir. Bu kapsül bezin parankimasına uzantılar göndererek bezi loblara ve lobüllere ayırır. Bu kapsülün dışında bulunan fascia servicalis profundanın lamina pretrakealis krikoid ve tiroid kıkırdığının linea obliquasına tutunarak sonlanır. Bu nedenle tiroid yutma işlemi sırasında larinks ile birlikte hareket eder. Fibröz kapsül ile lamina pretrakealis arasında tiroidin damarları seyreder. Yan lobların arka yüzlerinde ise bu iki fasya arasında paratiroid bezler yer alır (Di Laura ve De Felice, 2001).

2.2.1 Tiroid Bezi Arterleri

Tiroidin kanlanması arteria thyroidea superior ve inferior ile olur. Arteria thyroidea superior, arteria karotis externa'dan ve arteria thyroidea inferior, arteria subklavia'nın bir dalı olan trunkus thyrocervicalis'ten köken alır. Bu arterler birbiri ile sekiz anastomoz yaparak tiroidin yüzeyinde arteriollerden oluşan bir plexus oluştururlar. Bu plexustan ayrılan arterioller tiroid dokusunun derinliklerine kadar ilerler ve her bir folikülün çevresinde bir ağ oluşturur. Tiroidde kan akımı 4-6 ml/dk/gr doku olup böbrek kan akımından (3 mL/dk/gr doku) yüksektir. Tirotoksikoziste bu değer 1 l/dk/gr dokuyu aşar ve bu periyotta tiroid üzerinde palpasyon ile tril hissedilir ve dinlemekle üfürüm duyulur (Gönç ve Yordam, 2003).

2.2.2 Tiroid Bezi Venleri

Bezin yüzeyinde zengin bir venöz plexus bulunur. Tiroidin üst bölümünü vena thyroidea superior, lateral kısımlarını vena thyroidea media drene eder. Her iki grup ven, sonunda vena jugularis internaya açılır. Vena thyroidea inferior tiroidin kaidelerini drene eder ve vena brachiocephalica'ya açılır (Gönç ve Yordam, 2003).

2.2.3 Tiroid Bezi Lenfatikleri

Lenfatik kapillerlerden oluşan bir ağ tiroid foliküllerini çevreler ve lobüller arasındaki bağ dokusunda yerleşen küçük lenfatik damarlar ile birleşir. Bu derin damarlar yüzeyde lenfatik bir ağ oluşturur. Bu ağdan çıkan toplayıcı damarlar parakapsüler bölge, pretrakeal alan, juguler ven, rekürren laringeal sinir ve karotid kılıf boyunca lokalize olan lenf bezlerine drene olur. Trakeanın önünde istmusun hemen üstüne yerleşen Delfian isimli lenf bezleri Hashimoto tiroiditinde ve malignitelere palpe edilebilir hale gelir (Gönç ve Yordam, 2003).

2.2.4 Tiroid bezi sinirleri

Tiroid bezinin inervasyonu otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları ile olur. Parasempatik lifler vagusun dalıdır. Sempatik lifler servikal ganglionlardan çıkarlar ve damarları izleyerek tiroide girerler (Gönç ve Yordam, 2003).

2.3 Histoloji

Embriyolojik olarak gelişimini bitiren tiroid bezi dışardan servikal fasya ile devam eden bağ dokusundan oluşmuş bir kapsül ile çevrilidir. Bu kapsülün altında beze sıkıca yapışmış gerçek fibröz bir kapsül bulunur. Bu kapsülden bezin içine doğru uzanan ve bezi lob ve lobüllere parçalayan uzantılar vardır. Bezin görev gören dokusu foliküler (asinos) epitelyal keselerden oluşmuştur. Her lobülde ortalama 2-40 folikül (tirosit) vardır. Erişkinlerde tiroid bezinde yaklaşık 3×10^6 folikül bulunur. Bu foliküllerin içinde kolloid adı verilen jelatinöz madde bulunur. Tiroid bezi salgısı kolloid olarak depolanır (Paker, 1990).

Bir tiroid follikülünde esas olarak A, B, C hücreleri de denilen üç çeşit hücre vardır. Bunlar; hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkisi olan normal follikül hücreleri, lümenle ilişkisi olmayan ancak bazal membranla ilişkisi olan parafolliküler hücreler ve oksifilik (Hurthle) hücrelerdir.

- **A hücresi**; TSH hormonunun etkisinde olup tiroid hormonlarının yapım ve salınımından görevlidir.

- **B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit)**; çok miktarda serotonin depolamaktadır. TSH reseptörü içerip tiroglobülin üretebilmesine rağmen, fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir.

-C hücresi (Parafoliküler hücre); tirokalsitonin hormonunun sentez vesalınımlından sorumludur. TSH'nın kontrolünde değildir, aynı zamanda APUD sisteminin de bir parçasıdır(Tezelman ve Siperstein, 1997).

2.4 Çocuklarda Tiroid Hormon Bozuklukları

Tiroid hormonları çocuk ve adolesanlarda normal büyüme ve gelişmeye ek olarak nörolojik ve psikolojik iyilik hali için gerekli olan hormonlardır. Çocuklarda ve adolesanlarda tiroid hastalıkları hafif veya aşıkarak klinik bulgular ile birlikte olabileceğı gibi, klinik bulgu olmadan sadece laboratuvarıada tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk' şeklinde de görülebılır.

Çocuk ve adolesanlarda guatr ve edinilmiş hipotiroidizmin en sık sebebi Hashimoto tiroiditi; hipertiroidizmin ise en sık sebebi Graves hastalığıdır(Türkiye Klinikleri, 2015).

2.5 Tiroid Hormon Fizyolojisi

Vücutta metabolik hızı düzenlemekle görevli tiroksin ve triiyodotironin isimli iki hormon salgılanır. Tiroid bezinden salgılanan bir diğer hormon kalsiyum metabolizmasını düzenleyen ve parafoliküler hücrelerce yapılan kalsitonindir.Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların %93' ü T_4 ve %7' si T_3 ' dür. Bu iki hormonun metabolik etkileri aynıdır, ancak T_3 'ün etkinliğı T_4 'ün dört katıdır. T_3 'ün büyük çoğunluğu periferik dokularda 5' deiyodinaz enzimi ile T_4 'ün T_3 'e dönüşümünden oluşur (Ganong, 2005; Guyton ve Hall, 2001).

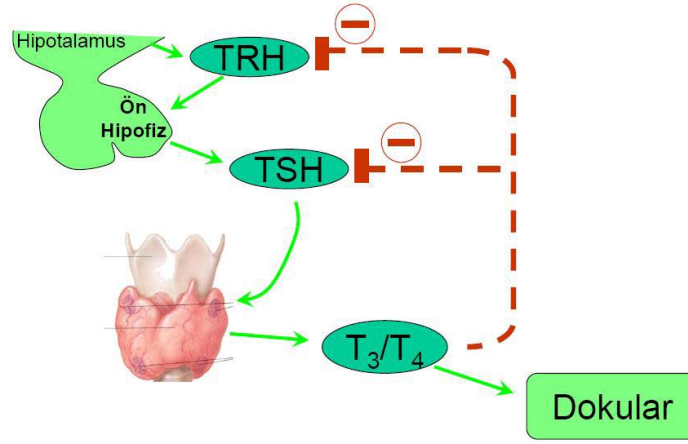
Tiroid hormonlarıkolloid içinde tiroglobuline bağılı olarak depo edilir. Tiroid bezi bu nedenle endokrin organlarıçinde ürettiğı hormonu depolayabilen tek bezdir(Ganong, 2005; Guyton ve Hall, 2001).

2.5.1 Tiroid hormonlarının salgısının düzenlenmesi

Tiroid bezinin büyümesi ve işlevleri başlıca dört düzenek ile denetlenir;

1. **Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenı;** hipotalamustan salgılanan TRH, ön hipofizden TSHsentezini ve salgılanmasını uyarır, uyarım sonucu açığa çıkan TSH tiroid bezininbüyümesini ve hormon salgılanmasını sağlar,
2. **Hipofizer ve periferik deiyodinazlar,** T_4 ve T_3 etkisini düzenlerler,
3. **Tiroid bezi içindeki iyot miktarına göre hormon sentezinin otoregölasyonu,**

4. **TSH reseptör antikorları**, tiroid bezinin uyarılması ya da baskılanması düzenlenir(Ganong, 2005; Guyton ve Hall, 2001).



Şekil 2.2 Hipotalamo-hipofiz-tiroid aksı (İliçin ve ark., 2012).

2.5.2 Tiroid hormonlarının yapımı

İyodür şeklinde ağızdan alınan iyot tiroid hormonlarının yapımı için gereklidir. İyodürün tiroid folliküler hücrelerine alınması bazal yüzdeki iyot pompası ile aktif olarak gerçekleşir.

Folikül hücrelerinde ilk basamak olan iyodür iyonlarının okside iyoda dönüşümü tiroid peroksidaz enzimi ile gerçekleşir. İyodürün tiroglobulin ile bağlanması tiroglobulinin organifikasyonu olarak adlandırılır. Tiroglobulin molekülü içinde tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen tirozin aminoasitleri bulunmaktadır ve bu birleşme iyodinaz enzimi ile hızlandırılır. Tirozin önce monoiyodotirozine sonradiiyodotirozine iyotlanır. İki molekül diiyodotirozinin birleşmesi ile tiroksin (T_4), bir monoiyodotirozin ile bir diiyodotirozinin birleşimi ile de triiyodotironin (T_3) oluşur. Tiroid hormonları tiroglobuline bağlı halde folliküller içinde depolanır (Ganong, 2005; Guyton ve Hall, 2001).

2.5.3 Tiroksin ve triiyodotironinin tiroid bezinden serbestleşmesi

Folikül hücreleri sitoplazmasının apikal yüzünde oluşan yalancı ayaklarla bir miktar kolloid sıvısı çevrelenir ve pinositotik veziküller olarak hücre sitoplazmasına alınır. Lizozomlarla birleşen veziküller içindeki kolloidde bulunan tiroglobulin-hormon bileşkesi proteinazlar ile yıkılır. Tiroglobulinden tiroksin ve triiyodotironin serbestleşerek dolaşıma geçer(Ganong, 2005; Guyton ve Hall, 2001).

2.5.4 Tiroid hormonlarının dokulara taşınması

Plazmaya verilen T_3 ve T_4 hedef dokulara başlıca tiroid bağlayıcı globulin (TBG) ve daha az olarak da tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumine bağlanarak taşınır. Bağlayıcı proteinler tiroid hormonlarının tiroid bezi dışında depolanmalarını ve gerekli durumlarda yavaş hızla hedef dokuya serbestleştirilmelerini sağlar. Tiroid hormonlarının % 1'lik bölümü plazmada serbest olarak taşınmaktadır ve metabolik olarak aktif olan kısmı oluştururlar. TBG miktarında artış özellikle total T_4 artışı ile sonuçlanır. Ancak bağlı hormonların metabolik aktif olmamaları nedeniyle işlevlerinde artış gözlenmez. Tiroid dışı hastalıklar ve glukokortikoid kullanımı TBG miktarını düşürmektedir (Fantz ve ark., 1999; Ganong, 2005; Guyton ve Hall, 2001).

2.5.5 Tiroid hormonlarının hedef hücrelere alınması

T_3 ve T_4 taşıyıcı moleküllerinden yavaş bir hızla ayrılarak serbestleşir. Hedef hücreye genelde pasif difüzyon ile girer, ancak bazı taşıyıcı moleküller de tanımlanmaya başlamıştır. Tiroid hormonları hücreler içinde yine proteinlere bağlanarak hücre çekirdeğindeki reseptörlerine taşınır. Tiroid hormonu, özgün gen transkripsiyonunu oluşturmak için tiroid hormonu tepki elementi (TRE) olarak adlandırılan özgün DNA bölgesine bağlı bir tiroid hormon reseptörüne bağlanır (Janatpour ve ark., 1999). Hücre içinde tiroksinin hemen tamamı reseptör öncesi iyodotironin deiyodinaz enzimi ile triiyodotironine dönüşür. Tiroid hormonlarının dokudaki aktif şekli T_3 'dür. T_4 'ün, T_3 'e dönüşümünü gerçekleştiren iki tip 5'-deiyodinaz enzimi vardır. Tip I 5'-deiyodinaz enzimi karaciğer ve böbrekte aktiftir, aktivitesi hipotiroidide azalır ve propiltiourasil ve glukokortikoidlerle baskılanır. Tip II 5'-deiyodinaz enzimi santral sinir sistemi, hipofiz, kahverengi yağ dokusu ve plasentada aktiftir, hipotiroidide düzeyi artar ve propiltiourasile dirençlidir. Üçüncü bir enzim tip III deiyodinaz yada 5 -deiyodinaz olarak adlandırılır. T_4 'ü biyolojik olarak etkisiz şekli olan revers T_3 'e dönüştürür (Ashitaka ve ark., 1988; Ganong, 2005; Guyton ve Hall, 2001).

2.5.6 Tiroid hormonlarının metabolizması

T_4 'ün T_3 'e dönüşümü ve T_3 'ün metabolizması deiyodinaz enzimleri ile sağlanır. Hormondan ayrılıp serbestleşen iyot dolaşıma verilerek tiroid bezince tutulur ve yeniden kullanılır. Geride kalan T_3 ve T_4 glukronik asitle konjuge edilir, idrar ve safra ile vücuttan atılır. Bu süreçte tiroksinin %50'si geri emilime uğrar. Atılan iyodotironinlerin bir kısmı, incebarsaktan geri emilerek enterohepatik dolaşıma girer (Ganong, 2005; Guyton ve Hall,

2001).Tiroid hormonlarının prepuberte ve puberte durumuna göre normal değerleri aşağıdaki Tablo 2.1’de verilmiştir:

Tablo 2.1 Tiroid hormonlarının prepuberte ve puberte durumuna göre normal değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir(Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-IV, 2013)

	Çocukluk Çağı	Ergenlik Çağı
TSH	0,6-5,5µU/ml	0,5-4,8 µU/ml
sT₃	3-6,16 pg/ml	3-6,16 pg/ml
sT₄	0,8-2,2 ng/dl	0,8-2,3 ng/dl

2.5.7 Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları:

- 1) Anabolik etki gösterir (Cabello ve Wrutniak, 1989; Sertian, 2007).
- 2) Normal büyüme ve gelişme için önemlidir (Cabello ve Wrutniak, 1989;Sertian, 2007).
- 3) Doku büyüme faktörlerinin üretimini artırır (Cabello ve Wrutniak,1989).
- 4) Protein sentezini artırır (Sertian, 2007).
- 5) Normal beyin gelişimi için önemlidir. Akson ve dentrit oluşumu,sinaptogenez, miyelinizasyon ve hücre migrasyonunda rol oynar (Sertian, 2007;Williams, 2008).
- 6) İskelet sisteminin gelişiminde önemlidir (Nilsson ve ark. , 2005).
- 7) Bazal metabolizma hızını artırır, hücresel reaksiyonları hızlandırır (Sertian,2007).
- 8) Oksijen tüketimi ve ısı oluşumunda artmaya neden olur (Sertian, 2007).
- 9) Sodyum/potasyum (Na⁺/K⁺) ATPaz aktivitesini artırır (Sertian, 2007).
- 10) Karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerine etki eder (Sertian, 2007).
- 11) Kalp üzerine pozitif kronotropik ve inotropik etkileri vardır (Tielens veark., 2002).
- 12) Dokuların oksijen tüketimini artırarak eritropoetin üretimini ve eritropoezi uyarır (Fein ve Rivlin, 1975).

2.6 Guatr

Guatr hormonal veya immunolojik bir uyarı, inflamatuvar, proliferatif, infiltratif ve metabolik bozukluklar sonucu tiroid bezinde büyüme hali olarak tanımlanmaktadır (Siminoski, 1995).

Tablo 2.2 Guatr sebepleri (Langer, 1999).

A. Diffüz tiromegali	B. Nodüler Tiromegali
1. Tiroidit -Otoimmün tiroid hastalıkları : Tip1A otoimmün tiroidit Tip 1B otoimmün tiroidit Tip 2A otoimmün tiroidit Tip 2B otoimmün tiroidit Graves Hastalığı -Ağrısız tiroidit Ağrısız sporadik tiroidit Ağrısız postpartum tiroidit -Subakut ağrılı tiroidit -Riedel tiroiditi 2. Çevresel guatrojenler: -İyot eksikliği, -Tiyonamid ve lityum kullanımı 3. Ailesel guatr: Dishormonogenez Pendred sendromu 4. Uygunsuz TSH sekresyonu: TSH salgılayan hipofiz adenomu Tiroid hormon direnci 5. İdiyopatik	1. Hipofonksiyonel tiroid nodülü: -Benign adenom veya kist - Folikül hücre kaynaklı diferansiye tiroid karsinomu -Medüller tiroid kanseri -Ekstratiroidal primer kanserlerin tiroid metastazları 2. Hiperfonksiyonel tiroid nodülü 3. Abseli veya absesiz süpüratif tiroidit

2.7 Guatr muayenesi ve Evrelemesi

Tiroid palpasyonu kolay, invaziv olmayan ve hızlı sonuç alınan bir yöntem olduğu için epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır. Güvenilirliği erişkinlerde %91 olmakla birlikte 10yaş altında bu oran %63'e düşmektedir. Küçük çocuk ve yenidoğanda bu yöntemle değerlendirme yapılması uygun değildir. Bir bölgedeki okul dönemi çocuklarının %5'inden fazlasında guatr bulunması endemik guatr kriteridir(Cantürk ve Nuhoglu, 2000).

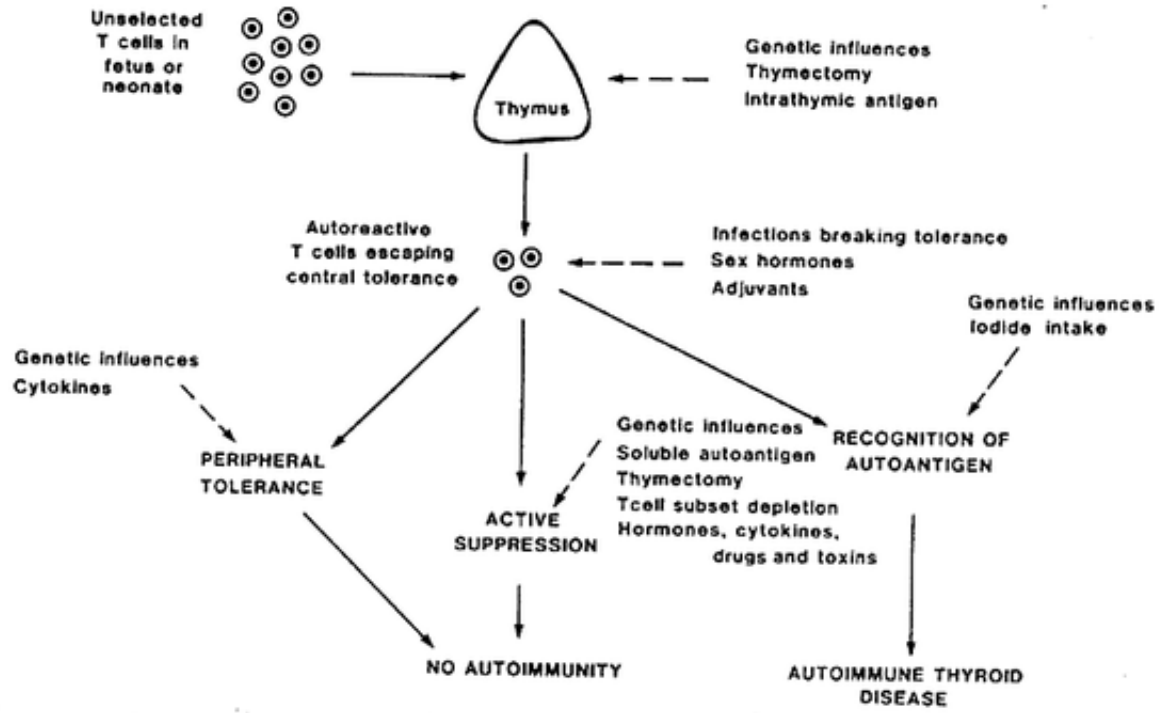
Palpasyon ile saptananguatrın evrelendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütünün kriterleri Tablo2.3' de gösterilmiştir.

Tablo 2.3 DSÖ kriterlerine göre guatr evrelemesi

Evre 0	Guatr yok
Evre 1a	Guatr sadece palpasyonla saptanabilir
Evre 1b	Guatr palpe edilebilir, Boyun ekstansiyonda iken görülebilir
Evre 2	Boyun normal pozisyonunda iken guatr görülür
Evre 3	Beş metre uzaktan görülebilen, ileri derecede büyük guatr

2.8 Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Otoimmünite, bağışıklık sisteminin kendi organ, doku, hücre ve proteinine karşı reaksiyon göstermesi durumudur. Bağışıklık sistemi normalde ait olduğu sistemi tanımakta ve yabancından ayırmaktadır. Otoimmün tiroid, spesifik immün sebepli bir inflamatuvar hastalıktır ve tiroid bezinde fonksiyonel değişikliğe yol açan antikorların oluşumu ile karakterizedir. Bu klinik spektrumun bir tarafı hasarın daha az olduğu ve inflamasyonun subklinik seyredebildiği lenfositik tiroidit, bir tarafı ise daha şiddetli destruksiyon ile gelişen ve fibrozis ile sonuçlanabilen Hashimoto tiroiditidir. Bu yüzden birçok araştırmada lenfositik tiroidit ile Hashimoto tiroiditi birbirinin eşdeğeri olarak kabul etmektedir. Bunu destekleyen en önemli veri ise her iki hastalığın birlikte görülmesi ve birinin diğerine dönüşebilmesidir. Otoimmün tiroid hastalığının etiyolojik ve terminolojik olarak iki temel tipinden biri Hashimoto tiroiditi, diğeri ise Graves hastalığı olarak varsayılmaktadır. Bu varsayımı destekleyen en önemli verilerden biri de bu iki hastalığın birlikte görülebilmesi ve birbirine dönüşebilmesidir. İmmün nedenli bir değişiklik ile önce tiroid bezinde nodüler ya da diffüz bir hiperaktivasyon gelişir. Daha sonra folikül epitelinin diffüz destruksiyonu ile atrofi oluşur. Çok nadiren bu değişim tersine olur. Otoimmün tiroid hastalığının genel morfolojik bulgusu, germinal matriks formasyonu gösteren lenfosit infiltrasyonudur. İnfiltrasyon içinde kalan foliküllerin yapısı ise hastalığın Graves veya Hashimoto olduğunu gösteren bulgular içerir. Foliküller diffüz bir hiperplazi gösteriyor ise Graves, normale çok yakın bir morfoloji gösteriyor ise lenfositik, yaygın onkositik değişiklik sergiliyor ise de Hashimoto tiroiditi olarak yorumlanmaktadır. Tiroid fonksiyonları ile folikülün fenotipik özellikleri arasında iyi bir korelasyon mevcuttur(Amino ve Tada, 1995; Barbesino, 2000; Pearce, Frawall ve Braverman, 2003; Chistiakov, 2005).



Şekil 2.3 Theoretical Sequence of Development of AITD (Weetman ve ark. , 2016)

Tablo-1: Otoimmün tiroid hastalıklarının sınıflaması(Davies ve Amino, 1993)

1-Tip 1 Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Hastalığı tip 1)

1A: Guatröz

1B: non-Guatröz

Durum: Ötiroid (TSH normal)

2-Tip 2 Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Hastalığı tip 2)

2A: Guatröz (Klasik Hashimoto Hastalığı)

2B: Non-Guatröz (primer miksödem, atrofik tiroidit)

Durum: Persistan hipotiroidizm (TSH yüksek)

2C: Geçici subakut tiroidit (örneğin postpartum tiroidit)

3-Graves Hastalığı

Durum: Hipertiroidi veya ötiroidi (TSH düşük) TSH reseptör antikörleri pozitif

Son zamanlarda, "Immunglobulin G4 (IgG4) tiroiditi", HT'nin tek bir alt tipi olarak eklenmiştir (Hiromatsu, Satoh, Amino, 2013).

Otoimmün hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabalarında da bu bireylerinkine benzer otoimmün hastalıklara toplumun genel ortalamasından daha yüksek oranda rastlanması genetik faktörlerin oynadığı rolün önemini vurgulamaktadır. Ancak genetik yükün yanı sıra kişisel yatkınlık da göz ardı edilmemelidir. Otoimmün hastalığa sahip bireylerde diğer otoimmün hastalıkların da gözlenmesi sık rastlanılan bir durumdur (Kabalak, 2009).

2.9 Otoimmün Tiroid Hastalıklarında Otoantikorlar

Serumda tiroid antikorlarının varlığının gösterilmesi otoimmün tiroid hastalıklarında başlıca tanı yöntemidir(Yıldırım ve İşgör, 2000).En sık kullanılanları tiroid mikrozomal antikor (TMAB), anti-tiroperoksidaz (Anti-TPO), antitiroglobulin (Anti-Tg) ve TSH reseptör antikor (TSHRab)'dir. Günümüzde artık TMAB ve anti-TPO aynı olarak değerlendirilmektedir.

2.9.1 Tiroglobulin Antikorları

Graves hastalığı ve kronik lenfositik tiroidit tanısı almış çoğu hastada tiroglobuline karşı antikorlar bulunmasına rağmen bu antikorların hücre hasarını oluşturduğuna ait bir kanıt yoktur. Bu antikorların ölçümü, yalnızca altta yatan tiroid otoimmunitesinin bir belirteci olup klinik olarak yararlıdır. OTH tanısı almış bireylerde Tg antikorlarının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında epitop spesifitesinde kısıtlanma oluşturduğu gözlemlenmiştir, ancak Tg antikorları tarafından tanınan antijenik belirleyiciler için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır(Brown, 2009a).

2.9.2 Tiroid Peroksidaz Antikorları

Tiroid peroksidaz (TPO) tirositlerin apikal yüzeyinde membran ile ilişkili enzim olarak tanımlanır ve tiroid hormonunun T₃ ve T₄ formunu oluşturmak üzere mono ve diiyodotirozinlerin eşleştirilmesi, Tg molekülü içinde spesifik tirozil rezidülerinin iyodinasyonunun sağlanması gibi düzenlemelere aracılık eder(McLachlan ve Rapoport, 2007). TPO antikorları sensitif yöntemler kullanıldığında kronik lenfositik tiroiditli hastaların % 95' inden fazlasında ve Graves hastalarının büyük bir çoğunluğunda saptanmakta olup çoğu hastanın serumunda Tg antikorları ve TPO antikorları birlikte bulunmaktadır. TPO antikorları, IgG yapısında olup üç boyutlu konformasyonda segmentlere ayrıldığı kabul edilmektedir. İmmün açıdan dominant olan bölge (A bölgesi), örtüşen iki komponentin bileşiminden oluşmaktadır (Chazenbalk ve Costante, 1993;

McLachlan ve Rapoport, 2007). Sağlıklı bireylerdeki TPO antikorlarının içerdiği immunaçidan aktif A bölgesinin; kronik lenfositik tiroidit tanılı bireylerdeki antikorların içerdiği A bölgesinden anlamlı olarak az olduğu saptanmıştır(Nielsen ve Gardas, 2008).

2.9.3 Tiroid Mikrozomal Antikor (TMAb)

Mikrozomal antijen, endoplazmik retikulumdan meydana gelen ve burada sentezlenentiroglobulini kolloide taşıyan küçük veziküllerin membranında bulunan bir lipoproteindir. Diğer tiroid antijenleri gibi antimikrozomal antikorlar da organa özgü olup komplemanfiske ederler. Kompleman fiksasyon, hemaglutinasyon, indirekt immunofloresan ve radioimmunoassay yöntemleriyle saptanabilir. Yüksek titrede elde edilen değerler, otoimmün tiroid hastalıkları(özellikleHashimoto tiroiditi) için oldukça spesifikdir. Hashimoto tiroiditli hastaların ailelerinde sıklıkla pozitif bulunur. Yüksek titrede pozitif saptanmasının Hashimoto tiroiditinde prognoz hakkında da fikir verici olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca 1/1600 titrede pozitif olması,hastalığın hipotiroidi ile seyretme olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir (Dayan ve Daniels, 1996; Slatosky ve ark., 2000).

2.9.4 TSH Reseptör Antikorlar

TSHRab, ilk defa Graves hastalığı olan bireylerde gösterilmiştir. Graves hastalığıpatogenezinde 1956 yılından beri agonist (stimülan) TSHRabantikorlarının anahtar rolü oynadığı kabul edilmektedir. İlk tanımlandığında Long acting thyroid stimulator (LATS) olarak isimlendirilmiştir. TSHRabIgG fraksiyonunun, TSH agonisti gibi davrandığısaptanmıştır. Daha sonraları Hashimoto tiroiditli hastaların serumunda da bu otoantikor tespit edilmiş olmakla birlikte Graves hastalarının aksine, TSH'nın etkisini bloke ettiği görülmüştür(Ponnusamy ve Dayan, 2001). Graves hastalığının karakteristik otoantikorları, TSH reseptörüne karşı gelişen IgG grubu antikorlardır (Dallas ve Foley, 2003; Rivkees, 2004). TSH reseptörünü uyaran antikorlar (sTSH-R Ab) IgG₁ altgrubuna ait oligo veya monoklonal kaynaklı iken, TSH reseptörünü bloke eden antikorlar (bTSH-R Ab) poliklonal orijinlidir ve IgG₁₋₂₋₃₋₄altgrubuna ait olabilirler. TSH reseptöründe 55–254 aminoasit bölgesi sTSH-R Ab için, 370–400 aminoasit bölgesi ise bTSH-R Ab için önemli bölümlerdir. Graves' li vakaların %90'ında TSHRab saptanabilir. TSH reseptör antikoru, Graves ve Hashimoto tiroiditine özel olduğu için TSH reseptörünü bloke edici veya stimüle edici antikorların pozitifliği tanısal olarak oldukça spesifik kanıt oluşturmaktadır(Ponnusamy ve Dayan, 2001).

2.10 Hashimoto Hastalığının Patogenezi

Patogenez otoimmün kaynaklı olup genetik ve çevreselfaktörlerin katkısı bilinmektedir. MHC molekülleri genetik geçişi belirleyen moleküller içinde ön sıralarda yer almaktadır. Tirositlerin aşırı miktarda MHC I ve II' yi ekspresse etmesi, genetik mutasyon sonucunda CTLA-4 fonksiyonlarında bozulmaların meydana gelmesi ve bunun sonucunda immün yanıtta frenleme kusuru oluşması etyopatogeneizde suçlanmaktadır (Kabalak, 2009). MHC alt gruplarından HLA-DR3 ve HLA-DR5' in Hashimoto hastalığı riskini arttırdığı bilinmektedir. Bunların dışında HLA alt gruplarından DR4, DR9, DQ7 de bildirilen risk gruplarıdır(Barbessino, 2000; Balazs, 2007).

İlerleyen yaş ile birlikte görülme insidansının da artıyor olması çevresel faktörlerin otoimmün olayların tetiklenmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. İyot alımı, stres, enfeksiyonlar, toksin gibi etmenlerin tiroid hücresini etkileyerek HLA-II ekspresyonuna yol açtığı, tiroide bulunan antijenik yapıya sahip bazı proteinlerin T lenfositine sunulması, bazı tiroid hücrelerinin parçalanması, parçalanmış tirositlerden ortama saçılan proteinlerin makrofaj ve dendritik hücreler tarafından fagosite edilmesi yoluyla immün reaksiyonun tetiklendiği sanılmaktadır. Bir diğer hipotez de; bakteri ve virüslerin bazı proteinlerinin tiroide yer alan bazı proteinlerle benzerlik göstermesi sonucunda enfeksiyöz ajana karşı oluşan immün yanıtın tiroidi etkilemesidir (Weetman, 1997; Weetman, 2005).

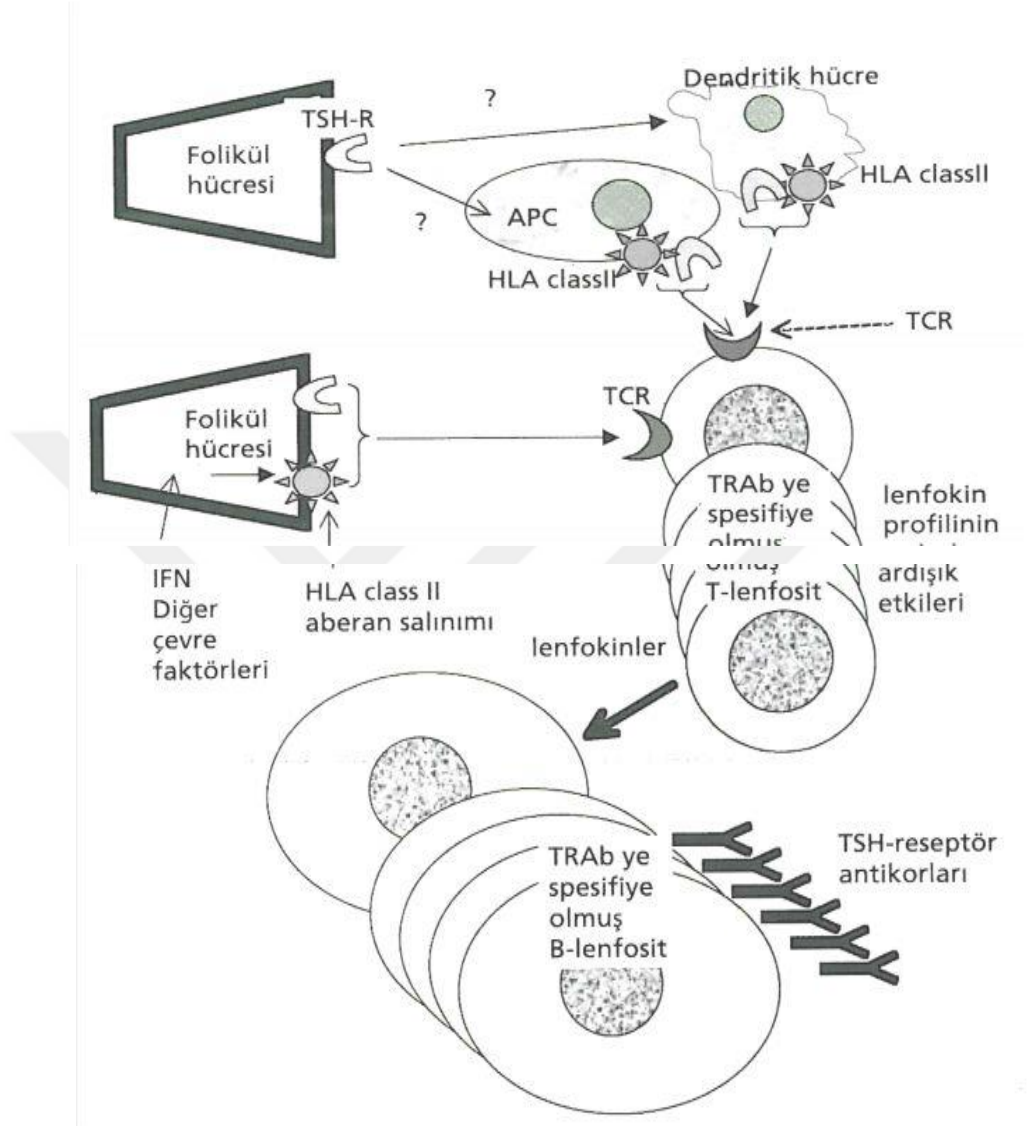
Hashimoto tiroiditinde antikor aracılığı ya da doğrudan hücresel immünite ağırlıktadır. Bu hastalıkta; kronik tirosit destrüksiyonu, follikül parçalanması, follikül lümeninde depolanmış kolloidin interstisyuma saçılması, yeni follikül oluşumu, yeni oluşan folliküllerden bazılarının fonksiyon yeteneği kazanırken bir kısmının yeniden aynı mekanizma ile tahrip olması şeklinde yaşam boyu devam eden yapım ve yıkım süreci mevcuttur. Hücre yıkımının ön planda olması immün sistemin sitotoksik kolunun ağır bastığını düşündürmektedir(Kabalak, 2009). Hashimoto hastalığında tiroide karşı oluşanantikorlardan ağırlıklı olarak Anti-TPO ve Anti-Tg yüksekliği izlenmekte olup anti-NIS, anti-kolloid II antikorları, ANA gibi antikorların titrelerinde de artışlar gözlenmiştir. Anti-TPO kompleman bağlamayetenegine sahiptir ve bu hastalığın patogenezinde önemlidir (Weetman, 2005).

2.11 Graves Hastalığının Patogenezi

Patogeneizde TSH reseptörlerinin bazı peptid bölümlerinin yabancı kabuledilmesi sonucu antikor üretiminin artması yatmaktadır. IgG yapısındaki bu antikorlar (TSI-tiroid stimulan immunglobulin), TSH-R' ne bağlandığında uyarıcı etki meydana getirerek Graves hastalığını oluşturmaktadırlar. İkiz olmayan kız kardeşler ile yapılan bir çalışmada konkordans %5-10, erkek kardeşlerde %0,9-7,4 bulunmuştur. Monozigotik ikizlerde konkordans %30-50 iken, dizigotik ikizlerde %5' dir (Kabalak, 2009).

Genetik geçiş karmaşıktır. MHC molekülleri lökositler arasında veya diğer hücreler arasındaki etkileşimlere aracılık ederler. MHC kişilerin otoimmün yatkınlığı hakkında da bilgi vermektedir. İnsanlarda MHC' lere ilk kez lökositler üzerinde rastlandığı için HLA (human lökosit antijeni) de denilmektedir. MHC sentez kontrolü Kromozom 6p21 bölgesinde bulunmaktadır ve üzerlerinde bulundukları hücre tipleri ve immün görevleri açısından dört grubu (MHC klas I-II-III-IV) içermektedir. Klas I de bulunan HLA-A, HLA-B, HLA-C tüm çekirdekli hücrelerde bulunmaktadırlar. Klas II peptidler (DQ, DR, DP); makrofaj, B-lenfosit, epitelyal (tirosit, fibroblast vs.) hücrelerden de ekspresse edilebilirler. Klas III genler ise; regülatör özelliğe sahip sitokinlerin salınımını kontrol etmektedirler. Otoimmün hastalıkların patogenezi gibi Graves hastalığının da kökeninde yatan genetik bozukluk, klas II peptidlerini kodlayan genlerde ortaya çıkan polimorfizmlerdir. En sık gözlenen polimorfizm DR3' de olup kombine polimorfizmler (DRB1, DQB1, DAQ1, DQA1 vb.) de tanımlanmıştır. Bu bireylerde Graves hastalığı riski toplum ortalamasına göre 1,9-3,8 kat fazla bulunmuştur. CTLA-4 peptidin gen polimorfizmi Graves hastalığı riskini iki kat arttırmaktadır (Kabalak, 2009; Gough, 2000). HLA ve CTLA-4 polimorfizmine Graves hastalığı dışında da sık rastlanır (Gough, 2000). TSH reseptörleri, membranda yer alır ve bu reseptörlerin hücre dışı bölümünü oluşturan peptid dizilerine karşı antikorlar oluşur. Bu antikorlar, reseptöre bağlanmada TSH ile yarışır. Antikor miktarı arttığında tiroid bezi TSH' undeğil bu antikorların etkisinde kalır. Bu antikorların bir bölümü baskılayıcı özellikte iken bir kısmı stimulan etki gösterir ve Graves hastalığına neden olur. TSHRA boligo-klonal yapıya sahiptir ve heterojenite göstermektedir. Bu özellik sayesinde TSHRAb' larının davranış farklılıkları açıklanabilmiştir. Bazı TSHRAb' ları tiroid bezinde daha ağır bir hipertrofi oluştururken daha az hipertiroidi ortaya çıkarırlar ya da tam aksigözlenebilir. Graves hastalarında TSHRAb, hassas yöntemler kullanılarak % 80-100 oranında saptanabilmektedir. Graves hastalığında lenfoid folliküler yapılar venlerin çevresinde yoğun olmasına rağmen Hashimoto hastalığında saptanan düzeyden daha azdır. Lenfositlerin çoğu,

Th2ağırlıklı T lenfositlerdir. IL-4 başta olmak üzere; IL-5, IL-10, IL-13 ekspresyonuyapmaktadırlar.Otoimmunité enfeksiyon, stres, iyot, ilaçlar, sigara ile tetiklenebilmektedir (Kabalak, 2009; Braverman ve ark. , 2005; Saravan, 2001).



Şekil 2.4(Kabalak, 2009).

2.12 Hashimoto Tiroiditi

2.12.1 Tanım

Çocuk ve adölesanlarda tiroid hastalıkları içinde içerisinde en sık Hashimoto tiroiditi görülür (Lorini ve ark., 2003). Hashimoto tiroiditaltı yaş üzeri çocuklarda endemik olmayan

guatr ve hipotiroidinin en sık nedenidir (Sperling, 2008). Çocukluk çağı insidansı %1 kadar yüksek olabilir (Lorini ve ark., 2003). Patofizyolojisi tiroid hücrelerinin apoptotik destrüksiyonu ve buna bağlı olarak hormon sentezinin bozulması ile karakterlidir. Klinik ve biyokimyasal tablo, yavaş gelişen bir guatr ile birlikte başlangıçtaki ötiroidinin zaman içinde subklinik ve belirgin hipotiroidiye dönüşmesidir. Seyrek olarak hipertiroidi gelişebilir (Larsen ve Davies, 2002).

Hashimoto hastalığı klinik evresine göre dört alt grupta toplanmıştır (Amino ve Tada, 1995).

- **Subklinik OT:** Hastalığın erken dönemi olup, otoantikörler pozitifdir, tiroid bezi genellikle normaldir ve guatr yoktur. Serum sT₄, sT₃ ve TSH düzeyleri normaldir.
- **Kronik OT:** Hastalığın hafif şiddette olduğu dönemdir, antikörler pozitifdir, hafif veya orta derecede guatr vardır. Klinik ötiroid, hipotiroid veya tirotoksik olabilir.
- **Klasik Hashimoto hastalığı:** Hastalığın ileri evresidir. Antikörler yüksek titrede pozitifdir, tiroid bezi büyük ve serttir. Hasta ötiroid, hipotiroid veya tirotoksikozda olabilir.
- **Atrofik tiroidit:** Hastalığın son evresidir, antikörlerdeki pozitiflik devam etmektedir. Tiroid bezi atrofiktir ve klinik hipotiroidiktir.

2.12.2 Epidemiyoloji

Hashimoto tiroiditi kızlarda daha sık olmak üzere çocuklarda en sık görülen tiroid bozukluğudur. Genetik yatkınlığı olan popülasyonda ortaya çıkar. Hastaların %30-40' ında tiroid hastalığı için aile hikayesi mevcuttur (Inoue ve ark., 1975; Maclaren, 2006; Holl ve ark., 1999).

2.12.3 Etiyoloji

Etiyolojik olarak genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Otoimmun süreçte tiroid antijenlerine karşı gelişen antikörler sorumlu tutulmaktadır. En sık anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-troglobulin (Anti-Tg), daha nadiren tiroid stimulan hormon (TSH) reseptör blokan antikörleri saptanmaktadır. HT'li hastalarda kuvvetli bir genetik geçiş bulunmaktadır ve bu hastaların birinci derece akrabalarının yaklaşık yarısında antikör pozitifliği saptanmıştır. Monozigotik ikizlerde görülme sıklığı % 30-60 olarak bildirilmiştir. İyot, amiodaron gibi ilaçlar, interferon alfa, infeksiyonlar (özellikle hepatit C), cinsiyet hormonlarının etkisi, stres ve sigara non-genetik faktörlerdir (Effraimidis ve ark., 2014; Lee HJ ve ark., 2015; Pyzik ve ark., 2015). Fazla iyot alımının otoimmun tiroid hastalığı prevalansını arttırdığı ve tiroide karşı gelişen

otoimmunitiyi arttırdığı bildirilmiştir(Effraimidis ve ark., 2014; Teng X ve ark. 2011).Enfeksiyonların da doku hasarı ya da moleküler benzerlik ile otoimmunitiyi başlattığı düşünülmektedir.Otoimmun tiroid hastalıklarının kadınlarda sık görölmesinin cinsiyet hormonlarının etkisi ile olabileceği bildirilmiştir(Cappa, Bizzarri ve Crea 2011;Weetman, 2013).

2.12.4 Patofizyoloji

Hashimoto tiroiditinde karakteristik histopatolojik bozukluk; lenfositik infiltrasyon, lenfoid germinal hücreler ve tiroid foliküllerinin destrüksiyonudur. İntratiroidal lenfositler T ve B lenfositlerden oluşmaktadır. Patolojik incelemede klasik ve fibröz formlar bildirilmiştir. Klasik formda büyümüş, grimsi bir tiroid glandı ve lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan mononükleer hücreler tarafından interstisyum infiltrasyonu görölmüştür. Fibröz formda büyük sert ve lobule tiroid bezi olup interstisyel fibrozis baskındır(Gönç ve Kandemir, 2014; Caturegli, De Remigis ve Rose 2014).

2.12.5 Klinik Özellikler

Hastaların çoğu asemptomatik guatr ile başvururlar. Diğer nonspesifik semptomlar araştırılırken ya da herhangi bir semptom yok iken rutin tetkiklerinde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanabilir.Hastalarda ötiroidi, subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidi, aşikar ve subklinik hipertiroidi bildirilmiştir (Gönç, Kandemir 2014; Fava ve ark., 2009).Guatr nadiren lokal bası hissi ve yutma güçlüğüne yol açar. Eğer hasta tedavi edilmediyse seyir değişkenlik gösterir. Bez ilerleyici atrofiye uğrayabilir ve hastada tanımlanmış kompensatuar hipertrofi periyodu olmaksızın hipotiroidi gelişir. Adölesan hastaların %30'unda spontan remisyon ortaya çıkabilir. Hastaların çoğunda tiroglobuline karşı, peroksidaz enzimine karşı, sodyum iyot kanal proteinine karşı, tiroid çekirdeğine karşı, TSH reseptörlerine karşı dolaşımda antikorlar tespit edilebilir (Inoue ve ark., 1975). TMAb ve Tgab dolaşımda en yaygın bulunan antikorlardır ve bu antikorlar teşhiste oldukça yararlıdır. Antitiroid antikorlar Hashimoto tiroiditi için patognomonik değildir.Çünkü tiroidit olmayan yetişkinlerin %15-20'sinde de antikor titreleri pozitif saptanabilir. Antitiroid antikorlar aynı zamanda tedavi edilmemiş Graves hastalığı olan hastalarda da bulunur.Antitiroid antikorların ailesel sıklığı, otoimmun tiroid hastalığında ailesel yatkınlığı belirlemede yardımcıdır (Fisher ve ark., 2013).

2.12.6 Tanısal Değerlendirme

Eskiden Hashimoto tiroiditi histolojik bir tanı olarak kabul edilmekteydi. Artık günümüzde Hashimoto tiroiditi tanısında daha güvenilir laboratuvar testlerinin kullanılması, dolaşımdaki antikorların saptanmasında daha duyarlı yöntemlerin kullanılmasından dolayı tiroid otoantikorlarının tanıdaki değeri giderek artmıştır. İİAB invaziv bir işlem olduğu için tanıda rutin kullanılmamaktadır. Hashimoto tiroiditi için kabul edilmiş uluslararası tanı kriterleri olmamakla birlikte Japon Tiroid Derneği' nin tanı kriterleri halen kullanılmaktadır. Japon Tiroid Derneği'nin yayınladığı Hashimoto tiroiditi tanı kriterleri şunlardır (Akamizu ve ark.,2008):

- 1) Klinik bulgular: Tiroid bezinde diffüz büyüme (diğer nedenler dışlandıktan sonra)
- 2) Laboratuvar bulguları:
 - a) Antitiroid mikrozomal antikor veya antitiroid peroksidaz antikor pozitifliği
 - b) Antitiroglobülin antikor pozitifliği
 - c) Sitolojik incelemede, tiroid bezinde lenfositik infiltrasyonun gösterilmesi

Hashimoto tiroidititanısı düşünülmesi gereken durumlar aşağıda belirtilmiştir (Akamizu ve ark., 2008);

- Hipotiroidizme yol açacak hiçbir neden olmaksızın primer hipotiroidisi olması,
- Tiroid disfonksiyonu veya guatr olmaksızın, eğer hastalarda TMAb ve/veya Anti-Tg pozitifliği olması,
- Tiroid neoplazili bir hastada tesadüfen anti-tiroid antikoru saptanırsa,
- Tiroid USG'de hipoekoik ve/veya heterojen patern gözlenirse, hastanın HT olması muhtemeldir.

Görüş birliğine varılan tanı kriteri antitiroid antikorların pozitifliği olarak kabul edilmektedir (Dayan ve Daniels, 1996; Gönç ve Yordam, 2003).

Günümüzde tanı genellikle antitiroid antikor pozitifliği ve/veya guatr ve/veya tiroid fonksiyon bozukluğu olması ile konulmaktadır (Wang ve ark., 2006; Demirbilek ve ark., 2007; de Vries, Bulvik ve Phillip,2009).

Hastaların %50-75'inde ötiroidizm, %25-50'sinde subklinik hipotiroidizm, %5-10'unda aşikar hipotiroidizm görülmektedir (Dayan ve Daniels, 1996). Çocukluk çağında hastaların çoğu ötiroiddir. TSH ve tiroid hormon seviyeleri normal sınırlardadır. Subklinik

hipotiroidizm, serum tiroid hormon düzeyleri normalken serum TSH düzeyinin referans aralığının üst sınırının üzerinde olması olarak tanımlanır. Subklinik hipotiroidili hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğunun klinik semptom ve bulguları hafif olabilir ya da hiç olmayabilir (Fatourehci, 2001; Trbojević, 2003; Surks ve ark., 2004; Biondi ve Cooper, 2008). Aşık hipotiroidi, düşük tiroid hormon konsantrasyonu ve yüksek TSHkonsantrasyonu olarak tanımlanır (Surks ve ark., 2004).

2.12.6.1 Otoantikorlar:

TSH düzeyi primer hipotiroidinin tanısı için duyarlı bir testtir ancak serbest T₄ düzeyi ölçümü subklinik hipotiroidi veya primer hipotiroidi tanısında gerekli bir ölçümdür. Subklinik hipotiroidide serbest T₄ düzeyleri normalin alt sınırında ya da normal iken TSH düzeyi yüksek bulunur (Gönç ve Kandemir, 2014; Cappa, Bizzarri ve Crea 2011). Tiroid antikörlerinin varlığı Hashimoto tiroiditi tanısını koydurmaktadır. Ancak hastaların % 10-15'inde antikörler negatif olabilir (Fava ve ark., 2009; Caturegli, De Remigis ve Rose 2014). Takipte tekrar antikör düzeyleri ölçülmelidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tiroid hastalığı ya da guatrı olmayan 16,533 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada 12-19 yaş arasında % 6,3 oranında TgAb, % 4,8 oranında TMAb pozitifliği olduğu, kızlarda antikör pozitifliğinin iki kat fazla olduğu bildirilmiştir (Hollowell, Staehling ve Flanders, 2002). TSH düzeyi normal olan ancak tiroid antikörleri pozitif olan 105 hastanın izlendiği bir çalışmada, beş yıllık izlemde hastaların % 65'inin ötiroid kaldığı, % 10'unun TSH düzeyinin 5-10 mU/L olduğu, % 26'sının TSH düzeyinin 10 mU/L üzerinde olduğu gözlenmiştir (Radetti ve ark., 2006). Aşık hipotiroidizme progresyon değerlendirirken en iyi gösterge tiroid otoantikörlerinin varlığında artmış TSH düzeyleridir. TSH düzeyleri normal olan ancak tiroid antikörleri pozitif olan hastalar 6-12 aylık sürelerle takip edilmeli, hipotiroidi semptomlarının gelişimi, TSH seviyesindeki yükselme ve serum lipid düzeylerindeki artış izlenmelidir. TSH seviyesi yükselme eğiliminde ise referans sınırının üst sınırında olsa da tedavi başlanmalıdır. Tiroid ultrasonografisi tiroid bezi boyutunu ekojenitesini ve nodül varlığını değerlendirmede yarar sağlamaktadır. HT'de ultrasonografi tanı amacıyla değil, tiroid bezinin büyüklüğünü, nodül varlığı ve malignite riskini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Tanıda tiroid sintigrafisi ve uptake yapılması gerekli değildir. Sintigrafik incelenme hashitoksikoz ile Graves hastalığı ayırıcı tanısı için gerekli olabilir. Şüpheli tiroid nodüllerinde malignensiye ekarte etmek için ya da hızlı büyüyen lenfoma şüphesi olanlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. Hashimoto tiroiditi; tiroid bezinde diffüz lenfositik ve plazma hücre infiltrasyonu ile beraber lenfoid foliküller

ve foliküler bazal membran hasarı görülmesi ile karakterize bir histolojik tanıdır(Gönç ve Kandemir 2014; Cappa, Bizzarri ve Crea, 2011; Caturegli, De Remigis ve Rose 2014; Fava ve ark., 2009). Eşlik edebilecek diğer laboratuvar bozukluklar Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların % 30-40'ında bozulmuş eritropoeze bağlı anemi saptanmaktadır. Hipokromik ya da normokromik anemi olabileceği gibi sıklıkla makrositer anemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu makrositik aneminin eşlik eden B12 ve folat eksikliğine de bağlı olabileceği düşünülmektedir (Caturegli, De Remigis ve Rose 2014; Ness ve ark. , 2006). Primer hipotiroidide prolaktin seviyesi de yüksek saptanabilir. TRH seviyesinin artışının laktotropları uyarması ya da prolaktin klirensinin azalması bu artıştan sorumlu tutulmuştur. Bunun sonucunda anovulatuvar sikluslar, galaktore ve infertilite oluşabilmektedir (Caturegli,De Remigis ve Rose 2014) Hashimoto tiroiditinde kalsitonin salgılayan C hücrelerinde inflamasyon gelişmesi sonucunda hastalarda hipokalsemi oluşabileceği bildirilmiştir (Lima, Santos ve Borges, 1998).

2.12.6.2 Tiroid hormonları

Primer hipotiroidizmde artan TSH düzeyi tiroid disfonksiyonun saptanmasında uygun bir tarama testidir. Eğer ayırıcı tanıda santral hipotiroidizm varsa veya aşık ar hipotiroidizm şüphesi yüksekse, sT₄ endike olur. Hafif hipotiroidizmde, tip 2 iyodotironin 5'-deiyodinaz enzimi ile sT₄'ün sT₃'e dönüşümünün artması ve yüksek TSH düzeyinin etkisindeki rezidüel tiroid dokusundan öncelikle T₃'ün salgılanması serum sT₃ düzeyinin normal kalmasını sağlayabilir (Bianco, Salvatore ve Gereben,2002).Buna bağlı olarak,bazı hastalar normal sT₄ ve sT₃ düzeyleri ve hafif artmış TSH düzeyi ile birlikte klinik olarak ötiroiddir (Akamizu, Amino, DeGroot ve ark., 2008).Hashimoto tiroiditinde hipotiroidizimli bir hastada, artmış TSH (genellikle 10 IU/mL üzeri), düşük sT₄ ve pozitif TMAb olacaktır. Hastalığın erken dönemlerinde TSH normal olabilir ve guatrden bağımsız olarak TMAb antikorları pozitif olabilir.Subklinik hipotiroidizm evresinde ise, normal sT₄ seviyesi ile birlikte, TSH'da orta düzeyde bir artış (5-10 IU/mL) olur (Cappa, Bizzarri ve Crea, 2011). Hastalığın ilk evrelerinde hasarlı tiroid bezinden T₄ ve T₃ deşarjı ile oluşan kısa süreli hipertiroidizm evresi görülebilir. Bu durumda TSH baskılanmış ve tiroid hormon düzeyleri artmıştır.Çocukluk döneminde olguların çoğunda TSH ve tiroid hormon düzeyleri normaldir (Dayan ve Daniels, 1996).

2.12.6.3 Tiroid otoantikorları

Guatr veya yüksek TSH düzeyleri varlığında TMAb antikorlarının ölçümü hemen yapılmalıdır. TMAb HT için en hassas tarama testidir. HT'ine sekonder hipotiroidizmli hastaların yaklaşık %90'ında TMAb antikoru pozitiftir (Saravanan ve Dayan, 2001). TgAb antikoru ise hastaların yaklaşık %50'sinde pozitiftir (Behrman ve ark., 2007). Bu otoantikorların varlığının tiroid epitelinde hasarı ve lenfositik infiltrasyonu gösterir ancak sitotoksik etkilerinin olmadığı düşünülür (Gönç ve Yordam, 2003). Atrofik tiroiditte antikor düzeylerinin guatröz tiroidite göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Dayan ve Daniels 1996). Tiroid antikorların serumda artması HT için spesifik değildir, diğer tiroid hastalıklarında ve normal populasyonda da düşük konsantrasyonda pozitif bulunabilir. Ancak HT'inde titreleri çok yüksektir. Hastalığın başlangıcında otoantikor pozitifliği saptanmayabilir, bu nedenle izlemde antikor düzeylerini yinelemek antikor pozitifliğini saptamak için gereklidir (Pearce, Frawall ve Braverman, 2003). Genç hastalarda otoantikorlar daha düşük değerlerde olma eğilimindedir. Bu sebeple şüpheli durumlarda ölçümler tekrarlanmalıdır, çünkü otoantikor titreleri hastalık ilerledikçe sonradan artabilir (Behrman ve ark., 2007). Çocuk yaş grubunda düşük titreler bile tiroid otoimmunitésinin varlığı anlamına gelir (Akamizu, Amino ve DeGroot, 2008). IL-22 seviyelerinin HT'de TMAb antikor seviyeleri ile korele olması nedeniyle IL-22'nin antikor üretiminde bir role sahip olduğu ileri sürülmüştür (Bai ve ark., 2014).

2.12.6.4 Ultrasonografi

Tiroid bezinin büyüklüğünü değerlendirmek için kullanılacak en iyi yöntem ultrasonografidir. Tiroid volümü vücut ağırlığı, boy, yaş, cinsiyet ve iyot alımına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Tiroid volümü ile en iyi korelasyon vücut yüzeyi alanı veya vücut kitle indeksi ile bulunmuştur. Tiroid bezinin ultrasonografik incelenmesinde yüksek rezolusyonlu B-mod ultrasonografi kullanılır (Hayashi, Tamaki ve Konishi, 1986). Tiroid hacmi için yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş üst sınırlar vardır. Guatr sıklığı ülkeden ülkeye değişiklik gösterdiğinden ideal olarak her ülkenin kendi üst sınırlarını kullanması daha uygun olacaktır. Hesaplanan tiroid hacmi çocuğun yaş ve cinsiyetine göre belirlenmiş hacimden büyük ise guatr tanısı kesinleştirilir (Delange ve ark., 1997).

Tiroid hacimleri elipsoid model formüle göre hesaplanabilir:

Tiroid hacmi (ml) = (Sağ lob hacmi) + (Sol lob hacmi)

Lob hacmi= (Lobun maximum kalınlık (cm)) x (genişlik (cm)) x (yükseklik (cm)) x 0,48 (düzeltme faktörü)(Chanoine ve ark., 1991)

Tablo 2.4Yaşa göre tiroid volümü üst sınırları(ml) (Kurtoğlu ve ark., 1995).

Yaş	Erkek	Kız
6	5,4	5
7	5,7	5,9
8	6,1	6,9
9	6,8	8
10	7,8	9,2
11	9	10,4
12	10,4	11,7
13	12	13,1
14	13,9	14,6
15	16	16,1

Guatrlı olgularda tiroid bezinin büyüklüğünün yanı sıra; kıvamı, hassasiyeti, nodül veya servikal lenf nodunun varlığı da önemlidir. Lastik kıvamındaki guatrlar Hashimoto tiroiditini düşündürürken, sert kıvamlı tiroid bezi ve lenf nodunun varlığı maligniteden şphelendirir. Yine multinodüler guatr, iyot eksikliği veya Hashimoto tiroidine bağlı oluşabilirken; tek ve sert bir nodül, maligniteye işaret edebilir (Delange ve ark., 1997).

Hashimoto tiroiditinde tiroid ultrasonografisinde hipoekojenik alanlar ve buna bağlı heterojen görünüm tanıyı destekler(Hayashi, Tamaki ve Konishi, 1986). Ancak bu görünüm spesifik olmayıp diğer tiroiditlerde ve tiroid hastalıklarında da görülebilir. Bu nedenle tanı tiroid işlev testleri ve tiroid otoantikörleri ile desteklenmelidir (Gutekunst ve ark., 1989; Nordmeyer, Shafah ve Heckmann, 1990; Hansen ve ark., 1999).Tiroid bezi ultrasonografisinde heterojen görünümün, otoimmun tiroid hastalığı varlığı ve tiroid işlev bozukluğunu %96 olasılıkla gösterdiği bildirilmiştir(Cooper, 1998).Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığında görülen hipoekojenitenin ayırıcı tanısında renkli tiroid doppler ultrasonografi yararlı olabilir. Graves hastalığında yüksek tiroid içi akım ve pik sistolik hız görülürken, Hashimoto tiroiditinde azalmış tiroid içi akım ve pik sistolik hız görülür (Hegedus, 2001).

2.12.6.5 Sintigrafi

USG incelemesinde nodüler bir görünüm saptanması durumunda sintigrafi önerilir, fakat genellikle gerek duyulmaz. HT’de sintigrafik bulgular çok değişken olabilir. Tiroid dokusunda güve yeniği manzarası gözlenebileceği gibi diffüz, nodüler veya multinodüler görünüm de tespit edilebilir (Yarman ve ark., 1997).

2.12.6.6 İİAB:

Dolaşımdaki otoantikörlerin ölçümündeki gelişmeler ve USG, OT teşhisinde İİAB ihtiyacını önemli ölçüde azaltmıştır (Cappa, Bizzarri ve Crea, 2011). Bezde gizli bir nodülü olduğu düşünülen hastalar dışında İİAB’ne nadiren gerek duyulur. İİAB tipik olarak, lenfositleri, makrofajları, yetersiz kolloidi ve birkaç epitel hücresinde Hurthle hücresine dönüşümü gösterir. Böyle bir durumda, Hurthle hücreleri farklı bir adenomu göstermemektedir. Biopsi sonuçları çocuklarda daha az sıklıkta tanısaldır (Akamizu, Amino ve DeGroot, 2008).

2.12.7 Tedavi

Hastaların çoğunluğu başvuruda asemptomatik olduğu ve guatr düzeyi küçük olduğu için çoğunlukla tedavisiz takip yeterli olmaktadır. Ancak guatrın büyük olduğu durumlarda hastalar hormon replasman tedavisinden fayda görürler ve tedavi ile birlikte guatrın boyutları küçülür. Bezin küçülmesi şeklinde olan bu yanıt ortalama 2-4 hafta içinde gerçekleşir. Yapılan bir çalışmada bir hasta grubuna profilaktik tiroid hormon tedavisi verildikten sonra 15 ay boyunca izleme alınmış; izlem sonunda hastaların tiroid bez boyutunda küçülme ve tiroid antikör düzeylerinde gerileme olduğunu göstermişlerdir (Aksoyve ark., 2005). Hashimoto tiroiditi’nde aşikar hipotiroidi saptanan hastaların tümünde serum TSH düzeylerini normal sınırlarda tutacak dozda LT-4 tedavisi verilmektedir (Dayan ve Daniels, 1996). Serbest T₄ düzeyinin normal olduğu ancak TSH’nın normalin üstünde seyrettiği hastalarda tedavinin verilmesinin faydalı olabileceği ve tedavi alan bazı hastalarda inflamatuvar sürecin durduğu ve antikör düzeylerinin yıllar içinde gerilediği gösterilmiştir (Papapetrou, 1972).

Tedavideki amaç klinik semptomların azaltılması, guatrda küçülmenin sağlanmasıdır. Laboratuvar olarak normal TSH ve normal serbest T₄ düzeylerinin yakalanması düzenli olarak yerine konan serbest T₄ ile sağlanabilir. Hastalara tiroid hormon replasmanı ömürboyu verilir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda başvuru sırasında

hipotiroidi olan hastaların, replasman tedavisi başlanmasının ardından kesilen tedaviye karşın tiroid fonksiyonunu sürdürdüğünü göstermiştir. Bu tablo tedavi verildikten sonra bir anlamda istirahata çekilen tiroid bezinde inflamasyonun gerilemesi ve tiroide karşı gelişen sitotoksik antikorların kaybolmasına veya azalmasına bağlanmıştır (Okamura ve ark., 1990).

2.12.7.1 L-Tiroksin tedavisi:

Levotiroksin (LT₄) replasman tedavisinde ilk seçenektir. Barsak emiliminin iyi olması ve 5-7 günlük uzun bir yarılanma ömrü, günde bir kez oral uygulamaya imkan verir. Çok nadir olmakla birlikte, az sayıda okul çağında çocukta LT₄ tedavisiyle ilişkili psödötümör serebri bildirilmiştir (Van Dop ve ark., 1983). Bazı vakalarda, tiroid bezi normalin altında çalışırken bile baskılanamayacağından, kısmi dozla tedaviye başlamak daha uygundur (Akamizu, Amino ve DeGroot, 2008). Bu nedenle bazı yazarlar, LT₄'ün kademeli olarak başlanması yaklaşımını savunmaktadır (Slyper ve Swenerton, 1998). Alternatif olarak, başlangıç dozu hastanın yaşına ve ideal vücut ağırlığına dayanarak tahmin edilebilir. İlacın uzun yarılanma ömrü 5-6 haftalık süreç içinde dengelenmeyi sağlar ve doz ayarı biyokimyasal izleme dayanılarak kişiye özgü yapılmalıdır (Franchi, 1992). LT₄ replasman tedavisinin amacı TSH'yı normal veya normalin alt sınırlarına çekmektir. Tiroid fonksiyon testleri, LT₄ tedavisine başlandıktan veya doz ayarından yaklaşık 6-8 hafta sonra alınmalıdır (Cappa, Bizzarri ve Crea, 2011; Kuroiwa, Okabe ve Hasuo, 1991).

Hashimoto tiroiditinin tedavisi, hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre değişmektedir:

2.12.7.2 Ötiroid vakaların tedavisi

Ötiroid olan hastaların uzun süreli tedavisiz izleminden sonra çoğu ötiroid kalmaya devam ettiği için rutin tiroksin tedavisinin bu grupta endike olmadığı, tiroid hormon tedavisinin gerekliliğine tiroid fonksiyonlarının takip edilerek karar verilmesi gerektiğini düşünen çalışmalar bildirilmiştir (Wang ve ark., 2006). Bazı çalışmalarda ise, Hashimoto tiroiditli hastalarda proflaktik tiroid hormon tedavisinin tiroid bez hacminde küçülme, serum TSH seviyesinde, tiroid otoantikor düzeylerinde belirgin azalma sağladığı bildirilmiştir (Aksoy ve ark., 2005).

Ötiroid hastalara bir yıl süre ile proflaktik olarak verilen T₄ tedavisinin antitiroid antikorları azaltmada ve tiroiditte hasarlanmaya neden olan tiroid B hücrelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Padberg, 2001). Bir başka çalışmada çocukluk ve adolesan yaş

grubunda 1,3 ug/kg/gün olarak verilen tiroksinin 24 ay süre sonunda tiroid bezinin boyutunda anlamlı bir küçülmeye neden olduğu ancak antikor titrelerinde belirgin düşüş olmadığını göstermiştir (Karges, 2007).

2.12.7.3 Subklinik (kompanse) hipotiroidi

Büyüme ve gelişmenin desteklenmesi amacıyla ergenliğin tamamlanmasına kadar normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak için LT₄ verilmesi sıklıkla kabul gören bir yaklaşımdır (Manetti, 2007). TSH düzeyi 5–10 mIU/ml olan hastalar klinik olarak takip edilebilir veya hastalar tek tek ele alınarak gerekli vakalarda tedavi başlanabilir (Chu ve Crapo, 2001).

2.12.7.4 Aşıkâr hipotiroidi

Bu hasta grubunda uzun süreli LT-4 tedavisi verilmelidir. Aşıkâr hipotiroidizmde % 24 gibi yüksek oranlarda düzelme bildirilmesi nedeniyle bu hastaların da belli aralıklarla tedavinin devamı aşamasında değerlendirilmeleri önerilmektedir (Takasu, Komiya ve Asawa, 1990). Tedavinin süresi ve remisyon oranları ile ilgili özellikle çocuk ve ergen yaş grubunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

2.12.7.5 Hipertiroidi

Hashimoto tiroiditinin hipertiroidi döneminin (Hashitoksikozis) tedavisi klinik bulgulara dayanmaktadır. Semptomatik vakalarda propranolol verilebilir. Ancak Hashimoto tiroiditine Graves hastalığının eşlik ettiği semptomatik hipertiroidi düşünülüyorsa, antitiroid tedavi de verilir. Hipertiroidi genellikle geçici olduğundan ve izlemde ötiroidizm veya hipotiroidizm görülebileceğinden hastalar yakından izlenmeli, hipotiroidizm geliştiğinde tedaviye replasman tedavisi eklenerek antitiroid tedavi kesilmelidir (Manetti, 2007).

Patogeneizde otoimmünite olması sebebiyle başlangıcın ani ve ağrılı olması durumunda glukokortikoidlerin faydalı olabileceği düşünülmüştür. Glukokortikoid kullanımı ile biyokimyasal bozuklukların düzeldiği, plazma T₃ ve T₄ düzeylerinde yükselme olduğu ve otoimmün süreci baskıladığı öne sürülmüştür. Yine de; serbest T₄ tedavisinin görece olarak daha az yan etkilerinin olması, steroidlerin kısa ve uzun dönem yan etkilerinin özellikle büyüme çağında olan çocuklarda daha fazla olacağından dolayı steroid tedavisi Hashimoto tiroiditinde önerilmemektedir (Manetti, 2007).

2.13 Graves Hastalığı

2.13.1 Tanım

GH ya da diffüz toksik guatr, en sık rastlanan tirotoksikoz tipidir. İlk kez Caleb Parry tarafından 1825’ de tanımlanmıştır. Ancak hastalık, 1835’ de tanımlayan İrlandalı Robert Graves’in adıyla anılır. Çocukluk ve adölesan çağında görülen hipertiroidilerin %95’inin nedeni Graves hastalığıdır(Brown, 2009a). Çocuk ve adölesan yaş grubunda Graves hastalığı insidansı yaklaşık 1/10.000’dir (Rivkees, 2010).En sık 11-15 yaş arasında görülür. GH kadınlarda altı kat fazla görülür (O’Donnell, 1997; Hanks, 2001). Graves hastalığı ile birliktelik gösteren diğer otoimmün hastalıklar arasında Hashimoto tiroiditi, vitiligo, sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, Addison hastalığı, myastenia gravis, tip 1 diabetes mellitus, idiopatik trombositopenik purpura ve pernisiyöz anemibildirilmiştir. Ayrıca Down sendromunda da Graves hastalığı sıklığı artmıştır (Goday-Arno ve ark., 2009).

2.13.2 Etiyopatogenez

GH’ nın çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle meydana geldiği öne sürülmektedir. Son yıllarda otoimmünite ile birlikte, kronik inflamasyon, endotel harabiyeti, anormal sitokin ve büyüme faktörlerinin üretimi gibi mekanizmalar ön plana çıkmaktadır. Çevresel etkenlerden virüslerin, seks hormonların, Yersinia enterocolica infeksiyonu, yüksek düzeyde iyot alımı ve lityum üzerinde de durulmaktadır. Graves hastalığının otoimmün etiyojisi ile ilgili olarak başlıca üç hipotez üzerinde durulmuştur:

-Baskılayıcı (supresör) T lenfosit fonksiyonlarında bir bozukluk sonucu, yardımcı (helper) T hücrelerinin aktivasyonu ile B hücrelerinin stimülasyonu ve tiroid antijenlerine karşı antikor üretimi(TSHRab, Tgab, TMAb),

-Pro-inflamatuar/anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dengenin bozulması

-HLA (human leucocyte antigen) sistemi ile ilişki(Salmaso ve ark., 2002; Uysal, 1997).

Graves hastalığı görülme sıklığıHLA B8 ve HLA DR3 bulunan kişilerde yüksektir. GH’ nda ailevi bir eğilim de vardır. Olguların %15’inin Graves’li bir akrabası olduğu görülmüştür(Uysal, 1997; Salmaso ve ark., 2002).

2.13.3 Klinik

Çocuklarda hipertiroidinin başlangıcı genellikle sinsidir. Erişkin hastalardaki yakınmalar ve bulgularla benzer olmasına rağmen çocukların tanı alması genellikle gecikir. Çocuklarda davranış değişiklikleri, hiperaktivite, okul başarısında azalma, duygusal değişiklikler gibi nonspesifik bulgular ile başlayabilir ve bu dönemde tanı gözden kaçabilir. Graves hastalığı klasik bulgularını sinirlilik, çarpıntı, uykusuzluk, terleme, tremor, kas güçsüzlüğü, halsizlik, iştah artışına rağmen kilo kaybı oluşturmaktadır. Bu bulguların varlığında tanının düşünülmesi kolaydır (Hung ve Sarlis 2004; Bauer, 2011; Franchi, 2011). Fizik muayenede guatr çoğunlukla mevcuttur. Tiroid bezi diffüz olarak büyür, palpasyonda yumuşak ve ağrısızdır. Tiroid bezi üzerinde kan akımının artmasına bağlı titreşim alınabilir veya stetoskopi üfürüm duyulabilir. Taşikardi, artmış nabız basıncı ve hipertansiyon özellikle ellerde farkedilen ince tremor, derinin nemli ve sıcak olması, proksimal kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinin artması diğer belirgin bulgulardır. Çocuklukta hipertiroidi özellikle boyun hızlı uzamasına ve kemik yaşında ilerlemeye neden olabilir (Hung ve Sarlis 2004; Franchi, 2011). Graves hastalığının 3-4 yaşından önce geliştiği çocuklarda kronik ishal, konuşma ve dil gelişiminde problemler, mental retardasyon ve kraniosinostoz gelişebilir (Segni ve ark., 1999; Hung ve Sarlis 2004; Coca Perez ve ark., 2005). Hastaların yarısından fazlasında oftalmik anormallikler mevcuttur (Dallas, 2007). Göz aşağı doğru baktığında üst göz kapağında takipte gecikme (lid lag), konverjans bozukluğu, üst göz kapağında retraksiyon ve nadiren göz kırpma bulunabilir. Gözde ağrı, göz kapağında eritem, kemozis, ekstraoküler kas fonksiyonlarında azalma ve görme keskinliğinde azalma görülebilir. Hastaların çoğunda hafif olmakla birlikte egzoftalmus bildirilmiştir (Franchi, 2011).

Tablo 2.5 Çocuklarda Graves hastalığının semptom ve bulguları (Bauer, 2011)

Semptomlar	Bulgular
Hiperaktivite	Guatr
Çarpıntı	Taşikardi
Uyku bozukluğu	Kilo kaybı
Halsizlik	Sıcak intoleransı
Okul performansında düşme	Tremor
Duygu durum değişikliği	Sistolik hipertansiyon
Boyunda şişlik	Nabız basıncında genişleme
Sinirlilik	Saç dökülmesi
Gaita sıklığında artış	Sekonder enürezis
İştah artışı	Kemik yaşında ilerleme ilerleme
	Oftalmopati

2.13.4 Tanısal Değerlendirme

2.13.4.1 Laboratuvar

Serum TSH seviyesi baskılanmış, serum T₃ ve T₄ seviyeleri yüksektir. Serum serbest T₃ ve T₄ seviyeleri, total T₃ ve T₄ den daha fazla artış gösterir. Serum T₃ düzeyleri serum T₄ düzeylerine göre oransal olarak daha fazla yükselebilir. Tiroid otoimmunitesi göstermek için dolaşımdaki Anti-Tg ve Anti-TPO ölçülebilir. Tedavi edilmemiş Graves hastalarının %90'ında Anti-TPO, %50-60 oranında ise Anti-Tg pozitif ölçülebilir.

TSH-R-ab ölçümü hipertiroidik Graves hastalarında hem spesifitesi hem sensitivitesi yüksek bir testtir. Tedavi edilmemiş Graves hastalarının %90'ından fazlasında pozitif sonuç vermektedir (Marino, Chiovato ve Pinchera, 2010).

2.13.4.2 Tiroid ultrasonografisi:

Tiroid bezinin anatomik lokalizasyonu, parankimin yapısını ve de içeriğindeki solid kistik oluşumları ayırt etmede kullanılan hem ucuz hem de kolay ulaşılabilen bir tetkiktir. Hipertiroidisi olan Graves hastalarında tiroid bezinin ekojenik paterninde diffüz değişiklikler olmaktadır. Doku muhtemel kolloid içeriğin azalması, tiroid vaskülarite artışı ve lenfositik infiltrasyon nedeniyle hipoekoik hal alır. Bu görüntü tiroidin otoimmün hastalıkları için ortaktır (Vitti ve ark., 1994).

2.13.4.3 Radyoaktif iyot uptake (RAIU):

Tirotoksikozlu hastaların değerlendirilmesinde gerekli olan bir testtir. İyot yeterli ülkelerde RAIU normalin üst sınırı, işaretli radyoaktif maddenin verilmesinden 24 saat sonra, %25'dir. Orta ve ciddi iyot eksikliği bölgelerinde RAIU oranı %40 ve üzerine çıkmaktadır. Graves hastalığında tiroid bezindeki RAIU tipik olarak artış göstermektedir. Sessiz ve subakut tiroiditleri, faktisyöz tirotoksikozu ve amiodarona bağlı tirotoksikozu ayırt etmede faydası vardır. Radyoizotop ile tiroid görüntülemesinde, radyoaktif iyot ile RAIU ölçülebildiği gibi Tc99m ile de ölçülebilir (Martino ve ark., 1988).

2.13.5 Tedavi

Graves hastalığının klinik seyri değişkendir, ancak tedavi edilmemiş hastalarda hipertiroidi genellikle dirençli ve ilerleyicidir. Bu yüzden aktif Graves hastalığında tüm hastalara tedavi yapılmalıdır. GH'nda spontan remisyon çocukların % 30'undan azında görülür. Bu nedenle Graves hastalığı olan çocukların büyük çoğunluğunda tedaviye gereksinim vardır. Çocuk ve adolesanlarda Graves hastalığının tedavisi hâlâ tartışmalıdır.

Çocuk ve adolesan çağı hipertiroidisinin tedavisinde hepsinin de etkili olduğu bilinen medikal tedavi, cerrahi tedavi ve radyoaktif iyot tedavisi olarak üç yaklaşım vardır. Her birinin spesifik avantajları ve dezavantajları vardır. Bu nedenle tedavi planlanırken kişiye özgü davranılmalıdır (Krassas, 2004; Rivkees, 2006).



Şekil 2.2.5 Graves Hastalığında Tedavi Algoritması; Bauer, 2011

2.13.5.1 Anti-tiroid ilaç tedavisi

Çocukların uzun süreli anti-tiroid tedavisinde kullanılan ilaçlar propiltiyourasil (PTU), metimazol(MMI) ve MMI derivativesi olan karbimazoldür. Bu ilaçlar tiroid peroksidaz için substrat hazırlayarak okside iyodun tiroglobulin üzerindeki tirozin residulerine dahil olmasını bloke ederler. Bu ilaçlar iyodinize olurlar ve tiroid bezi içinde yıkılırlar, böylece okside iyodun yolu tiroglobulinden başka yere saptırılır. Ayrıca tiroglobulindeki iyodotrozil residulerinin birleşerek T₄ ve T₃ oluşmasını bloke ederler; ancak sentezlenen ya da depolanan tiroid hormonların salınımını bloke etmezler (Rivkees, 2006; Krassas, 2004). Metimazolün başlangıç dozu 0,5-1 mg/kg/gün günde 1-2 doz, PTU'nun ise 5-10 mg/kg/gün günde üç doz şeklindedir (Dallas, 2007). Metimazolün bulunmadığı ülkelerde karbimazol kullanılabilir. Karbimazol biyolojik olarak MMI' ye çevrilir ve 0,5-0,7 mg/kg/gün dozunda kullanılır (Bauer, 2011).

Antitiroid ilaca bağı klinik yanıt 3-6 haftada belirgin hale gelir (Franchi, 2011). Antitiroid ilaç tedavisinde titrasyon rejimi ve “block and replace” rejimi olarak iki tip yaklaşım vardır. Titrasyon rejiminde, başlangıçtaki yüksek antitiroid ilaç dozları ötiroid durumu sağlayacak minimal düzeye azaltılır ve idame dozda tedaviye devam edilir. Titrasyon rejiminde, hasta uyumu daha iyi ve yan etkiler daha azdır (Bauer, 2011; Abraham ve Acharya, 2010). Block and replace rejiminde ise antitiroid ilaçlar yüksek dozda verilerek tiroid hormon sentezi engellenir ve bir yandan da ötiroidiyi sağlamak için tedaviye levotiroksin eklenir. Bu tedavi şeklinde antitiroid ilaç yan etkileri daha yüksek oranda görülmektedir (Abraham ve Acharya, 2010). Çocukluk çağında en uygun tedavi süresi tam olarak bilinmemektedir (Bauer, 2011).

Tablo 2.6 Metimazol ve propiltiourasil arasındaki farklar (Fumarola ve ark., 2010).

	MMI	PTU
TPO inhibisyonu	var	var
Albumine bağlanma	düşük	yüksek
Yarı ömür (saat)	6-8	1-2
Klinik etki süresi(saat)	40	12-24
Tiroid içinde depolanma	majör	minör
Normal serum hormon düzeyine ulaşma süresi	2-4	10-15
Hasta uyumu	daha iyi	kötü

2.13.5.2 β -blokerTedavi

Ağır olgularda ötiroid durum sağlanana kadar beta bloker (β -bloker) ilaçlar tedaviye eklenebilir.Bu amaçla en sık kullanılan ilaç propranolol, 0,5-2 mg/kg/gün dozunda günde 3-4 kez olarak verilmelidir. β -bloker ilaçlar depolanmış tiroid hormonlarının etkisi geçinceye kadar(6-12 hafta) kullanılabilir (Zimmerman ve Gan-Gaisano, 1990).

2.13.5.3 Antitiroid İlaç Tedavisine Bağlı Yan Etkiler

Tiyonamid tedavisi, minör ve majör olarak gruplandırılan ağırlık derecesi farklı olan çeşitli yan etkiler ile ilişkili bulunmuştur (Fumarola ve ark., 2010).Çocuklarda antitiroid ilaçlara bağlı yan etkiler erişkinlere göre daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Minör yan

etkiler çocukların yaklaşık %5-25'inde, daha ciddi yan etkiler çocukların %0,2-0,5'inde görülür (Kaguelidou, Carel ve Leger, 2009; Fumarola ve ark., 2010).

Antitiroid ilaçlara bağlı minör yan etkiler; döküntü, kaşıntı, ürtiker, saç dökülmesi, bulantı, tat ve koku duyusunda değişiklikler ve artraljidir (Bauer, 2011). Minör yan etkiler kendiliğinden düzelebilir, etkilerin devam etmesi halinde ilaç değişikliği yapılmalıdır (Fumarola ve ark., 2010).

Majör yan etkiler ise agranülositoz, nötropeni, trombositopeni, aplastik anemi, Stevens-Johnson sendromu, kolestatik hepatit ve antinötrofilik sitoplazmik antikör (ANCA) pozitif vaskülitir (Bauer, 2011; Kaguelidou, Carel ve Leger, 2009; Fumarola ve ark., 2010).

Antitiroid ilaca bağlı yan etkiler idiyosenkrozik veya doz ilişkili olabilir. Metimazol ile ilişkili yan etkiler doz ilişkili olma eğiliminde iken, PTU'ya bağlı doz yan etki ilişkisi net değildir (Dallas, 2007). Antitiroid ilaca bağlı reaksiyonlar önceden öngörülemez, tedavi süresinden bağımsız olarak herhangi bir zamanda görülebilir (Kaguelidou, Carel ve Leger, 2009; Fumarola ve ark., 2010). Agranülositoz, granülosit sayısının 500/mm³'den az olması olarak tanımlanır. Agranülositoz, iki mekanizmadan kaynaklanabilir, bunlardan birisi antigranülosit otoantikörler ile immün aracılı mekanizma, diğeri ise tiyonamidlere bağlı direkt toksik hasara (tiyonamidlerin granülositlerde yüksek konsantrasyona ulaşmasından dolayı) bağlı olabilir (Fumarola ve ark., 2010). Çoğunlukla tedavinin ilk 2-3 ayı içerisinde görülür, ancak antitiroid ilaç başlandıktan bir yıl veya daha sonra ve relaps tedavisinde ilaç ile tekrar karşılaşılması durumunda da görülebilir (Abraham ve Acharya, 2010; Fumarola ve ark., 2010). Agranülositoz riski tedavinin dozu, süresi ve önceki antitiroid ilaç kullanımından bağımsızdır (Franklyn ve Boelaert, 2012).

Propiltiourasil ve MMI arasında çapraz reaktivite gösterildiği için agranülositoz saptandığında alternatif ilaç kullanımı kontrendikedir (Dallas, 2007). Agranülositoz tedavisinde antitiroid ilaç hemen kesilmeli ve hasta yakın takip için yatırılarak izlenmelidir. Majör yan etki gelişen hastalar radyoaktif iyot veya tiroidektomi ile tedavi edilmelidir (Dallas, 2007; Franchi, 2011). Granülosit sayısı 1000/mm³'ün altında ise antitiroid ilaç hemen kesilmelidir (Cooper, 2005). Diğer majör yan etki hepatotoksisitedir (%0,1-%0,2). Hepatotoksisite, genellikle tedavinin ilk 3 ayı içerisinde görülür (Fumarola ve ark., 2010). Propiltiourasil tedavisi sitotoksik hepatite yol açar. Metimazol kullanımı ise tipik olarak kolestatik hepatit ile ilişkilidir (Dallas, 2007, Fumarola ve ark., 2010). Literatürde, PTU ilişkili hepatotoksisite geliştiğinde ölüm oranı %25-50 olarak bildirilmiştir. Vaskülit, üçüncü

majör yan etkidir. PTU tedavisinde metimazole göre daha sık görülmektedir. Bazı hastalarda ilaca bağlı lupus kriterlerini karşılayan lupus eritematozus ile uyumlu serolojik bulgular gelişir (Cooper, 2005). Özellikle, PTU tedavisi alan Asyalı hastalarda ANCA pozitif vaskülit bildirilmiştir. Propiltiourasil ilişkili ANCA pozitif vaskülit ve lupus benzeri sendrom riski, antitiroid ilaç tedavi süresi arttıkça artmaktadır (Franklyn ve Boelaert, 2012). İlaça bağlı ANCA pozitif vaskülitin klinik özellikleri; akut renal bozukluk, artrit, ciltte ülserasyonlar, vaskülitik döküntü, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit ve hemoptiziyi içermektedir. Bu sendrom ilacın kesilmesi ile genellikle düzelir. Ağır vakalarda, yüksek doz glukokortikoid veya siklofosfamid tedavisi gerekebilir. Bazı hastalarda kısa dönem hemodiyaliz gerekmektedir (Cooper, 2005). Tiyonamid ilaçlar ile ilişkili diğer nadir görülen ciddi yan etkiler; periarteritis nodosa, diğer vaskülit formları, nefrotik sendrom, hipotrombinemi ve aplastik anemidir. Pruritik cilt döküntüleri ve ürtiker, ilaca bağlı yaygın reaksiyonlardandır. Bu durumlarda ilaç tedavisinin kesilmesi gerekmektedir (Rivkees, 2006).

Tablo 2.7 Çocuklarda antitiroid ilaç tedavisine bağlı minör ve majör yan etkiler Tabloda özetlenmiştir (Bauer, 2011).

Minör	Majör
Cilt Döküntüsü	Agranülositoz
Kaşıntı	Nötropeni
Ürtiker	Trombositopeni
Saç dökülmesi	Steven Johnson sendromu
Tat duyusunda azalma	Kolestaz
Artralji	Hepatit

2.13.5.4 Cerrahi tedavi

En hızlı etki gösteren tedavi şeklidir. Cerrahi öncesi en az 10-14 gün iyot preperatları kullanımı sonrası subtotal veya total tiroidektomi gerçekleştirilir. Uygulanabilir, buna thionamidler de eklenebilir, böylece hastalar cerrahi öncesi hızla ötiroid hale getirilirler. Tiroidektomi komplike bir prosedürdür. Uzun süreli kür oranı ve komplikasyonlar uygulanan cerrahiye bağlıdır. Anti-tiroid ilaçlara bağlanma ümidi devam etmesi ve RAI'nin giderek primer tedavi seçeneği olarak kabul görmeye başlaması nedeniyle

klınisyenlerçocuklarda cerrahiyi daha az önermektedirler. Cerrahi tedavi için klinik endikasyonlar aşağıda özetlenmiştir:

- Çok büyük guatr
- Medikal tedavinin başarısız olduğu durumlar
- RAI tedavisini kabul etmeyen vakalar
- Beş yaş altındaki hastalar ile solid “soğuk” nodül gelişen hastalar

Subtotal tiroidektomi olan çocukların % 60’ında, total tiroidektomi olan çocukların % 100’ünde hipotiroidi gelişir. Subtotal tiroidektomi olan hastaların % 10-15’inde yeniden hipertiroidi gelişir. Total tiroidektomden sonra hipertiroidi gelişme oranı % 3’ten azdır. Cerrahi komplikasyonlar; ağrı, kanama, hematoma, gecici hipokalsemi, geçici ses kısıklığı, geçici trakeostomi, kalıcı hipoparatiroidi, vokal kord paralizisi olarak bilinmektedir. Komplikasyon oranlarının birbirine yakın olması, relapsların subtotal tiroidektomi de daha sık olması ve hipotiroidi gelişme oranının yüksek olması nedeniyle Gravesli hastalarda daha çok total/totale yakın tiroidektomi tercih edilmektedir. Beş yaşından küçük çocuklarda anti-tiroid tedavi yöntemi ilk seçenektir. Bu yaş grubunda RAI ile iyi sonuç alınsa da uzun sürede gelişebilecek olası kanser riski nedeniyle tercih edilmemektedir. İlaç tedavisiyle küçük çocuklarda remisyon sağlanması büyük çocuklara göre daha az oranda olduğundan, uzun süreli tedaviye gereksinim duyulur. Toksik etki görülüyorsa anti-tiroid tedaviye devam edilir, RAI için yaşı uygun görüldüğünde hâlâ remisyon sağlanmamışsa RAI tedavisi veya tiroidektomi yöntemlerinden biri seçilir. Eğer medikal tedaviye reaksiyon gelişirse uzun süre anti-tiroid tedavi için beklenilmeden tiroidektomi veya ablatif RA tedavisi uygulanır. Gravesli çocukların % 15’i 6-10 yaş arasındadır. Bu yaş için ilaç tedavisi ilk seçenek olarak uygundur (Krassas, 2004; Rivkees, 2006). Graves hastası çocuk vakaların % 80’i 10 yaş ve üstü çocuklardan oluşur. Bu grupta RAI ve anti-tiroid ilaçlar ilk seçenek olarak düşünülebilir. İlaç tedavisinin etkili olup olmayacağını tahmin etmede TSHRab düzeyi ve tiroid dokusunun belirleyici olabilir. TSHRab’nin düşük düzeyde olması ve küçük tiroid bezi medikal tedaviyle remisyon şansının olduğunu gösterebilir. TSHRab düzeyi yüksek ve tiroid bezi büyükse spontan remisyon oranı düşüktür. Ancak, TSHRab ve tiroid bezin büyüklüğü remisyon için her zaman bir gösterge değildir (Krassas, 2004).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde Ocak 2010 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Otoimmün tiroid hastalığı tanısı alan yaşları 1-18 arasında değişen 115'i kız ve 27'si erkek olmak üzere toplam 142 hastanın dosyaları retrospektif değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, aile hikayesi, klinik ve laboratuvar özellikleri incelendi. Tiroid fonksiyon testleri, tiroid antikorları (TMAb, Anti-Tg ve TSHRab düzeyleri) ölçüldü. Tiroid ultrasonografisi yapıldı.

Çalışma protokolü için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

3.1 Çalışma Grupları

Çalışmaya Çocuk Endokrinoloji Kliniği'ne başvuran Graves hastalığı tanılı 20 ve Hashimoto tiroiditi tanılı 122 olan toplam 142 Otoimmün tiroid hastası dahil edildi.

3.2 Antropometrik Ölçümlerin Yapılması

Çalışmaya alınan çocuk ve adölesanların vücut ağırlıkları, NANO marka mekanik tartı cihazında ölçülerek kilogram cinsinden, boyları standart tipte stabil boy ölçüm cihazı (TB/Hyssna/Sweden) ile ölçülerek santimetre cinsinden kaydedildi. Ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakta yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ), (Vücut ağırlığı (kg) / Boy (m²)) formülü kullanılarak hesaplandı. Vücut ağırlıkları, boyları ve vücut kitle endeksleri Standart deviasyon Skoru (SDS) ile değerlendirildi. Fizik muayenede guatr açısından değerlendirmeleri de yapılarak kaydedildi.

3.3 Laboratuvar İnceleme

OTHtanısı alan hastaların ilk başvuru anında ve takiplerinde serum elektrolitleri sodyum (Na), potasyum (K) , kalsiyum (Ca), fosfor (PO₄), magnezyum (Mg)), böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin), albümin düzeyi, tam kan sayımı, TSH, sT₃, sT₄, Tg, tiroid otoantikor(TMAb, Tgab, TSHRab) düzeyleri kaydedildi. Biyokimyasal parametreler (Na, K, Üre, Kreatinin, Ca, Fosfor, Mg, Albumin) rutin metodlarla Beckman Coulter DxC-800 otoanalizörü ile çalışıldı. Tiroid fonksiyonları değerlendirmesinde biyokimya laboratuvarında Siemens Advia XPT centaur teknolojisi ve normal aralıkları kullanıldı.

3.4 Tiroid bezi görüntüleme

Hastaların tiroid ultrasonografisi (tiroid bezi boyutları, parankim ekojenitesi, nodül varlığı) ve tiroid sintigrafisi sonuçları kayıt edildi. Tiroid hacmi ultrasonografide ölçülen tiroid bezi boyutları kullanılarak; Tiroid hacmi (her lob için): yükseklik x genişlik x derinlik x 0,529 formülü ile hesaplandı. Bezin total hacminin tespitinde ise her iki lobun hacminin aritmetik toplamı alındı. Tiroid bezi hacmi Dünya Sağlık Örgütünün yaş ve cinse göre belirlediği tiroid hacimleri referans değerlerine göre evrelendirilerek kaydedildi. Tiroidde nodül görülen hastaların yapılan sintigrafi sonuçları kullanıldı.

3.5 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (IIAB) uygulanan hastaların sonuçları kaydedildi.

3.6 İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen nicel verilerin istatistiksel analizleri SPSS 22.00 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Analiz öncesinde elde edilen verilerin, yapılacak analizlerin varsayımlarını karşılayıp karşılamadığını test etmek amacıyla, önce bağımlı değişkenin her bir düzeyinde, iki grup için dağılımların normal olup olmadığı (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile) incelenmiştir. Gözeneklerde yer alan ikili sayıların 50'den küçük olduğu durumlarda Kolmogorov-Smirnov yerine Shapiro-Wilk testi sonuçları dikkate alınmıştır (Tabachnick ve Fidell, 2007). Grupların varyans homojenliğini kontrol etmek için Levene testinden faydalanılmıştır. Levene testi sonucu varyansların homojen olduğu durumlarda Fisher's Least Significant Difference (LSD), homojen olmadığı durumlarda ise, Tamhane T2 test sonuçları kullanılmıştır. Levene testi sonucunda anlamlı farklılığın belirlendiği durumlarda parametresiz bir test olan Kruskal Wallis-H testi kullanılırken farklılığın olmadığı durumlarda karışık ölçümler için iki faktörlü varyans analizi uygulanmıştır. Kruskal Wallis-H testi sonucunda anlamlı bir farklılık bulunması halinde ise grupların ikili kombinasyonları üzerinden Mann-Whitney U Testi testi uygulanarak farkın kaynağı incelenmiştir. Elde edilen sayısal verilerin parametrik test varsayımlarını karşıladığı durumlarda ise t-testi, ikiden fazla grup değerlendirildiğinde ise tek yönlü varyans analizi (Oneway-ANOVA testi) uygulandı ve çoklu karşılaştırmalarda Post Hoc test (Tukey-HSD) ikincil test olarak kullanıldı. İki veya daha çok grup arasında fark olup olmadığının testinde ise Ki-kare testi kullanılmıştır (Tabachnick ve Fidell, 2007).

Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma ve yüzdeler hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmelerde $p<0.05$ anlamlı kabul edildi. Elde edilen bulguların grafiğe dnüştürölmesinde ise elektronik tablolama ve hesaplama programı olan Microsoft Excel'den faydalanılmıştır.



4 BULGULAR

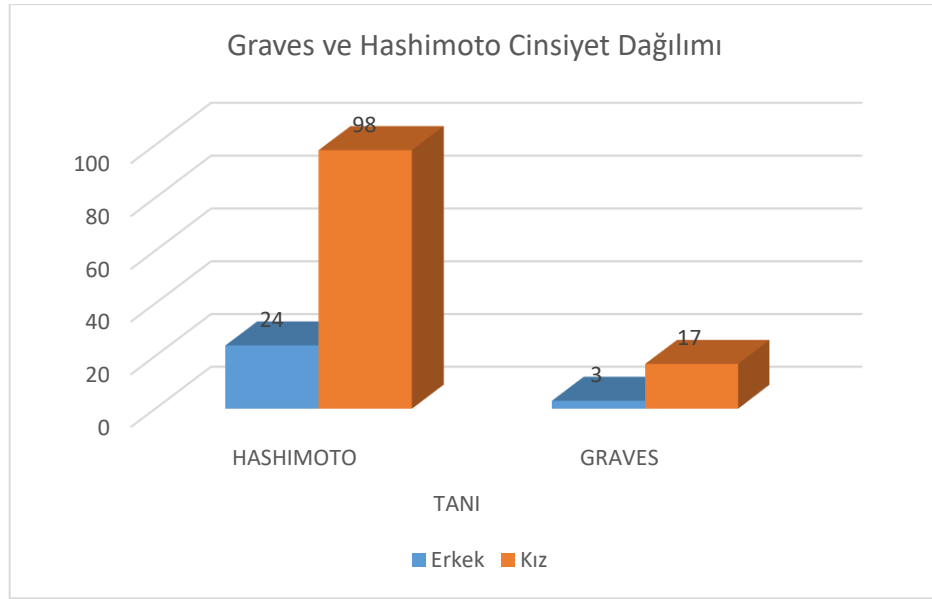
4.1 Otoimmün tiroid hastalarının Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığına ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı olarak sınıflandırılan Otoimmün tiroid hastalarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.4.1’ de verilmiştir.

Tablo 4. 4.1 Hashimoto ve Graves hastalarının Cinsiyete Göre Dağılımı

	TANI		Toplam	X ²	sd	p
	Hashimoto	Graves				
Erkek	24	3	27	0,24	1	0,62
Kız	98	17	115			
Toplam	122	20	142			

Tablo 4.4.1 incelendiğinde Otoimmün tiroid hastalığı ile takip edilen 142 hastanın %86’sını (n=122) Hashimoto tiroiditi ve %14’ünü ise (n=20) Graves hastalığı hastalarının oluşturduğu görülmektedir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında ise Hashimoto tiroiditi tanılı 122 hastanın %80’ ini (n=98) kız ve %20’ sini (n=24) erkek hastalar oluştururken Graves hastalığı olan 20 hastanın %85’ini (n=17) kız ve %15’ini (n=3) erkek hasta oluşturmakta idi. Otoimmün tiroid hastalığı ile takipli her iki hasta grubunda da kız cinsiyet çoğunlukta idi. Otoimmün tiroid hastalığı türünün cinsiyet değişkenine bağımlı olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan ki-kare (chi-square) testi sonucunda değişkenler arasındaki bağımlılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($X^2=0,24$; $p>.05$).



Şekil 4.1 Graves ve Hashimoto Cinsiyet Dağılımı

4.2 Otoimmün Tiroid Hastalarının Cinsiyete Göre Yaş Aralığı Dağılımı

OTH' nın cinsiyete göre yaş aralığı dağılımı beş yaş altı, beş ve on yaş arası, 10 yaş üzeri olarak gruplandırılarak Tablo 4.4.2' de verilmiştir.

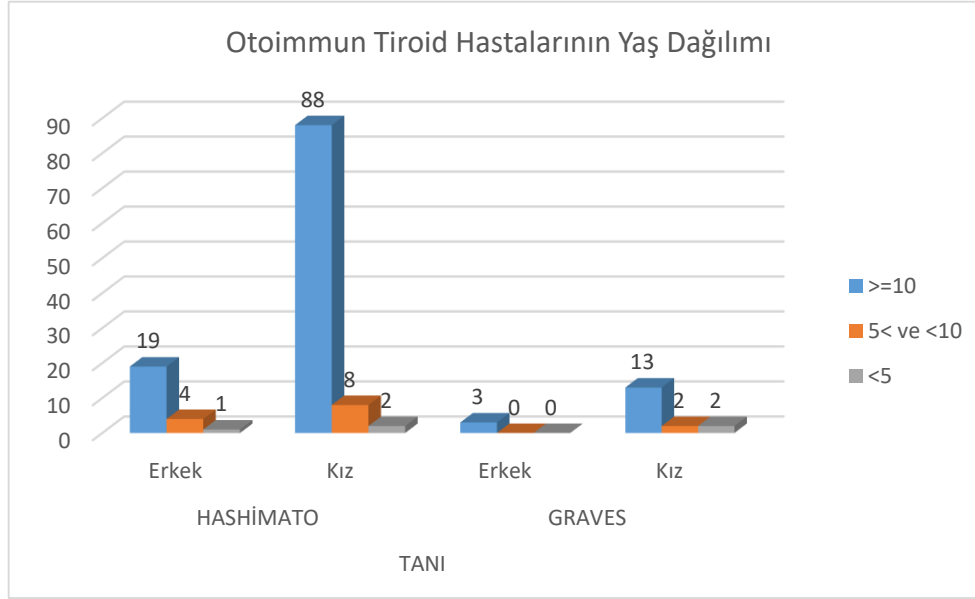
Tablo 4. 4.2 Otoimmün Tiroid Hastalarının Cinsiyete Göre Yaş Aralığı Dağılımı

	TANI			
	Hashimoto		Graves	
	Erkek	Kız	Erkek	Kız
>=10	19	88	3	13
5< ve <10	4	8	0	2
<5	1	2	0	2

Tablo 4.4.2'deki Otoimmün tiroid hastalığı tanılı hastaların 10 yaş öncesi %3,5'i (n=5) erkek ve %9,8'i (n=14) kız; 10 yaş ve sonrası hastaların %71,1'i (n=101) kız ve %15,4' ü (n=22) erkek idi. Hashimoto tiroiditi ile takipli erkek hastaların %79,2'si (n=19) 10 yaş ve üzeri, %16,7'si (n=4) beş yaşından büyük ve 10 yaşından küçük, %4,1'i (n=1) beş yaş altı idi. Hashimoto tiroiditi ile takipli kız hastaların ise %89,7'si (n=88) 10 yaş ve üzeri, %8,2'si (n=8) beş yaş üzeri ve 10 yaş altı, %2,1' i (n=2) beş yaş altı idi.

Graves hastalığı ile takipli erkek hastaların %100' ü 10 yaş üzeri idi. Graves hastalığı ile takipli kız hastaların %76,4'ü (n=13) 10 yaş ve üzeri, %11,8'i (n=2) beş yaş üzeri ve 10

yaş altı, %11,8'i (n=2) beş yaş altı idi. Hashimoto ve Graves hastalığı hastalarının her ikisinde de başvuru yaşı en sık 10 yaş ve üzeri idi. Otoimmün tiroid hastalığı hastalarının beş yaş altı toplam hasta sayısı beş (%3,5) idi.



Şekil 4.2 Otoimmün Tiroid Hastalarının Yaş Dağılımı

4.3 Otoimmün Tiroid Hastalarının Ergenlik Durumuna Göre Cinsiyete Dağılımı

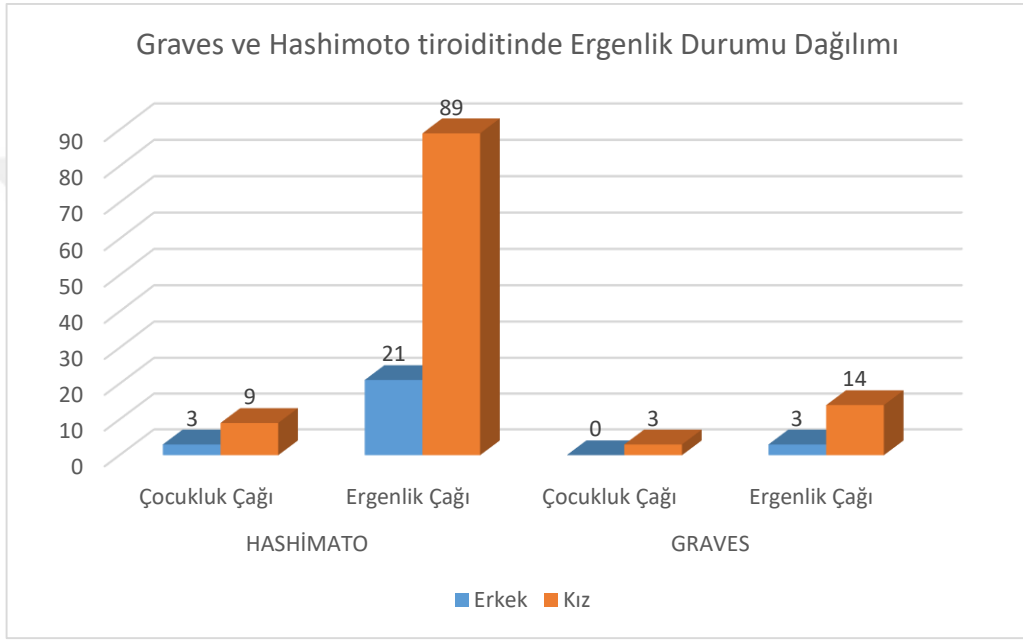
Otoimmün tiroid hastalarının çocukluk ve ergenlik çağına göre dağılımı Tablo 4.4.3' de verilmiştir.

Tablo 4.4.3 Hashimoto ve Graves hastalarının ergenlik durumu ve cinsiyete göre dağılımı

	TANI/ ÇAĞ	Erkek	Kız	χ^2	sd	p
Hashimoto	Çocukluk Çağı	3	9	3,0	1	0,083
	Ergenlik Çağı	21	89	42,1	1	0,00
Graves	Çocukluk Çağı	0	3			
	Ergenlik Çağı	3	14	7,2	1	0,008

Tablo 4.4.3'deki Otoimmün tiroid hastalığı ile takip edilen hastaların %88,7'si (n=126) ergenlik çağı ve %11,3' ü (n=16) çocukluk çağına idi. Çocukluk çağındaki hastaların %75'i (n=12) kız ve %25' i (n=4) erkek idi. Ergenlik dönemindeki hastaların %81,7'si (n=103) kız ve %18,3'ü (n=23) erkek idi. Hashimoto tiroiditi ile takipli erkek hastaların %12,5'i (n=3) çocuk çağı, %87,5'i (n=21) ergenlik çağına idi. Hashimoto

tiroiditi ile takipli kız hastaların %90,8'i (n=89) ergenlik çağı, %9,2' si (n=9) çocukluk çağında idi. Graves hastalığı ile takipli erkek hastaların %100' ü ergenlik çağında idi. Graves hastalığı ile takipli kız hastaların %82,3'ü (n=14) ergenlik çağı, %17,7'si (n=3) çocukluk çağında idi. Hashimoto ve Graves hastalarının her ikisinde de ergenlik dönemindeki başvurunun daha sık olduğu görüldü. Bunun yanı sıra çocukluk çağındaki hastaların cinsiyete göre görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermez iken ergenlik dönemindeki hastaların hem Hashimoto hemde Graves hastalığı olan kızların sayıları bakımından anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur (p<. 01).



Şekil 4.3 Graves ve Hashimoto tiroiditinde Ergenlik Durumu Dağılımı

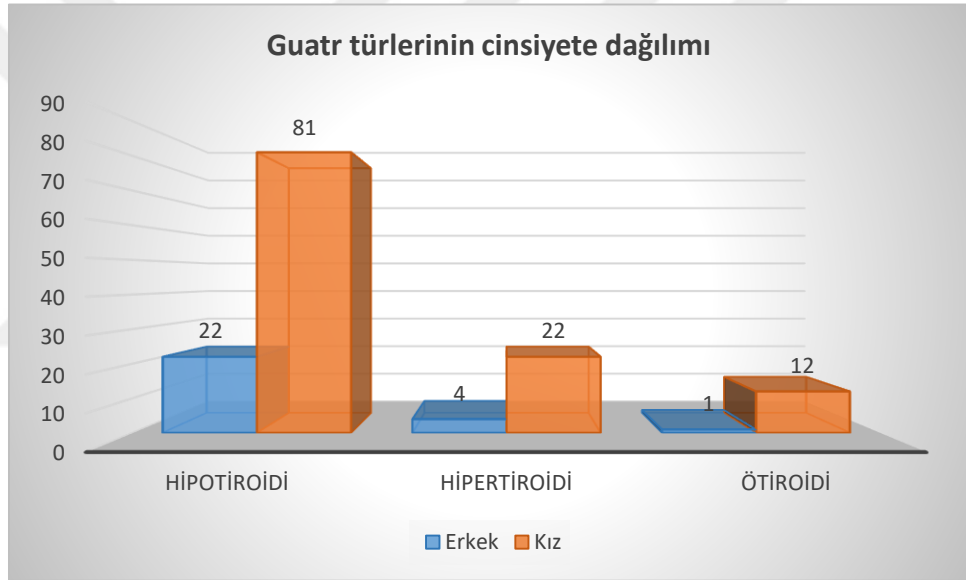
4.4 Otoimmün Tiroid Hastalarının Tiroid Fonksiyon Testlerine ve Cinsiyete göre Dağılımı

Otoimmün tiroid hastalığı ile takipli hastaların biyokimyasal tiroid fonksiyon test durumlarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı Tablo 4.4.4'de verilmiştir.

Tablo 4. 4.4 Guatr Türü ve Cinsiyet Dağılımı

	Tiroid Fonksiyon Testlerine Göre Durum			Toplam	χ^2	sd	P
	Hipotiroidi	Hipertiroidi	Ötiroidi				
Erkek	22	4	1	27	1,672	2	0,43
Kız	81	22	12	115			
Toplam	103	26	13	142			

Tablo 4.4.4' de görüldüğü üzere Otoimmün tiroid ile takipli 142 hastanın %81'ini(n=115) kız ve %19'unu(n=27) erkek hasta oluşturmuştur. Tiroid fonksiyon testlerine göre ise; hastaların %72'si (n=103) hipotiroidi, %18'i(n=26) hipertiroidi, %9'u (n=13) ötiroidi durumunda idi. Hipotiroidi vakalarının %79'unu (n=81) kız ve %21'ini(n=22) erkek hastalar oluşturur iken, hipertiroidi vakalarının %85'ini(n=22)kız ve %15'ini (n=4) erkek hastalar, ötiroidi vakalarının ise %92'sini (n=12) kız ve %8'ini (n=1) erkek hastalar oluşturmuştur. Biyokimyasal fonksiyon testlerine göre olan dağılımın cinsiyet değişkenine bağımlı olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan ki-kare (chi-square) testi sonucunda değişkenler arasındaki bağımlılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2=1,672$; $p>.05$).



Şekil 4.4 Biyokimyasal Fonksiyon Testlerine göre Cinsiyet Dağılımı

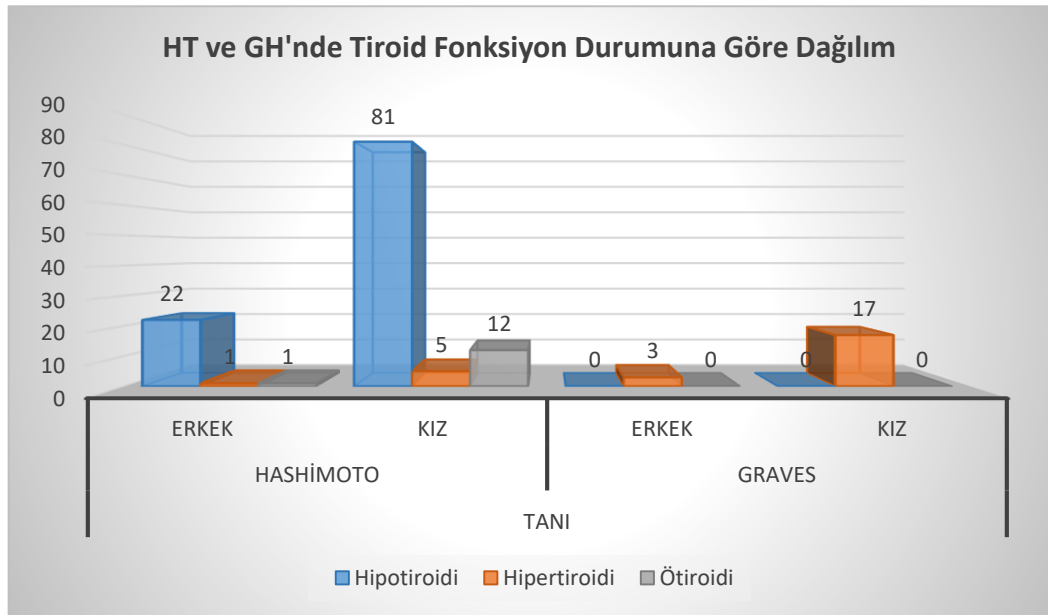
4.5 Hashimoto ve Graves hastalığı tanısı konulan hastaların Biyokimyasal Tiroid Fonksiyon Testleri Durumuna Göre Dağılımı

Hashimoto ve Graves hastalığı tanısı konulan ve takip edilen hastaların tiroid fonksiyon testlerine göre hipotiroidi, ötiroidi, hipertiroidi şeklinde gruplandırılarak değerlendirilmesi Tablo 4.4.5'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4.5 Hashimoto ve Graves hastalığı tanısı konulan hastaların biyokimyasal tiroid fonksiyon testleri durumuna göre dağılımı

	Tanı				Toplam
	Hashimoto		Graves		
	Erkek	Kız	Erkek	Kız	
Hipotiroidi	22	81	0	0	
Hipertiroidi	1	5	3	17	
Ötiroidi	1	12	0	0	
Toplam	24	98	3	17	142

Tablo 4.4.5'deki Hashimoto tiroiditi ile takipli hastalar başvuru anında değerlendirildiğinde hipotiroidi %66 (n=81) kız ve %15(n=22) erkek, hipertiroidi %4 (n=5) kız ve %0,8 (n=1) erkek, ötiroidi %10 (n=12) kız ve %0,8 erkek olarak görülmüştür. Graves hastalığı takipli hastalar başvuru anına göre değerlendirildiğinde hipertiroidi %85(n=17) kız ve %15(n=3) erkek olduğu görülmüştür. Graves hastalığı tanısı konulan hastalarda başvuru anında hipotiroidi veya ötiroidi olan hastaya rastlanmamıştır. Buna göre; Hashimoto tiroiditi tanılı hastaların başvuru anında tiroid fonksiyon testlerine göre hipotiroidi, hipertiroidi ve ötiroidi olduğu, Graves hastalarının ise tümünün hipertiroidi olarak başvurduğu görülmüştür.



Şekil 4.5 HT ve GH'nde Tiroid Fonksiyon Durumuna Göre Dağılım

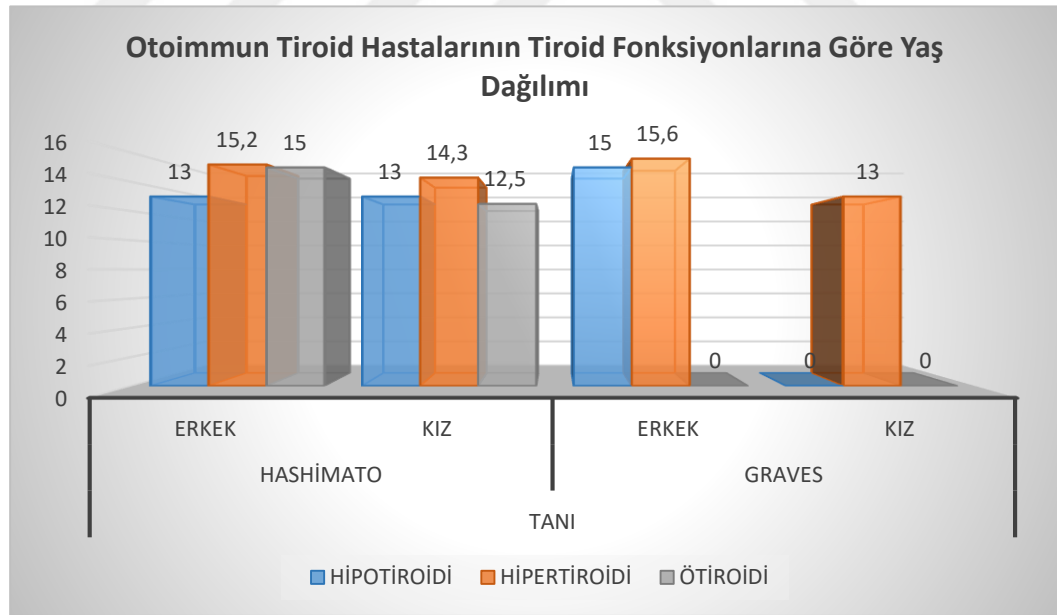
4.6 Hashimoto ve Graves hastalığı ile takipli hastaların tiroid fonksiyonlarına göre yaş ortalama dağılımlarının incelenmesi

Hashimoto ve Graves hastalığı ile takipli hastaların tiroid fonksiyonlarına ve cinsiyet dağılımına göre yaş ortalamalarının incelenmesi Tablo 4.4.6’da özetlenmiştir.

Tablo 4.4.6 Hashimoto ve Graves tanısı olan hastaların biyokimyasal tiroid fonksiyon grubuna ve cinsiyete göre yaş ortalamaları

Guatr Türü	TANI				Genel Ortalama
	Hashimoto		Graves		
	Erkek	Kız	Erkek	Kız	
Hipotiroidi	13	13	15	0	
Hipertiroidi	15,2	14,3	15,6	13	
Ötiroidi	15	12,5	0	0	
Ortalama	14,4	13,27	15,3	13	14

Tablo 4.4.6 incelendiğinde hastaların genel yaş ortalaması 14 olarak bulunmuştur.



Şekil 4.6 Otoimmün Tiroid Hastalarının Tiroid Fonksiyonlarına Göre Yaş Dağılımı

4.7 Hashimoto Ve Graves Tanısı Konulan Hastaların Başvuru Şikayetlerinin Sıklığının Cinsiyete Göre Dağılımı

Otoimmün tiroid hastalığı tanısı konulan hastaların ilk başvuru anındaki ve takip başvurularındaki şikâyet sıklıklarının değerlendirilmesi tablo 4.4.7’de özetlenmiştir.

Tablo 4. 4.7 Başvuru şikâyetlerinin cinsiyete göre dağılımı

Başvuru					
	Hashimoto		Graves		
	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Toplam
Halsizlik	5	23	2	7	37
Aseptomatik	3	21	0	2	26
Boyunda Şişlik	4	15	0	4	23
Sinirlilik	0	7	1	9	17
Çarpıntı	2	5	2	7	16
KiloFazlalığı	4	11	0	0	15
İştahArtışı	3	7	1	2	13
BaşkaHast.Arş	2	6	0	1	9
KiloAlmama	1	4	1	2	8
SaçDökülmesi	2	5	0	0	7
BaşAğrısı	0	5	0	0	5
Büyüme Geriliği	0	5	0	0	5
BoyKısalığı	0	4	0	0	4
DersBaşarısız	0	4	0	0	4
CiltKuruluğu	0	2	0	1	3
Hırşutizm	0	1	0	0	1
Toplam	142/122		142/20		190

Tablo 4.4.7’ ye göre Otoimmün tiroid hastalarımızın başvuru şikâyet dağılımına bakıldığında %26’sında (n=37) halsizlik, %16’ında (n=23) boyunda şişlik, %12’sinde (n=17) sinirlilik, %11,2’sinde (n=16) çarpıntı, %10,5’inde (n=15) kilo fazlalığı, %9,1’inde (n=13) iştah artışı, %5,6’sında (n=8) kilo almama, %4,9’unda (n=7) saç dökülmesi, %3,5’inde (n=5) baş ağrısı, %3,5’inde (n=5) büyüme geriliği, %2,8’inde (n=4) boy kısalığı,

%2,1'inde (n=3) cilt kuruluğu mevcuttu. Otoimmün tiroid hastalarımızın %18,3'ü (n=26) asemptomatik idi ve %6,3'ü (n=9) başka bir hastalık sebebi araştırılırken saptanmıştı. Hashimoto ve Graves hastalarının ilk başvuru şikayetlerine ayrı ayrı bakıldığında Hashimoto tiroiditinde en sık başvuru şikayeti halsizlik %23 (n=28), Graves hastalığında ise en sık başvuru şikayeti sinirlilik %50 (n=10) idi.

4.8 Otoimmün Tiroid hastalarının takipteki antropometrik değerlerinin karşılaştırılması

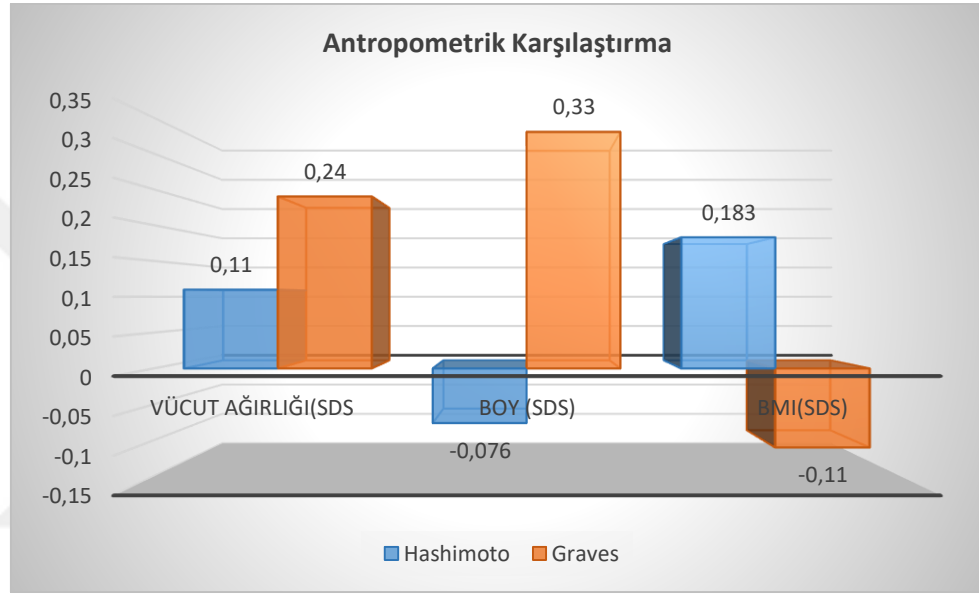
Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi tanılı hastaların takipteki vücut ağırlığı, Boy ve BMI SDS değerleri ile ilk başvurudaki sistolik ve diastolik kan basıncı ve nabız değerlerin karşılaştırılması Tablo 4.4.8' de özetlemiştir.

Tablo 4.4.8 Graves ve Hashimoto hastalarının Vücut Ağırlığı(SDS), Boy (SDS), BMI(SDS), Sistolik kan basıncı ve Diyastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

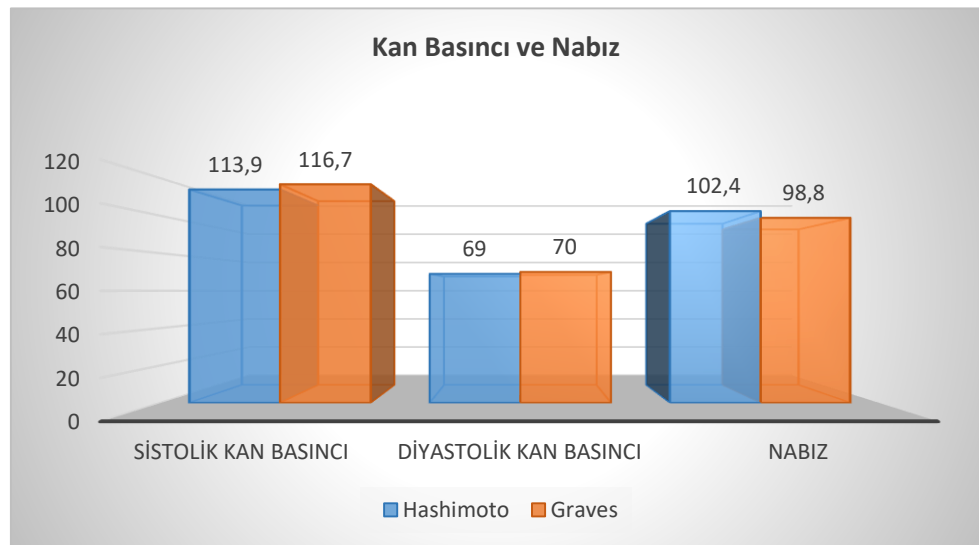
		Grup	N	X	Sıra Ortalama	Sıra Toplamı	U	P
TAKİP	VA(SDS)	Hashimoto	392	0,11	237	95078	14878	0,32
		Graves	80	0,24	254	20362		
	Boy(SDS)	Hashimoto	395	-0,076	231	91447	14793	0,02
		Graves	80	0,33	270	21603		
	BMI(SDS)	Hashimoto	354	0,183	217	76764	11559	0,21
		Graves	72	-0,11	197	14187		
BAŞVURU	SKB	Hashimoto	13	113,9	13,92	181	90	0,72
		Graves	15	116,7	15	225		
	DKB	Hashimoto	13	69	13,54	176	85	0,56
		Graves	15	70	15,33	230		
	Nabız	Hashimoto	5	102,4	8,8	44	26	0,86
		Graves	11	98,8	8,4	92		

Tablo 4.4.8'deki Hashimoto ve Graves hastaların vücut ağırlığı(SDS) değerlerinin sıra ortalamalarına bakıldığında, Graves hastalarında vücut ağırlığı(SDS) değerleri daha yüksek olmasına rağmen bu farklılığın anlamlı olmadığı görülmektedir (U=14878, p>0. 05). Hashimoto ve Graves hastaların boy(SDS) değerlerinin sıra ortalamalarına bakıldığında ise, Graves hastalarının boy(SDS) değerlerinin daha yüksek olduğu ve bu değer

istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmektedir ($U=14793$, $p<0.05$). Hashimoto hastalarının BMI(SDS) sıra ortalamalarının Graves hastalarına göre daha yüksek olmasına rağmen bu farklılığın anlamlı olmadığı görülmektedir ($U=11559$, $p>0.05$). Graves hastaların Sistolik kan basıncı ve Diyastolik kan basıncı değerlerinin sıra ortalamalarının daha yüksek olmasına rağmen bu farklılığın da anlamlı olmadığı görülmektedir [$(U_{\text{Sistolik kan basıncı}}=90)$, $(U_{\text{Diyastolik kan basıncı}}=85)$; $p>.05$]. Nabız değerlerine bakıldığında ise Hashimoto hastalarının nabız değerlerinin daha yüksek olmasına rağmen bu değerinde istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmektedir ($U_{\text{Nabız}}=26$; $p>.05$).



Şekil 4.7 Antropometrik Karşılaştırma



Şekil 4.8 Kan Basıncı ve Nabız

Hashimoto ve Graves hastaların Vücut Ağırlığı(SDS), Boy(SDS) ve BMI(SDS) değeri ile takip süresi arasındaki ilişki ise Tablo 4.4.9’ da verilmiştir.

Tablo 4.4.9 Graves ve Hashimoto hastalarının Vücut Ağırlığı(SDS), Boy(SDS) ve BMI(SDS) değerleri ile takip süreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Hashimoto			Graves		
	N	r	p	N	r	P
VA(SDS)	400	0,041	0,41	80	0,01	0,92
Boy(SDS)	395	0,156	0,002	80	-0,85	0,45
BMI(SDS)	354	-0,066	0,22	72	0,15	0,20

Tablo 4.4.9’a göre Hashimoto ve Graves hastalarının vücut ağırlığı(SDS) değeri ile takip süresi arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı görülmektedir[($r_{hashimoto}= .04$), ($r_{graves}= .01$); $p > .05$]. Hastaların boy(SDS) değeri ve takip süresi arasındaki ilişkiye bakıldığında ise Hashimoto hastalarının boy(SDS) değeri ile takip süresi arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmektedir($r_{hashimoto}= -.076$, $p < .01$). Ancak Graves hastalarının boy(SDS) değeri ile takip süresi arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı görülmektedir($r_{graves}= -.85$, $p > .05$). Hashimoto ve Graves hastalarının BMI(SDS) değeri ile takip süresi arasında ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı görülmektedir[($r_{hashimoto}= -.066$), ($r_{graves}= .15$); $p > .05$].

4.9 Hashimoto ve Graves hastalığı olan kız hastalarda adet düzensizliği dağılımı

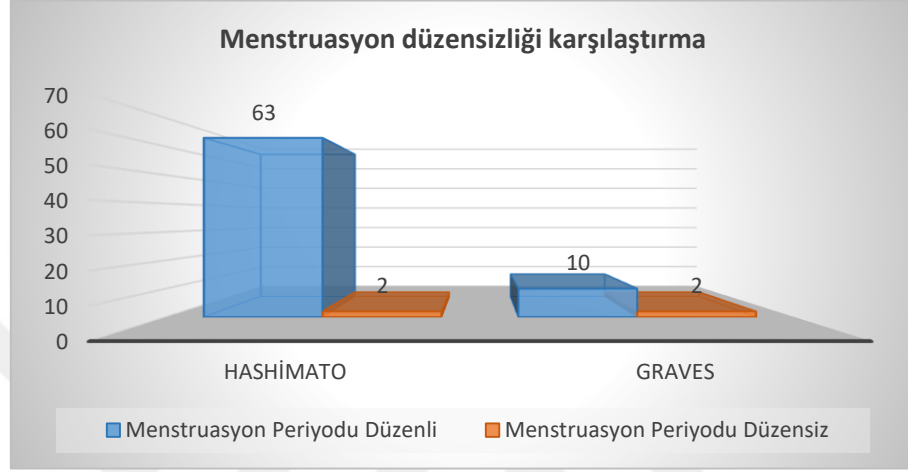
Ergenlik çağında olan ve adet gören 77 hastanın adet düzensizliği açısından Hashimoto ve Graves hastalığı’ na dağılımı tablo 4.4.10’da verilmiştir.

Tablo 4.4.10 HT ve GH’ nda kız hastaların adet düzensizliği açısından dağılımı

OTH Grubu	Menstruasyon Periyodu		χ^2	sd	p
	Düzenli	Düzensiz			
Hashimoto	63	2	3,63	1	0,12
Graves	10	2			

Tablo 4.4.10’da da görüldüğü üzere Otoimmün tiroid tanısı ile takipli 115 kız hastanın başvuru anında %67’si (n=77) adet görmekte idi. Adet gören 77 kız hastanın %95’i

(n=73) düzenli, %5'i (n=4) düzensiz sıklıkta adet görmekteydi. Hashimoto tiroiditi tanılı ve adet gören 65 kız hastanın %3'ü (n=2) düzensiz sıklıkta adet görmekte idi. Graves hastalığı tanılı ve adet gören 12 kız hastanın ise %17'si (n=2) düzensiz adet görmekte idi. Her iki grupta da aynı sayıda kız hastada adet düzensizliği var idi. Graves hastalığında daha sık adet düzensizlik oranı görülmesine rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > .05$).



Şekil 4.9 Menstruasyon düzensizliği karşılaştırma

4.10 Otoimmün tiroid hastalığı tanılı hastaların başvuru anındaki fizik muayenesinde belirlenen guatr evrelerinin cinsiyete göre dağılımı

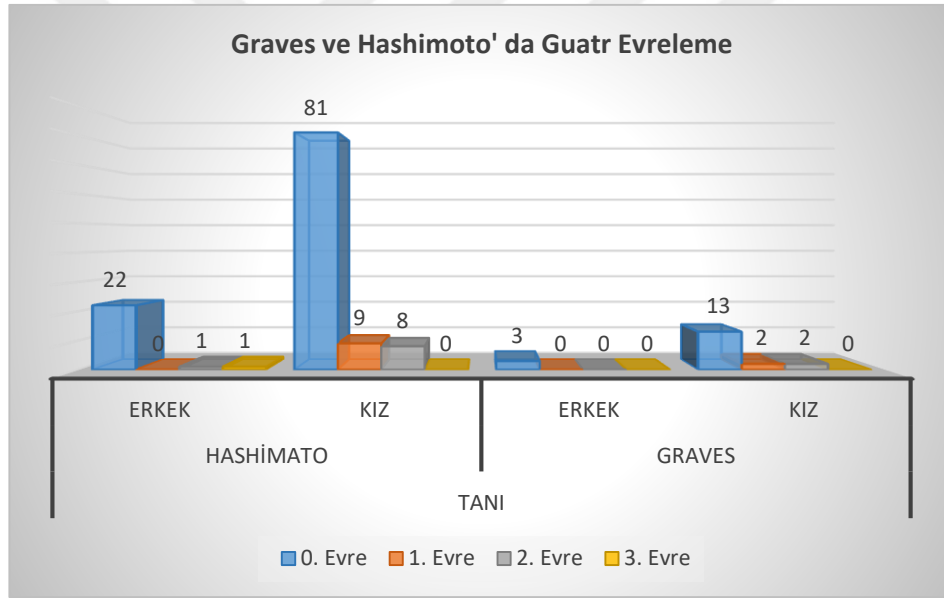
Otoimmün tiroid hastalığı tanılı hastaların başvuru anındaki fizik muayenesinde belirlenen guatr evrelerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 4. 4.11' de verilmiştir.

Tablo 4.4.11 Otoimmün tiroid hastalığı tanılı hastaların başvuru anındaki fizik muayenesinde belirlenen guatr evrelerinin cinsiyete göre dağılımı

Guatr Evreleri	Tanı				Toplam
	Hashimoto		Graves		
	Erkek	Kız	Erkek	Kız	
0	22	81	3	13	
1	0	9	0	2	
2	1	8	0	2	
3	1	0	0	0	
Toplam	24	98	3	17	142

Tablo 4.4.11' e göre Otoimmün tiroid hastalığı tanısı ile değerlendirmeye alınan 142 hastanın başvuru anındaki guatr açısından yapılan fizik muayene değerlendirmelerinde %83,8(n=119) evre 0, %7,7(n=11) evre 1, %7,7(n=11) evre 2, % 0,8(n=1) evre 3 olduğu görüldü. Hashimoto tiroiditi tanılı 98 kız hastanın % 82,6' sı (n=81) evre 0, %9,2' si (n=9) evre 1, %8,2'si (n=8) evre 2 ve Hahimoto tiroiditi tanılı 24 erkek hastanın %91,6' sı (n=22) evre 0, %4,2' si (n=1) evre 2, %4,2' si (n=1) evre 3 olarak tespit edilmiştir. Graves tanılı 17 kız hastanın %76,4' ü (n=13) evre 0, %11,7'si (n=2) evre 1, %11,7'si (n=2) evre 2 ve Graves hastalığı tanılı üç erkek hastanın %100' ünün(n=3) evre 0 olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak;Otoimmün tiroid hastalarımızın tümüne bakıldığında başvuru anı muayenelerinde, Hashimoto ve Graves hastalığı olarak ayrı değerlendirildiğinde ve cinsiyet olarak ayrı ayrı bakıldığında da çoğunluk olarak evre 0 olarak başvurdıkları gözlemlendi.



Şekil 4.10 Graves ve Hashimoto Guatr Evreleme

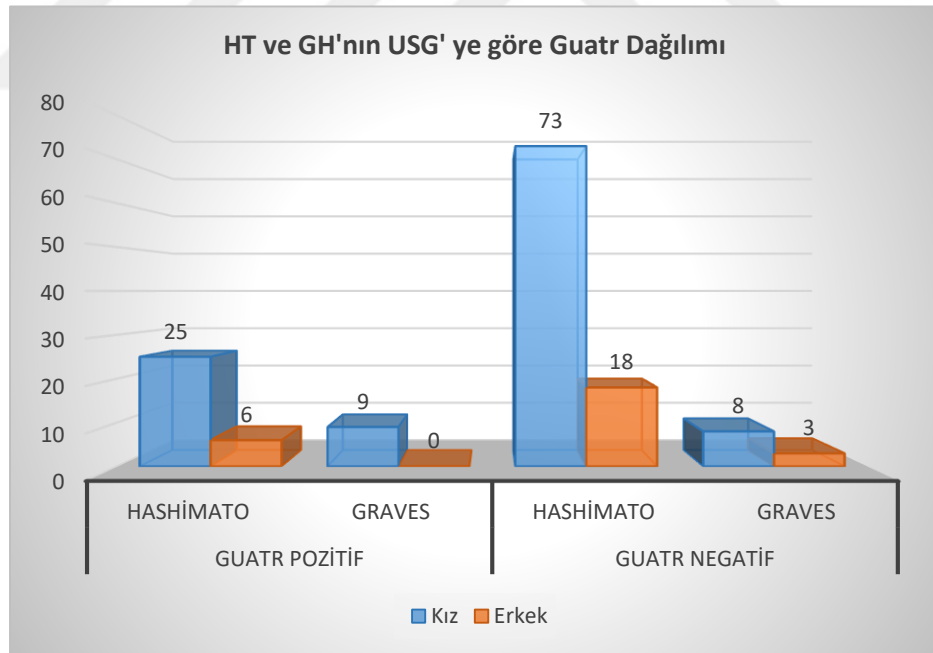
4.11 Hashimoto ve Graves tanılı hastaların başvuru anında yapılan tiroid USG sonuçları

Hashimoto ve Graves hastalığı tanılı hastaların başvuru anında yapılan tiroid USG sonuçlarında guatr pozitif ve negatif olanların cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.4.12' de özetlenmiştir.

Tablo 4. 4.12 Başvuru anındaki tiroid USG sonuçları

Cinsiyet	Guatr Pozitif		Guatr Negatif	
	Hashimoto	Graves	Hashimoto	Graves
Kız	25	9	73	8
Erkek	6	0	18	3
Toplam	31	9	91	11

Tablo 4.4.12' e göre Otoimmün tiroid tanılı hastaların ultrasonografik incelemelerinde %28'inde (n=40) guatr görüldü. Otoimmün tiroid tanılı 142 hastanın cinsiyete göre guatr dağılımına bakıldığında kızlarda %23,9 (n=34) ve erkeklerde %4,2 (n=6) olduğu görüldü. Hashimoto tiroiditi kız hastaların %25,5'inde (n=25) ve Graves tanılı kız hastaların %53'ünde (n=9) guatr var idi. Hashimoto tiroiditi erkek hastaların %25'inde (n=6) guatr var iken, Graves tanılı erkeklerin hiçbirinde guatr görülmedi. Otoimmün tiroid tanılı hastaların %96,5'inde (n=137) tiroid parankimi heterojen ve %3,5'inde (n=5) homojen idi.

**Şekil 4.11** HT ve GH'nın USG' ye göre Guatr Dağılımı

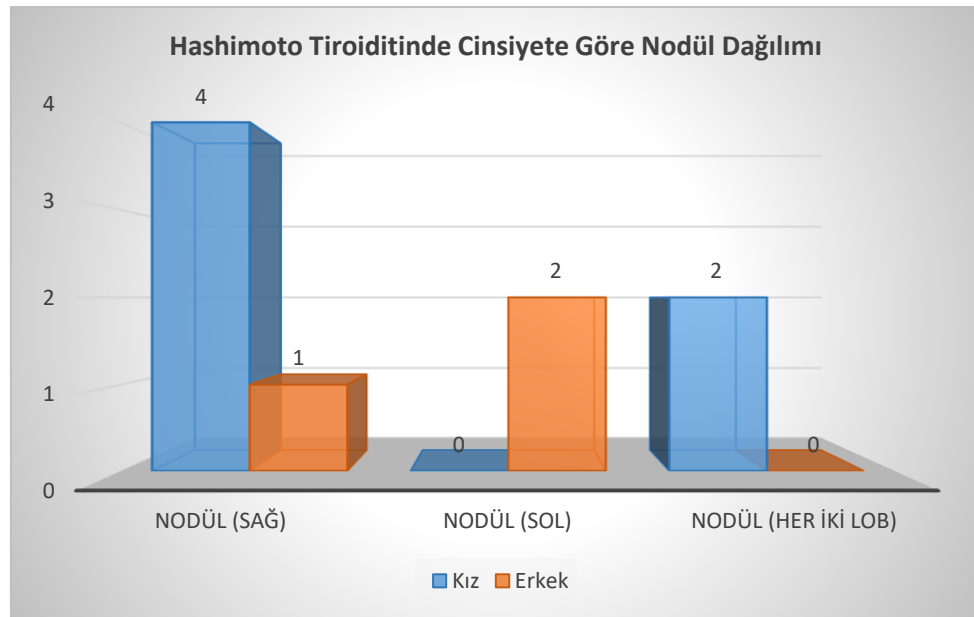
4.12 Hashimoto tiroiditi tanılı hastaların nodül varlığına göre incelenmesi

Otoimmün tiroid hastalarımızın sadece HT tanılı grubunda nodül görülmüştür. Hashimoto tiroiditi tanılı hastaların nodül varlığına göre dağılımı Tablo 4.4.13’de verilmiştir.

Tablo 4. 4.13 Hashimoto tiroiditi tanılı hastaların nodül varlığına göre dağılımı

Cinsiyet	Nodül (sağ)	Nodül (sol)	Nodül (her iki lob)	Toplam
Kız	4	0	2	6
Erkek	1	2	0	3
Toplam	5	2	2	9

Tablo 4.4.13’ deki verilere göre Otoimmün tiroid tanılı hastalardan sadece Hashimoto tanılı dokuz hastada nodül var idi. Hashimoto tiroiditi dokuz hastanın % 55,5’ inde (n=5) sağ lobda, %22,2’sinde (n=2) sol lobda ve %22,2’sinde (n=2) her iki lobda nodül var idi. Nodül varlığının cinsiyete göre dağılımına bakıldığında ise dokuz hastanın %66,7’si (n=6) kız ve %33,3’ ü (n=3) erkek idi. Nodül boyutlarına bakıldığında en küçük 0,4mm ve en büyük 6,5mm oldukları görüldü. Hastaların nodül özellikleri sintigrafi ile incelendiğinde hepsinin sıcak nodül olduğu görüldü.



Şekil 4.12 Hashimoto Tiroiditinde Cinsiyete Göre Nodül Dağılımı

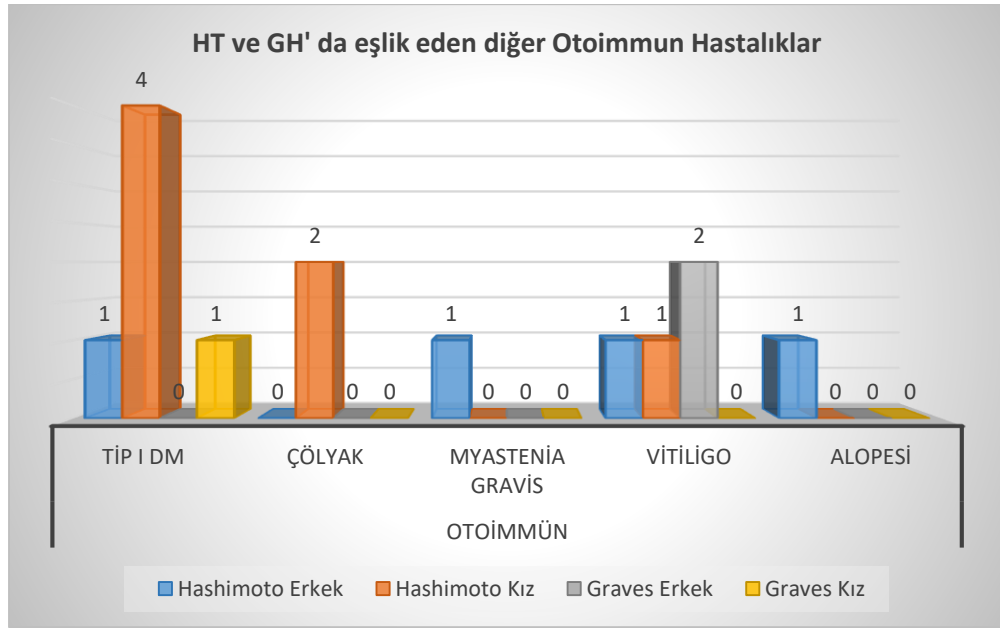
4.13 Otoimmün tiroid hastalarının diğer hastalıklarla birlikteliğinin değerlendirilmesi

Otoimmün tiroid hastalığı varlığında diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. Çalışmamızda da eşlik eden otoimmün ve nonotoimmün hastalıkların dağılımı Tablo 4.4.14’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.4.14 Hashimoto ve Graves tiroid hastalarında eşlik eden Otoimmün ve Nonotoimmün hastalık dağılımı

		Hashimoto		Graves	
		Erkek	Kız	Erkek	Kız
Otoimmün	Tip I DM	1	4	0	1
	Çölyak	0	2	0	0
	Myastenia Gravis	1	0	0	0
	Vitiligo	0	2	0	0
	Alopesi	1	0	0	0
NonOtoimmün	Down sendromu	0	1	0	0
	Epilepsi	0	3	0	0
	Astım	0	1	0	1

Tablo 4.4.14’deki Otoimmün tiroid hastaları diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği açısından incelendiğinde beş kız ve bir erkek hastada tip 1 DM, iki kız hastada Çölyak hastalığı, iki kız hastada vitiligo, bir erkek hastada Myastenia Gravis eşlik etmekte idi. Hashimoto tiroiditi tanılı hastalardan birinde Down sendromu mevcut idi. Graves hastalarından sadece birinde tip 1 DM var idi.



Şekil 4.13 HT ve GH'da eşlik eden diğer Otoimmün Hastalıklar

4.14 Anne, baba, kardeş ve diğer akrabalarda tiroid hastalığı öyküsü

Otoimmün tiroid hastalığı ile takipli hastaların aile öyküsünde tiroid hastalığı varlığı anne, baba, kardeş ve diğer akrabalar olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Tiroid fonksiyon testlerine göre hastalar hipotiroidi, hipertiroidi, ötiroidi olarak gruplandırıldı. Kız ve erkek cinsiyete göre aile öyküsü varlığının tiroid fonksiyon gruplarına göre dağılımı Tablo 4.4.15' de verilmiştir.

Tablo 4.4.15 Kız ve erkek hastaların aile öyküsü varlığının tiroid fonksiyon gruplarına göre dağılımı

	Hipotiroidi				Hipertiroidi				Diğer Tiroid Hast.			
	Anne	Baba	Kardeş	Diğer	Anne	Baba	Kardeş	Diğer	Anne	Baba	Kardeş	Diğer
Erkek	6	0	2	4	0	1	0	2	1	0	0	0
Kız	27	4	5	28	4	3	1	3	1	0	0	0
Toplam	33	4	7	32	4	4	1	5	2	0	0	0

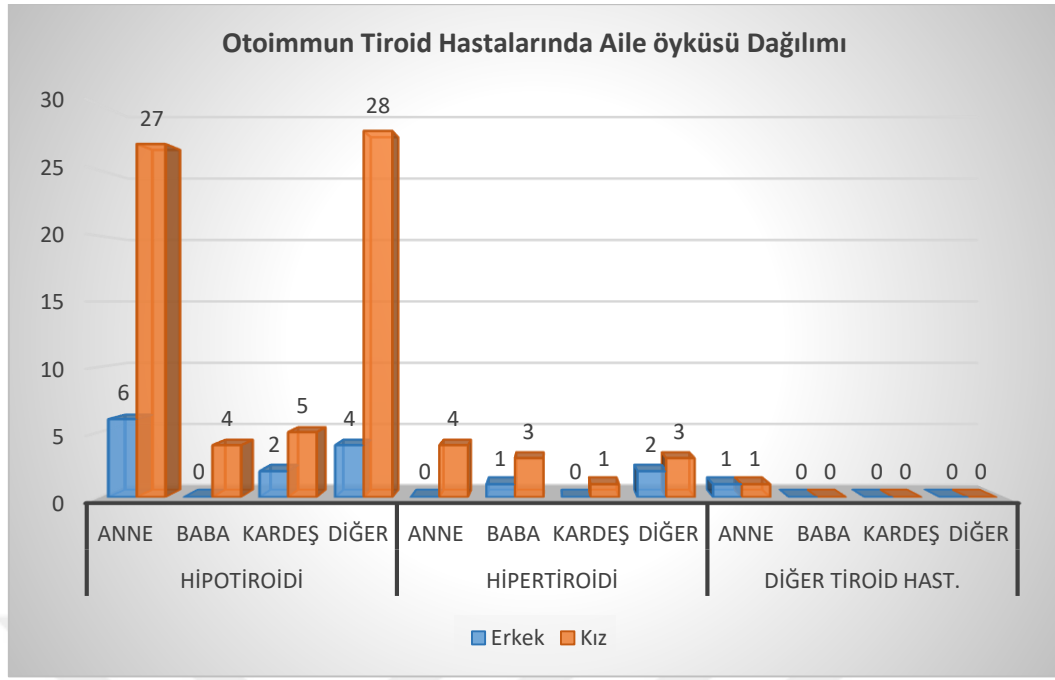
Tablo 4.4.15' de görüldüğü gibi OTH olan 142 hastanın %64,7'sinde (n=92) aile öyküsü var idi. OTH olan 115 kız hastanın %66'sında (n=76) ve 27 erkek hastanın %59,2'sinde (n=16) aile öyküsü var idi. OTH anne öyküsüne bakıldığında kız hastalarda

%27,8 (n=32) ve erkek hastalarda %25,9 (n=7) oranında pozitiflik olduğu görüldü. Otoimmün tiroid hastalarının %27'sinde (n=39) anne öyküsü, %6'sında (n=8) baba öyküsü, %6'sında (n=8) kardeş öyküsü, %26'sında (n=37) diğer akraba öyküsü var idi. Anne öyküsünde hipotiroidi olan hastaların tamamında hipotiroidi bulunmaktadır. Annesi hipertiroidi olan dört kız hastanın üçünde hipertiroidi, bir hastada ise hipotiroidi bulunmaktadır. Anne öyküsünde diğer tiroid hastalığı olan iki kız hastanın ikisinde de hipotiroidi bulunmaktadır.

Baba öyküsünde hipotiroidi olan dört kız hastanın üçünde hipotiroidi birisinde hipertiroidi bulunmaktadır. Babası hipertiroidi olan üç kız hastanın üçünde de hipertiroidi bulunurken bir erkek hastada ise hipotiroidi bulunmaktadır.

Kardeş öyküsünde hipotiroidi olan yedi hastanın tamamında hipertiroidi bulunmaktadır. Kardeş öyküsünde hipertiroidi olan bir kız hastada ise hipotiroidi bulunmaktadır.

Diğer akraba (anneanne, dede, büyükanne, büyükbaba; anne ve babanın kardeşleri) öyküsünde hipotiroidi olan dört erkek hastanın tamamında hipotiroidi, 23 kızda hipotiroidi ve beş kız hastada ise hipotiroidi bulunmaktadır. Diğer akraba öyküsünde iki hipertiroidi olan erkek hastadan birinde hipotiroidi bulunurken diğerinde hipertiroidi bulunmaktadır. Diğer akraba öyküsünde hipertiroidi bulunan üç kız hastada da hipertiroidi bulunmaktadır.



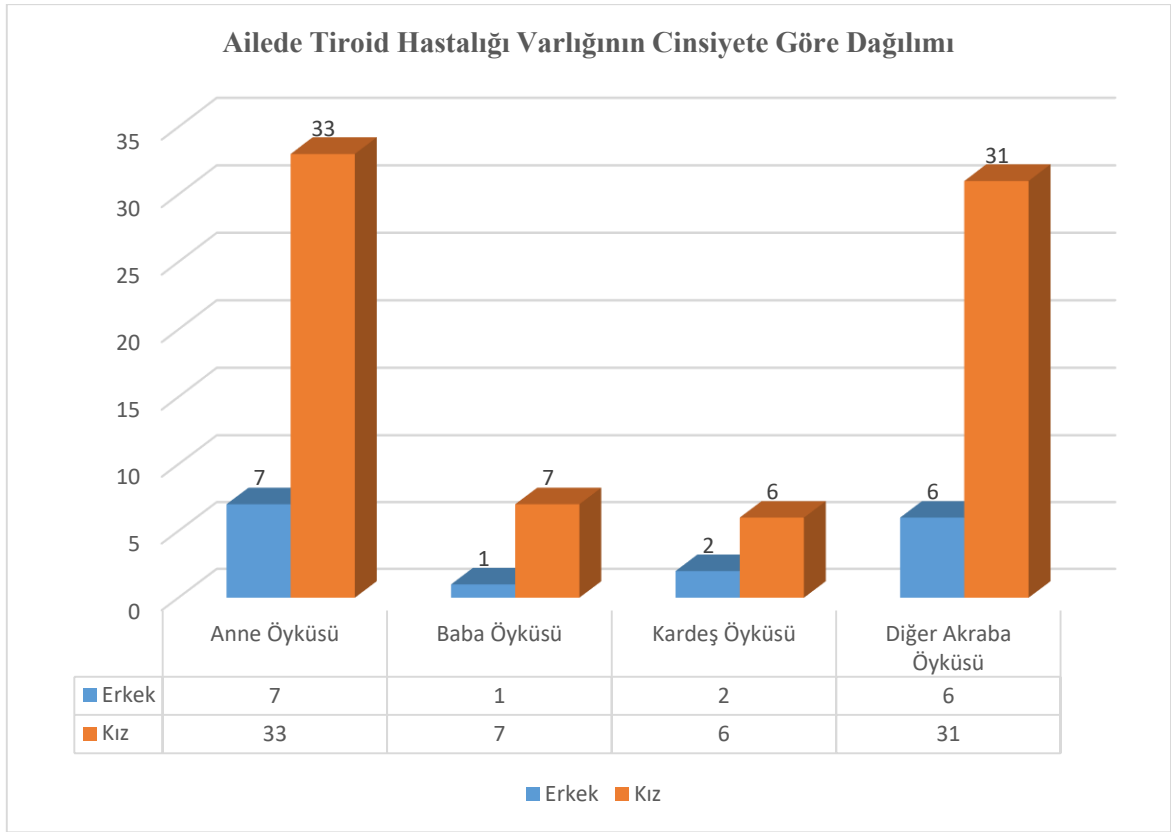
Şekil 4.14 Otoimmün Tiroid Hastalarında Aile öyküsü Dağılımı

Erkek ve kız hastaların aile öyküleri arasındaki farklılığın anlamlı olup olmadığına Tablo 4.4.16’ da verilmiştir.

Tablo 4.4.16 Erkek ve kız hasta sayıları ile aile öyküleri arasındaki ilişkinin Ki-Kare analizi sonuçları

Aile Öyküsü	Erkek	Kız	χ^2	sd	P
Anne Öyküsü	7	33	16,900	1	0.00
Baba Öyküsü	1	7	4,500	1	0.070
Kardeş Öyküsü	2	6	2,000	1	0.157
DiğerAkraba Öyküsü	6	31	16,892	1	0.00

Tablo 4.416’daki sonuçlar incelendiğinde erkek ve kız hastaların anne ve diğer akraba öyküsü arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermektedir [$(\chi^2_{Anne} = 16,90; sd=1)$, $(\chi^2_{Diğer} = 16,89; sd=1)$, $p < 0.01$]. Ancak baba ve kardeş öyküsünün erkek ve kız hastalardaki görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$).



Şekil 4.15 Ailede Tiroid Hastalığı Varlığının Cinsiyete Göre Dağılımı

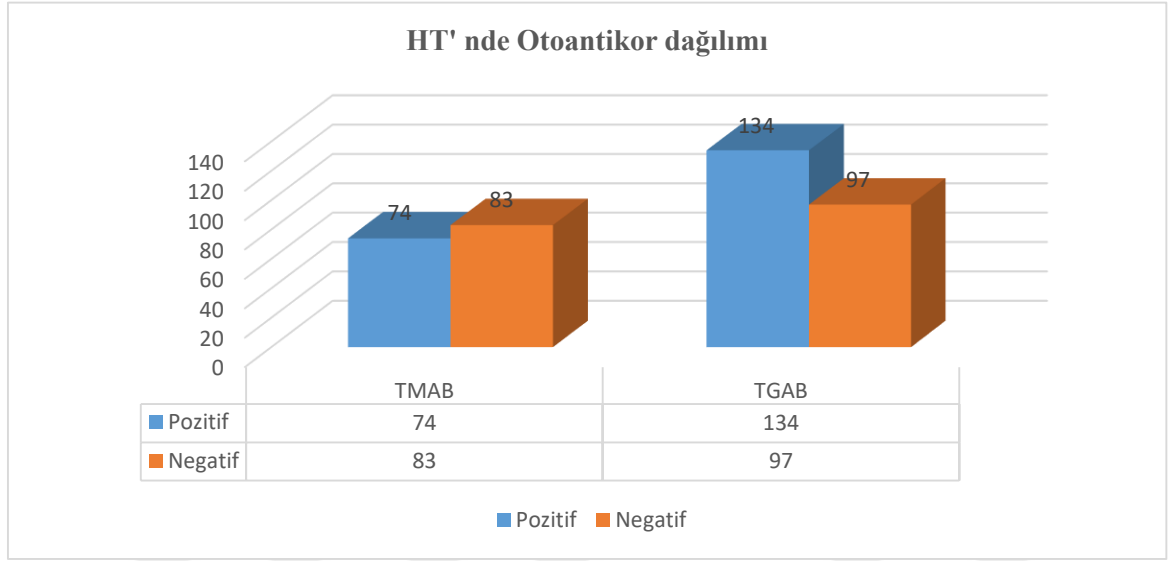
4.15 Hashimoto tiroiditi olan kız hastaların aile öyküsü varlığı ile otoantikorlar arası ilişki

Hashimoto tiroiditi olan kız hastaların aile öyküsü varlığı ile otoantikorlar arası ilişkiyi gösteren Mann Whitney U testi sonucu Tablo 4.4.17’de verilmiştir.

Tablo 4. 4.17 Hashimoto Tiroiditi Tanılı Aile Öyküsü Pozitif Kız Hastalarda TMAB ve TGAb pozitifliğinin U-testi sonucu

	Grup	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	P
TMAB	Pozitif	74	77	6011	2906	0. 56
	Negatif	83	81	6392		
TGAb	Pozitif	134	105	16538	5504	0. 045
	Negatif	97	123	10257		

Tablo 4.4.17’ deki Hashimoto tiroiditi olan ve aile öyküsü pozitif olan kız hastaların TMAB verilerinin sıra ortalamalarına bakıldığında TMAB pozitif hastaların sıra ortalamalarının negatif olanlara göre daha düşük olmasına rağmen bu farklılığın anlamlı olmadığı görülmektedir ($U=2906$, $p>0.05$). Tg-abverilerinin sıra ortalamaları incelendiğinde Tgab pozitif hastaların sıra ortalamalarının negatif olanlara göre daha düşük olmakla birlikte bu farklılığın anlamlı olduğu görülmektedir ($U=5504$, $p<0.05$).



Şekil 4.16 HT'nde Otoantikor dağılımı

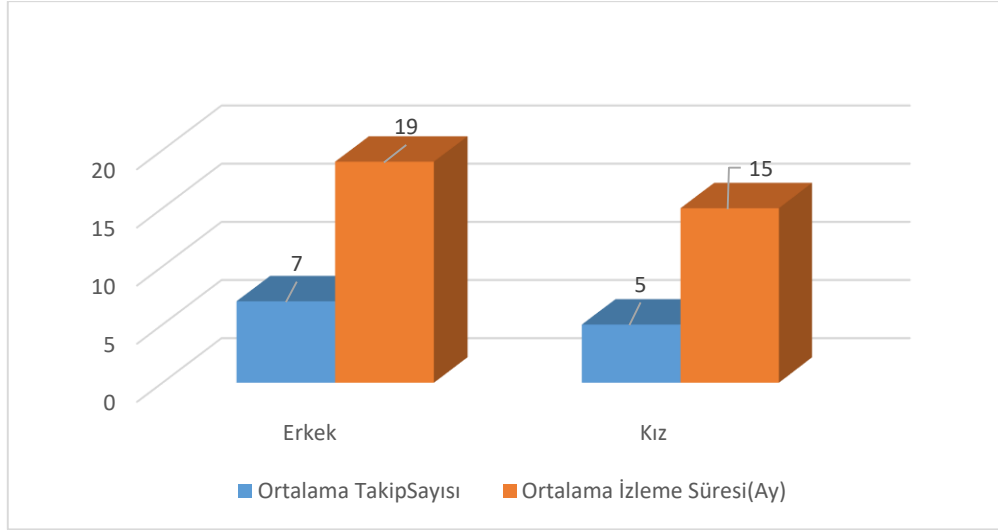
4.16 Hashimoto hastalarında LT-4 Kullanım Sayısı, Ortalama İzleme Süresi, Ortalama Takip Sayısı, İlaçla ve Spontan Remisyon Dağılımı

Hashimoto tiroiditi ile takipli hastalarımızdan ilaç başladığımız hastalarımızın sayısı, ortalama takip sayısı ve süresi ile LT-4 kullanarak ve spontan remisyonla giren hastaların cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.4.18’ de verilmiştir.

Tablo 4.4.18 Hashimoto hastalarının LT-4 Kullanan Sayısı, Ortalama İzleme Süresi, Ortalama Takip Sayısı, İlaçlı ve Spontan Remisyon Dağılımı

	Grup	N	X	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	P
Ortalama Takip Sayısı	Erkek	16	7	39	627	356	0.33
	Kız	53	5	34	1787		
Ortalama İzleme Süresi(Ay)	Erkek	16	19	40	634	349	0.29
	Kız	53	15	34	1780		
İlaçla Remisyon	Erkek	16	0	34	536	400	0,33
	Kız	53	4	36	1879		
Spontan Remisyon	Erkek	16	7	34	544	408	0,43
	Kız	53	28	35	1871		

Tablo 4.4.18’ deki verilere göre 122 Hashimoto hastasından %57’sine (n=69) LT-4 başlanmıştır. Hashimoto tanılı toplam 98 kız hastanın %54’üne(n=53) ve toplam 24 erkek hastanın %67’sine(n=16) ilaç başlanmıştır. İlaç başlanan hastaların ortalama takip süresi erkeklerde 19 ay(n=7), kızlarda 15ay(n=5) idi. İlaç kullanarak remisyon giren kız hasta %7,5(n=4) idi. Erkek hastaların takip süresince ilaç kullananlardan remisyon giren olmadı. Hashimoto hastalarının spontanremisyon girme sayısı kızlarda %29(n=28) ve erkeklerde %30(n=7) idi. Hashimoto tiroiditi olan kız hastalarda spontanremisyon girenlerin LT-4 kullanan kızlara oranı 28/53 (0,52) ve LT-4 kullanırken remisyon girenlerin toplam LT-4 kullananlara oranı 4/53 (0,07) idi. Erkeklerde ise spontanremisyon girenlerin LT-4 kullanan erkeklere oranı 7/16 (0,4) idi. Tablo 4.4.19’ daki LT-4 kullanankız ve erkek Hashimoto tiroiditi tanısı konulan hastaların ortalama izleme süresi, ortalama takip sayısı, ilaç kullanarak ve ilaçsız remisyon girme verilerinin sıra ortalamalarına bakıldığında bu farklılıkların anlamlı olmadığı görülmektedir ($p>0.05$).



Şekil 4.17LT-4 İzleme Süresi

4.17 Levotiroksin alma süresi ve TSH, sT₃, sT₄, Tg düzeyi arasındaki ilişki.

Levotiroksin kullanan hastaların takip süresince TSH, sT₄, sT₃, Tg düzeyleri arasındaki ilişkinin cinsiyet üzerine dağılımı aşağıdaki Tablo 4.4.19’ da verilmiştir.

Tablo 4.4.19 Levotiroksin alma süresi ve TSH, ST₃, ST₄, Tg düzeyi arasındaki ilişki.

	TSH			ST ₃			ST ₄			Tg		
	N	r	p	N	r	p	N	r	p	N	r	P
Erkek	102	-0,00	0,98	12	0,03	0,93	101	0,28	0,00	55	-0,05	0,70
Kız	402	-0,03	-0,55	46	-0,13	0,37	394	0,24	0,00	205	-0,05	0,50

Tablo 4.4.19’ daki erkek ve kız hastaların Levotiroksin alma süresi ile sT₄ değeri arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmektedir ($r_{\text{erkek}} = .28$; $p < 0.01$, $r_{\text{bayan}} = .24$; $p < 0.01$). Ancak Levotiroksin alma süresi ile TSH, sT₃ ve Tg değerleri arasında hem kız hemde erkek hastalarda anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0,05$).

4.18 LT-4 alma süresi ve TMAb ve Tgab düzeyi arasındaki ilişki.

Erkek ve kız hastaların Levotiroksin alma süresi ile TMAB ve Tgab değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.4.20’de verilmiştir.

Tablo 4.4.20 Levotiroksin alma süresi ve TMAb ve Tgab düzeyi arasındaki ilişki.

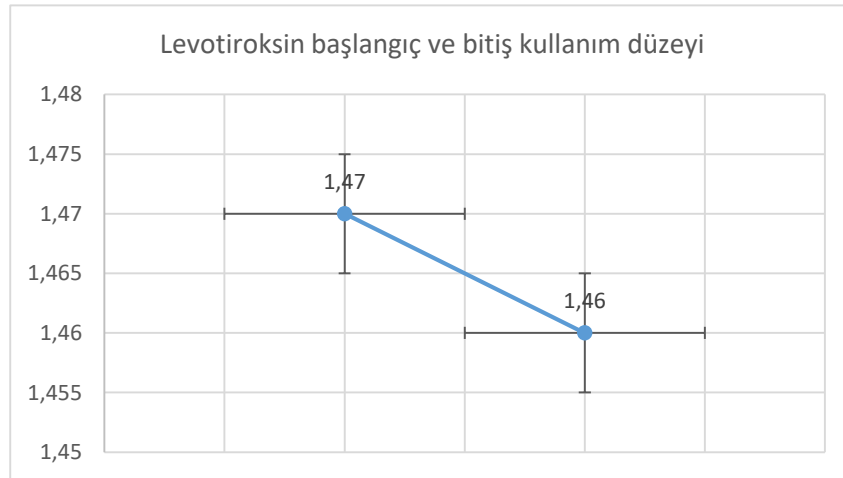
	TMAb			Tgab		
	N	r	p	N	r	P
Erkek	40	0,29	0,07	53	-0,24	0,09
Kız	107	0,06	0,53	146	0,04	0,63

Tablo 4.4.20'deki erkek ve kız hastaların Levotiroksin alma süresi ile TMAb ve Tgab değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Hashimoto tiroiditi tanısında TMAb ve Tgab otoantikorları da kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda; LT-4 almakta olan hastaların ilaç alma süresi ile bu otoantikorların düzeyi arasında bir ilişki görülmemiştir. LT-4'ün bu otoantikorlar üzerinde bir etkisi olmadığı düşünülebilir. Levotiroksin başlangıç ve bitiş dozlarının karşılaştırılması Tablo 4.4.21' de verilmiştir.

Tablo 4.4.21 Levotiroksin başlangıç ve bitiş dozuna ilişkin T-Testi sonuçları

	N	X	ss	Fark		t	sd	p
				X	ss			
Başlangıç Dozu	65	1,47	0,69	0,010	0,57	0,14	64	0,89
Son Dozu	65	1,46	0,94					

Tablo 4.4.21'deki Levotiroksin başlangıç ve son dozuna ilişkin T-Testi sonuçlarına göre, hastaların tedavi başlangıcındaki Levotiroksin kullanım dozları ile tedavi bitişindeki Levotiroksin dozları arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($t(65)=,14$; $p>0,05$).

**Şekil 4.18** Levotiroksin başlangıç ve bitiş kullanım düzeyi

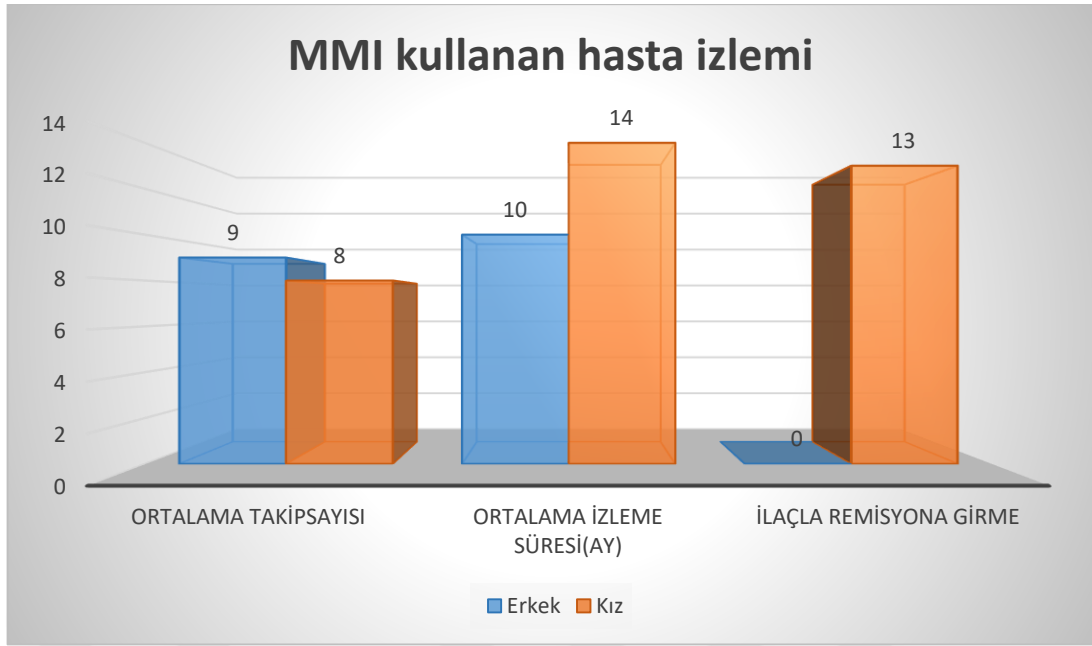
4.19 Metimazol ve PTU Kullanan Graves hastalarının Sayısı, Ortalama İzleme Süresi, Ortalama Takip Sayısı, İlaç Kullanarak Remisyona Giren Hasta Sayısı

Graves hastalığı ile takipli hastaların kullandıkları antitiroid ilaç gruplarına göre ayrılarak ilaç kullanan hasta sayıları, kliniğimizde ilaç kullanırken takip edilme sayı ve süreleri, ilaç kullanırken remisyona giren hastaların değerlendirilmesi Tablo 4.4.22’de ve Tablo 4.4.22’ de verilmiştir.

Tablo 4.4.22 Metimazol Kullanan Graves hastalarının Sayısı, Ortalama İzleme Süresi, Ortalama Takip Sayısı, İlaç Kullanarak Remisyona Giren Hasta Sayısı

	Grup	N	X	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	P
Ortalama Takip Sayısı	Erkek	2	9	9	18	11	0. 73
	Kız	13	8	8	102		
Ortalama İzleme Süresi(Ay)	Erkek	2	10	8	15	12,5	0. 93
	Kız	13	14	8	104		
İlaçla Remisyona Girme Süresi (Ay)	Erkek	0	-	0	0	-	-
	Kız	3	13	2	6		

Tablo 4.4.22 incelendiğinde Graves hastalarının kız ve erkek cinsiyete göre MMI kullananların ortalama takip sayısı ve ortalama takip süresi arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$). Graves hastalarının MMI kullanımı ile remisyona giren üç kız hasta saptanmış ve ortalama remisyona girme süreleri ortalaması 13 ay olarak görülmüştür.

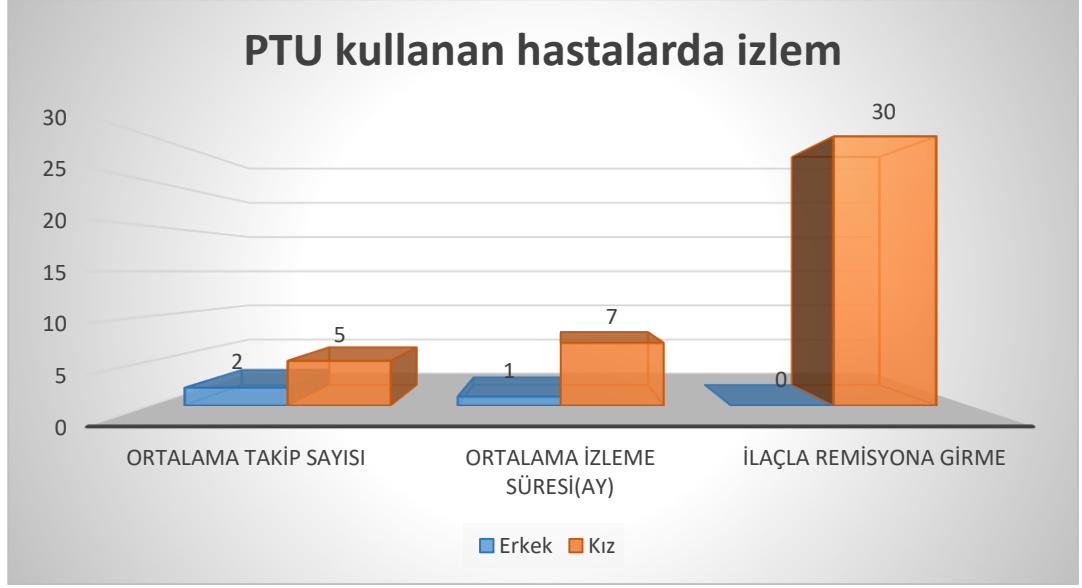


Şekil 4.19 MMI kullanan hasta izlemi

Tablo 4. 4.23 PTU Kullanan Graves hastalarının Sayısı, Ortalama İzlem Süresi, Ortalama Takip Sayısı, İlaç Kullanarak Remisyona Giren Hasta Sayısı

	Grup	N	X	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	P
Ortalama Takip Sayısı	Erkek	1	2	1	1	00	0.16
	Kız	3	5	3	9		
Ortalama İzlem Süresi (Ay)	Erkek	1	1	1	1	00	0.18
	Kız	3	7	3	9		
İlaçla Remisyona Girme Süresi (Ay)	Erkek	0	-			-	-
	Kız	1	30				

Tablo 4.4.23' de görüldüğü gibi PTU kullananlar kız ve erkek olarak incelendiğinde ortalama takip sayısı ve süresi arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). Graves hastalarında PTU ile remisyona giren bir kız hasta görülmüş ve remisyona girme süresi 30 ay olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.20 PTU kullanan hastalarda izlem

Tablo 4.4.22'e ve Tablo 4.4.23' e göre Graves hastalarının tümü ilaç kullanıyordu, spontanremisyona giren hasta yoktu. Metimazol kullanan toplam hasta sayısı 19 ve PTU kullanan toplam hasta sayısı beş idi. Metimazol kullanan hastaların ortalama takip süresi erkeklerde dokuz ay, takip sayısı dört ve kızlarda ortalama takip süresi 14ay, takip sayısı sekiz idi. Metimazol ve PTU kullanan erkek hastalarımızdan remisyona giren olmadı. Kız hastalara bakıldığında ise MMI kullanan üç ve PTU kullanan bir hasta ilaç ile remisyona girdiği görülmüştür. Remisyona girme süreleri açısından karşılaştırıldığında ise MMI kullananların ortalama 13 ay ve PTU kullanan hastanın 30 ayda remisyona girdiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar göz önüne alındığında MMI kullanımının süre açısından PTU kullanımına üstün olduğu söylenebilir. Ancak hasta sayımızın kısıtlı olması sebebiyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu kanısındayız.

4.20 Metimazol ve PTU alma süresi ve TSH, sT₃, sT₄, Tg düzeyi arasındaki ilişki.

Hipertiroidili hastaların antitiroid tedavi alırken yapılan takiplerinde ilaç düzeyleri ile serum TSH, sT₃, sT₄ ve Tg düzeyleri arasındaki ilişkinin sonuçları Tablo 4.4.24'de verilmiştir.

Tablo 4.4.24 Metimazol ve PTU alma süresi ve TSH, sT₃, sT₄, Tg düzeyi arasındaki ilişki

	TSH			sT ₃			sT ₄			Tg		
	N	r	p	N	r	p	N	r	p	N	r	P
Erkek	16	-0,45	0,08	12	-0,29	0,36	16	-0,84	0,76	5	0,89	0,04
Kız	117	0,48	0,00	99	-0,43	0,00	114	-0,39	0,00	56	0,08	0,56

Tablo 4.4.24'e göre erkek hastaların MMI ve PTU alma süresi ile Tg değeri arasında pozitif yönde düşük anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmektedir ($r_{\text{erkek}} = .89$; $p < 0.05$). Erkek hastaların MMI ve PTU alma süresi ile TSH, sT₃ ve sT₄ değerleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p > 0,05$).

Kız hastalar açısından bakıldığında; MMI ve PTU alma süresi ile TSH değeri arasında yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r_{\text{bayan_TSH}} = .048$; $p < 0.01$). sT₃ ve sT₄ değerleri arasında ise yüksek düzeyde negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r_{\text{bayan_ST}_3} = -.029$; $p < 0.01$) ($r_{\text{bayan_ST}_4} = -.084$; $p < 0.01$).

4.21 Metimazol ve PTU alma süresi TSHRab düzeyi arasındaki ilişki.

Tedavi alan hastaların ilaç alma süresi ile kan tetkikleri ile değerlendirilen TSH reseptör antikoru arasında ilişki sonuçları Tablo 4.4.25' de verilmiştir.

Tablo 4.4.25 Metimazol ve PTU alma süresi TSHRab düzeyi arasındaki ilişki.

	TSHRab		
	N	r	p
Erkek	3	0,87	0,33
Kız	16	0,13	0,63

Tablo 4.4.25' deki erkek ve kız hastaların Metimazol ve PTU alma süresi TSHRab düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0,05$). Graves hastalığı tanısında kullanılan parametrelerden birisi de TSHRab düzeyidir. Graves hastalığı tanılı ve ilaç başlanan hastaların ilaç kullanım süresi, kullanması gereken süre ve remisyona girme süresi takibinde TSHRab kullanımının uygun olmadığı düşünülmekle birlikte hasta sayısının kısıtlı olması sebebiyle daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

4.22 PTU ve MMI kullananlardaki başlangıç ve bitiş dozu karşılaştırması

PTU ve MMI kullananlardaki başlangıç ve bitiş dozu karşılaştırması sırası ile Tablo 4.4.26' de ve Tablo 4.4.27' de incelenmiştir.

Tablo 4.4.26 PTU başlangıç ve bitiş dozuna ilişkin Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi sonuçları*

	N	Sıra ortalaması	Sıra Toplamı	Z	P
Pozitif Sıra	5	1,75	3,5	-,55	0,58
Negatif Sıra	5	3,25	6,5		

*Pozitif sıralar temeline dayalı

Tablo 4.4.26' daki PTU başlangıç ve son dozuna ilişkin Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi sonuçlarına göre, hastaların tedavi başlangıcındaki PTU kullanım dozları ile tedavi bitişindeki PTU dozları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı ortaya çıkmıştır (Z=-0,55; p>0,05).

Tablo 4. 4.27 Metimazol başlangıç ve bitiş dozuna ilişkin Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi sonuçları*

	N	Sıra ortalaması	Sıra Toplamı	Z	P
Pozitif Sıra	18	7,40	37	-,594	0,55
Negatif Sıra	18	6,75	54		

*Pozitif sıralar temeline dayalı

Tablo 4.4.27' deki Metimazol başlangıç ve son dozuna ilişkin Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi sonuçlarına göre, hastaların tedavi başlangıcındaki Metimazol kullanım dozları ile tedavi bitişindeki Metimazol dozları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (Z=-0,594; p>0,05).

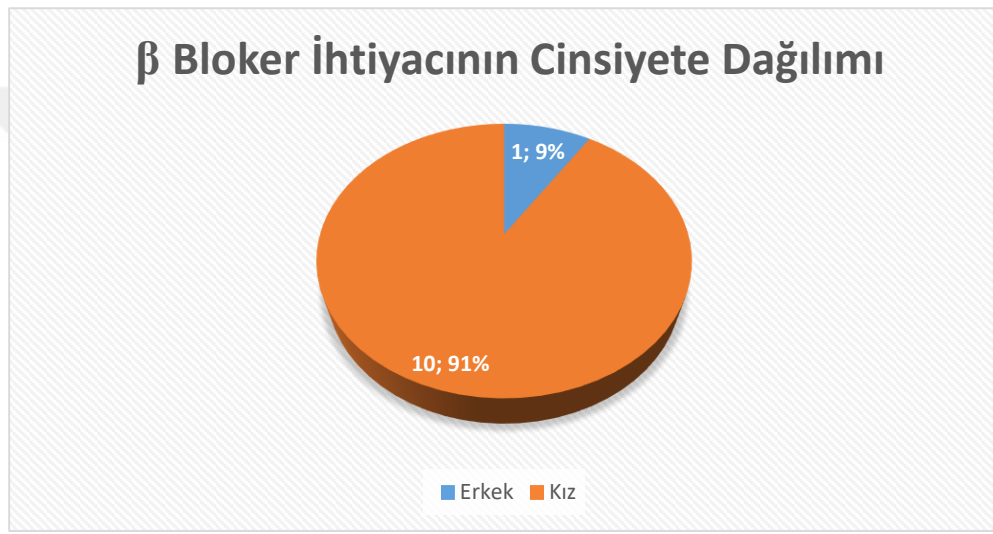
4.23 Graves hastalarında β bloker kullanımının değerlendirilmesi

Graves hastalarındaki β bloker ihtiyacının değerlendirilmesi Tablo 4.4.28' da verilmiştir.

Tablo 4.4.28 Graves hastalarında β bloker ihtiyacının cinsiyete göre dağılımının incelenmesi

	Erkek	Kız
β Bloker	1	10

Bu sonuçlara göre; toplam Graves hastası 17 kız hastanın %59'unda (n=10) ve üç erkek hastanın sadece birisinde ise β bloker ihtiyacı geliştiği belirlenmiştir.



Şekil 4.21 β Bloker İhtiyacının Cinsiyete Dağılımı

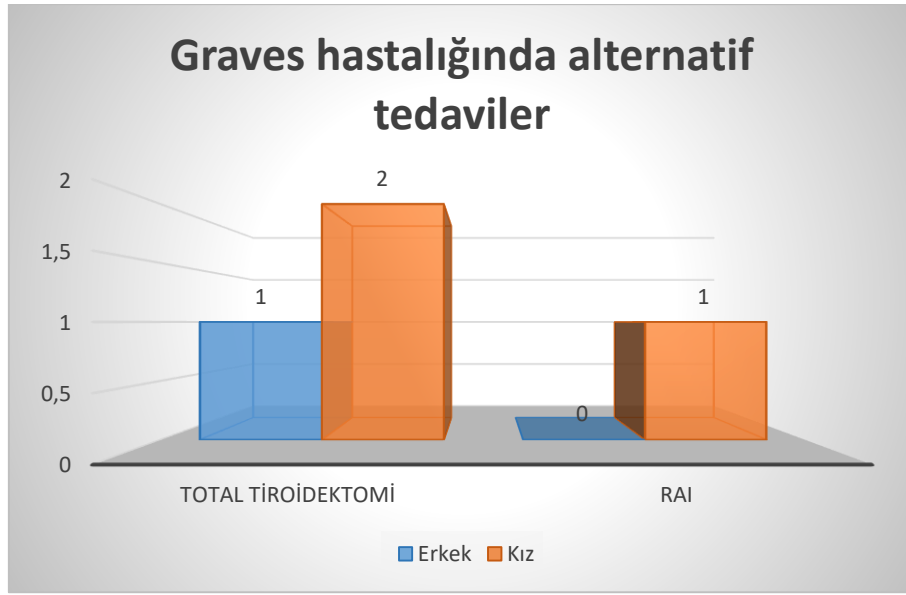
4.24 Graves hastalarında antitiroid ilaç tedavisinde alternatif tedaviler

GH'nda alternatif tedaviler Tablo 4.4.29'da incelenmiştir.

Tablo 4. 4.29 Graves hastalarında alternatif tedaviler

	Erkek	Kız
Total Tiroidektomi	1	2
RAI	1	3

Graves hastalarının dördünde RAI tedavi ihtiyacı ve üçünde total tiroidektomi ihtiyacı gelişmiştir. Hasta sayımızın az olması bu çalışmadaki kısıtlılık olarak söylenebilir.



Şekil 4.22 Graves hastalığında alternatif tedaviler

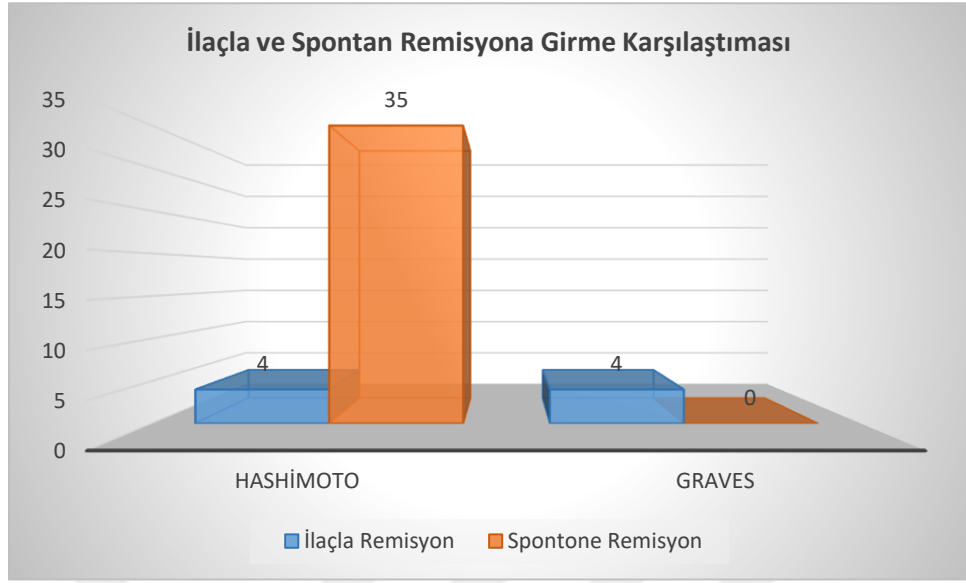
4.25 Otoimmün Tiroid Hastalarının İlaçla ve Spontan Remisyona Girme Sürelerinin Değerlendirilmesi

OTH' larının ilaçlı ve ilaçsız takiple remisyona girme durumları Tablo 4.4.30' da incelenmiştir.

Tablo 4.4.30 İlaç kullanarak veya Spontan remisyona giren Hashimoto ve Graves hastalarının karşılaştırılması

	Grup	N	X	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	P
İlaçla Remisyon	Hashimoto	4	22	5	20	6	0,56
	Graves	4	17	4	16		
Spontan Remisyon	Hashimoto	35					
	Graves	0					

Tablo 4.4.30'deki ilaçla remisyona giren Hashimoto ve Graves hastaların sıra ortalamalarına bakıldığında Hashimoto hastaların ilaçla remisyona girme sürelerinin sıra ortalamalarının Graves hastalarına ilaçla remisyona girme sürelerinden daha yüksek olmasına rağmen bu farklılığın anlamlı olmadığı görülmektedir ($U=6,00$, $p>0.05$). HT' nde 35 hastanın spontan remisyona girdiği gözlenirken GH' nda spontan remisyon görülmemiştir.



Şekil 4.23 İlaçla ve Spontan Remisyona Girme Karşılaştırması

5 TARTIŞMA

5.1 Başvuruda Demografik Özellikler

Çocuk ve ergenlerde guatr ve hipotiroidinin en sık sebebinin Hashimoto tiroiditi olduğu bilinmektedir (Franchi, 2007; Bachrach ve Foley, 1989). HT, çocuklarda özellikle altı yaşından sonra gözlenmekle birlikte, en sık 12-14 yaşları arasında görüldüğü belirtilmektedir (Demirbilek ve ark., 2007). Dört yaş altındaki çocuklarda hastalığa daha nadir rastlanmakla birlikte süt çocuklarında bile rapor edilmiş vakalar vardır (Guyton ve Hall, 2011; Foley ve ark., 1994; Ostergaard ve Jacobsen, 1989). Ülkemizde bildirilen çalışmalarda Demirbilek ve ark. (2007) ortalama tanı yaşını $11,4 \pm 2,9$ yıl, Yeşilkaya ve ark. (2008) $12,4 \pm 2,9$ yıl, Özsu ve ark. (2011) $11,5 \pm 2,8$ yıl, Dündar ve ark. (2011) $12,2 \pm 0,3$ yıl, Dilek ve ark. (2001) $11,2 \pm 2,4$ yıl olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların ortalama tanı yaşı 14 ± 2 iken, beş yaş altı toplam iki hasta vardı. HT'nin çocukluk prevalansının ergenlik döneminde en yüksek olduğu bilinmektedir (Gönç ve Yordam, 2003). De Vries, Bulvik ve Phillip (2009) çalışmalarında, başvuruda olguların %72'sini, ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Yeşilkaya ve ark. (2008) olguların %88,7'sini, Özsu ve ark. (2011) ise olguların %72'sini ergenlik çağında saptamıştır. Bizim çalışmamızda hastaların %88,7'si ergenlik çağında idi. Bu bulgular literatür ile uyumlu idi. Hashimoto tiroiditinde ergenlik döneminde başvurunundaha sık olduğu görüldü. Ergenlik çağındaki cinsiyet dağılımına bakıldığında Hashimoto tiroiditinde kız cinsiyet istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p < .05$).

Hashimoto tiroiditi kızlarda daha sık görülmektedir. Görülme sıklığı oranlarına bakıldığında K/E oranlarını Özsu ve ark. (2011) 3,6/1, Dilek ve ark. (2001) 7,5/1, Dündar ve ark. (2011) 6/1 saptamış olup bizim çalışmamızda da 4/1 olarak bulunmuş olup bulgular literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Graves hastalığı çocukta görülen hipertiroidinin en sık nedeni olmakla birlikte çocuklarda hipertiroidi nadir görülmektedir (Kaguelidou, 2008; Rivkees, 2006). Kızlarda daha sık görülmektedir (Bauer, 2011). Pubertede insidansı en yüksektir (Rivkees, 2006). Bizim çalışmamızda; 20 Graves hastasının %85'i (n:17) kız idi. Kız/erkek oranı 5,6/1 idi. Graves hastalarının ergenlik dönemindeki başvurusundaha sık olduğu görüldü. Ergenlik çağındaki cinsiyet dağılımına bakıldığında Graves hastalığında kız cinsiyet istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Bulgularımız literatür ile uyumlu tespit edilmiştir.

5.2 Başvuruda Antropometrik Değerler

Hipotiroidide uzun süreli etki sonucu boy kısalığıdır, bu bulgu genellikle atlanır, bu bulgunun tedavi öncesi hipotiroidi süresiyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Rivkees, Bode ve Crawford, 1988). Başka bir çalışmada; Jaruratanasirikul ve ark. (2001) ortalama 5-9 yıl boyunca 46 ötiroid ve hipotiroid olgunun izlemi sonucunda büyümelerinin normal olduğunu tespit etmişlerdi. Bizim çalışmamızda; HT hastaların ilk başvuru ve takip süresince boy verilerine bakıldığında standart deviasyon skoruna göre normal sınırlarda seyretmekle birlikte takip süresi eğrisine göre değerlendirildiğinde SDS' de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gözlenmiştir.

5.3 Başvuruda Semptom ve Bulgular

Hashimoto tiroiditinde ilk başvurudaki şikayetler değişkenlik gösterebilmektedir. Birçok çalışmada hipotiroidide guatr hem en sık başvuru nedeni, hem de en sık fizik muayene bulgusu olarak görülmüştür. Diğer başvuru nedenleri büyüme geriliği, tartı alımı, cilt kuruluğu, saçlarda dökülme, anlama zorluğu, soğuk intoleransı gibi hipotiroidiye bağlı veya daha ender olarak gözlenen hipertiroidi sonucu gelişen çarpıntı, terleme, sıcaklığa tahammülsüzlük olabilir (Demirbilek ve ark., 2007; Gönç ve ark., 2003; Yeşilkaya ve ark., 2008). Bizim çalışmamızda Hashimoto tiroiditi tanılı hastaların ilk başvuru şikayetleri incelendiğinde %23 (n:28) halsizlik, %15,5 (n:19) boyunda şişlik, %12,3 (n:15) kilo fazlalığı sırasıyla ilk üç en sık şikayet olarak tespit edildi. Başvuruda %19,6 (n:24) hastanın ise asemptomatik olduğu saptandı.

HT'de klinik tablo, ötiroid durumdan aşikar hipotiroidi veya hipertiroidiye kadar geniş bir yelpazede bulunmasına karşın, çocukluk çağındaki klinik tablo sıklıkla hipotiroididir (Gönç ve Yordam, 2003). Nabhan ve ark.'nın (2005) çalışmasında sekiz Hashitoksikoz tanısı alan çocukta hipertiroidi süresi 31-168 gün saptanmıştır ve hastaların hepsinde hipertiroidi spontan düzelmiş ve bunu takiben ötiroidi veya hipotiroidi gelişmiştir. Bizim çalışmamızda; başvuruda hipertiroidi saptanan altı hasta mevcut idi ve takiplerinde birinde ötiroidi, beşinde hipotiroidi gelişmişti. HT'de hipotiroidi sıklığını Maenpaa ve ark. (1985) % 47,8, Marinovic ve ark. (2000) % 56,6, Sklar, Qazi ve David (1986) % 60, Demirbilek ve ark. (2007) % 56,8, Yeşilkaya ve ark. (2008) % 55,6 olarak tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda HT'de %84,4 (n:103) hipotiroidi tespit edildi. Literatürdeki hipotiroidi sıklığına göre bizim çalışmamızdaki sıklığın daha fazla saptanma sebebi hastaların geç başvurusu olabileceği kanaatindeyiz.

Graves hastalığında erken dönemlerde belirti ve bulgular daha siliktir, klinik bulgular zaman ilerledikçe belirginleşmektedir. İlk zamanlarda görülebilecek bulgular genellikle davranışlarda değişiklikler ve okul performansındaki değişiklikler şeklindedir (Dallas ve Foley, 2003; Bossowski ve ark, 2007). Erken yaşlarda klinik silik olduğu için tanı yaşı gecikmekte ve buna bağlı olarak hızlı boy uzaması ve başvuruda düşük vücut ağırlığı saptandığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Bauer, 2011; Cassio ve ark., 2006; Bossowski ve ark., 2007). Graves hastalığı klinik belirtilerinin çocukluk ve ergenlik dönemindeki çocuklarda farklı olup olmadığı konusu tartışmalıdır (Bauer, 2011; Lazar ve ark. 2000). Çocukluk çağında daha sık olarak az kilo alımı, sık dışkılama yakınmaları ile başvururken, adolesanların ise tipik olarak sinirlilik, halsizlik, çarpıntı, sıcak intoleransı, ince tremor ve guatr ile belirti verdiklerini bildirmişlerdir. Bazı klinisyenler ise bu farklılıkların bireysel ve yaştan bağımsız olduğunu düşünmektedir (Poyrazoglu ve ark., 2008). Bizim çalışmamızda; Graves hastalığında en sık ilk üç şikayet sırası ile sinirlilik %50 (n=10), halsizlik %45 (n:9) ve çarpıntı %45 (n:9) saptandı. Kilo alım azlığı olan üç hasta ise 15 yaş ve üzeri idi.

Tiromegali hastaların hemen hepsinde vardır (Bossowski ve ark., 2007; Franchi, 2007). Bizim çalışmamızda; başvuruda tiromegali %20 (n:4) hastada tespit edilmiştir. Literatürde daha sık tiromegali saptanmasına karşın bizim çalışmamızda daha düşük saptanma sebebi olarak erken başvuru olabileceği düşünülmüştür.

Çocuklarda yaş, boy ve cinse göre 90 percentilin altındaki sistolik ve diyastolik kan basıncı (KB) “normal”, 90 percentil ve üzerinde ancak 95 percentilin altındaki sistolik ve/veya diyastolik KB “yüksek-normal”, 95 percentilin üzerindeki sistolik ve/veya diyastolik KB ise “hipertansiyon” olarak tanımlanır (Wang ve ark., 2016). Bir çalışmada; Graves hastalarında tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi ile kardiyak output karşılaştırması yapılmış. Hipertiroidikken ve tedavi sonrası ötiroidikken ekokardiyografi değerlendirmeleri incelendiğinde; tedavi öncesi artmış kardiyak outputun tedavi sonrası normale geldiği bildirilmiştir (Brandt ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda; Graves hastalarının kan basıncı değerlerine bakıldığında; sistolik basınç 90 percentil olan beş, 99 percentil olan dört hasta, diastolik basınç 90 percentil olan dört, 95 percentil olan bir ve 99 percentil olan bir hasta tespit edilmiştir. Bu sonuçlara bakılarak; ilk başvuruda sistolik basıncı 90 ve üzeri percentil olan %45 (n:9), diastolik basınç 90 ve üzeri percentil olan %27 (n:6) hasta tespit edilmiştir. Buna göre Graves hastalarının %30’ unda (n:6) başvuru anında hipertansiyon mevcuttu. Antitiroid tedavi başladıktan sonraki takiplerinde normal aralıkta seyretmeye başladıkları gözlenmiştir.

5.4 Eşlik Eden Nonotoimmun ve Otoimmun Hastalıklar

HT'nin çeşitli otoimmun hastalıklar ile birlikteliği bildirilmekte olup, otoimmun hastalıklar arasında en sık tip 1 DM'e eşlik eder. Bunun dışında Addison hastalığı, Çölyak hastalığı, pernisiyöz anemi, otoimmun trombositopeni, otoimmun poliglandüler sendromlar, astım bronşiale, alopesi, vitiligo, Turner sendromu, Down sendromu ve Bloom sendromu, malignitelerden tiroid papiller karsinomu, Burkitt lenfoma, pleositik astrositoma ile birlikte görülebilmektedir (Demirbilek 2007; Yeşilkaya 2008; Karagüzel 2008; Karavanki 2009). Bizim çalışmamızda; HT hastalarına eşlik eden otoimmun hastalıklar incelendiğinde beş hastada tip 1 DM, iki hastada Çölyak hastalığı, iki hastada vitiligo, bir hastada alopesi, bir hastada da Myastenia Graves tespit edilmiştir. Eşlik eden nonotoimmun hastalıklara bakıldığında üç hastada epilepsi, iki hastada astım ve bir hastada Down sendromu mevcut idi. Bu bulgular literatür ile uyumlu idi.

Graves hastalığına eşlik eden hastalıklar; Hashimoto tiroiditi, tip 1 DM, romatoid artrit, vitiligo, sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, Addison hastalığı, myastenia gravis ve pernisiyöz anemi olarak bildirilmiştir (Yuksel, B., 2008). Graves hastalığı ile tip 1 DM birlikteliği olan çocukluk çağı vaka sayısı azdır. Lombardo ve ark. (2011) yaptıkları bir çalışmada; çocuk Tip 1 DM hastalarında GH prevalansı %0.53 bulunmuştu. Bizim çalışmamızda; bir hastada tip 1 DM, iki hastada vitiligo görülmüştür.

5.5 Aile Öyküsü

Çalışmamızdaki Otoimmun tiroid hastalarının %64,7'sinde (n=92) aile öyküsü var idi. Otoimmun tiroid hastalarının %27'sinde (n=39) anne öyküsü, %6'sında (n=8) baba öyküsü, %6'sında (n=8) kardeş öyküsü, %26'sında (n=37) diğer akraba öyküsü var idi. Bazı çalışmalarda HT tanılı vakalarda aile öyküleri araştırılmış ve annelerin % 36'sında ve babaların % 3'ünde otoimmun tiroid hastalığı saptamışlardır. Ailede guatr veya otoimmun tiroid hastalığı oranını; de Vries, Bulvik ve Phillip (2009) % 52, Demirbilek ve ark. (2007) % 41.1, Yeşilkaya ve ark. (2008) % 15.6 olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda; HT hastaların %32'sinde (n:39) anne, %6,5' inde (n:8) baba, %6,5'unda (n:8) kardeş, % 30'unda (n:37) diğer akrabalarda tiroid hastalığı öyküsü tespit edilmiştir.

HT olgularının birinci derece akrabalarındaki (özellikle kız olgularda) yüksek HT prevalansı, HT patogenezinde immunolojik mekanizmalarla birlikte genetik bir eğilimin olduğunu gösterir. Bu nedenle, HT olgularının birinci derece akrabaları da OTH açısından

değerlendirilmelidir. Ayrıca HT'nin klinik seyrinin öngörülebilmesi için olguların aile öyküsünün bilinmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamızdaki hastaların aile öyküsüne bakıldığında 142 hastanın %64,7' sinde aile öyküsü ve %27' sinde anne öyküsü mevcut idi. Aile öyküsü ve özellikle anne öyküsü olan çocuk ve ergenlerde otoimmün tiroid hastalığı gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Akraba evliliği ile ilgili çalışma literatürde sınırlı olmakla birlikte bir çalışmada akraba evliliği saptanan Hashimoto tiroiditi tanılı %19,1 hasta olduğu tespit edilmişti (Demirbilek 2004). Bizim çalışmamızda anne ve baba arası akrabalık %11,2 (n:16) olguda mevcut idi. Akrabalık öyküsü saptanan hastaların hepsi Hashimoto tiroiditi tanısı almış olan hastalar idi.

5.6 Başvuruda Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

5.6.1 Otoantikörler

Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda halen tiroid otoantikörleri ile Hashimoto tiroiditi kliniği arasında ilişki varlığı gösterilememiştir (Demirbilek 2007; Caturegli 2007; Yeşilkaya 2008; Gopalakrishnan 2008). Tiroid otoantikör düzeylerinin Hashimoto tiroiditi hastalarında yüksek saptanması tanı açısından önemlidir ve olgularda %90' lara varan oranlarla anti-TPO pozitifliği olabileceği bildirilmiştir (Duntas 2008; Gopalakrishnan 2008). Bizim çalışmamızda ilk başvuruda TMAB pozitifliği %72 (n:88), TgAB pozitifliği %50 (n:61) olarak tespit edildi. Bu bulgular literatürle uyumlu idi.

TSH reseptör antikörleri Graves hastalığı tanısında önemlidir. Hastaların çoğunluğunda farklı titrelerde pozitif saptanmaktadır(Kaguelidou ve ark., 2008). Yeni tanı alan hastaların ve tedaviden önce değerlendirilen hastaların %95'inde TSH-R-ab pozitif saptanmaktadır (Zophel, Roggenbuck ve Schott, 2010). Bizim çalışmamızda; Graves hastalarının %85'inin (n:17) TSHRabdeğerlerine bakılmış ve %50 (n:10) hastada pozitif olduğu saptanmıştır. Bu da literatürle uyumlu bulunmuştur. Tada ve ark. (2003) 13 yıl Graves Hastalarını izlemiş ve ilaç kullanım süresi ile anti-TSH-R arasında anlamlı bir ilişki bildirmemişlerdi. Bizim çalışmamızda da hastaların ilaç alma süresi ileTSHRabdüzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda; Hashimoto tiroiditi olan ve aile öyküsü pozitif olan kız hastaların kanda bakılan TMAB değerlerinin aile öyküsü ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamakla birlikte, Tgab pozitifliğinin aile öyküsüyle anlamlı yönde ilişkisi görülmüştür. Hashimoto tiroiditi tanısında kullanılan parametrelerden biri otoantikör

düzeyleridir ve otoimmün bir hastalık olduğu için aile öyküsü pozitifliği beklenen bir durumdur. Otoimmün tiroid hastalığı olgularımızın geneline bakıldığında kız cinsiyet çoğunlukta idi. Hashimoto tiroiditi tanısı ile takipli hastalarımızda da kız cinsiyet çoğunlukta olduğu için ailede herhangi bir tiroid hastalığı varlığı olan kız hastaların taranmasında bu otoantikörlerin kullanılabilirliği açısından değerlendirildiğinde TMAb düzeyi ile aile öyküsü arasında anlamlılık bulunmamakla birlikte Tgab pozitif hastalarımızın aile öyküsü pozitifliği ile anlamlı yönde bir ilişki bulunmuştur. Buna göre daha çok çalışma gerekliliği de düşünülmekle birlikte; aile öyküsü pozitif olan kız çocuklarında taramada Tgab kullanılabileceği düşünülebilir.

5.6.2 Tiroid USG

Hashimoto tiroiditi tanısı için USG yapılması mutlak değildir, ancak takipte genellikle kullanılır. Aynı zamanda tiroid otoantikörleri ilk başvuruda pozitif olmayan hastalarda ultrasonografide heterojenite görülürse HT tanısından şüphelenilmelidir (Brown 2009b). Yeşilkaya ve ark. (2008) çalışmasında, tiroid USG'sinde olguların %80,4'ünde tiromegali, %92,8'inde ise HT ile uyumlu bulgular saptamış iken, Özsu ve ark. (2011) ise olguların %61'inde HT ile uyumlu bulgular saptamıştır. Bizim çalışmamızda; otoimmün tiroid hastalığı olan 142 hastanın tümünün ilk başvurusu değerlendirildiğinde %96,5'inde (n:137) heterojen parankim mevcut idi. HT hastaların %25'inde (n:31) ve Graves hastalarının %41'inde (n:9) ultrasonografik değerlendirmede guatr mevcut idi. Bu bulgular literatür ile uyumlu tespit edilmiştir. Kelley S.(2016)ultrasonografinin tiroid nodülleri varlığında ileri testleri yönlendirmek için TSH seviyesi ölçümü ile birlikte kullanılması gerektiğini bildirmiştir. Walsh JP. (2016) tiroid ultrasonografisinin palpe edilebilen guatr ve tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde endike olduğunu; hipertiroidi veya hipotiroidizmin rutin değerlendirmesinin bir parçası olmadığını ancak tiroid nodülleri varlığında ve kanser şüphesi varlığında kullanılması gerektiğini bildirmiştir.

5.7 Tiroid İşlevlerine Göre Genel Özellikleri

HT'nde tanı anında hastaların büyük kısmının tiroid işlev testleri normal ya da subklinik hipotiroidiktir, yine de hastalarda hipertiroidi de görülebilmektedir(Dündar ve ark. , 2011; Radetti ve ark., 2006; de Vries, Bulvik ve Phillip,2009). Bizim çalışmamızda; HT hastalarının %5'i (n:6) başvurusu sırasında hipertiroidik idi. Hipotiroidi sıklığını Marinoviç ve ark. (2000)%56,6, Demirbilek ve ark. (2007) %56,8Yeşilkaya ve ark. (2008) %55,6,

Dilek ve ark. (2001) %72,6 olarak tesbit etmiştir. Bizim çalışmamızda hipotiroidi sıklığı %84,5 (n:103) olarak tespit edilmiştir. Bu bulgunun literatürde saptanan orandan fazla olduğu görülmektedir. Hastaların geç başvurusu sebebiyle hipotiroidi saptanan olgu oranının yüksek saptanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde çalışmaların çoğunda hipertiroidi ile başvuran çocuklarda en sık sebep Graves hastalığı olarak görülmüştür (Kaguelidou ve ark., 2008; Rivkees, 2006). Çalışmamızda Graves hastalarının tümü hipertiroidi kliniği ile başvurmuştur.

5.8 İzlem ve Tedavi Başlama Sonrası Laboratuvar Bulguları

Ülkemizde bu konuyla ilgili Özen ve arkadaşlarının 2011 yılında 96 HT'li hastada yaptığı retrospektif bir çalışmada, tedavi uygulanan 80 olgunun yalnızca Tgab düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiş, tedavisiz izlenen 16 olguda ise her iki otoantikör düzeyinde de anlamlı değişim gözlenmemiştir (Özen 2011). Wang ve arkadaşlarının (2006) 47 guatröz HT'li çocukta yaptığı çalışmada ise LT-4 tedavisinin otoantikör titreleri üzerine etkisinin anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır. Hegedus ve arkadaşlarının 1991 yılında 13 guatrlı HT hastasında yaptığı çalışmada, iki yıl LT-4 tedavisi uygulandıktan sonra tüm olgularda yüksek olan Anti-TPO düzeyinde anlamlı bir değişim gözlenmediği saptanmıştır (Hegedus 1991). Bizim çalışmamızda; HT olguların LT-4 alma süreleri ile TMAB ve Tgab arasında ilişki görülmemiştir.

5.9 Tedavi

Demirbilek ve ark. ötiroid olan HT olan hastaların LT-4 tedavisi alma ve almama durumuna göre seyrini incelemiş ve olguların kompanse ve aşık hipotiroidizme ilerleme oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Buna göre de LT-4 tedavisinin klinik seyri değiştirmede kanaatine varılmıştır (Demirbilek 2009). Birçok çalışmaya göre ötiroid ve kompanse hipotiroid olguların guatr varlığı durumunda tedavi alması gerekliliği vurgulanmaktadır (de Vries, Bulvik ve Phillip, 2009). Hipotiroidi kliniği ve guatr varlığında tedavi verildiğinde guatrda küçülme ve klinikte düzelme olduğu bilinmektedir (Demirbilek 2009; Setian 2007). Bizim çalışmamızda; HT hastalarından % 56,5 (n:69) hasta LT-4 tedavisi almıştı. HT hastalarının başvuruda ultrasonografik guatr varlığı %25,4 (n:31) hastada saptanmıştı. LT-4 tedavisi alan guatrlı 31 hastaların takibinde %54,8'inde (n:17) guatr bulgusunda gerileme görülmüştür. Bu bulgu da literatürle uyumlu bulunmuştur.

Graves hastalığının çocuklarda ilk tedavi seçeneği medikal tedavidir (Glaser ve ark., 2008). Bazı çalışmalarda tiyonamid tedavisinin TSH-R-ab düzeyini azalttığını bildirilmiştir ve bunu immunomodülatör etkileri ile gerçekleştirdiği düşünülmüştür (Gozu ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda antitiroid ilaç alma süresi ile TSH-R-ab düzeyi arası ilişki değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. Hastalarımızın ilk başvuruda TSH-R-ab değerlendirme oranının takiptekinden daha fazla olması sebebiyle anlamlı saptanmamış olduğunu düşünmekteyiz.

Alternatif olarak seçilen RAI tedavisi sonrası tiroid dokusu kalması durumunda çok küçük yaşlarda malignite riskinin yüksek olması sebebiyle bu tedavinin daha ileri yaşlarda kullanılmasının daha uygun olacağı bildirilmiştir (Rivkees, 2006). Bizim çalışmamızda antitiroid tedaviden yanıt alınmadığı için alternatif olarak iki hastada total tiroidektomi ve dört hastada RAI tedavisi uygulanmıştır.

Antitiroid ilaçların bir veya iki yıldan daha uzun süre kullanılmasının spontan uzun dönem remisyon olasılığını artırdığına dair çok az kanıt vardır (Rivkees, 2006). Bizim çalışmamızda; spontan remisyon görülmemekle birlikte bir kız hastada 30 ay PTU kullanımı ve üç kız hasta ortalama 13 ay MMI kullanımı sonunda remisyon gözlenmiştir.

İlaç yan etkisi ile sık karşılaşılmaktadır (Glaser ve ark., 2008). Agranülositoz, MMI veya PTU tedavisinde erişkinlerde daha sık gözlenirken çocuklarda yeterli çalışma olmamakla birlikte düşük oranda görüldüğü düşünülmektedir (Rivkees ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda yan etki sebebiyle ilaç kesilme öyküsü yoktu.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Otoimmün tiroid ile takipli 142 hastanın %81'ini (n=115) kız ve %19'u (n=27) erkek hasta oluşturmuştur.
- 2) Otoimmün tiroid hastalığı ile takip edilen 142 hastanın %86'sını (n=122) Hashimoto tiroiditi ve %14'ünü ise (n=20) Graves hastalarının oluşturduğu görülmektedir.
- 3) Hashimoto tiroiditi ile takipli erkek hastaların %79,2'si (n=19) 10 yaş ve üzeri, Hashimoto tiroiditi ile takipli kız hastaların ise %89,7'si (n=88) 10 yaş ve üzeri; Graves hastalığı ile takipli erkek hastaların %100'ü 10 yaş üzeri, Graves hastalığı ile takipli kız hastaların %76,4'ü (n=13) 10 yaş ve üzeri idi. Otoimmün tiroid hastalarında beş yaş altı toplam hasta sayısı üç (%3,5) idi.

- 4) Cinsiyet dağılımına bakıldığında ise Hashimoto tiroiditi tanılı 122 hastanın %80'ini (n=98) kız ve %20'sini (n=24) erkek hastalar oluştururken Graves hastalığı olan 20 hastanın %85'ini (n=17) kız ve %15'ini (n=3) erkek hasta oluşturmakta idi.
- 5) Otoimmün tiroid hastalığı ile takipli her iki hasta grubunda da kız cinsiyet çoğunlukta idi. Otoimmün tiroid hastalığı türünün cinsiyet değişkenine bağımlı olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan ki-kare (chi-square) testi sonucunda değişkenler arasındaki bağımlılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($X^2=0,24$; $p>.05$).
- 6) Otoimmün tiroid hastalığı ile takip edilen hastaların %88,7'si (n=126) ergenlik çağında idi.
- 7) OTH' nda ergenlikteki hastaların cinsiyet dağılımı hem Hashimoto hemde Graves hastalığında kız sayıları bakımından anlamlı farklılık göstermektedir ($p<.01$).
- 8) Otoimmün tiroid hastalarının başvuruda %18,3'ü (n=26) asemptomatik idi ve %6,3'ü (n=9) başka bir hastalık sebebi araştırılırken saptanmış idi.
- 9) Hashimoto ve Graves hastalığı hastalarımızın ilk başvuru şikayetlerine ayrı ayrı bakıldığında Hashimoto tiroiditinde en sık başvuru şikayeti halsizlik %23(n=28), Graves hastalığında ise en sık başvuru şikayeti sinirlilik %50 (n=10) idi.
- 10) Otoimmün tiroid hastalarımızın tümüne bakıldığında başvuru anında guatr muayenesinde evre 0 olarak başvurdukları gözlemlendi.
- 11) Hashimoto hastalarının boy(SDS) değeri ile takip süresi arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmektedir ($r_{hashimoto}=-.076$, $p<.01$).
- 12) Hashimoto ve Graves hastaların boy(SDS) değerlerinin sıra ortalamalarına bakıldığında, Graves hastalarının boy(SDS) değerlerinin daha yüksek olduğu ve bu değerlerin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmektedir ($U=14793$, $p<0.05$).
- 13) Otoimmün tiroid tanılı hastalarımızın ultrasonografik incelemelerinde yaş ve cinsiyete göre %28'inde (n=40) guatr varlığı görüldü.
- 14) Otoimmün tiroid hastalığı tanılı hastaların %96,5'inde (n=137) tiroid parankimi heterojen idi.
- 15) Otoimmün tiroid hastalığı tanılı hastalarımızda sadece Hashimoto tiroiditi tanılı dokuz hastada nodül var idi. Tümünün sintigrafisi incelendiğinde sıcak nodül oldukları görüldü.
- 16) Diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği açısından incelendiğinde beş kız ve bir erkek hastada tip 1 DM, iki kız hastada Çölyak hastalığı, iki kız hastada vitiligo, bir

erkek hastada Myastenia Gravis mevcut idi. Hashimoto tiroiditi tanılı hastalarımızdan birinde Down sendromu mevcut idi.

- 17) OTH tanılı hastalarda %64,7 aile öyküsü ve %27 anne öyküsü mevcut idi.
- 18) Otoimmün tiroid hastalarında erkek ve kız hastaların anne ve diğer akraba öyküsü arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermektedir [$(X^2_{Anne} = 16,90; sd=1)$, $(X^2_{Diğer} = 16,89; sd=1)$, $p < 0.01$].
- 19) Hashimoto tiroiditi olan ve aile öyküsü pozitif olan kız hastaların Tgab pozitifliğinin aile öyküsüyle anlamlı yönde ilişkisi görülmüştür ($p < 0.01$).
- 20) Hashimototiroiditinde Levotiroksin alma süresi ile sT₄ değeri arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmektedir ($r_{erkek} = .28; p < 0.01$, $r_{bayan} = .24; p < 0.01$).
- 21) Hashimoto tiroiditinde Levotiroksin alma süresi ile TMAb ve Tgab değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0,05$).
- 22) Levotiroksin başlangıç ve son dozuna ilişkin t-testi sonuçlarına göre anlamlı bir farklılık olmadığı ortaya çıkmıştır ($t(65) = .14; p > 0,05$).
- 23) Graves hastalığı hastalarımızın tümü ilaç kullanıyordu, spontan remisyondört hastada mevcut idi.
- 24) MMI kullanan toplam hasta sayısı 19 ve PTU kullanan toplam hasta sayısı beş idi.
- 25) Erkek hastaların Metimazol ve PTU alma süresi ile Tg değeri arasında pozitif yönde düşük anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmektedir ($r_{erkek} = .89; p < 0.05$). Kız hastalarabakıldığında MMI ve PTU alma süresi ile TSH değeri arasında yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı ($r_{bayan_TSH} = .048; p < 0.01$); sT₃ ve sT₄ arasında ise yüksek düzeyde negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r_{bayan_ST_3} = -.029; p < 0.01$) ($r_{bayan_ST_4} = -.084; p < 0.01$).
- 26) Graves hastalarından birisi erkek ve ikisi kız olmak üzere toplam üç hastaya total tiroidektomi yapıldı. Graves hastalığı hastalarımızın %64,7'sinin (n=11) β-blokör ihtiyacı var idi. β-blokör ihtiyacı olan hastaların %91'i (n=10) kız idi.
- 27) Metimazol ve PTU alma süresi TSHRab düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0,05$).
- 28) Hashimoto tiroiditinde ve Graves hastalığında da ilaç başlangıç ile bitiş dozları arası anlamlı farklılık saptanmadı.
- 29) Graves hastalarının dördünde RAI tedavi ihtiyacı ve üçünde total tiroidektomi ihtiyacı gelişmiştir.

30) İlaçla remisyona giren Hashimoto ve Graves hastaların sıra ortalamalarına bakıldığında Hashimoto hastaların ilaçla remisyona girme sürelerinin sıra ortalamalarının Graves hastalarına ilaçla remisyona girme sürelerinden daha yüksek olmasına rağmen bu farklılığın anlamlı olmadığı görülmektedir ($U=6,00$, $p>0.05$).

Sonuç olarak; Otoimmün tiroid hastalıkları sessiz de seyredebileceği için klinik ipuçlarına dikkat edilmeli, iyi bir değerlendirme yapılmalı ve şüpheli olgular düzenli takip edilmelidir.

7 KAYNAKLAR

1. Abraham, P., Acharya, S. (2010) Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. *Ther Clin Risk Manag*, 6, 29-40
2. Akamizu T, Amino N, DeGroot LJ. Chapter 8. Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid Disease Manager*. [Online] August 11, 2008. [Cited: Ekim 13, 2011.] <http://www.thyroidmanager.org>.
3. Aksoy DY, Kerimoglu U, Okur H, Canpinar H, Karaağaoğlu E, Yetgin S, Kansu E, Gedik O. Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J*. 2005;52:337-343
4. Aksoy, D.Y., et al., Resistance to thyroid hormone associated with autoimmune thyroid disease in a Turkish family. *J Endocrinol Invest*, 2005. 28(4): p. 379-83
5. Amino N, Tada H. Autoimmune Thyroid Disease /Thyroiditis In *Endocrinology* De Groot LJ WB Saunders Co 1995; p:726-741
6. Ashitaka Y, Maruo M, Takeuchi Y, Nakayama H, Mochizuki M. 3,5,3'-triiodo-L-thyronine binding sites in nuclei of human trophoblastic cells. *Endocrinol Jpn*, 1988, Apr;35(2):197-206,
7. Bachrach LK and Foley TP. Thyroiditis in children. *Ped in Rev* 1989; 11: 184-91
8. Bahn, R.S., Burch, H.B., Cooper, D.S., Garber, J.R., Greenlee, M.C., Klein, I. ve diğerleri. Hyperthyroidism and HTer causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocrine Practice*, 2011; 17 (3), 456-520
9. Bahn, R.S., Heufelder, A.E. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993, 329 (20), 1468-1475
10. Bai X, Sun J, Wang W, Shan Z, Zheng H, Li Y, et al. Increased differentiation of Th22 cells in Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J* 2014;61:1181–1190).
11. Balazs C. Hashimoto's thyroiditis, the model of organ-specific autoimmune disorders. *Orv Hetil*. 2007;8;148 suppl 1:31-3
12. Barbesino G. et al. The genetics of Hashimoto disease. *Endocrinol and Metab Clinic of North Am*. 2000; 29:357-365
13. Basedow CA.: Exophtalmos durch hypertrophie des Zelgewebes in der Augenhohle. *Wochenschr Heilkd* 1840; 197-220
14. Bauer, A.J. Approach to the Pediatric Patient with Graves' Disease: When Is Definitive Therapy Warranted? *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96 (3), 580-588

15. Behrman RE, Jensen HB, Stanson BF Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 18. Philadelphia : WB Saunders, 2007, Vol. 567, 25, pp. 2327-9
16. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodHTyrosine selenodeiodinases. Endocrine Reviews. 2002, Vol. 23, 1, pp. 38–89)
17. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev. 2008;29:76-131
18. Bossowski, A.T., Reddy, V., Perry, L.A., Johnston, L.B., Banerjee, K., Blair, J.C. ve diğeri. Clinical and endocrine features and long-term outcome of Graves' disease in early childhood. J Endocrinol Invest 2007, 30 (5), 388-392
19. Braverman, MD, Lewis E., and Robert D. Utiger, MD. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 9th ed., Philadelphia: Lippincott Williams ve Wilkins (LWW), 2005
20. Brandt, F., Green, A., Hegedus, L., Brix, T.H. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. Eur J Endocrinol. 2011;165:491–497
21. Brown RS. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. Curr Opin Pediatr 2009a;21(4):523-8)
22. Brown RS. The thyroid. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, editors. Brook's clinical pediatric endocrinology. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009b ; 250-82
23. C. Van Dop, FConte A, Koch TK, Clark SJ, et al. Pseudotumor cerebri associated with initiation of levHTyroxine therapy for juvenile hypHTyroidism. The New England Journal of Medicine. 1983, Vol. 308, 18, pp. 1076-80).
24. Cabello G, Wrutniak C. J Dev Physiol. 1989 Jul;12(1):15-9
25. Cantürk G, Nuhuğlu A. Çocukluk Çağı ve Tiroid: Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi Ed: İşgör A. İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık, s. 489-506, 2000
26. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. (2011). Autoimmune thyroid diseases in children. J Thyroid Res, 2011, 675-703
27. Cassio, A., Corrias, A., Gualandi, S., Tato', L., Cesaretti, G., Volta, C. ve diğeri. Influence of gender and pubertal stage at diagnosis on growth outcome in childhood thyrotoxicosis: results of a collaborative study. Clin Endocrinol 2006, 64 (1), 53-57
28. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev, 2014; 13 (4-5), 391-397
29. Caturegli P, Kimura H, Rocchi R, Rose NR. Autoimmune thyroid diseases. Curr Opin Rheumatol 2007; 19: 44-48
30. Chanoine JP, Toppet V, Lagase R, Spehl M, Delenge F. Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. Eur J Pediatr 1991; 150:395-9.
31. Chazenbalk GD, Costante G, et al. The immunodominant region on human thyroid peroxidase recognized by autoantibodies does not contain the monoclonal antibody 47/c21 linear epitop. J Clin Endocrinol Metab 1993;77: 1715-1718
32. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. J Autoimmune Dis. 2005;2:1
33. Chu JW and Crapo LM. The treatment of subclinical hypHTyroidism is seldom necessary. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4591-9
34. Cinaz P., Darendeliler F., Akıncı A., Özkan B., DüNDAR B. N., Abacı A., Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-IV, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 933

35. Clark T, Savı N.: History, ontogeny and anatomy. Wener I (ed) The Thyoid. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams ve Wilkins; 2000. 1-5
36. Coca Perez, A., Colino Alcol, E., Lopez Capape, M., Alonso Blanco, M., Barrio Castellanos, R. Graves' disease in preschool children. *An Pediatr (Barc)* 2005, 63 (3), 259-262
37. Cooper, D.S. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*, 2005, 352 (9), 905-917
38. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: A clinician's perspective. *Ann Intern Med* 1998; 129: 135-8
39. Dallas JS, Foley TP. Hyperthyroidism. In: Lifshitz F (eds): *Pediatric Endocrinology*. New York: Marcel Dekker, 2003; pp: 371-92
40. Davies TF, Amino N. A new classification for human autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 1993; 3:332
41. Dayan CM and Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335: 99-107
42. de Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child*. 2009;94:33-37
43. Delange F, Benker G, Caron P, Eber O and Ott W. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 180-7).
44. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71: 451-4
45. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoğlu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:1199-205
46. Demirbilek H. Çocuk ve adölesnlarda Hashimoto tiroiditinin klinik özellikleri, tedavisi ve prognozunun incelenmesi. Uzmanlık tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2004
47. Di Laura R, De Felice M. Thyroid gland: Anatomy and Development. [yazan] Jameson JL Degroot LJ. *Endocrinology*. 4. Philadelphia : Saunders, 2001; 2, s. 1268-89
48. Dilek E , İşcan B, Ekuklu G, Tütüncüler F. Hashimoto Tiroiditi tanısı alan hastaların geriye dönük değerlendirilmesi . *Çocuk Dergisi* 2001; 11(2):73-7
49. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 454-60
50. DüNDAR B, Boyacı A, Sangün Ö and DüNDAR N. Çocuk ve ergenlerde Hashimoto tiroiditi: klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Türk Ped Arşiv*. 2011;46:318-21
51. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol* 2014, 170 (6), R241-252.
52. Fantz CR, Dagogo-jack S, Ladenson JH, Gronowski AM. Thyroid Function during Pregnancy. *Clin Chem*. 1999;45(12):2250– 8.
53. Fatourechi V. Subclinical thyroid disease. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:413-416
54. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, Parlato G, Michniewicz A, Indrieri A, Gregnuoli A, Belfiore A. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid* 2009, 19 (4),361- 367.
55. Fein, Henry G., and Richard S. Rivlin. "Anemia in thyroid diseases." *Medical Clinics of North America* 59.5 (1975): 1133-1145.
56. Fisher D.A., Rudolph C.D., Rudolph A.M., Lister G.E., First L.R., Gershow A.A., Rudolph's Pediatrics. 22th ed. New York, 2013, Mc Graw Hill;528: 2028-2043

57. Fisher DA. Thyroid disorders in childhood and adolescence. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 227-53
58. Foley TP, Abbassi V, Copeland KC, Draznin MB. Brief report: Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med*. 1994, Vol. 330, pp. 190–192
59. Franchi, S.L. Hyperthyroidism. In: B. S. Drs. Robert Kliegman, Richard Behrman, Drs. Joseph St. Geme and Nina Schor (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics* 2011 ;19th bs., s. 1909-1913
60. Franchi, S.L. Disorders of the Thyroid Gland; Chapter 567 Thyroiditis. [book auth.] Behrman RE, Jensen HB, Stanson BF Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18. Philadelphia : WB Saunders, 2007, Vol. 567, 25, pp. 2327-9
61. Franchi S.L. Thyroiditis and acquired hypothyroidism. *Pediatric Annals*. 1992, Vol. 21, 1, pp. 29–39
62. Franklyn J.A, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet*, 2012, 379 (9821), 1155-1166.
63. Fumarola, A., Di Fiore, A., Dainelli, M., Grani, G., Calvanese, A. Medical treatment of hyperthyroidism: state of the art. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010, 118 (10), 678-684
64. Ganong W.F. *Review of Medical Physiology* 22. Edition s: 317- 332, The McGraw- Hill Companies, Singapore 2005.
65. Glaser, N.S., Styne, D.M. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics*, 2008, 121 (3), e481-488
66. Goday-Arno A, Cerda-Esteva M, Flores-Le-Roux JA, Chillaron-Jordan JJ, Corretger JM, Cano-Perez JF. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(1):110-4
67. Gopalakrishnan SG, Chugh PK, Chhillar M, Ambardar VK, Sahoo M. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics* 2008;122:670-4
68. Gough SCL. The genetic of Graves disease. *Endocrinology and Metab. Clinics North America*, 2000;29-2:255
69. Gozu, H.I., Lublinghoff, J., Bircan, R., Paschke, R. Genetics and phenomics of inherited and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 322 (1-2), 125-134
70. Gönç EN, Kandemir N. (2014). *Guatr. Çocuk Endokrinolojisi*, İstanbul: Nobel Tıp. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. (2011). Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res*, 2011, 675703
71. Gönç EN, Yordam N. Çocukluk ve Adölesanda Tiroid Hastalıkları. [yazan] Öcal G, Nurşen Y, Kurtoğlu S Günöz H. *Pediatric Endokrinoloji*. Ankara : Kalkan Matbacılık, 2003; 8, s. 261-360
72. Gutekunst R, Hafermann W, Mansky T and Scriba PC. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta Endocrinologica* 1989; 121: 129-35
73. Guyton AC, Hall JE. *Thyroid Metabolic Hormones*. Textbook of Medical Physiology. 12. Philadelphia : Saunders, 2011; 76, 14, s. 907-15
74. Guyton C. A., Hall J.E. *Tıbbi Fizyoloji*, 10. Baskıdan Çeviri, Yüce Yayınları – Nobel Tıp Kitabevi, 2001; s: 858-868
75. Hanks JB. *Thyroid*. Sabiston D.C (ed). Textbook of Surgery. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp; 2001: 603-628
76. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, et al. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 512-8.

77. Hayashi N, Tamaki N, Konishi J, et al. Sonography of Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Ultrasound* 1986; 14: 123-6.
78. Hegedus L, Hansen JM, Feldt-Rasmussen U, Hansen BM, Hoier-Madsen M. Influence of thyroxine treatment on thyroid size and antithyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991, Cilt 35(3), s. 235-8
79. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens)* 2013;12:12–18
80. Holl RW, Bohm B, Loos U, Grabert M, Heinze E, Homoki J. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: effect of age, gender and HLA type. *Horm Res* . 1999;52:113-118
81. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), 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 (2), 489-499
82. Huang SA. HypHTyroidism. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New York: Informa Healthcare USA, 2007; 405-13
83. Hung, W., Sarlis, N.J. Autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism in pediatric patients: a review and personal commentary on management. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004, 2 (1), 21-38
84. Inoue M, Taketani N, Sato T, Nakajima H. High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: epidemiological and clinical study. *Endocrinol Jpn* . 1975;22:483-488
85. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal: İç Hastalıkları 3. baskı 2012
86. Janatpour MJ, Utset MF, Cross JC, Rossant J, Dong J, Israel MA, Fisher SJ. A repertoire of differentially expressed transcription factors that offers insight into mechanisms of human cytotrophoblast differentiation. *Dev Genet*. 25:146–157, 1999
87. Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Khuntigij P, Sriplung H. The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal followup. *J Pediatric Endocrinol Metab*. 2001, Vol. 14(2), pp. 177-84
88. John S. Dallas, T.P.F. Hyperthyroidism. In: F. Lifshitz (Ed.). *Pediatric Endocrinology* (5 bs., c. 2). U.S.A.: Informa Healthcare 2007.
89. Kaguelidou, F., Carel, J.C., Leger, J. Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res*, 2009, 71 (6), 310-317.
90. Kaguelidou, F., Alberti, C., Castanet, M., Guitteny, M.A., Czernichow, P., Leger, J. ve diğerleri. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. In: *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (10), 3817-3826.
91. Karagüzel G, Şimşek S, Değer O, Otken A. Screening of diabetes, thyroid, and celiac diseases-related autoantibodies in a sample of Turkish children with type 1 diabetes and their siblings. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80(2):238-43
92. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2009;71(4):201-6
93. Karges, B., et al., LevHTyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(5): p. 1647-52
94. Kelley S. *FP Essent*. 2016 Dec;451:11-16
95. Krassas GE. Treatment of Juvenile Graves' disease and its ophthalmic complication: the 2 European way. *European J Endocrinology* 2004;150:07-414).

96. Kuroiwa T, Okabe Y, Hasuo K, et al. MR imaging of pituitary hypertrophy due to juvenile primary hypothyroidism: a case report. Clinical Imaging. 1991, Vol. 15, 3, pp. 202–5
97. Kurtoğlu S, Cavut IE, Kendirci M, Uzum K, Duruk AC, Kırıs A. Normal thyroid volume of children in Turkey: Pilot study of Kayseri province. IDD Newsletter 1995; 11: 41-2
98. Langer P. Minireview: discussion about the limit between normal thyroid and goiter. Endocr Regul 1999; 33: 39–45
99. Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). Williams Textbook of Endocrinology (10th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2002; p:432-449
100. Lazar, L., Kalter-Leibovici, O., Pertzalan, A., Weintrob, N., Josefsberg, Z., Phillip, M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85 (10), 3678-82
101. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. J Autoimmun 2015, 64, 82-90
102. Lima MA, Santos BM, Borges MF. Quantitative analysis of C cells in Hashimoto's thyroiditis. Thyroid 1988, 8 (6), 505-509
103. Lombardo F, Messina MF, Salzano G, Rabbone I, Lo Presti D, Calcaterra V, Aversa T, De Luca F, Wasniewska M. Horm Res Paediatr. 2011;76(4):221-5
104. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. Hashimoto's thyroiditis. Pediatr Endocrinol Rev 2003;2:205-11
105. Maclaren NK. Autoimmune polyglandular syndromes. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology . 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006:819-835
106. Maenpaa J, Raatikka M, Rasanen J, Taskinen E, Wager O. Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. J Pediatr 1985;107(6):898-904
107. Manetti, L., et al., Prevalence and functional significance of antipituitary antibodies in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(6): p. 2176-81
108. Marieb E. N., Hoehn K., The Endocrine system part B, chapter 16, Pearson Education Human Anatomy and Physiology 2013; Ninth edition.
109. Marinkovic T, Garin A, Yokota Y, Fu YX, Ruddle NH, Furtado GC, Lira SA. Interaction of mature CD3+CD4+ T cells with dendritic cells triggers the development of tertiary lymphoid structures in the thyroid. J Clin Invest 2006, 116 (10), 2622-2632).
110. Marino, M., L. Chiovato, and A. Pinchera. "Graves' disease." Endocrinology Adult and Pediatric. 6th Edition. Philadelphia: Saunders (2010): 1527-71.
111. Marinovic D, Leger J, Garel C, Czernichow P. Chronic autoimmune thyroiditis in the child. Arch Pediatr 2000;7(12):1284-92
112. Martino E, Bartalena L, Mariotti S, Aghini-Lombardi F, Ceccarelli C, Lippi F, Piga M, Loviselli A, Braverman L, Safran M. Radioactive iodine thyroid uptake in patients with amiodarone-iodine-induced thyroid dysfunction. Acta Endocrinol (Copenh) 1988 ;119:167-173)
113. McLachlan SM, Rapoport B. Thyroid peroxidase as an autoantigen. Thyroid 2007;17:939-948
114. Nabhan ZM, Kreher NC, Eugster EA. Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. J Pediatr, 2005, 146 (4), 533-536
115. Ness-Abramof R, Nabriski DA, Braverman LE, Shilo L, Weiss E, Reshef T, Shapiro MS, Shenkman L. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. Am J Med Sci 2006, 332 (3), 119-122).

116. Nielsen CH, Brixt TH, Gardas A, et al. Epitope recognition patterns of tyroid peroxidase autoantibodies in healthy individuals and patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:664-668
117. Nilsson, Ola, et al. "Endocrine regulation of the growth plate." *Hormone Research in Paediatrics* 64.4 (2005): 157-165.
118. Nordmeyer JP, Shafeh TA and Heckmann C. Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study on 123 patients. *Acta Endocrinologica* 1990; 122: 391-5. 111
119. O'Donnell AL. Hyperthyroidism: Systemic Effects and Differential Diagnosis. Falk SE *Thyroid Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997; 14: 241-252).
120. Okamura K., et al., Recovery of the thyroid function in patients with atrophic hypothyroidism and blocking type TSH binding inhibitor immunoglobulin. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1990. 122(1): p. 107-14).
121. Ostergaard GZ, Jacobsen BB. Atrophic, autoimmune thyroiditis in infancy. A case report. *Hormone Research*. 1989, Cilt 31, 4, s. 99-107
122. Özen S, Berk Ö, Şimşek DG, Darcan S. Clinical course of Hashimoto's thyroiditis and effects of levthyroxine therapy on the clinical course of the disease in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011, Cilt 3(4), s. 192-7
123. Özsu E, Mutlu GY, Çizmecioglu F, Hatun Ş. Hashimoto tiroiditli hastalarımızın özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi* 2011; 46:252-55
124. Padberg, S., et al., One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levthyroxine: is there a benefit? *Thyroid*, 2001. 11(3): p. 249-55
125. Paker Ş. *Histoloji*, Paker Ş.(Edt), Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa, 1990: 300–304
126. Papapetrou, P.D., et al., Long-term treatment of Hashimoto's thyroiditis with thyroxine. *Lancet*, 1972. 2(7786): p. 1045-8
127. Pearce EN, Frawall AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003, Vol. 348, pp. 2646-55
128. Ponnusamy Saravan MB and Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2001; 30: 3315-37
129. Poyrazoglu, S., Saka, N., Bas, F., Isguven, P., Dogu, A., Turan, S. ve diğerleri. Evaluation of Diagnosis and Treatment Results in Children with Graves' Disease with Emphasis on the Pubertal Status of Patients (vol 21, pg 745, 2008). *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2008, 21 (10), 1021.
130. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. (2015). Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res*, 2015, 979167
131. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S and Loche S. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr*. 2006;149(6):827-32
132. Rivkees, S.A. Pediatric Graves' disease: controversies in management. In: *Horm Res Paediatr*, 2010, Cilt 74 (5), s. 305-311
133. Rivkees, S.A., Stephenson, K., Dinanuer, C. Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children. In: *J Pediatr Endocrinol*, 2010, s. 1769-70
134. Rivkees, S.A. The treatment of Graves' disease in children. In: *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, Cilt 19 (9), s. 1095-1111
135. Rivkees SA. Hypothyroidism and hyperthyroidism in children. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds): *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Williams ve Wilkins, 2004;pp: 508-521

136. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med.* 1988, Cilt 318(10), s. 599-602
137. Sadler GP, Clark OH.: Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999, s. 1661-1687
138. Salmaso C, Olive D, Pesce G, Bagnasco M. Costimulatory molecules and autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity* 2002; 35: 159-67
139. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid Autoantibodies. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2001, Vol. 30, 2, pp. 315-37)
140. Segni, M., Leonardi, E., Mazzoncini, B., Pucarelli, I., Pasquino, A.M. Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid* 1999, 9 (9), 871-877
141. Sertian N. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr* 2007;83(5):209-16
142. Siminoski K. Does this patient have a goiter? *JAMA* 1995; 273: 8138
143. Sklar CA, Qazi R, David R. Juvenile autoimmune thyroiditis. Hormonal status at presentation and after long-term follow-up. *Am J Dis Child* 1986;140(9):877-80
144. Slatosky J, Shipton B and Wahba H. Thyroiditis: Differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2000; 61:1047-52
145. Slyper AH, Swenerton P. Experience with lowdose replacement therapy in the initial management of severe pediatric acquired primary hypothyroidism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 1998, Vol. 11, 4, pp. 543–7
146. Sperling, M. Pediatric endocrinology. Philadelphia, 2008. PA: Saunders/Elsevier
147. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291:228-238
148. Tabachnick, B.G. and Fidell, L.S. Using Multivariate Statistics (5th ed.). 2007; New York: Allyn and Bacon.
149. Tada H, Mizuta I, Takano T, Tatsumi KI, Izumi Y, Hidaka Y, Amino N. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Apr;58(4):403-8
150. Takasu N, Komiya I, Asawa T, et al. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet* 1990; 336: 1084-6
151. Teng X, Shan Z, Chen Y, Lai Y, Yu J, Shan L, Bai X, Li Y, Li N, Li Z, Wang S, Xing Q, Xue H, Zhu L, Hou X, Fan C, Teng W. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol* 2011, 164 (6), 943-950
152. Tezelman ST. ve Siperstein AE. Signal Transduction In: Thyroid Neoplasms, In: Textbook of Endocrine Surgery, Clark OH, Duh QY. (Edt), WB Saunders Company, Philadelphia, 1997: 214-227
153. Tielens, E., et al. "Cardiovasculaire effecten van hyperthyreoïdie en de behandeling daarvan." *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 146.19 (2002): 890-893.
154. Tiroid El Kitabı, Prof Dr Taylan Kabalak, Tiroid ve Otoimmünite. 2009; s:353-360
155. Tiroid hastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuzu © Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2012
156. TP, Foley Jr. Mediators of thyroid diseases in children. *Journal of Pediatrics.* 1998, Vol. 132, 4, pp. 569–570

157. Trbojević B. Subclinical thyroid disease--should we treat, should we screen for it? *SrpArh Celok Lek.* 2003;131:467-473
158. Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics 2015;6(5):48-53
159. Uysal AR. Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm. *Klinik Bilimlere Giriş* 5. Antıp A.Ş. 1997: 97-106
160. Vitti P, Lampis M, Piga M, Loviselli A, Brogioni S, Rago T, Pinchera A, Martino E. Diagnostic usefulness of thyroid ultrasonography in children as a tool for the assessment of mild iodine deficiency. *J Clin Ultrasound* 1994;22:375-9
161. Yıldırım S, İşgör A. "Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi". İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık. 2000;69-152.
162. Walsh JP. *Med J Aust.* 2016 Aug 15;205(4):179-84
163. Wang LY, Liu Q, Cheng XT, Jiang JJ, Wang H. *J Hum Hypertens.* 2016 Dec 29. doi: 10.1038/jhh.2016.89
164. Wang SY, Tung YC, Tsai WY, Lee JS, Hsiao PH. Long-term outcome of hormonal status in Taiwanese children with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Pediatr.* 2006;165:481-483
165. Weetman, Anthony, and Leslie J. DeGroot. "Autoimmunity to the thyroid gland." 2016.
166. Weetman AP. Causes of hypothyroidism. Werner ve Ingbar's. *The Thyroid*, 2005;9.ed s:700
167. Weetman AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol* 2004; 61:405-13
168. Weetman AP. New aspects of thyroid immunity. *Horm. Res.* 1997;48, suppl 4:51-4
169. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994; 15: 788-830
170. Williams, G. R. "Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone." *Journal of neuroendocrinology* 20.6 (2008): 784-794.
171. Yarman S, Mudun A, Alagol F, et al. Scintigraphic varieties in Hashimoto's thyroiditis and comparison with ultrasonography. *Nucl Med Commun* . 1997, Vol. 18, pp. 951-6
172. Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M, Cinaz P. Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2008;50:147-50
173. Yuksel, B. Hipertiroidizm. In *J Curr Pediatr.* vol. 6, 2008; 137-141
174. Zak T, Noczynska A, Wasikowa R, Zaleska-Dorobisz U, Golenko A. Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999-2004 in Lower Silesia, Poland. *Hormones* 2005;4(1):45-8
175. Zimmerman, D., Gan-Gaisano, M. Hyperthyroidism in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*, 1990, 37 (6), pp: 1273-1295.
176. Zophel, K., Roggenbuck, D., Schott, M. Clinical review about TRAb assay's history. *Autoimmun Rev*, 2010, 9 (10), pp: 695-700