

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul Bakırköy Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel
Sekreterliği
İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

HASHİMOTO TİROİDİTLİ PEDIATRİK
HASTALARDA SİGARA, SU VE ÇEVRESEL
FAKTÖRLERİN HASTALIĞIN ETYOLOJİSİNDEKİ
YERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. YAKUP SÖĞÜTLÜ
(EĞİTİM SORUMLUSU: UZMAN DR. AYSEL KIYAK)

İSTANBUL 2014

TEŞEKKÜR

Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım kıymetli hocam Klinik Şefi Dr. Aysel Kıyak'a, Klinik Şefi Dr. Gönül Aydoğan'a, Klinik Şefi Dr. Sultan Kavuncuoğlu'na, Klinik Şefi Dr. Hüseyin Aldemir'e ve onların nezdinde şahsıma emeği geçmiş olan bütün eğitim görevlisi uzman hekimlerimize, asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm sağlık ekibi arkadaşlarıma,

Tezimin her safhasında yardımlarını esirgememiş olan, iş ahlakı, bilgisi ve tevazusu ile şahsıma ve bu çatı altında yetişmekte olan uzman doktor adaylarına güzel bir örnek teşkil eden Doç. Dr. Hasan Önal'a sabrı ve desteği için,

Tüm hayatım boyunca her zaman sevgilerini bana en büyük destekçi kılan, uzakta dahi olsalar kendilerinin benim en yakınlarım olduklarını hissettiren, eğitimi bir insan olmam hususunda beni küçük yaşlardan itibaren teşvik eden aileme,

Varlığıyla hayatıma anlam katan, sevgisiyle beni besleyen, tez hazırlık döneminde hiçbir yardımı ve anlayışı benden esirgemeyen, en büyük destekçim sevgili karım Dr. Lutfiye Söğütlü'ye,

Ve burada isimlerini zikredemediğim manevi destekleri ile hayatımın her alanında önümü aydınlatan çok sevgili büyüklerime, acizane, fakirane ve fakat halisane teşekkürlerimi arz ederim.

Dr. Yakup Söğütlü

İÇİNDEKİLER

[Metni yazın]

KISALTMALAR

Anti TPO : Anti Tiroid peroksidaz

Anti Tg : Anti tiroglobulin

T4 : Tiroksin

T3 : Triiyodotironin

TSH : Tiroid stimulan hormon

TRH : Tirotropin releasing hormon

HT : Hashimoto tiroiditi

Se : Selenyum

MİT : monoiyodotirozin

DİT : Diiodotirozin

TBG : Tirozin bağlayıcı globulin

cAMP : cyclic adenosin monofosfat

Tg : Tiroglobulin

İİAB : İnce iğne aspirasyon biopsisi

[Metni yazın]

USG : Ultrasonografi



[Metni yazın]

ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ

1. Şekil 1. Tiroid bezinin anatomik yapısı
2. Şekil 2. Tiroid bezinin yarleşimi
3. Şekil 3. Tiroid hormonlarının sentezi
4. Şekil 4. Hashimoto tiroiditinde tiroid dokusunun mikroskopik incelenmesi
5. Şekil 5. Tiroid hücreleri hasarı
6. Tablo 1. Otoimmün tiroiditlerin sınıflandırılması
7. Tablo 2. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları
8. Tablo 3. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı
9. Tablo 4. Hasta ve kontrol grubu TFT, tiroid otoantikor, vitamin D düzeyleri karşılaştırılması
10. Tablo 5. Hasta ve kontrol grubu tiroid USG bez boyutları karşılaştırılması
11. Tablo 6. Hasta ve kontrol grubu tiroid USG bez nodüleritesinin karşılaştırılması
12. Tablo 7. Hasta ve kontrol grubu tiroid USG bez ekojenitelerinin karşılaştırılması
13. Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun sanayi bölgesinde yaşama durumlarının karşılaştırılması
14. Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun yaşadıkları semtlerin dağılımı
15. Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun kullandıkları içme sularının karşılaştırılması
16. Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun sigara dumanına maruziyetlerinin karşılaştırılması
17. Tablo 12. Sigara dumanına maruz kalanlarda sigara markalarının dağılımı
18. Tablo 13. Hasta ve kontrol grubu tuz kullanımı, pasif içicilik, içme suyu kullanımı, sanayi bölgesinde yaşama oranlarının karşılaştırılması
19. Tablo 14. Hasta ve kontrol grubu tuz kullanımı, pasif içicilik, sigara kullanımı, içme suyu kullanımı, sanayi bölgesinde yaşama, cinsiyet oranlarının karşılaştırılması

GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi otoimmün bir hastalık olup, kadınların %2'sini, erkeklerin %0.2'sini etkilemektedir (1). Kronik lenfositik tiroidit veya kronik otoimmün tiroidit olarak da adlandırılan Hashimoto tiroiditi, çocukluk çağı tiroiditleri arasında en sık rastlanılanıdır (2).

Hashimoto tiroiditi etyolojisinde tiroid dokusuna karşı oluşan anormal hücrel ve humoral immün yanıt sorumlu tutulmaktadır. Tiroid bezinde yaygın lenfosit, plazma hücre infiltrasyonu ve dolaşımda tiroid antijenlerine karşı gelişmiş otoantikorlar mevcuttur. Eğilimli bireylerde tiroide spesifik otoreaktif T hücrelerinin tiroid dokusuna duyarlılık kazanması ve daha sonra B hücrelerinin devreye girmesi hastalığın temel patogenezi oluşturur.

Otoimmün tiroiditli olgularda en sık başvuru şikayeti tiroid bezinde büyümedir, daha az sıklıkta hipotiroidi semptomları ile başvurabilirler. Özellikle büyük çocuklar ve adolesanlarda en yaygın başvuru şikayeti tiroid bezinde asemptomatik büyümedir (3,4).

Hipotiroidinin çocuklardaki en sık klinik bulgusu büyüme eğrisindeki sapmadır. Bu sapma diğer bulgular ve belirtiler ortaya çıkmadan yıllar önce başlayabilir. Bu yüzden kliniğe kısa boy ile başvuran olgular hipotiroidi açısından mutlaka değerlendirilmelidir (5). Bir başka sık görülen bulgu düşük okul başarısıdır. Diğer hipotiroidi bulguları ise letarji, soğuğa karşı tolerans azalması, kuru ve kırılğan saç yapısı, şişkin yüz ve kas ağrılarıdır. Hastaların fizik muayenesinde boy kısalığının yanı sıra pubertal gelişim de çoğunlukla geri kalmıştır.

Tiroid işlevlerinde sıklıkla ötiroidizm, kompanse hipotiroidizm veya aşikar hipotiroidizm gözlenirken, nadiren de hipertiroidizm gözlenir (6). Serumda gerek Anti-TG, gerekse Anti-TPO antikor titreleri yükselmiştir. Anti-TPO vakaların %90'ında pozitif iken, Anti-TG ise ancak %50'sinde pozitifdir.

Hashimoto tiroiditi etyolojisi multifaktöriyeldir. Çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörler de önemlidir. Çevresel faktörler arasında özellikle iyot ile yapılmış birçok çalışma olup, iyotun HT'de önemli bir predispozan faktör olduğu gösterilmiştir. Genetik faktörlere ek olarak, seks hormonları, glukokortikoidler, düşük doğum ağırlığı, radyasyon ve ilaçların tiroid otoimmünitesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (2).

Çalışmamızda Hashimoto Tiroiditin etyolojisinde rol oynayabilecek çevresel faktörlerin ve vitamin D düzeyinin hastalığa etkisinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Ayrıca bu faktörlerin çocukların hormon profili (ST3, ST4, TSH), Anti-TPO, Anti-TD, vitamin D ve tiroid USG bulgularındaki etkilerinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Bu amaçla İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji

Polikliniđi'nde Hashimoto Troidit'i tanısı ile takip edilirken kontrol amacı ile polikliniğe başvuran 50 hastanın dosyalarından ilk başvuru ST3, ST4, TSH, Anti-TPO, Anti-TG, vitamin D ve tiroid USG bulguları kaydedilerek çocukların yaşadığı semtler, sigara kullanıp kullanmadıkları, kullanıyorlarsa ne marka sigara kullandıkları, sigara dumanına maruziyetleri, sigara dumanına maruziyet varsa hangi marka sigara dumanına maruz kaldıkları, ne tür içme suyu kullandıkları, damacana su kullanıyorlarsa hangi marka suyu kullandıkları, ne tür tuz kullandıkları sorgulanarak bu çevresel etmenlerin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması planlandı. Kontrol grubu olarak Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniđi'ne herhangi bir şikayetle başvuran, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile uyumlu ve tetkikler sonucu otoimmün troidit saptanmayan veya sağlıklı bulunan 50 çocuk seçilmesi planlandı. Kontrol grubunun dosyalarından ilk başvuru ST3, ST4, TSH, Anti-TPO, Anti-TD, vitamin D ve tiroid USG bulguları kaydedilmesi ve çevresel etmenler açısından değerlendirilmesi planlandı.

Bildiğimiz kadarı ile literatürde böyle bir çalışmanın yapılmamış olması sebebi ile orijinal bir çalışma yaptığımız kanısındayız.

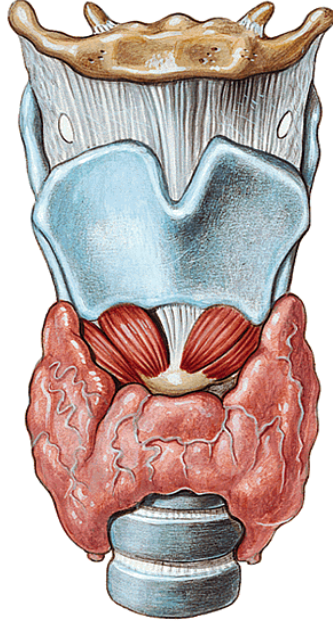
GENEL BİLGİLER

1.TARİHÇE

Tiroid bezi ve hastalıkları ile ilgili ilk bilgiler asırlar öncesine dayanır. M.Ö. 400-M.S.500 tarihleri arasında And dağlarında Tumaco kültürüne ait guatrlı hipotiroid cüce heykellerinin bu konunun ilk örneklerini oluşturduğu belirlenmiştir. 1600'lü yılların başlarında anatomistler insanlarda tiroid bezini tanımlamışlar ve bu bezdeki büyümenin boyun önünde şişliğe neden olduğunu fark etmişlerdir. Bununla beraber bu bezi, 1656 yılında Thomas Wharton "tiroid" olarak adlandırmıştır. Tiroidin iki lob ve bir istmustan oluşan şekli bir kelebeği veya "H" harfini anımsatmasına rağmen tiroid Yunanca kalkan anlamına gelen "thyreos" kelimesinden türemiştir. Kendi şeklinden ziyade kalkana benzeyen tiroid kıkırdağına olan komşuluğundan dolayı bu ismi almıştır(7).

2.TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi larinksin hemen altında trakeanın önünde ve her iki tarafında bulunur. Vücuttaki en önemli endokrin bezlerden biridir. Tiroid bezi, ortalama 25 gram ağırlığında olup erişkin boyutuna yaklaşık 15yaşta ulaşır. Tiroid bezi, arteria thyroidea superior ve arteria thyroidea inferior'dan beslenir. Tiroid bezi ağırlığı ile oranlandığında vücudun en fazla kanlanan organlarından; 6 ml/grtiroid/dk ile beyinden sonra ikinci sıradadır. Venler ise vena tiroidea superior, vena tiroidea inferior ve vena tiroidea media'dır. Lenfatik dolaşım bağlamında da tiroid zengin bir organdır. Foliküller arasında lenfatik kapillerler, kanlarını interlobüler lenfatik damarlara aktarırlar. Lenfatik damar yatağında da zengin anastomozlar vardır. Tiroid bezin inervasyonu otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları ile olur (8).



Şekil 1. Tiroid bezinin anatomik yapısı

3.TROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Tiroid bezinin fonksiyonu üç farklı hücre topluluğunun normal olarak gelişimine bağlıdır. Bu gelişim tiroid bezinde folikül hücrelerin, hipofizde TSH salgılayan tirotrop hücrelerin ve hipotalamusda “tirotropin salgılatıcı hormon” (“thyrotropin releasing hormone”, TRH) salgılayan nörosekretuvar hücrelerin farklılaşma ve maturasyonunu içerir. Başlangıçta birbirinden bağımsız gelişen bu üç hücre topluluğunun entegre bir sisteme dönüşümü gebeliğin ilk haftasında başlar, yenidoğan dönemine kadar uzanır. Tüm bu sistem uzun ve kompleks bir süreçte gerçekleşir(8).

Öncelikle endodermde, birinci farengeal kıvrımın ventralinde ve orta bölümündeki hücreler tiroid ana hücresi olarak diferansiye olmaya başlarlar.

10. haftadan önceki safha prekolloid safha olarak adlandırılır. Tiroid hücreleri birbirinden ayırılır, sitoplazmada eser halde kolloid izlenebilir. 10-11. haftalar kolloid safha olarak adlandırılır. Bu safhada hücreler birbirlerine daha yaklaşırlar ve kolloid içerikleri artar, hatta bir kısım kolloidin de hücre dışına çıktığı izlenir.

11. haftadan sonrası foliküler safha olarak adlandırılır. Tiroid hücreleri follikül oluşturacak şekilde birbirlerine eklenirler, küresel yapı oluştururlar. Follikül boşluğu oluşur ve follikül boşluğunda kolloid oluşmaya başlar. 9.-10. haftalarda iyot alım fonksiyonu başlar,

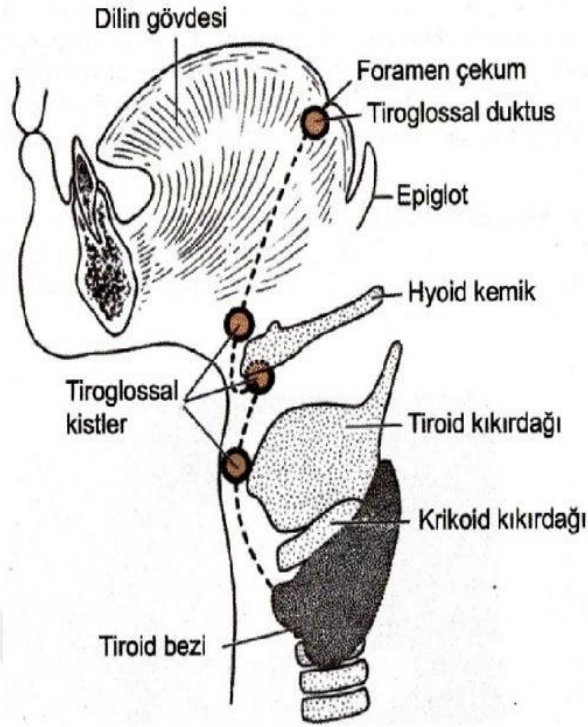
[Metni yazın]

10-11. haftalarda hormon sentezi başlar. Ancak sentez edilen hormon minimaldir, salgılanmaz ve fonksiyonel değildir.

21.-24. haftalardan itibaren hipotalamo-hipofizer sistemin gelişmesi, TRH ve TSH salgısının etkinleşmesiyle, tiroidden aktif hormon salgısı başlar. Bu andan itibaren fetüs kendi hormon salgısına bağımlı olur. TRH 9. Haftada, TSH 10. haftada görülür, ancak henüz salgılanma düzeyine ulaşmamışlardır yani hipotalamus-hipofiz-tiroid aksında etkili değildirler. Bu aks 20-24. haftada aktifleşir. Söz konusu embriyonik gelişimde olabilecek kusurlar, tiroidin tam gelişmemesine ya da disgenezisine neden olabilir. Dil kökünde kalıp aşağıya inmezse sublingual tiroid oluşur. İki tarafa tomurcuklanma aşamasında bir tarafta tomurcuk oluşmazsa hemiagenezi meydana gelebilir. Nadiren de tiroid loju çevresinde ve mediastende aberan tiroid dokusu olabilir (9,10,11).

Tiroidin embriyolojik gelişiminden pek çok gen sorumludur. En az 3 “homeobox” geni tiroid bezinin gelişimini programlamada etkindir. Bu genlerin kodladığı transkripsiyon faktörlerinin bir kısmı (HNF-3, HOXB-3, HOXA-3 ve NKX-2.5) tiroide spesifik olmadığı halde, tiroid bezinin gelişiminde önemli rol oynar. (8).

Foliküler hücre fonksiyonları, normal TG, tiroid peroksidaz (TPO) ve TSH reseptör aktiviteleri için bu genlerin fonksiyonuna gerek duyulur (8).



Şekil 2. Tiroid bezinin yerleşimi. Kesik çizgiler göç yolunu gösterir(12).

4.TROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ

Tiroid parankim dokusu stroma içine yerleşmiş embriyolojik kökeni farklı 2 tip epitel hücre topluluğundan oluşur. Bu hücreler:

1. Folikül hücreleri: Tiroid hormon sentezinden sorumlu olup hücrelerin büyük çoğunluğunu oluşturur.
2. Parafoliküler C hücreleri: Kalsitonin sentez ve salınımından sorumludur. Follikül epitel hücreleri arasında veya tiroid interstisyumunda yer alırlar. Follikül hücresinden farklı, follikül lümenine sınırı olmaması ve mitokondri yönünden zengin olmasıdır (13).

Tiroidin yapısal birimi olan follikül yuvarlak-oval şekilli bir yapıdır. Her bir follikül apikal yüzeyleri santral ekstrasellüler kolloid ile temas eden tek sıralı follikül hücreleri ile döşelidir. Follikül hücrelerinin tabanları kapiller ağdan zengin ince fibrovasküler stroma üzerinde yer alır. Eozinofilik sitoplazma ve yuvarlak-oval nükleusa sahip follikül hücrelerinin nükleusları bazal yerleşimli olup ince granüler kromatinli ve belirgin olmayan nükleollüdür. Alçak küboidal veya kolumnar şekilli ve değişken boyuta sahip bu hücrelerin şekil ve boyutu, tiroid hormon sentezi ile ilişkilidir. Tiroid lobülleri 20-40 follikülden meydana gelir. Lobüller

ince bir fibröz bağ doku ile sarılır ve her biri küçük arterial dal ile kanlanır. Lobülleri ayıran fibröz doku, tiroid kapsülü ile devamlılık gösterir (14,15).

Foliküllerin ortasında yer alan kolloidin içinde tiroglobulin bulunur. Tiroglobulin iyodinize bir glikoprotein olup triiodotironin (T3) ve tiroksinin (T4) öncüsüdür. Kolloid amorf eozinofilik görünümündedir ve PAS ve tiroglobulin boyaları ile boyanabilir (14,15)

Foliküler hücreler tiroglobulin ve düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinler ile sitoplazmik boyanma gösterir. Normal folliküler hücreler tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1), TTF-2 ve PAX8 gibi transkripsiyon faktörlerini, epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor-alfa (TGF- α) ve epidermal growth factor receptor (EGF-R) gibi büyüme faktörleri ve reseptörleri yanı sıra tirotropin reseptörü ve tiroperoksidaz (TPO) eksprese ederler (14,15).

Parafoliküler hücreler olarak da bilinen C hücreleri, folliküler hücreler arasında veya çevresinde tek tek veya ufak gruplar halinde bulunur ve kalsitonin üretirler. C hücreleri kolloidden zengindirler. C hücrelerinin şekilleri değişkenlik gösterir. C hücrelerinin ultrastrüktürel olarak en belirgin özellikleri, sitoplazmadaki membrana bağlı elektron yoğun sekretuar granülleri vardır ve bu granüllerde kalsitonin depolanır. Bu hücrelerin saptanmasında en sık kullanılan ve en spesifik yöntem kalsitonin immunhistokimyasal (İHK) boyasıdır. Kalsitoninin yanı sıra kalsitonin geni-ilişkili peptid, düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinler, karsinoembriyonik antijen (CEA), kromogranin, TTF-1, kolesistokin-2, helodermin ve çeşitli nöroendokrin peptidler ile de C hücreleri İHK ile gösterilebilir (15).

Tiroid stromasında seyrek olarak lenfositler ve nadiren de plazma hücreleri gözlenebilir (15). Tiroid parankiminde yağ dokusu, iskelet kası, paratiroid gland, timik artıklar, tükürük bezi ve kıkırdak dokusu da bulunabilir (14,15).

5. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

Trakea'nın önünde trakea kıkırdakları düzeyinde yerleşmiş olan tiroid bezi, esas işlevi vücut metabolik hızını düzenlemek olan iki hormon salgılar. Bu hormonlar tiroksin (T4) ve triiodotironindir (T3). Tiroid bezinden salgılanan bir diğer hormon kalsiyum metabolizmasını düzenleyen ve parafoliküler hücrelerce yapılan kalsitonindir. Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların %93 ü T4 ve %7 si T3 dür. Bu iki hormonun metabolik etkileri aynıdır, ancak T3'ün etkinliği T4'ün dört katıdır. T3'ün büyük

çoğunluğu periferik dokularda 5' deiyodinaz enzimi ile T4'ün T3'e dönüşümünden oluşur (16,17).

Tiroid folliküllerinin içi kolloid denilen bir salgı maddesi ile doludur. Koloid'in esas bileşeni tiroid hormonlarını bağlayan glikoprotein yapıdaki tiroglobulindir. Tiroid hormonları kolloid içinde tiroglobuline bağlı olarak depo edilir. Tiroid bezi bu nedenle endokrin organlar içinde ürettiği hormonu depolayabilen tek bezdir (16,17).

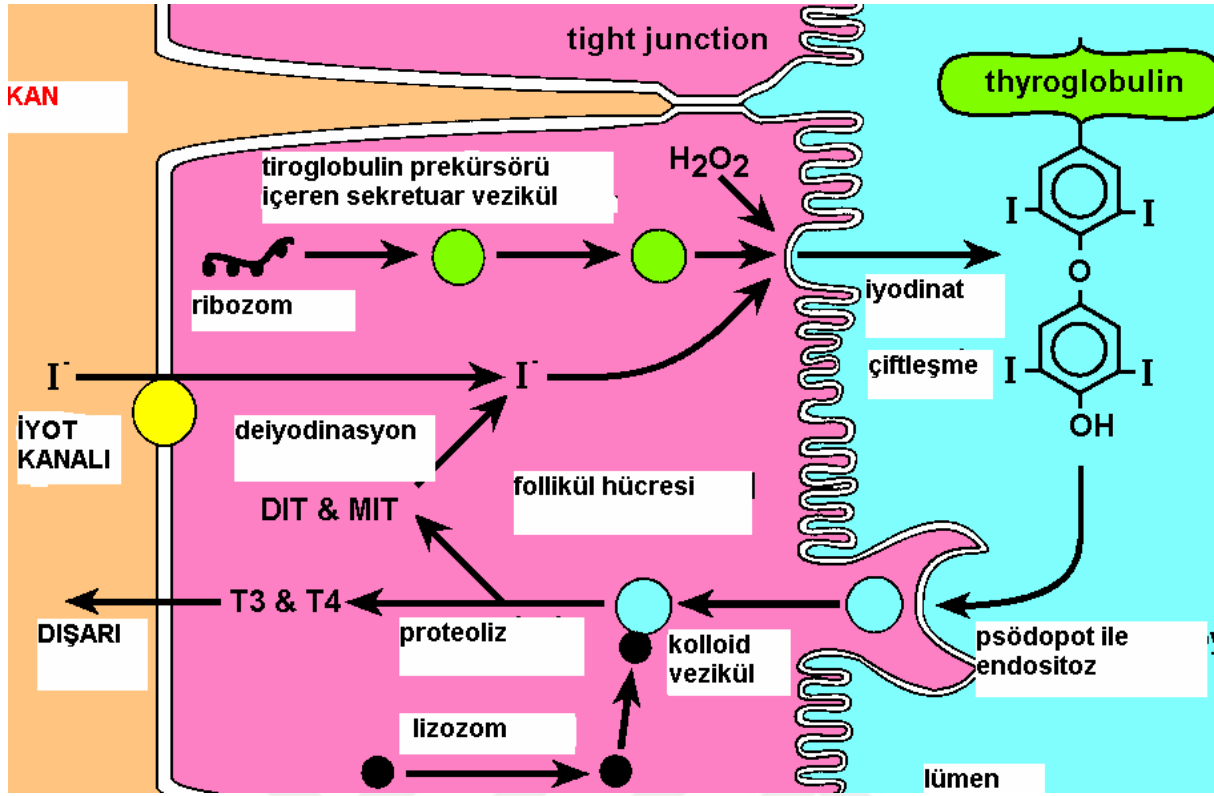
Tiroid hormonlarının salgısının düzenlenmesi

Tiroid bezinin büyümesi ve işlevleri başlıca dört düzenek ile denetlenir;

- 1) Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksen; hipotalamustan salgılanan TRH, ön hipofizden TSH sentezini ve salgılanmasını uyarır, uyarım sonucu açığa çıkan TSH'da tiroid bezinin büyümesini ve hormon salgılanmasını sağlar,
- 2) Hipofizer ve periferik deiyodinazlar T4 ve T3 etkisini düzenlerler,
- 3) Tiroid bezi içindeki iyot miktarına bağlı olarak hormon sentezinin otoregülasyonu,
- 4) TSH reseptör antikoru ile tiroid bezinin uyarılması ya da engellenmesi (16,17).

Tiroid hormonlarının yapımı

Tiroid hormonlarının yapımı için gereken iyot vücuda iyodürler halinde ağızdan alınır. İyodür'ün tiroid folliküler hücrelerine alınması bazal yüzdeki iyot pompası ile aktif olarak gerçekleşir. Bu yolla tiroid bezi dolaşımdakinin otuz katına kadar iyod'u depolayabilmektedir. Hormon oluşumunun ilk basamağı iyodür iyonlarının okside iyod'a dönüşümüdür ve tiroid peroksidaz enzimi ile follikül hücrelerinde gerçekleşir. İyodür'ün tiroglobulin ile bağlanması tiroglobulinin organifikasyonu olarak isimlendirilir. Tiroglobulin molekülü içinde tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen tirozin aminoasitleri bulunmaktadır ve bu birleşme iyodinaz enzimi ile hızlandırılır. Tirozin önce monoiyodotirozin (MIT)'e sonra diiyodotirozin (DIT)'e iyotlanır. İki molekül diiyodotirozinin birleşmesi ile tiroksin (T4), bir monoiyodotirozin ile bir diiyodotirozinin birleşimi ile triiyodotironin (T3) meydana gelir. Tiroid hormonları tiroglobuline bağlı halde folliküller içinde depolanır (16,17).



Şekil 3. Tiroid hormonlarının sentezi (www.bmb.leeds.ac.uk/.../lecture/25/index.htm)

Tiroksin ve triiyodotironin'in tiroid bezinden serbestleşmesi

Folikül hücreleri sitoplazmasının apikal yüzünde oluşan yalancı ayaklarla bir miktar kolloid sıvısı çevrenir ve pinositotik veziküller olarak hücre sitoplazmasına alınır. Lizozomlarla birleşen veziküller içindeki kolloidde bulunan tiroglobulin-hormon bileşkesi proteinazlar ile yıkılır. Tiroglobulinden tiroksin ve triiyodotironin serbestleşerek kan dolaşımına geçer (16,17).

Tiroid hormonlarının dokulara taşınması

Plazmaya verilen T3 ve T4 hedef dokulara başlıca tiroid bağlayıcı globulin (TBG) vedaha az olarak da tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumine bağlanarak taşınır. TBG'ni arttıran etkenlerin başında gebelik gibi östrojen artışına yol açan nedenler gelmektedir. Tiroid dışı hastalıklar ve glukokortikoid kullanımı TBG miktarını düşürmektedir. Bağlayıcı proteinler

[Metni yazın]

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 bu serbest kısım metabolik olarak aktif olan kısmı oluşturmaktadır. TBG miktarında artış özellikle total T4 artışı ile sonuçlanır. Ancak bağlı hormonların metabolik aktif olmamaları nedeniyle işlevlerinde artış gözlenmez (16,17).

Tiroid hormonlarının hedef hücrelere alınması

T3 ve T4 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. Hücre içinde tiroksinin hemen tamamı reseptör öncesi iyodotironin deiyodinaz enzimi ile triiyodotironin'e dönüşür. Tiroid hormonlarının dokudaki aktif şekli T3'dür. T4'ün, T3'e dönüşümünü gerçekleştiren iki tip 5'- deiyodinaz enzimi vardır. Tip I 5'- deiyodinaz enzimi özellikle karaciğer ve böbrekte aktiftir, aktivitesi hipotiroidi'de azalır ve propiltiourasil ve glukokortikoidlerle baskılanır. Tip II 5'- deiyodinaz enzimi, santral sinir sistemi, hipofiz, kahverengi yağ dokusu ve plasentada aktiftir, hipotiroidi de düzeyi artar ve propiltiourasil'e dirençlidir. Üçüncü bir enzim tip III deiyodinaz ya da 5 - deiyodinaz olarak adlandırılır. T4'ü biyolojik olarak etkisiz şekli olan revers T3'e dönüştürür (16,17).

Tiroid hormonlarının metabolizması

T4'ün T3'e dönüşümü ve T3'ün metabolizması deiyodinaz enzimleri ile sağlanır. Hormondan ayrılıp serbestleşen iyot dolaşıma verilerek tiroid bezince tutulur ve yeniden kullanılır. Geride kalan T3 ve T4 glukronik asitle konjuge edilir, idrar ve safra ile vücuttan atılır. Bu süreçte tiroksinin %50'si geri emilime uğrar. Atılan iyodotironinlerin bir kısmı, ince bağırsaktan geri emilerek enterohepatik dolaşıma girer (16,17).

Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

- 1. Hücresel metabolizmaya etkileri:** Tiroid hormonları hemen hemen bütün vücutta dokularının metabolik aktivitesini artırır. Büyük miktarlarda hormon salgılandığında bazal metabolizma hızı normalin %60-100'ü oranında artabilir. Bu durumda besinlerin enerji için kullanım hızı da büyük miktarda artar. Protein sentez hızını arttırdığı gibi eş zamanlı olarak protein katabolizma hızını da artırır. Gençlerde büyüme hızı büyük oranda artış gösterir.
- 2. Tiroid hormonunun somatik ve mental gelişme üzerine etkileri:** Somatik ve mental gelişimin yeterli düzeyde sürdürülebilmesi için tiroid hormon salgısının normal düzeyde olması mutlaka gereklidir. Tiroid hormonu bulunmadığı takdirde büyüme hormonunun etkinliği azalır ve büyüme hızı büyük oranda azalır. Bu etkileşmenin tiroid hormonlarının hedef hücrelerde büyüme hormonu reseptörü yapımını artırmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hipertiroidili bireylerde çocuğun erken yaşlarda daha uzun boylu olmasına yol açan, aşırı iskelet büyümesi gözlenir. Ancak, kemikler daha hızlı olgunlaştığı ve epifizler erken kapandığından, büyüme süresi ve ulaşabileceği nihai boy aslında geri kalır (18,19). Tiroid hormonları fetusun gelişmesi için de çok önemlidir. Tiroid hormonunun eksikliğinde fetal sinir sistemi ve iskelet sisteminin gelişimi bozulur. Annenin tiroid hormonları plasentayı, fetusun gereksinimine yetecek düzeyde aşamaz. Bu nedenle fetus, kendi tiroidinin sentezlediği hormona önemli ölçüde bağımlıdır. İntrauterin dönemde ve bebeklikte gelişen hipotiroidizm mental retardasyon ve cüceliğin eşlik ettiği kretinizme yol açar. Tiroid hormon eksikliği çocuklarda daha sonra gelişirse mental retardasyon daha az belirgin olur ve hastalığın ana belirtisi boy büyümesi bozukluğu olur (19).
- 3. Oksijen tüketimi ve ısı oluşumuna etkileri:** Tiroid hormonları dokuların oksijen tüketimini artırır; buna kolinerjik etki denir. Bu etkileri birkaç saatlik veya günlük bir latent periyoddan sonra ortaya çıkar ve bu süre T3 ile daha kısadır. Kolinerjik etki, tiroid hormonları tarafından membrandaki Na⁺K⁺-ATPaz'ın stimülasyonu ile büyük ölçüde ilişkilidir. Tiroid hormonlarının myokardı stimüle etmesi, kolinerjik etkinin %30-40'ından sorumludur. Mitokondriler üzerindeki etkisi de kolinerjik etkiye katkıda bulunur. Kolinerjik etkinin klinik göstergesi bazal metabolizma hızıdır ve aşırı miktarlardaki tiroid hormonu bazal metabolizma hızını bazen normalin %60-100'üne kadar artırabilir. Bu etkiye bağlı tipik belirtiler aşırı terleme ve sıcağa dayanıksızlıktır (18,19).

- 4. Protein metabolizması:** Tiroid hormonları fizyolojik düzeyde salgılandıklarında protein sentezini artırır. Fakat yüksek dozda verildiklerinde veya hipertiroidizm olgularında protein sentezini inhibe ederler ve protein katabolizmasını artırır. Protein sentezinde artma kısmen enzimlerin sentezinde artma şeklinde kendini gösterir (19).
- 5. Karbonhidrat metabolizması:** Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasını hemen hemen her yönüyle uyarır. Bu etkiyi genellikle, başta insülin ve katekolaminler olmak üzere diğer hormonların karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkilerini modifiye etmek suretiyle dolaylı olarak yaparlar. Fizyolojik dozda insülinin etkinliğini potansiyalize ederek glukozun hücreler tarafından hızla tutulmasını (glukoz utilizasyonu) ve karaciğerde glikojen sentezini artırır. Fakat yüksek dozlarda verildiklerinde veya hipertiroidizmde katekolaminlerin ve glukagonun etkisini artırır; böylece glikojenolizi ve glukoneojenezi uyarır ve hiperglisemi oluştururlar. Tiroid hormonları glukozun barsaktan absorpsiyon hızını ve onun yağ dokusu ve kaslar tarafından alım hızını artırır. Yüksek dozlarda insülin yıkımını ve diyabetlilerde insülin gereksinimini artırır. Hipertiroidizm’li hastalarda insüline duyarlılık genellikle azalır, hipotiroidizmde ise duyarlılık artar (18,19).
- 6. Yağ metabolizması:** Tiroid hormonlarının etkisiyle yağ metabolizması hemen hemen her yönüyle artar. Özellikle lipidlerin hızla yağ dokusundan metabolize edilmesi, vücuttaki yağ depolarının azalmasına yol açar. Bu durum, plazma serbest yağ asidi düzeyini de artırır ve hücrelerde serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu önemli ölçüde hızlandırır. Buna karşın tiroid hormonları plazma kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerini azaltır. Tiroid salgısının azalması, kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin plazma düzeyinin büyük oranda artmasına ve karaciğerde aşırı yağ depolanmasına yol açar. Uzun süreli hipotiroidizmde, plazma kolesterolündeki artış genellikle ileri derecede aterosklerozla ilişkilidir. Tiroid hormonları karaciğer hücrelerinde kolesterol sentezini artırır, fakat sentezlenen kolesterolün safraya salgılanma hızını belirgin şekilde artırması ve safra asitlerine dönüşümünü hızlandırması ile plazma kolesterol düzeyinde azalmaya neden olur. Tiroid hormonunun kolesterol salgısını artırmasındaki olası mekanizma, karaciğer hücrelerindeki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerini artırması, bunun da LDL’lerin karaciğer tarafından plazmadan hızla uzaklaşmasına yol açması ve sonunda karaciğer hücreleri tarafından bu lipoproteinlerdeki kolesterolün safraya

salgılanmasıdır. Böylece tiroid hormon fazlalığı belirgin hipokolesterolemi oluşturur (19,18).

7. **Vitamin metabolizması:** Tiroid hormonu birçok enzimin miktarını artırdığından ve vitaminler bazı enzim ve koenzimlerin gerekli parçaları olduklarından, tiroid hormonu vitamin gereksinimini artırır. Hipertiroidizm olgularında suda çözünen vitaminlerin (tiamin, riboflavin, B12 ve C vitamini gibi) kullanımı artar ve düzeyleri düşer. Bazı vitaminlerin koenzim şeklinde dönüşümü azalabilir. Piridoksin'in piridoksal-5-fosfat'a ve nikotinamidin NAD ve NADP'ye dönüşümü hipertiroidizm halinde azalır; fakat riboflavin'in flavin nükleotidlerine dönüşümü hızlanır. Bu yüzden hipertiroidizmde, fazla miktarda vitamin alınmazsa göreceli bir vitamin yetersizliği oluşabilir. Hipertiroidizm'de A vitamini gereksinimi de artar ve doku düzeyi düşer. Hipotiroidizm halinde karoten metabolize edilemez ve vücut sıvılarında biriktiğinden cilt rengi sarıya döner (19,18).
8. **Sempatik sinir sistemi üzerine etkileri:** Tiroid hormonlarının fazlalığı sempatik sinirlerin deşarj frekansında gerçekte bir artış oluşturmaz, fakat dokuların sempatik uyarılara duyarlılığını artırır. Deney hayvanlarında oluşturulan deneysel hipertiroidizm, kalpte β_1 -adrenerjik reseptörlerin ekspresyonunu artırır; tiroidektomi ise bu reseptörlerin sayısını azaltır. Damar düz kaslarında β_2 reseptörlerin sayısını değiştirmez. Hipertiroidizmli olgularda β adrenerjik reseptör blokerleri, kalpteki hiperaktiviteyi ve göz kapağı retraksiyonunu düzeltir. İlginç olarak, hipertiroidizmde α adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında belirgin bir artış olmaz ve periferik damar rezistansı artmaz (19).
9. **Kalp-damar sistemine üzerine etkileri:** Tiroid hormonları kalpte β_1 -adrenerjik reseptörlerin ekspresyonunu artırır. Aynı zamanda myokard hücrelerinde α myozin ağır zincirinin ve Ca^{2+} -ATPaz'ın ekspresyonunu artırır(14). Dokularda metabolizmanın artışı, oksijenin normalden daha fazla kullanımına ve dokulardan metabolik son ürünlerin daha fazla miktarda serbestleşmesine yol açar. Bu etkiler, birçok dokuda vazodilatasyona ve böylece kan akımında artışa neden olur. Vücuttan ısı kaybı artması nedeniyle, özellikle deri kan akımının hızı ve buna bağlı olarak kalp debisi artar. Tiroid hormonunun etkisiyle kalp hızı, kalp debisine göre beklenenden daha fazla artar. Tiroid hormon yapımında artış nedeniyle enzimatik aktivitenin artması, tiroid hormonları hafifçe yüksek olduğunda bile kardiyak kontraktiletiyi belirgin şekilde artırır. Bununla birlikte, tiroid hormonu belirgin olarak arttığında, uzun süreli aşırı protein katabolizması bağlı kalp kasının gücü baskılanır (18).

Hipertiroidizm olgularında veya aşırı doz tiroid hormonu verilenlerde hiperdinamik kalp sendromu oluşur. Kalbin metabolizması, oksijen tüketimi, kontraktilitesi, atış hızı, atış hacmi ve debisi artmıştır. Atrial fibrilasyon eğilimi arttırır, ektopik vurular olabilir(19). Hipertiroidizmde α adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında belirgin bir artış olmaz ve ortalama arteryal basınç değişmez. Fakat bazı olgularda kalp debisinin artışına bağlı hipertansiyon oluşabilir. Öte yandan, hipertiroidizmde sistolik basıncın 10-15 mmHg artması ve diyastolik basıncın ise benzer düşmesiyle nabız basıncı sıklıkla artar (18,19).

- 10. Hematolojik etkileri:** Tiroid hormonları olasılıkla dokuların oksijen utilizasyonunu artırmaları sonucu, eritropoezi artırırlar. Ayrıca eritrositlerin 2,3-difosfoglisarat konsantrasyonlarını yükselterek O₂'nin hemoglobinden ayrılmasını artırırlar ve dokulara O₂ verilmesini kolaylaştırırlar (19).
- 11. Gastrointestinal sistem üzerine etkileri:** İştah artışına ek olarak, tiroid hormonları hem sindirim sıvılarının salgılanma hızını hem de mide-barsak motilitesini artırır. Bu nedenle, hipertiroidizmde ishal gözlenirken, hipotiroidizm kabızlığa yol açabilir(18).
- 12. Kas fonksiyonları üzerine etkisi:** Tiroid hormonunun hafif artışı kasların canlılığını artırır. Ancak hormon miktarı çok yüksek olduğunda, protein katabolizması nedeniyle kaslar güçsüzleşir. Diğer taraftan, tiroid hormonunun eksikliği kasların tembelleşmesine yol açar ve tendon reflekslerinin gevşeme dönemi uzar. Hipertiroidizmin en tipik belirtilerinden birisi ince kas tremorudur. Bu ince bir tremordur, çünkü 10-15/saniye kadar bir frekansla oluşur. Tremor, merkezi sinir sistemi üzerinde tiroid hormonunun etki derecesini değerlendirmede önemli bir göstergedir (18).
- 13. Uyku üzerine etkisi:** Tiroid hormonunun kas ve merkezi sinir sistemi üzerindeki aşırı yorucu etkisi nedeniyle, hipertiroidli kişiler sıklıkla sürekli bir yorgunluk hissederler. Ancak tiroid hormonlarının sinapslardaki uyarıcı etkileri nedeniyle uyumakta güçlük çekerler. Bunun aksine, bazen günde 12-14 saat kadar süren uykuyla birlikte, somnolans hipotiroidizmin bir özelliğidir (18).
- 14. Cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi:** Erkeklerde tiroid hormon eksikliğinin libido kaybına yol açması olasıdır, bununla birlikte hormon fazlalığı iktidarsızlığa yol açar. Kadınlarda tiroid hormon eksikliği sıklıkla menoraji ve polimenoreye neden olur. Ancak bazı kadınlarda tiroid yetmezliği düzensiz adet görmeye ve hatta bazen amenoreye yol açabilir. Hipotiroidili bir kadında da libidonun azalmış olması olasıdır (18).

15. Diğer endokrin bezler üzerine etkisi: Tiroid hormonunun artması, diğer endokrin bezlerin çoğunda salgı hızını artırır, ancak aynı zamanda da dokuların hormonlara gereksinimini artırır. Tiroid hormonları kemiklerin hem yapımını hem de rezorpsiyonunu artırır ve kemik turnoverını hızlandırır. Buna bağlı olarak paratiroid hormon gereksinimini artırır. Bu nedenle hipertiroidizmde bazen hiperkalsemi ve osteoporoz eğilimi ortaya çıkar. Adrenal glikokortikoidlerin karaciğerde inaktivasyon hızını da artırır. Bu da, ön hipofizden feedback mekanizmayla ACTH yapımında artışa ve sonuçta adrenal bezlerden glikokortikoid salgılanma hızının artmasına yol açar (18,19).

6. TİROİD HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ

6.1. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

TSH: Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede ilk basamağı TSH ölçümü oluşturur (8). Serum TSH düzeyleri primer hipotiroidinin son derece sensitif bir göstergesidir. Normal sınırların altındaki TSH'nın tam supresyonunu ölçebilen 3.kuşak assaylar (kemiluminesan assaylar) standart hale gelmiştir (20).

TSH özellikle akşam ile gece arasındaki periyotta en yüksek değerine ulaşır. TSH'nın diüurnal varyasyonu hafif primer hipotiroidizmli olgularda korunurken, santral hipotiroidizm, açlık ve nontiroidal hastalık durumlarında gözlenmez.

Serum sT4 ve TSH düzeyleri arasında negatif bir ilişki vardır. Hipofiz bezi tiroid hormon düzeyine çok duyarlı olup minimal azalma veya artmada TSH düzeylerinde logaritmik değişiklikler olur. Bu ters ilişkinin korunmadığı durumlarda (tiroid hormonları azalırken, TSH artmaz ise) santral hipotiroidizm, ilaç alımının yanı sıra TSH reseptör mutasyonları ve biyolojik aktivitesi düşük, immünreaktif TSH varlığı düşünülmelidir (8).

Total T4 ve Total T3: Serum total T4 ve total T3 düzeyleri hipotiroidizmde düşer, hipertiroidizmde ise yükselir. Tiroid disfonksiyonu olmadığı halde total T4 ve total T3 düzeylerindeki yükseklik ve düşüklükler dolaşımdaki taşıyıcı proteinler ile ilgilidir. Gebelik veya östrojen içeren ilaçların kullanılması ve daha nadir olarak herediter TBG artışı TBG düzeyini yükselterek total T4 düzeyini artırır.

Tiroid disfonksiyonlarında T3/T4 oranında değişiklikler olabilir. T3/T4 oranı, hipotiroidizm, hipertiroidizm ve iyod eksikliğinde yükselir. Hipertiroidizmde T3 düzeyi T4'e

[Metni yazın]

göre daha fazla artarken, hipotiroidizmde T3, T4'e göre daha az düşer. Hipotiroidizmin çok ağır olmadığı durumlarda T3 normal sınırlarda kalır. Bu nedenle T3 düzeyi hipertiroidizm, T4 düzeyi ise hipotiroidizm tanısında daha duyarlıdır (8).

Serbest Tiroid Hormonları (sT3, sT4): Dolaşımda tiroid hormonlarının çok az bir kısmı serbest halde bulunur. Metabolik olarak aktif olan serbest tiroid hormonları olduğundan, değerlendirmede sT4 ve sT3 ölçümleri en önemli parametre kabul edilir. Serbest tiroid hormonları hipertiroidizmde artar, hipotiroidizmde azalır. Dolaşımdaki düzeyleri TBG'deki değişikliklerden etkilenmez (8).

Reverse T3 (rT3): rT3, T4'ün yıkımı sırasında elde edilen inaktif bir tiroid hormonudur. Tiroid bezinden az miktarda salgılanmakta olup, asıl kaynağı periferel dokularda T4'ün dönüşümünden gelir. Bu nedenle rT3 ölçümü, T4'ün hem metabolizması hem de periferel dokudaki düzeyleri hakkında indirekt fikir verir. Hipotiroidizmde düşük bulunur ancak LT4 tedavisi alanlarda düzeyi normaldir. Hipertiroidizmde ise yüksektir (8).

Tiroglobulin (TG): TG'nin normalde çok az bir miktarı dolaşıma kaçar ve serumda ölçülebilir. TSH stimülasyonu ile düzeyleri artarken, supresyonu ile azalır (20). Hipertiroidizm, inflamasyon, travma (ince iğne aspirasyonu, cerrahi gibi), differansiye tiroid kanserleri, endemik guatr ve otoimmün tiroid hastalıklarında serum TG düzeyi artar. Tiroid bezinde aktivitenin veya doku miktarının azaldığı durumlarda (tiroid aplazisi veya hipoplazisi), supresif dozda tiroid hormon alımlarında ve TG sentez bozukluklarında ise TG düzeyi düşüktür. Radyoaktif ablasyon veya cerrahi ile total tiroidektomi yapılan tiroid kanserli hastalarda rezidüel doku varlığını veya rekürensi göstermede iyi bir yöntemdir (8).

Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG): T4'ün yaklaşık %70'ini ve T3'ün %50'si, karaciğerde sentezlenen bir glikoprotein olan TBG'e bağlanır. TBG düzeyi gebelikte ve yenidoğanda, östrojen (oral kontraseptif), perfenazin ve eroin verilmesinde artarken, androjenler, anabolik steroidler, glukokortikoidler ve L-asparaginaz verilmesinde azalır. Hepatik enzimleri uyaran fenitoin, fenobarbital ve karbamezapin T4'ün hepatik degradasyonunu uyarak T4'ün dokulara transportunu hızlandırır. TBG düzeyleri, konjenital nefrotik sendromda idrarda kayıp ile ya da karaciğer hastalığına bağlı yapım azlığı nedeniyle belirgin olarak azalabilir (20).

Tiroid Otoantikörleri: Anti-tiroglobulin (anti-TG) ve anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikörleri otoimmün tiroid hastalıklarının tanı ve izleminde kullanılır. Graves hastalığı tiroid otoantikörlerinin yüksek saptandığı diğer bir otoimmün tiroid hastalığıdır. Subakut tiroiditte de düşük düzeylerde otoantikör pozitifliği görülebilir (8,21).

TSH reseptör antikörleri (anti-TSHr) stimülan ve blokan olmak üzere iki çeşittir. Laboratuarlarda en sık kullanılan ölçüm metodu (radioreseptör assay) ile TSH reseptörlerine bağlanma ölçülmekte olup bu metod stimülan ve blokan antikörleri ayıramaz. Stimülan ve blokan antikörlerin ölçümü ise dokudaki cAMP üretimini ölçmeye dayanan bir metod olan bioassay ile yapılır. Anti-TSHr'ları özellikle hipertiroidizmin ayırıcı tanısında Graves hastalığı tanısını desteklemek için kullanılır (22).

6.2. PERKLORAT DEŞARJ TESTİ:

Bu test intratiroidal iyod organifikasyon defektlerinin tanısında kullanılır. Normalde aktif transport ile tiroid içine alınan iyodür kısa süre içinde TG'ye bağlanır. Perklorat (ClO_4^-), aktif iyod transportunu inhibe ederek TG'ye bağlanmayan iyodürlerin tiroidden kaçışına neden olur (23). Dolayısıyla perklorat sonrası tiroid bezinden radyoiyod kaçığının olması iyod bağlanma veya organifikasyon defektinin göstergesidir.

Tetkik için önce bazal iyod tutulum testi yapıldıktan sonra hastaya potasyum ya da sodyum perklorat içirilir. 60-90 dakika sonra ikinci bir iyod tutulumu yapılır. Normal kişilerde bu iki ölçüm arasında önemli bir değişiklik beklenmez. %10'un üzerinde bir azalma olduğu takdirde organifikasyon defektinden şüphe edilir (8).

6.3. TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ (USG):

Ultrasonografi (USG), yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanılması ile oluşturulan bir görüntüleme yöntemidir ve bu yöntemde, sesin farklı dokularda farklı hızda yayılabilme özelliğinden faydalanılır. Tiroid bezi yüzeysel yerleşimli bir doku olduğu için ultrasonografik incelemeye çok uygundur. USG incelemesi ile tiroid bezinin şekli, büyüklüğü, parankim yapısı ve nodüller değerlendirilir (24). Tiroid, USG olarak her iki ana karotis arter ve juguler ven arasında trakeanın ön ve yanında yerleşmiş, USG'nin gri tonlarında homojen görünümde ve düzgün sınırları olan bir yapı olarak görülür. Tiroiddeki büyümenin diffüz veya nodüllere bağlı olup olmadığını; nodüllerin sayıları, boyutları, eko özelliklerini; çevre dokulara varsa invazyonu ve boyun lenf düğümleri hakkında bilgi verir. USG'de tespit edilen nodüller, eko

[Metni yazın]

yapısına göre solid nodül, kistik nodül ve mikst yapıda nodül olarak üçe ayrılır. Parankim ekosu ile aynı ekoda olan nodüller izoeoik, parankimden daha yüksek ekoda olan nodüller hiperekoik, parankimden daha düşük ekoda olan nodüller hipoekoik, kistik yapıda olan nodüller ise ekosuz olup anekoik nodül olarak görülürler. Gerçek nodüllerin yanında subakut tiroiditin son evrelerinde ve Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi psödonodüller de görülebilir. Bunlar sınırları düzensiz ve parankimden net ayrılamayan hipoekoik alanlar şeklindedir ve dikkat edilmez ise gerçek nodüller ile karıştırılabilirler (25). Nodüllerin malign benign ayrımında USG fikir verici olabilir. Kistik yapıda olan veya içinde kistik alanlar içeren, genellikle kenarları düzenli ve iyi sınırlı, etrafında ince düzenli ve kesintisiz halosu olan nodüller benign olarak değerlendirilir. Tiroid dokusuna göre hipoekoik, düzensiz sınırlı, kenarları net olarak ayrılamayan, kalsifikasyon içeren ve çevre doku invazyonu bulunan nodüllerde malignite şansı fazladır (24).

6.4. RADYONÜKLİD TETKİKLER:

Tiroid fonksiyon testlerindeki ilerleme nedeniyle radyonüklid tetkiklerin kullanımı azaldı. Radyoaktif izotop ^{123}I ile iyod yakalama veya tiroidin konsantrasyon mekanizmaları değerlendirilebilir. Teknesyum ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) çocuklarda özellikle tercih edilen bir radyoizotoptur, çünkü iyoddan farklı olarak, tiroid tarafından yakalanır, ancak organifiye edilmez ve yarı ömrü sadece 6 saattir. Tiroid agenezisi şüphesinde, ektopik tiroid dokusunu araştırmada veya “sıcak” tiroid nodülü şüphesinde, tiroid sintigrafisi ile değerlendirme gerekebilir. Bu tetkikler $^{99\text{m}}\text{Tc}$ perteknetat ile yapılmalıdır, çünkü daha düşük radyasyon teması ve yüksek kalitede sintigrafi avantajı vardır (20).

6.5. İĞNE BİOPSİSİ:

İnce iğne aspirasyon biopsisi ile dokunun sitolojik analizi mümkün olmuştur. Bu yöntemin özgüllüğü ve duyarlılığı çok yüksek ve güvenilir olması nedeniyle birçok merkezde soğuk nodüllerin sitolojik değerlendirilmesinde kullanılır (26).

7.ÇOCUKLARDA TİROİD HASTALIKLARININ SINIFLAMASI

Fetal tiroid disfonksiyonu: - Guatr
- Hipotiroidizm (Maternal TSH reseptör bloke edici antikoru Guatrojenik ilaçlar, Dishormonogenesis)
- Hipertiroidizm (Maternal TSH reseptör stimüle edici antikoru)

Prematürelerin tiroid disfonksiyonu: - Geçici hipotiroidizm
- Geçici primer hipotiroidizm
- Geçici hipotalamik-hipofizer hipotiroidizm
- Nontiroidal hastalık

Sporadik konjenital hipotiroidi: - Tiroid disgenesizi:
*İdiopatik (%95) ve
*Genetik (%5)
- Tiroid dishormonogenesisi:
* Na-I transport defekti
* Organifikasyon defekti
* Anormal tiroglobülin
* Pendred sendromu (pendrin defekti)
* İoditirozin deiodinaz defekti

Hipotalamik-hipofizer hipotiroidizm: - Anensefali
- Holoprozensefali
- Septooptik displazi
- Median-Facial sendrom
- TSH-β mutasyonu
- Pit-1 mutasyonu
- PROP-1 mutasyonu
- İdiopatik

Geçici Hipotiroidizm: - Maternal TSH reseptör bloke edici antikoru
- Guatrojenik ilaçlar
- İyot fazla alımı veya eksikliği

İyot eksikliği sendromları: - Guatr
- Mental bozukluk
- Kretenizm

Tiroid hormon rezistans sendromları: - Tiroid hormon β reseptör (TRβ) mutasyonu
- Periferik doku rezistans sendromu
- Hipofizer rezistans sendromu

TSH reseptör mutasyonları: - Fonksiyon kaybı-hipotiroidizm
- Fonksiyon artışı-hipertiroidizm

Otoimmün tiroid hastalıkları: - Hashimoto tiroiditi
- TSH reseptör antikoru hastalığı-stimulan antikor-Graves; blokan antikor-hipotiroidi

İnfeksiyöz tiroidit: - Süpüratif tiroidit
- Subakut tiroidit

Adölesan guatr: - Nontiroidal hastalık (düşük T3 sendromu)

Tiroid neoplazileri: - Adenom
*fonksiyonel
*nonfonksiyonel
*kistik
- Papiller karsinom
- Folliküler karsinom
- Medüller karsinom (MEN 2A, MEN 2B, RET mutasyonu, sporadik)
- Undiferansiye karsinom

Diğer: - Metastatik karsinom
- G protein mutasyonu (nonotoimmün hipertiroidizm)
- Sistinozis
- Kromozomal bozukluklar

8.ÇOCUKLARDA OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI

Otoimmün tiroid hastalığı (OTH) kadın nüfusun yaklaşık %2'sini ve erkek nüfusun ise %0.2'sini etkileyen, en yaygın otoimmün bozukluktur (21). Genel prevalansı yetişkinlerde en yüksektir; ayrıca pediatriye, edinsel tiroid disfonksiyonunun en yaygın nedenidir. Kadınlarda daha yaygındır ve genellikle ergenlik döneminin başından ortalarına kadar olan dönemde ortaya çıkar (27).

Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditinin ailesel yatkınlığı, insan lökosit antijeni (HLA) altgrupları ile ilişkileri, her iki hastalıkta otoantikorların pozitif olması, bazı Graves hastalarında hipotiroidi, Hashimoto tiroiditli hastalarda da hipertiroidi, hatta oftalmopati görülebilmesi, otoimmün tiroid hastalığı tanımının aslında hipertiroididen hipotiroidiye uzanan bir spektrum olduğunu göstermektedir. Bu düşünceden yola çıkılarak otoimmün tiroiditler yeniden sınıflandırılmıştır (28) (Tablo 1). Ancak yine de otoimmün tiroiditler için kabul edilmiş uluslararası bir sınıflandırma yoktur.

TABLO 1. OTOİMMÜN TİROİDİTLERİN SINIFLANDIRILMASI (28)

Tip 1 Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı tip 1)

1A: Guatröz

1B: Guatröz olmayan

Özellikleri: Ötiroid, normal TSH

Tip 2 Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı tip 2)

2A: Guatröz (Klasik Hashimoto hastalığı)

2B: Guatröz olmayan (birincil miksödem, atrofik tiroidit)

Özellikleri: Artmış TSH ile beraber persistan hipotiroidi

2C: Geçici subakut tiroidit (örneğin doğumsonrası tiroidit)

Özellikleri: Geçici olarak başlayabilir, geçici hipotiroidizmi takiben düşük radyoiyot yakalayan tirotoksikoz

Graves Hastalığı

Özellikleri: Hipertiroidi veya ötiroid baskılanmış TSH.

TSH-R uyaran antikor pozitif

Anti TPO ve anti tiroglobulin antikor genellikle pozitif

[Metni yazın]

9. HASHİMOTO TİROİDİTİ (KRONİK LENFOSİTİK TİROİDİT, KRONİK OTOİMMÜN TİROİDİT)

9.1. TANIM VE SINIFLANDIRMA:

Hashimoto tiroiditi, ilk kez 1912 yılında Hakaru Hashimoto tarafından dört kadın hastada “Struma Lymphomatosa” olarak adlandırıldı. Bu hastalarda tiroid bezinin plazma hücreleri ve lenfositlerce infiltre olduğu, parankimde fibrozis, atrofi ve eozinofilik dejenerasyonun geliştiği görülmüştür (29). Yıllar sonra benzer hasta gruplarında antitiroid antikorların gösterilmiş olmasıyla etiopatogeneizde otoimmünitenin rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Diffüz lenfoplazmositik infiltrasyon, farklı derecelerde tiroid fonksiyon bozuklukları, dolaşımda tiroid antijenlerine karşı oluşan antikorların varlığı ile karakterize olan bu hastalık kronik otoimmün tiroidit olarak da adlandırılmaktadır. Tiroid bezine karşı oluşan anormal hücrel ve humoral immün yanıt hastalığın gelişmesine neden olur.

Otoimmün tiroid hastalıklarının uluslararası kabul edilmiş sınıflandırması yoktur. Bazı araştırmacılar Hashimoto tiroiditini histolojik bir tanı olarak kabul etmektedir. Klinik olarak, kronik guatröz ve atrofik tiroidit olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar sadece guatröz tipini Hashimoto hastalığı olarak kabul ederken bazıları her iki tipi de kabul etmektedir. Her iki tipte de tiroid otoantikorların varlığı ve değişik derecelerde tiroid fonksiyon bozuklukları vardır. Sadece guatr olup olmamasına göre ayırım yapılır (30).

Amino ve Tada, Hashimoto tiroiditini klinik evresine göre dört gruba ayırmaktadır (31):

1) Subklinik otoimmün tiroidit: Erken dönem olup guatr yoktur ya da bezde çok hafif büyüme vardır. Tiroid fonksiyon testleri normaldir. Bu evrede kronik tiroidit lehine tek bulgu antitiroid antikorların varlığıdır.

2) Kronik otoimmün tiroidit: Hastalığın hafif şiddetli olduğu dönemdir. Antikorlar pozitifdir, küçük veya orta derecede guatr vardır ve serttir. Hasta ötiroid, hipotiroid veya hipertiroid olabilir.

3) Klasik Hashimoto hastalığı: Hastalığın ileri evresidir. Antikorlar pozitifdir. Guatr büyük ve serttir. Hasta ötiroid, hipotiroid veya hipertiroid olabilir.

4) Atrofik tiroidit: Hastalığın son evresidir. Antikorlar pozitifdir, guatr yoktur ve hasta hipotiroidiktir.

[Metni yazın]

9.2. EPİDEMİYOLOJİ:

Hashimoto tiroiditinin prevalansı, hastalığın tanısı için kabul edilen kriterlerin farklı olmasına ve olguları seçerken çalışmanın yapıldığı bölgenin çevresel özelliklerine, cinsiyete ve yaş faktörlerine bağlı olarak değişmektedir. Hastalığın görülme sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır. Hashimoto tiroiditi tanısında günümüzde daha güvenilir laboratuvar testlerinin kullanılması, dolaşımdaki otoantikörlerin saptanmasında daha duyarlı yöntemlerin kullanılması ve diyetle alınan iyot miktarının artmasının prevalansdaki bu artışın nedenleri olarak düşünülmektedir. Hashimoto tiroiditi, iyot alımının yeterli olduğu ülkelerde guatr ve akkiz hipotiroidizmin en sık nedenidir (33,30).

Adölesan dönemindeki guatrların %40'ını (34), çocuk ve adölesanlardaki ötiroid guatrların %55-65'ini oluşturur (35).

Çocuk ve adölesan yaş grubunda Hashimoto tiroiditi prevelansının %0,3 ile %1,2 arasında değiştiği bildirilmiştir.

Günümüzde iyot eksikliğinin giderilmesi ile otoimmün tiroidite bağlı guatr sıklığının giderek arttığı görülmektedir (36). Ülkemizde de iyot eksikliğinin giderilmesi amacıyla yapılan iyot profilaksisiyle otoimmün tiroiditlerin prevalansında artış saptanmıştır (37).

Yaşamın ilk 3 yılında bildirilen vakalar olmasına rağmen, hastalık daha çok 6 yaşından sonra görülür, yaşla artar ve adölesan dönemde pik yapar (32).

Çocuk ve adölesanlarda en sık pubertenin erken ve orta dönemlerinde görülür (8).

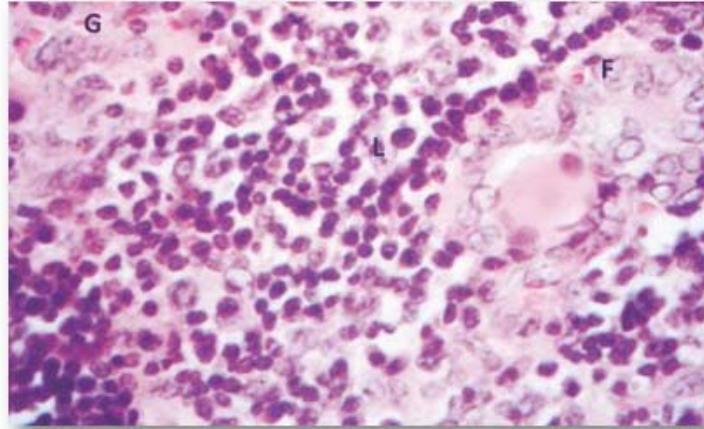
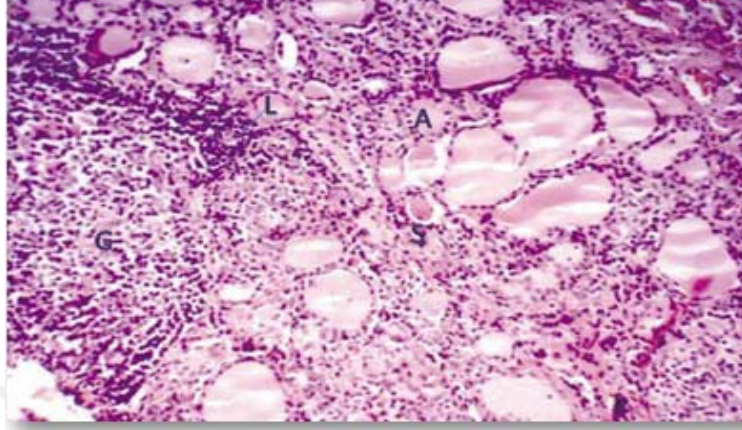
Hashimoto tiroiditi kadınlarda daha sık görülür. Çocuklarda kız/erkek oranı genellikle 4-7/1'dir (32). Ancak literatürde kız/erkek oranı (2-9,2) ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir (34,38,39,6).

9.3. HİSTOPATOLOJİSİ

Hashimoto tiroiditinde morfolojik olarak bez, simetrik olarak genişlemiş, sert, lastik kıvamında ve belirgindir. Fakat normal büyüklükte, hatta fibrozise bağlı küçülmüş bile olabilir. Kesit yüzünün, kırmızı-kahverengi et görünümündeki normal tiroid dokusunun soluk, gri-beyaz doku ile kaplanmış olduğu görülür. Bu nedenle cerrahi sırasında neoplazi kuşkusu uyandırır; ancak kapsül iyi korunmuştur. Hashimoto tiroiditi histopatolojisinde dikkat çeken en önemli özellik, tiroid dokusunun lenfositlerce yaygın infiltrasyonudur. Yer yer lenfosit folliküllerine rastlanır. Plazma hücre infiltrasyonu da görülür (Şekil 4). Tiroid follikülerinin

[Metni yazın]

büyük kısmı dejenere olmuştur. Bazı follikül hücreleri genişleyerek eozinofilik karakter kazanmıştır. Buna Askenazi veya Hurtle hücreleri denilmektedir.



Şekil 4. Hashimoto Tiroiditinde Tiroid Dokusunun Mikroskopik İncelenmesi Hemotoksilen Eozin Boyası,Bx550; (G) Germinal Merkez, (L) Lenfositoplazmoid İnfiltrasyon, (F) Oksifilik Değişiklikler Gösteren Folikülü (30)

9.4. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

T hücre aracılı otoimmünite ile oluşan Hashimoto tiroiditinde, birçok genetik ve çevresel faktör etiolojide önemli rol oynar (40).

Bütün otoimmün hastalıklarda olduğu gibi Hashimoto tiroiditinin oluşmasında internal (genetik) ve eksternal (çevresel) faktörlerin zararlı bir etkileşimi söz konusudur. Ancak genetik komponent bu kompleks hastalığın oluşmasında daha ağır basmaktadır (40).

Hashimoto tiroiditinin oluşumunu tetikleyen çevresel faktörler; iyot alımı (41,42), bakteriyel ve viral enfeksiyonlar (43,44), sitokin tedavisi (45) ve muhtemelen gebeliktir (46, 47).

Epidemiyolojik çalışmalarla (48,49) ve hayvan çalışmaları ile (50,51,52) diet ile alınan iyotun etiolojideki rolü iyi tanımlanmıştır ve tiroidit oluşumunu tetikleyen en önemli çevresel faktör olarak bildirilmiştir .

İyot ile yüksek oranda doymuş tiroglobülin molekülü , daha düşük iyot içeren tiroglobülin molekülüne göre daha immunojenidir. İyot fazlalığı tiroglobulin (Tg) moleküllerini direkt olarak etkiler ve yeni epitoplara yaratır (42,53,54,55).

Tiroid folliküler hücreleri, yüksek miktardaki iyodid ile antijen sunan hücre oluşturmak üzere provake olur (50). İn vitro çalışmalarda iyodun hücre zedelenmesi yaratarak ‘heat shock’ proteinlerinin üretimini artırdığı gözlenmiştir. Ayrıca artan bu proteinlerin immunomodülatör etkileri nedeniyle de kronik otoimmün tiroiditi alevlendirdiği saptanmıştır (56). İyot eksikliği olan bölgelerde iyot desteği sağlanması ile bu bölgelerde tiroidit sıklığında üç kat artma saptanmıştır (49).

T hücre immünitesinin Hashimoto hastağındaki yeri birçok klinik deney ile gösterilmiştir. Örneğin, TPO ile inkübe edilen T hücrelerinin lenfotoksin salgıladıkları gösterilmiştir. (57). Ancak verilen bu cevap, eksojen antijenlere verilen cevap kadar güçlü değildir (58,59). T hücrelerin verdiği bu yanıt IL-2 varlığında daha şiddetli olur (60).

TPO’a ve TSH-R’ne ait bazı peptid parçalarının T hücrelerini uyardığı da yine otoimmünite yönünde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. T hücre yanıtlarının yanı sıra dolaşımdaki immün komplekslerinin de hastalığın patogeneğinde ufak da olsa yeri olduğu düşünülmektedir. Tiroit folliküler hücrelerin bazal membranlarında immün kompleks yapılarına rastlanmıştır. Bu immün komplekslerin Hashimoto tiroiditinde proinflamatuvar rol oynadığı ve tiroid epitelial hücrelere (TEC) zarar verdiği düşünülmektedir. (61,62).

Sitokinler tiroid otoimmünitesinde çok önemli bir rol oynar. Bu sitokinlerden en önemlilerinden biri interferon- γ ’dır (IFN- γ). IFN- γ HLA-I ekspresyonunu artırır; TEC

üzerinde direkt inhibitör etkisi vardır, ayrıca iyodinizasyonu ve TG sentezini inhibe eder (63). IL-2 lenfositleri uyarır ve IFN- γ üretimini tetikler. Ayrıca NK hücrelerini de uyarır. İnfiltratör olan makrofajlar tarafından salgılanan TNF de TEC için sitotoksik etkiye sahiptir. IL-6; T ve B hücreleri uyarırken IL-8 ise kemotaksisi alevlendirir. IL-1 β ve IL-6'nın tiroid hücresinin gelişmesini engellediği gösterilmiştir (64). Ayrıca IL-1 β , tiroid hücreleri arasındaki bağlantıları zedeleyerek ortaya yeni antijenlerin çıkmasına neden olur.

Hashimoto tiroiditi olan hastaların serumlarında artmış sitotoksik aktivite ve artmış kompleman fiksasyonuna rastlanır. Tiroit hücrelerinde özellikle IL-1 ve IFN- γ ile sentezi artan ve bir membran proteini olan CD59, hücreleri kompleman aracılı yıkımdan korur (65).

Hastaların bazılarında T4 ve T3 bağlama kapasitesine sahip antikorlara rastlanmıştır. Bu antikorlar başlı başına hormonal durumu etkileyecek özellikte olmasa da laboratuvar verilerini (T4 ve T3 RIA) etkileyerek tanı ve tedavi yönetiminde güçlüğe neden olabilirler (67).

Dolaşımdaki antikorlar ile inkübe edilen NK hücrelerinde ve makrofajlarda bu hücrelerin antikor ile kaplı hücreleri öldürdükleri gösterilmiştir (67,69). Ancak bu olay in vitro olarak gerçekleştiği için NK ve makrofajların Hashimoto tiroiditindeki fonksiyonu tam olarak ortaya konmamıştır. Özetle tiroit otoimmünitesi humoral, hücrel, kompleman ve sitokin sistemlerinin birbiri ile iç içe girdiği karmaşık bir süreçtir ve bu süreç uzun vadede geri dönüşümsüz tiroit hasarına neden olur.

Otoimmünitenin nedeni hakkında birkaç hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları aşağıda özetlenmiştir.

Hücrel yıkım nedeniyle ya da viral enfeksiyon nedeniyle hücre parçacıklarının ve normalde plazmada bulunmayan hücre içi antijenlerin lokal lenfatiklere ulaşması, ardından inflamasyon kaskadının tetiklenmesine neden olur. Düşük doz antijenler ile tolerans mekanizması gözlenirken yüksek doz antijenler ile benzer bir tolerans mekanizması yerine inflamasyon kaskadı devreye girer.

Anormal antijen bazen malignensi nedeniyle ya da immün yanıt oluşturmeyen normal bir antijenin bozulması veya parçalanması nedeniyle ortaya çıkabilir. Tiroit hasarlanması, tiroit dokusundan antijen yayılımına ve immün yanıtı neden olur. Bu hasarlanma kabakulak gibi nedeni bilinen virüslerce olabildiği gibi subakut tiroidit'de olduğu gibi nedeni bilinmeyen bir olaydan kaynaklanabilir. Ancak bu gibi durumlarda tiroit dokusundan salınan antijenler düşük miktarlardadır, ve ilerleyici tiroit hasarlanması nadiren oluşur (69).

Tiroidin radyasyona maruz kalmasının da hasarlanmayı arttırdığı ve radyoaktivitenin otoimmün tiroiditi tetiklediği gösterilmiştir (70,71).

TG ve TPO karşı gelişen yüksek antikor titreleri bir çok Hashimoto tiroiditi hastasında sıklıkla bulunur. Anti-M anitokoru kompleman fiksasyonunda rol alarak sitotoksitiseye yol açabilir (72). Ancak maternal olarak geçen Anti-M antikorlarının fetusta tiroit hasarlanmasına yol açmaması bu antikorların sitotoksitede tek faktör olmadığı görüşünü desteklemektedir. Bu yüzden sitotoksik-T hücrelerinin, NK hücrelerinin T-reg hücrelerinin ve supressor-T hücrelerinin önemli bir rol üstlendiği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda T hücre serisi veya klon sitotoksitesinin tiroit hücrelerine karşı geliştiği gösterilmiş ve deneysel tiroidit oluşturulmuştur. Ayrıca Hashimoto hastalığında TG ve TPO ile karşılaşan T hücrelerin proliferere olduğu gösterilmiştir. Artmış K ve NK hücre fonksiyonu Hashimoto Tiroiditin de gösterilmiştir (73).

T-reg veya supressor-T hücre fonksiyon bozukluğu, primer neden veya nedenler tam olarak ortaya konmasa da tiroit otoimmünitesini tetikleyerek dokuya lenfosit kemotaksisini sağlar ve tiroit epitel hücresinde ve dokusunda hasara neden olur. Tiroit hücrelerindeki uzun süreli hasarlanma klinik tabloyu guatröz hipotiroidizmden atrofik tiroidite çevirir. Sonuçta primer hipotiroidizm Hashimoto tiroiditinde son evredir.

Hipotiroidinin başka bir nedeni de Tirotropin Bağlayıcı İnhibitör Immünglobulinler ya da **TBIg** olduğu ileri sürülmektedir. İsminden de anlaşılacağı üzere TSH'nın TSH-R ile bağlanmasını engeller, tiroit hücrelerinin uyarısı bozulur ve hipotiroidizm oluşturur (74).

TBIg'nin yol açtığı bu hipotiroidizm tablosu sıklıkla yenidoğanlarda, çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. TBIg nin erişkin hipotiroidi vakalarındaki yerinin yaklaşık % 10 kadar olduğu düşünülmektedir (75).

Ancak antikor; sürekli ve geri dönüşümsüz tiroit hasarlanması yapmaktansa tıpkı TS-Ab gibi, miktarı, zamanla azalır ve hasta klinik olarak ötiroidi hale gelebilir. Baskın TS-Ab yanıtından TBIg yanıtına geçilmesi hastalarda hiper ve hipotiroidi klinikleri arasında dalgalanmaya neden olabilir (75).

Otomün hipotiroidi olan hastalardaki mevcut tiroidi disfonksiyonun, Tiroit bezine infiltrat olmuş T lenfositlerin yol açtığı sitotoksik etkisinden değil, sitokin aracılıklı apoptosiz nedeniyle olduğu yönünde de görüşler mevcuttur. Bu açıdan bakıldığında; apoptozisin güçlü bir bulgusu olan fragmant DNA parçacıkları Hashimoto tiroiditinde tiroit folliküler hücrelerinde sıklıkla bulunur.

Fas Ligandı (Fas-L) normal tirositlerde de bulunurken, IL-1α'nın FAS ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Hashimoto tiroiditinde, tiroit bezinde artmış olan bu sitokin Fas–FasL etkileşimini arttırarak tirositlerde apoptozisi ve tiroit disfonksiyonunu tetiklediği düşünülmektedir [78]. Hashimoto tiroiditinde; patoloji örneklerinde Fas ve Fas-L

boyamalarda sıklıkla göze çarparken; apoptozisi engelleyen “BCL-2” ye nadiren rastlanır. Bu da sitokinlerin apoptozisi arttırdığı bulgusunu destekler (78). Vücutta artmış tiroit hormon ihtiyacı ya da yetersiz tiroit fonksiyonuna sekonder; artmış serum TSH’nın FAS aracılıklı tiroisit apoptozisini baskıladığı düşünülmektedir (79).

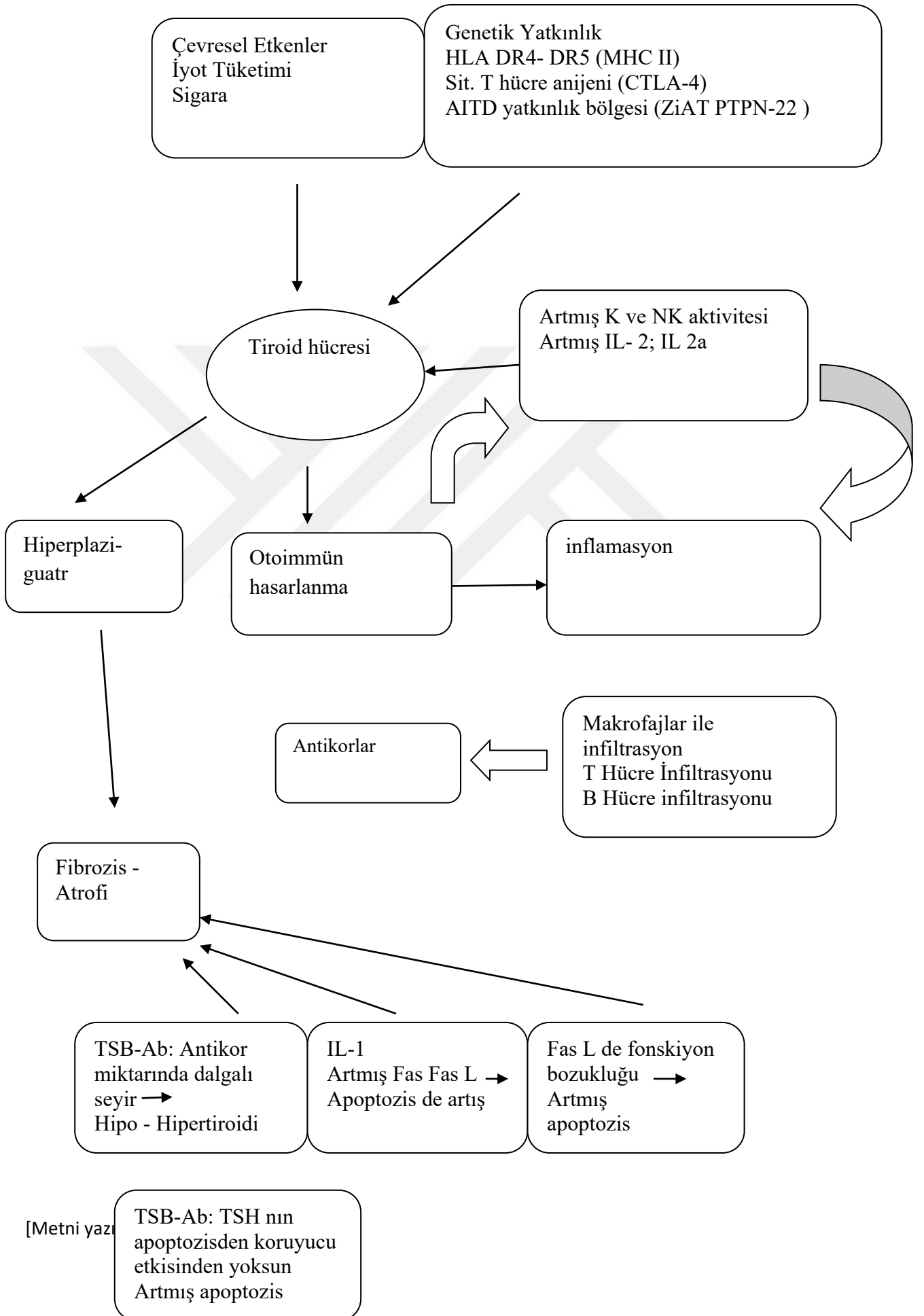
Aksine TBIIg; tiroit hormonu üretilmesi yönünde uyarı iletimini engellediği gibi; TSH’nın Fas aracılıklı apoptozis üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırır ve tiroit atrofisine neden olur.

Diğer taraftan tiroit foliküler hücrelerindeki Fas-L nin transgenik ekspresyonunun; lenfosit infiltrasyonunu engelleyerek, otoimmün tiroiditi engellediği gösterilmiştir. (80,81). Fas Fas-L sistemine yönelik Dong ve ark’ın (82) yaptığı çalışmalarda Fas molekülünün fonksiyon kaybı ile giden mutasyonlarının Hashimoto tiroiditi hastalarındaki tiroit lenfositlerinin %38,1 inde saptanmıştır. Bu mutasyonlar malign lenfoma’da hastaların % 65,4 ünde saptanmıştır ki, malign lenfomada altta yatan sık nedenlerden biri de Hashimoto tiroiditi olduğu öne sürülmektedir. Bu değişiklikler Hashimoto tiroiditinin progresyonundaki önemli değişikliklerdir.

Antikorların belirgin bir şekilde “de novo” olarak gelişmesi, IL-2; IL-2a ve lenfokin ile aktive olmuş K hücrelerinde artışa ve/veya IFN- γ ile tedavi gören bazı kanser hastalarında önceden var olan tiroit otoimmünitesinin artmasına, guatra ve hipotiroidizme neden olmaktadır. Bu artışı paralel olarak; lenfositlerin ve lenfokinlerin hücrel aracılı tiroit dokusu hasarlanmasına neden olduğu düşünülmektedir (83).

Aktive lenfositler inflamasyonun ilk basamaklarında olduğu gibi, TNF α ve interferon- γ yayarlar ve bu da TEC fonksiyonunun baskılanmasına veya bozulmasına neden olur. Eş zamanlı olarak IFN- γ tiroisitlerdeki HLA-DR ekspresyonunu arttırarak tiroisitlerin kendi antijenlerinin ekspresyonunu arttırır ve bu da yine hasarlanmayı arttırır. Benzer şekilde Hepatit C deki IFN- α tedavisi süregelen tiroit otoimmünitesini tetikleyerek otoimmün hipotiroidizme neden olabilir.

Şekil 5. Tiroid hücresi hasarı



İyot tüketimi Hashimoto tiroiditini ve hipotiroidizmi etkiler. Her ne kadar nedeni ispatlanmasa da sigara içimi de hipotiroidizm için bir risk faktörüdür (84).

Otoimmün tiroidit patogenezinde rol alan antijenlerin hasarlanma sonrası ortaya çıkması ve otoimmünite - enflamasyon kaskadını tetiklemesi konusundaki görüşlere karşı bir görüş de TG'nin sağlıklı insanlarda da dolaşımda bulunmasıdır. Ancak bu; TPO ve TSH-R'ne karşı gelişen antikorların, aktif immünitesi olan sağlıklı kişilerde nasıl oluştuğunu açıklamamaktadır. Buna ek olarak sağlıklı kişilerde de proliferasyon yeteneği olan T hücreleri; TPO ve TSH-R salınımı olan tüm bireylerde proliferasyon olarak güçlü bir immün yanıt oluşturmamaktadır. Tiroit otoimmünitesi ile ilgili olarak kesin olan tek şey, tiroit otoantijenlerinin olmadığı zamanlarda örneğin total tiroidektomi geçiren ya da radyoaktif ablasyon uygulanan hastalarda zaman içinde TG, TPO ve TSH-R'ne karşı gelişen antikor titresinin de düştüğüdür (85). Bu da dış dokulardan kaynaklanan TSH-R' nin otoimmün yanıtı tetikleyecek kadar güçlü miktarlarda olmadığını gösterir.

Bakteriyel veya viral epitopların çapraz reaksiyonu nedeniyle gelişen bir immün yanıt “self-antijen” ile etkileşime girebilir. Örneğin deneysel olarak TSH antikorlarına karşı geliştirilen monoklonal antikorların TSH-R'ü stimule edebildiği gösterilmiştir (86).

Viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıkların çoğunda etiyolojide suçlanmıştır. Bu enfeksiyonlar CD8 hücreleri tetikleyerek, farklı protein sentezini uyararak, ve hücre yüzeyinde viral antijenlerin sunulmasını sağlayarak otoimmüniteye katkıda bulunur. Subakut tiroidit'te de başlangıçta yükselen antitiroit antikorları, virüsler ile ilişkilendirilmiştir. Ancak tüm çalışmalara karşın herhangi bir virüsün otoimmün tiroidit yaptığı gösterilememiştir. Bununla birlikte direkt etkileri gösterilemese de viral enfeksiyonlar IL-2 salınımını uyararak TEC'deki MHC II ekspresyonunu arttırdıkları bilinmektedir (69,87).

Çevresel, edinsel bir antijenin, tiroit antijenleri ile çapraz reaksiyona girecek antikorları oluşturduğu fikri Yersinia enterokolitika ve Graves hastalığının ilişkisinin gösterilmesi ile güçlenmiştir (71). Yersinia ile enfeksiyon sonrası serumda TEC sitoplazması ile ve TSH-R ile ilişkiye giren Ig'lerin varlığı gösterilmiştir.

Anormal antijen bir immün yanıt oluşturacak kadar güçlü olabilir. Bu protein viral enfeksiyonlar ile oluşabilse de konjenital olarak da oluşabilir. Bununla birlikte şu ana kadar otoimmün tiroidit olan hastalarda, toplumdakinden farklı; anormal TG, TPO ya da herhangi diğer tiroit proteinlerine rastlanmamıştır.

Hayvan deneylerinde iyot yetersizliğinin otoimmün tiroiditini engellediği gösterilmiştir (88). Bu bağlamda hafif iyot eksikliğinin otoimmün tiroit hastalığından koruyucu olduğu

tartışılmaktadır (89). Japonya gibi diyetindeyüksek iyot olan ülkelerde (1000 mcgr/gün) subklinik otoimmün tiroit'de geçici hipotiroidizm tablolarına rastlanmıştır. Bu durum iyot alımının azaltılması ile normale döner (90). İyot sadece tiroit hormon sentezinde değil ayrıca tiroit otoimmünitesinin tetiklenmesinde ve klinik sürecinde de önemli rol oynar. Genel olarak iyot eksikliğinin otoimmün tiroiditi baskıladığından ve iyot fazlasının da otoimmüniteye yatkın olan hastalarda tiroiditi alevlendirdiğinden bahsedilebilir.

Tüm bunlara ek olarak iyot fazlalığı tiroglobulin molekülünün antijenik yapısını arttırmaktadır. İyodun, dolaşımdaki en büyük tiroit antijeni olan tiroglobulin üzerindeki epitopların hem yapısını hem de immüjenisitesini değiştirerek APC tarafından daha kolay farkedilebilir bir yapıya soktuğu öne sürülmektedir (89).

TCR geninin somatik mutasyonu, kendine ait reaktif hücrelerin oluşmasına yol açabilir. Ancak TCR genlerinin somatik mutasyonlarının çok nadir olduğu bilinmektedir. Buna karşın B hücreleri sıklıkla kendine ait reaktif Ig'ler üretebilirler. Bu durum, şans eseri, herhangi antijene verilen yanıtın tiroit doku hücreleri ile de reaksiyona girmesi şeklinde de olabilir.

Ancak burada kritik nokta, oluşan bu kendine ait reaktan antikorların genetik olarak aktarılıp aktarılmadığı konusunda yoğunlaşmaktadır. Bazı TSIg'lerin oligoklonal olması haricinde otoimmün tiroit hastalığında klonal B hücre bozukluğunu destekleyecek bir bulgu yoktur (91-93). Otoreaktif T hücrelerin normal insanlarda da bulunması tiroit otoimmünitesinin sadece klonal T hücre veya B hücre bozukluğu ile açıklanmasını güçleştirir.

Diğer nedenler kısaca; HLA, TCR gibi antijenleri işleyerek sunan proteinlerin genetik mutasyonu, T hücre ve B hücre geribildirim (feedack) kontrol mekanizmalarındaki farklılıklar, fetal dönemde self reaktan T hücre klonların yok edilmesindeki patoloji, TEC'in MHC-2 molekülleri üreterek, APC gibi davranması ve kendi hücre duvarındaki antijenleri de T hücrelerine sunması, çevresel faktörler, stress, steroid ve besinlerle alınan iyot miktarı şeklinde özetlenebilir.

9.5. KLİNİK

Kronik otoimmun tiroiditin çocukluk ve ergenlik yaş grubundaki ilk klinik bulguları: guatra eşlik eden ötiroidizm, hipertiroidizm, hipotiroidizm veya guatrsız hipotiroidizm ile karakterizedir. Hastaların çoğu asemptomatik, büyümüş bir tiroid bezi ile hekime başvurur. Guatr büyüklüğü çok değişkendir. Guatr diffüz olarak büyümüş olabileceği gibi, tiroid dokusu içinde tek veya multipl nodüller de saptanabilir. Bu nodüllerin tiroid içindeki lenfoid folliküllere ait olduğu düşünülmektedir. HT'de guatr nedeni bezin lenfositlerle infiltrasyonu

ve bazı hastalardaki hipotiroidizmde artan TSH düzeyine bağlı olabilir (8). Tiroid bezi genelde diffuz olarak büyümüştür, orta sertlikte ve lastik kıvamındadır.

Çocukluk çağında hipotiroidizm ile seyreden HT'leri büyüme geriliği ve okul performansında azalmaya neden olabilir (94). Hastaların bir kısmında, hastalığın erken dönemlerinde tirotoksikoz bulguları gelişebilir. Bu durum çoğunlukla hasara uğramış tiroid bezinden T3 ve T4 deşarjı ile açıklanmaktadır. HT'i saptanan hastalardaki tirotoksikoz bulguları Graves hastalığına göre daha hafif seyreder ve kendiliğinden düzelir. Otoimmün tiroidit seyrinde Hashimoto ensefalopatisi nadir bir klinik durum olarak görülebilir. Bu durumun otoimmünite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (95,96).

Klinik gidiş değişkendir. Guatr küçülerek spontan gerileyebilir veya ötiroid olarak yıllarca devam edebilir.

9.6. TANI

Hashimoto tanısı serumdaki tiroid hormon, TSH ve antitiroid antikor düzeyleri ile konur. Klinik olarak subklinik veya aşık hipotiroidizm tablosunda olabilir. Her iki klinik durumda da TSH düzeyleri yüksektir. Subklinik hipotiroidizmde ST4 düzeyi normalken, aşık hipotiroidizmde düşüktür. Hastalığın ilk evrelerinde hasar görmüş tiroid bezinden aşırı T3 ve T4 serbestleşmesine bağlı olarak hipertirodizm tablosu olabilir. Bu durumda TSH düzeyi düşük, tiroid hormon düzeyleri yüksek bulunabilir. Ancak çocukluk çağında çoğunlukla TSH ve tiroid hormon düzeyleri normaldir (97).

Tanıda antitiroid antikorların varlığı önemlidir. Olguların %50'sinde AntiTg ve %90'ında antiTPO pozitifliği saptanır. AntiTPO antikor düzeyi antiTg antikor düzeyine göre daha sensitif ve spesifiktir. Atrofik tiroiditte antikor düzeyleri guatröz tiroiditteki antikor düzeyine göre daha yüksektir. Tiroid antikorlarının serumda artışı kronik otoimmün tiroidite spesifik değildir, ancak kronik otoimmün tiroiditte antikor titreleri çok yüksektir.

TSH reseptörlerine ve sodyum-iyodid symporter pompasına karşı da HT 'nde otoantikor saptanmıştır. Kronik otoimmün tiroiditli olguların %10'unda saptanan TSH reseptör antikorlar titreleri Graves hastalığındaki kadar çok yüksek titrede değildir (26). HT'de saptanan bir başka diğer antikor olan Na-I symporter antikoru olguların %0-20'sinde gösterilmiştir (28,98). Bununla birlikte bu antikorlar HT için tanısal değere sahip değildirler (99,100).

Hashimoto tiroiditinde ultrasonografik incelemede, heterojen hipoekoik parankim yapısı görülüp ve psödonodüller gözlenebilir (30).

9.7. TEDAVİ

Otoimmün tiroiditli hastalarda aşık hipotiroidizm gelişmişse mutlaka tiroid hormon replasmanı gerekmektedir. Tedavi dozu TSH düzeyini normal sınırlarda tutacak düzey olmalıdır (59).

Subklinik hipotiroidizmi olan kronik otoimmün tiroiditi olan hastalarda çok yavaş gelişim gösterip zaman içinde aşık hipotiroidizm gelişebileceği gibi ötiroid hale de dönebilir. Subklinik hipotiroidizmde remisyon şansı aşık hipotiroidizme göre daha fazladır (86,87,88) Buna karşın atrofik tiroiditte remisyon şansı guatröz tiroidite göre daha azdır. Subklinik hipotiroidizmde remisyona girerek ötiroidizm gelişebilmesi nedeniyle tedavi tartışmalıdır. Ancak pek çok pediatrik endokrinolog subklinik hipotiroidide normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak amacıyla çocukluk çağında subklinik hipotiroidizmi tiroid hormonu ile tedavi etme eğilimindedir (8).

Asemptomatik ve küçük guatrı olan hastalarda tedavi gerekmez. Ancak ötiroidizm ve büyük guatr olan hastalarda tedavi tartışmalıdır. Kozmetik nedenler göz önüne alınarak TSH'yı baskılayacak dozda tiroid hormon tedavisi denenebilir. Erişkinlerde bu tedavi ile guatrda küçülme olabileceği belirtilmektedir (104,105). Kronik otoimmün tiroiditin nadir fakat ciddi bir komplikasyonu olarak tiroid lenfoması karşımıza çıkabilir. Prevalansı normal popülasyona göre 80 kat daha artmıştır (106). Tiroid bezinde ani büyüme ve ağrı gelişmesi durumunda tiroid lenfoması akla gelmelidir.

Cerrahi tedavi Hashimoto tiroiditinde nadiren endikedir. Daha çok obstrüktif semptomları geriletmek için kullanılır (8).

GEREÇ VE YÖNTEM

Olguların seçimi

Bu çalışma 01.05.2013 - 1.09.20013 tarihleri arasında İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji polikliniğinde Hashimoto Troidit'i tanısı ile izlenirken kontrole gelen ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya Hashimoto tiroiditi tanısı almış 43 kız hasta ve 7 erkek hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu, herhangi bir şikayetle pediatrik endokrinoloji polikliniğine başvurmuş, otoimmün tiroidit tanısı almamış 50 kişi olmak üzere 100 kişi alınmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- Pediatrik Endokrinoloji polikliniğinde Hashimoto Troidit'i tanısı almış olmak (hasta grubu için)
- Otoimmün tiroidit tanısı almamış olmak (kontrol grubu için)
- İlk başvuru serum T3, T4, TSH, Anti-TPO, Anti-TG, D vitamini, troid USG verileri bulunması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- İlk başvuru sırasında çalışmamızda bakılmış olması planlanan serum değerlerinin ya da troid USG'nin olmaması
- Ek başka bir hastalığının bulunması (hasta grubu için)

Olguların değerlendirilmesi

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan hasta ve kontrol grubu tespit edildi. Kriterlere uyan çocukların ilk başvuru serbest T3, serbest T4, TSH , Anti-TPO, Anti-TG düzeyleri, tiroid USG'de troid bezi volümü, nodül varlığı ve sıklığı, troid bezi ekojenitesi incelenerek kayıt altına alındı. Hastaların yaşadığı semt(sanayi bölgesi olup olmaması açısından), içme suyu olarak ne kullandıkları, içme suyu olarak damacana su kullanıyorlarsa hangi markayı kullandıkları (suyun plastik ile teması açısından), sigara içip içmedikleri, içiyorlarsa hangi marka sigarayı içtikleri, hastaların pasif içici olup olmadıkları, pasif içici ise hangi marka sigara dumanına maruz kaldıkları ve evde kullanılan tuzun iyotlu tuz mu kaya tuzu mu olduğu

sorgulanarak kayıt altına alındı. (EK-1; Çalışma Formu Örneği) Hastanın dosyasından ve kendisinden edinilen bilgiler doğrultusunda çalışmamızda kullanılacak tüm bilgiler “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 for Windows Data Editor” programında kayıt altına alındı.

Verilerin analizi

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Hastalar yaşadıkları semte göre sanayi bölgesinde yaşayan ve yaşamayan, içme suyu kullanımlarına göre çeşme suyu kullananlar, arıtma su kullananlar ve damacana suyu kullananlar, sigara içenler ve sigara içmeyenler, sigara dumanına maruz kalanlar ve sigara dumanına maruz kalmayanlar, iyotlu tuz kullananlar ve kaya tuzu kullananlar olmak üzere gruplara ayrıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hasta grubu yaş ortalaması 11.51 ± 3.10 yıl ($n = 50$) ve kontrol grubu yaş ortalaması 12.46 ± 2.82 yıl ($n = 50$) bulundu (Tablo 2). Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.109$).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları

Grup	N	Yaş (yıl)
Kontrol	50	$10,70 \pm 3,50$
Hasta	50	$12,60 \pm 2,87$

Hasta grubunun 43'ü kız (%86) ve 7'si erkek (%14), kontrol grubunun 35'i kız (%70) ve 15'i erkek (%30) olup iki grup arasındaki cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0.053$)

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Hasta (n=50)	Kontrol (n=50)	Total (n=100)
Kız	43 (%86)	35 (%70)	78 (%78)
Erkek	7 (%14)	15 (%30)	22 (%22)

Hasta ve kontrol grubu bazal tiroid fonksiyonları karşılaştırıldığında: Her iki grubun ST3, TSH, Anti-TPO, Anti-TG ve vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.000$, $p=0.007$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.030$) (Tablo 4). Her iki grubun serum ST4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.541$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun TFT, tiroid oto-antikor, vitamin D düzeyleri karşılaştırılması

	Hasta (n=50)	Kontrol (n=50)	P değeri
ST3 (pmol/L)	3.276(±0.575)	4.085(±0.425)	0.000
ST4 (pmol/L)	0.941(±1.023)	0.851(±0.155)	0.541
TSH (mIU/L)	58.839(±145,278)	2.265(±0,772)	0.007
Anti-TPO (IU/ml)	479.415(±390.315)	1.183(±2.129)	0.000
Anti-TG (IU/ml)	550.166(±815.939)	1.206(±1.423)	0.000
Vitamin D (pg/ml)	13.539(±9.065)	17.169(±7.284)	0.030

Hasta ve kontrol grubunun tiroid USG bez boyutları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu (p=0.000) (Tablo 5)

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubu tiroid USG bez boyutları karşılaştırılması

Tiroid bez boyutu	Hasta (n=50)	Kontrol (n=50)	p
Normal	10 (%20)	50 (%100)	0.000
Hipertrofik	40 (%80)	0 (%0)	0.000

Hasta ve kontrol grubunun tiroid USG bez nodüleritesi karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p=0.000$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubu tiroid USG bez nodüleritesinin karşılaştırılması

Tiroid USG nodül durumu	Hasta (n=50)	Kontrol (n=50)	P değeri
Yok	25 (%50)	50 (%100)	0.000
Nodüler	6 (%12)	0 (%0)	0.000
Multinodüler	19 (%38)	0 (%0)	0.000

Hasta ve kontrol grubu tiroid USG ile belirlenen tiroid bezi ekojeniteleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p=0.000$) (Tablo 7)

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubu tiroid USG bez ekojenitelerinin karşılaştırılması

Tiroid USG ekojenite durumu	Hasta (n=50)	Kontrol (n=50)	P değeri
Normal	9 (%18)	50 (%100)	0.000
Artmış	6 (%12)	0 (%0)	0.000
Azalmış	35 (%70)	0 (%0)	0.000

Hasta ve kontrol grubunun yaşadığı semte göre sanayi bölgesi ve sanayi bölgesi olmayan şeklinde değerlendirme yapıldı. Hasta grubunda sanayi bölgesinde yaşayama, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 8). Sanayi bölgesinde oturanlarda tiroid hastalığı görülme riski sanayi dışı bölgede oturanlardan 3,86 kat fazla bulundu.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun sanayi bölgesinde yaşama durumlarının karşılaştırılması

Sanayi bölgesi	Hasta (n=50)	Kontrol (n=50)	P değeri
Evet	36 (%72)	20 (%40)	0.001
Hayır	14 (%28)	30 (%60)	0.001

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun yaşadıkları semtlerin dağılımı

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu	
Semt	Altınşehir	2 %4	2 %4	
	Avcılar	2 %4	1 %2	
	Bağcılar	13 %26	11 %22	
	Bahçelievler	8 %16	3 %6	
	Başakşehir	1 %2	3 %6	
	Beylikdüzü	3 %6	1 %2	
	Çerkezköy	0 %0	6 %12	
	Esenler	2 %4	4 %8	
	Gaziosmanpaşa	3 %6	2 %4	
	Halkalı	2 %4	1 %2	
	İkitelli	7 %14	6 %12	
	Kayaşehir	0 %0	4 %8	
	Küçükçekmece	2 %4	3 %6	
	Sefaköy	5 %10	3 %6	

Hasta ve kontrol grubu kullandıkları içme suyuna göre; çeşme su kullananlar, arıtma su kullananlar ve damacana su kullananlar olarak ayrıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.021$) (Tablo 10). Damacana su tükenlerde tiroid hastalığı görülme riski diğer su grupları tüketenlerden 3,02 kat fazla bulundu.

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubu kullandıkları içme suyu karşılaştırılması

Su	Hasta (n=50)	Kontrol (n=50)	P değeri
Çeşme suyu	3 (%6)	3 (%6)	0.021
Arıtma su	11 (%22)	24 (%48)	0.021
Damacana su	36 (%72)	23 (%46)	0.021

Hasta ve kontrol grubunun sigara kullanımları karşılaştırıldığında; hasta grubundan yalnız bir çocukta sigara kullanımı mevcut olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.315$).

Hasta ve kontrol grubunda pasif içicilik karşılaştırıldığında; hasta grubunda 31 kişinin (%62) sigara dumanına maruz kaldığı, kontrol grubunda ise 18 kişinin (%36) sigara dumanına maruz kaldığı saptandı. Her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,009$) (Tablo 11). Sigara dumanına maruz kalanlarda hastalık görülme riski pasif içiciliği olmayanlardan 2,9 kat fazla bulundu.

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun sigara dumanına maruziyetlerinin karşılaştırılması

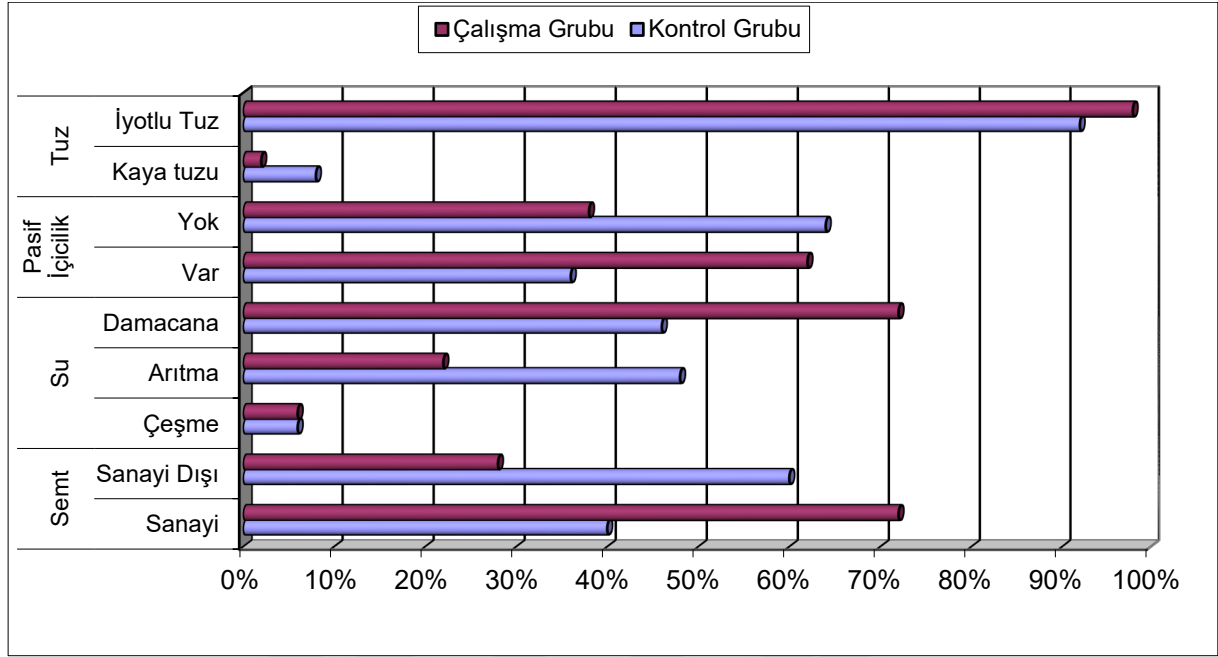
Pasif içicilik	Hasta (n=50)	Kontrol (n=50)	P değeri
Var	31 (%62)	18 (%36)	0.009
Yok	19 (%38)	32 (%64)	0.009

Tablo 12. Sigara dumanına maruz kalanlarda sigara marka dağılımı

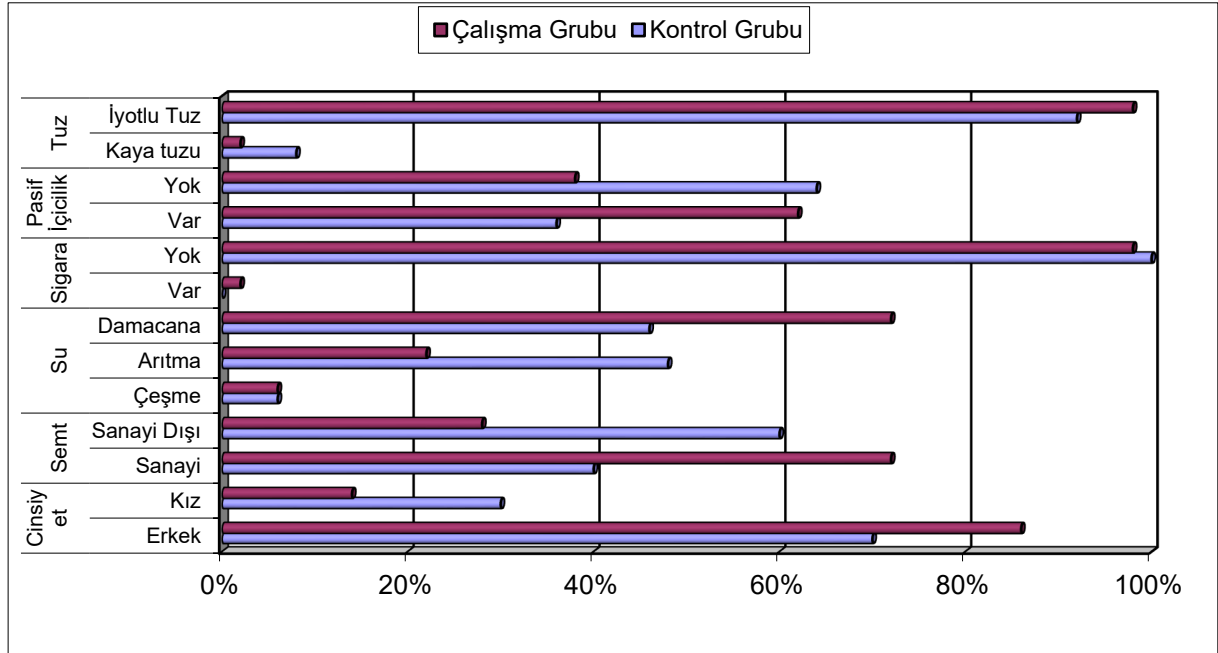
Sigara marka	Hasta grubu		Kontrol grubu	
Toplam	32	(%64)	19	(%38)
2000	0	%0	3	%6
Lark	6	%12	8	%16
LM	4	%8	1	%2
Maltepe	0	%0	1	%2
Marlbora	1	%2	0	%0
monte carlo	0	%0	2	%4
muratti	0	%0	3	%6
parlament	1	%2	8	%16
polo	0	%0	2	%4
samsun	4	%8	0	%0
vinner	2	%4	1	%2
winston	0	%0	2	%4

Hasta grubunun 49'u (%98) iyotlu tuz, 1'i (%2) kaya tuzu kullanmaktaydı. Kontrol grubunun ise 48'i (%92) iyotlu tuz, 2'si (%8) kaya tuzu kullanmaktaydı. Hasta ve kontrol grubunun iyotlu tuz ya da kaya tuzu kullanımlarına göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.169$).

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubu tuz kullanımı, pasif içicilik, içme suyu kullanımı, sanayi bölgesinde yaşama oranlarının karşılaştırılması



Tablo 14. Hasta ve kontrol grubu tuz kullanımı, pasif içicilik, sigara kullanımı, içme suyu kullanımı, sanayi bölgesinde yaşama, cinsiyet oranlarının karşılaştırılması



Hashimoto tiroiditli çocuklarda sigara dumanına maruz kalma ile ST3, ST4, TSH, Anti-TPO, Anti-TG, vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.150$, $p=0.339$, $p=0.552$, $p=0.680$, $p=0.077$, $p=0.536$).

Hashimoto tiroiditli çocuklarda sigara dumanına maruz kalanlar ile sigara dumanına maruz kalmayanlar arasında tiroid USG; tiroid bez büyüklüğü, tiroid bez nodüleritesi, tiroid bez ekojenitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.150$, $p=0.679$, $p=0.123$).

Hashimoto tiroiditli çocuklarda kullanılan tuz çeşidinin ST3, ST4, TSH, Anti-TPO, Anti-TG, vitamin D düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farka yol açmadığı saptandı ($p=0.623$, $p=0.878$, $p=0.345$, $p=0.238$, $p=0.583$, $p=0.580$).

Hashimoto tiroiditli çocuklarda kullanılan tuz çeşidinin tiroid USG; tiroid bez büyüklüğü, tiroid bez nodüleritesi, tiroid bez ekojenitesinde anlamlı farka yol açmadığı saptandı ($p=0.100$, $p=0.111$, $p=0.111$).

Hashimoto tiroiditli çocuklarda kullanılan içme suyu çeşidi ile ST3, ST4, TSH, Anti-TPO, Anti-TG, vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.173$, $p=0.142$, $p=0.353$, $p=0.623$, $p=0.882$, $p=0.078$).

TARTIŞMA

Yaptığımız klinik çalışmada endokrinoloji polikliniğinde Hashimoto Troiditi'ni tanımla ile takip edilirken kontrole gelen 50 hasta çocuğun ve herhangi bir şikayetle endokrinoloji polikliniğine başvurup otoimmün troidit saptanmayan 50 çocuğun, yaşadıkları semt (sanayi bölgesi olup olmaması açısından), hormon profilleri, vitamin D düzeyleri, troid USG bulguları, ne tür içme suyu kullandıkları, damacana su kullanıyorlarsa hangi markayı kullandıkları (suyun plastik ile teması açısından), sigara kullanıp kullanmadıkları, kullanıyorlarsa ne marka sigara kullandıkları, sigara dumanına maruz kalıp kalmadıkları, sigara dumanına maruz kalıyorlarsa hangi marka sigara dumanına maruz kaldıkları, ne tür tuz kullandıkları karşılaştırıldı. Aynı zamanda bu çevresel faktörlerin hasta ve kontrol grubu hormon profilleri, vitamin D düzeyleri ve troid USG bulgularına olan etkileri araştırıldı.

Hashimoto tiroiditi, çocuklarda özellikle 6 yaşından sonra gözlenmekle birlikte, çocukluk yaş grubunda hastalık en sık pubertenin erken ve orta dönemlerinde görülür (124). 4 yaş altındaki çocuklarda hastalığa daha nadir rastlanmakla birlikte süt çocuklarında bile rapor edilmiş vakalar vardır (18). Ülkemizde tüm toplumu kapsayan prevalans çalışması bulunmamaktadır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, ortalama tanı yaşını De Vries ve ark. 11.8 ± 3.5 yıl olarak bulmuştur (125). Ülkemizde demirbilek ve ark. yaptığı çalışmada ise hastalığın ortalama tanı yaşını 11.4 ± 2.9 yıl olarak bulmuşlardır (6). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak Hashimoto tiroiditli çocukların tanı yaşı ortalaması 11.51 ± 3.10 yıl olarak bulundu.

Hashimoto tiroiditi kadınlarda daha sık görülür. Çocuklarda kız/erkek oranı genellikle 4-7/1'dir (32). Ancak literatürde kız/erkek oranı (2-9,2) ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir (34,38,39,6). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, kız/erkek oranı 6,4 bulunmuştur (108). Çalışmamızda hasta grubunun 43'ü (%86) kız, 7'si (%14) erkekti. Kız/erkek oranı 6,142 idi ve literatür ile uyumlu bulundu.

Hashimoto tiroiditi, otoimmün bir hastalık olup tiroid bezine ve elemanlarına karşı oluşan otoantikorların varlığı söz konusudur. Rallison ve arkadaşları Hashimoto tiroiditli 62 hastanın % 93'ünde, Maenpaa ve arkadaşları 33 hastanın % 85'inde tiroid otoantikor pozitifliği bildirmişlerdir (101,102). Hüseyin ve arkadaşları anti-TPO antikor sıklığını % 100, anti-Tg antikor sıklığını % 87.1 olarak saptamıştır (6). Demirbilek tez çalışmasında, anti-TPO

antikorlarını hastaların%100'ünde, anti-Tg antikorlarını ise hastaların %87,1'inde pozitif bulmuştur (108). Lastrzebska-Bohaterewicz ve arkadaşları, anti-Tg ve anti-TPO antikorlarını %85,5 ve %78,9 oranında, Tozzoli ve arkadaşları, %82,5 ve %91,9 oranında pozitif bulmuşlardır (110,111). Çalışmamızda hastaların 50'sinde (%100) anti-TPO antikoru, 45'inde (%90) anti-tiroglobulin antikoru pozitif bulundu, sonuç literatür ile uyumluydu.

Svensson ve arkadaşları, kronik otoimmün tiroiditli hastaların %68'inde USG'de guatr saptamışlardır (112). Kronik otoimmün tiroiditli hastaların tiroid bezi ultrasonografilerinde, %18-77'sinde diffüz hipoekojen, genişlemiş tiroid bezi varlığından bahsedilmektedir (97). Roth ve arkadaşları ise, otoimmün tiroiditli hastaların %59'unda USG'de guatr varlığından bahsetmişlerdir (38). Çalışmamızda hasta grubunun tiroid USG'nde 10'unun (%20) tiroid bez boyutları normaldi, 40'ının (%80) tiroid bez boyutları hipertrofikti, kontrol grubunun tiroid USG tiroid bezi boyutlarında artış saptanmadı.

Tiroid bezinde nodül varlığını saptamada ve bu nodüllerin takibinde de USG önemlidir. Lai ve arkadaşları, otoimmün tiroiditli hastaların %10'unda multiple nodül, %15'inde tek tiroid nodülü saptamışlardır (63).Corrias ve arkadaşları yapmış oldukları geniş çaplı bir araştırmada, çocuk ve adölesan kronik otoimmün tiroiditli hastalarda tiroid nodül prevalansını %31,5 olarak bulmuşlardır (113). Çalışmamızda hasta grubunun tiroid bez USG'sinde; 25'inin (%50) nodül saptanmadı, 6'sında (%12) nodüler görünüm, 19'unda (%38) multinodüler görünüm saptandı, kontrol grubu tiroid bez USG'sinde nodül saptanmadı.

Ultrasonografi ile tiroid bezi hacminin ve parankiminin değerlendirilmesi, Hashimoto tiroiditi tanısını koymada yardımcı olmaktadır. Hashimoto tiroiditinde, USG'de hipoekojenik alanlar ve buna bağlı heterojen görünümün karakteristik olduğu bilinmektedir. Ancak; otoimmün tiroiditlerin tanısında ekojenitenin duyarlılığının, çocuklarda erişkinlere oranla daha az olduğu bildirilmiştir (114). Hashimoto tiroiditinde tiroid parankiminde hipoekojenite sık görülen bir fenomendir (116,117,118). Ekojenitede azalma kolloid komponentinde azalmaya (119), artmış intratiroidal kan akımına (55) ve/veya lenfositik infiltrasyona bağlı olabilmektedir (120). Doeker ve arkadaşları, çocuk ve adölesan hastaların % 94,1'inde tiroid bezi parankimini hipoekojen ve heterojen olarak bildirmişlerdir (115). Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, ilk başvuruda tiroid USG ile tiroid bezi parankimi değerlendirilen hastaların 35'inde (%70) tiroid bezi parankiminin tiroidit ile uyumlu olduğu kabul edilen hipoekojen alanlar ve fibrotik değişikliklere bağlı olarak heterojen yapıda olduğu

[Metni yazın]

görüldü. 6 hastanın (%12) tiroid bezi hiperekojen, 9 hastanın (%18) tiroid bez ekojenitesi normaldi. Kontrol grubu tiroid bez USG'sinde; tiroid bezi ekojenitesinde anlamlı bir değişiklik yoktu.

T hücre aracılı otoimmünite ile oluşan Hashimoto tiroiditinde, birçok genetik ve çevresel faktör etiyolojide önemli rol oynar (40).

Bütün otoimmün hastalıklarda olduğu gibi Hashimoto tiroiditinin oluşmasında internal (genetik) ve eksternal (çevresel) faktörlerin zararlı bir etkileşimi söz konusudur. Ancak genetik komponent bu kompleks hastalığın oluşmasında daha ağır basmaktadır (40).

Daha önce yapılan çalışmalarda periferik kan mononükleer hücrelerinde D vitamini reseptörlerinin (VDR) tespitiyle, immün sistem regülasyonunda D vitamininin rolü olduğu ve VDR'deki polimorfizmin Hashimoto tiroiditinin sıklığını artırdığı da bulunmuştur (122,123). Otoimmün hastalıklarda Th1 hücreler kendi antijenlerine-proteinlerine karşı yönelirler. Th1 ve Th2 hücrelerini 1,25(OH) D vitamini etkiler ve INF-gama, IL-5 üretimi azalırken, IL-2 üretimi artar. D vitamini eksikliğinde immün regülasyon görevi azalacağından, otoimmün mekanizmayla oluşan Hashimoto tiroiditi sıklığının artacağı düşünülmektedir. Bu amaçla bakılan hasta grubunun D vitamini düzeyi kontrol grubundakinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hasta grubun ilk başvuru D vitamini düzeyi 13.539 ± 9.065 pg/ml iken, kontrol grubu ilk başvuru D vitamini düzeyi 17.169 ± 7.284 pg/ml idi ($p=0.030$).

Hashimoto tiroiditinin oluşumunu tetikleyen çevresel faktörler; iyot alımı (41,42), bakteriyel ve viral infeksiyonlar (43,44), sitokin tedavisi (45), tütün dumanı gibi kirlleticiler, selenyum eksikliği ve muhtemelen gebeliktir (46, 47).

Sigara dumanı, poliklorlu bifeniller, solventler ve metaller gibi çevresel kirleticiler otoimmün sürecin ve inflamasyonun başlamasından sorumlu tutulmuştur(123). Çalışmamızda çevre kirliliğine maruziyetle Hashimoto tiroiditi arasındaki etkileşimi incelemek amacı ile çocukların yaşadıkları semtler sorgulandı. Bu semtler sanayi bölgesi olması ve olmaması olmak üzere ayrıldı. Hasta grubunun 36'sı (%72) sanayi bölgesinde yaşamaktaydı, kontrol grubunun ise 20'si (%40) sanayi bölgesinde yaşamaktaydı. Her iki grup karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.002$). Literatürde bildiğimiz kadarıyla çevre kirliliğine maruziyet ve Hashimoto tiroiditi arasındaki ilişki ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Daha geniş bölgelerde yapılacak çalışmalar daha anlamlı bilgiler verecektir.

Çalışmamızda bir çeşit çevre kirliliği sayılabilecek damacana su kullanımı (suyun plastik ile teması açısından) ile Hashimoto tiroiditi arasındaki ilişkiyi saptamak amacı ile çocukların hangi tür içme suyu kullandıkları sorgulandı. Hasta grubunun; 3'ü (%6) çeşme suyu, 11'i (%22) arıtma su, 36'sı (%72) damacana suyu kullanmaktaydı. Kontrol grubunun ise; 3'ü (%6) çeşme suyu, 24'ü (%48) arıtma su, 23'ü (%46) damacana suyu kullanmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi ile sigara içimi ve sigara dumanına maruziyet arasındaki ilişkinin saptanması amacı ile hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldı. Her iki grupta yalnız bir hastada sigara içimi olduğu için, sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p=1.000$)

Sigara dumanına maruziyette ise; hasta grubunun 31'i (%62), kontrol grubunun 18'i (%36) pasif içiciydi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.016$). Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, çocuklarda sigara içimi olmasa dahi sigara dumanına maruziyette Hashimoto tiroiditini arttırmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalarla (48,49) ve hayvan çalışmaları ile (50,51,52) diet ile alınan iyotun etyolojideki rolü iyi tanımlanmıştır ve tiroidit oluşumunu tetikleyen en önemli çevresel faktör olarak bildirilmiştir .

Diyetteki iyodun tiroid otoimmünitesine katkısının patogenezi bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili hipotezler ileri sürülmüştür: Birincisi iyot toksisitesi hipotezidir. Bu hipoteze göre; iyot eksikliği olan hücrelere alınan aşırı iyotun endojen peroksidazlarla okside edildikten sonra toksik olabildiğini ve serbest radikal oluşumu yoluyla hücrelerin apoptozuna neden olabildiğini ileri sürülmektedir.

İkincisi, yüksek derecede iyodinize olmuş tiroglobulinin immünojenitesinde artma hipotezidir. Bu hipoteze göre; tiroglobulinin iyodinasyonun in vivo veya in vitro kriptik patojenik bir peptidin selektif sunumunu kolaylaştırdığına dair gözlemlere dayanmaktadır. Üçüncüsü, iyodinize bileşiklerin ve iyodun doğrudan immün sistem hücreleri üzerine uyarıcı etkisi olduğu hipotezidir (107).

Ülkemizde Baştemir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada iyot profilaksisi ile otoimmün tiroidit prevalansında artış olduğu bildirilmiştir (109). Ülkemizde Demirbilek'in yapmış olduğu tez çalışmasında 1985-2003 yılları arasında başvuran hastalar incelenmiş, 2000 yılından sonra yeni tanı alan hasta sayısında artış olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde 1998 yılından sonra tüm sofraya tuzlarının iyotlanması ile diyetdeki iyot miktarının artması, bu sonucun nedenlerinden biri olarak ileri sürülmüştür (108). Çalışmamızda hasta grubundan 1

kişi (%2), kontrol grubundan 4 kişi (%8) kaya tuzu, hasta grubundan 49 kişi (%98), kontrol grubundan 46 kişi (%92) iyotlu tuz kullanmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan tuz kullanımında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0.362$). Bulgularımız literatürle ters gibi görünmekle beraber, çalışmadaki hasta ve kontrol grubunun hemen hemen aynı bölgelerde yaşamaları bize tuz kullanımının hastalık oluşumu üzerindeki etkisini göstermede kısıtlılık oluşturmaktadır. Karşılaştırmanın daha büyük ve iyot eksikliği olan ve olmayan bölgeleri karşılaştırılarak yapılması daha doğru bilgiler verecektir.

Çalışmamızın belli bir bölgede yapılması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Çevre kirliliğine maruziyet ve iyotlu tuz kullanımı ile Hashimoto tiroiditi arasındaki ilişkinin saptanması için geniş bölgeleri kapsayan karşılaştırma çalışmaları daha değerli bilgiler verecektir.

SONUÇLAR

1. Hasta ve kontrol grubunun aralarında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.
2. Hasta ve kontrol grubu serum ST3, TSH, Anti-TPO, Anti-TG, vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır, ST4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.
3. Hasta ve kontrol grubu tiroid USG; bez boyutu, nodüleritesi ve ekojenitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.
4. Hasta ve kontrol grubu arasında sanayi bölgesinde yaşama açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır, Hashimoto tiroiditi sanayi bölgesinde yaşayan çocuklarda 3.86 kat daha fazla bulunmuştur.
5. Hasta ve kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
6. Hasta ve kontrol grubu arasında sigara dumanına maruz kalma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır, Hashimoto tiroiditi sigara dumanına maruz kalan çocuklarda 2.9 kat daha fazla bulunmuştur.
7. Hasta ve kontrol grubu arasında kullandıkları içme suyu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır, Hashimoto tiroiditi damacana su tüketen çocuklarda 3.02 kat daha fazla bulunmuştur.
8. Hasta ve kontrol grubu arasında kullanılan tuz çeşidi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

ÖZET

Hashimoto tiroiditi, otoimmün bir hastalık olup tiroid bezine ve elemanlarına karşı oluşan otoantikorların varlığı söz konusudur.

Hashimoto tiroiditi, çocuklarda özellikle 6 yaşından sonra gözlenmekle birlikte, çocukluk yaş grubunda hastalık en sık pubertenin erken ve orta dönemlerinde görülür. Hashimoto tiroiditi kadınlarda daha sık görülür. Çocuklarda kız/erkek oranı genellikle 4-7/1'dir.

T hücre aracılı otoimmünite ile oluşan Hashimoto tiroiditinde, birçok genetik ve çevresel faktör etiyojide önemli rol oynar. Bütün otoimmün hastalıklarda olduğu gibi Hashimoto tiroiditinin oluşmasında internal (genetik) ve eksternal (çevresel) faktörlerin zararlı bir etkileşimi söz konusudur.

Hashimoto tiroiditinin oluşumunu tetikleyen çevresel faktörler; iyot alımı, bakteriyel ve viral infeksiyonlar, sitokin tedavisi, tütün dumanı gibi kirleticiler, selenyum eksikliği ve muhtemelen gebeliktir. Sigara dumanı, poliklorlu bifeniller, solventler ve metaller gibi çevresel kirleticiler otoimmün sürecin ve inflamasyonun başlamasından sorumlu tutulmuştur.

Çalışmamızda daha önce yapılmamış olan çevre kirliliğine maruziyet, kullanılan su çeşidi, sigara kullanımı, sigara dumanına maruziyet, kullandıkları tuz çeşidi ve çocukların vitamin D düzeyleri ile Hashimoto tiroiditi arasındaki etkileşimi incelemek amacı ile çocukların yaşadıkları semtler (sanayi bölgesi olup olmaması açısından), sigara kullanıp kullanmadıkları, sigara dumanına maruz kalıp kalmadıkları, ne tür içme suyu kullandıkları, ne tür tuz kullandıkları sorgulandı. Ayrıca bu etkenlerin tiroid fonksiyon testleri, Anti-TPO, Anti-TG, vitamin D düzeyleri ve Tiroid bezi USG değerlerindeki etkileri araştırıldı.

Çalışmamız sonucu; Hashimoto tiroiditli çocukların istatistiksel anlamı olarak daha çok sanayi bölgesinde yaşadıkları, sigara dumanına daha fazla maruz kaldıkları, daha çok damacana suyu içtikleri saptanmıştır.

Hashimoto tiroiditli çocuklarda vitamin D düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

Sigara kullanımı ile kullanılan tuz çeşidi arasında hastalık ile etkileşim saptanamamış olup, çalışmamızın dar bir bölgede yapılp, iyot eksikliği olan ve olmayan bölge olarak ayrılamamış olması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Daha önce böyle bir çalışmanın yapılmamış olmasının yeni çalışmalara yol açacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1.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/>
2. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. J Pediatr. 1975 May;86(5):675-82.
- 3.Gopalakrishnan S, Marwaha RK. Juvenile Autoimmune Thyroiditis. J Pediatr Endocrinology and Metab. 2007, Cilt 20, s. 961-70.
- 4.Sarı E, Karaoglu A, Yeşilkaya E. Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents,. [yazan] Fang-Ping Huang (ed.). Autoimmune Disorders - Current Concepts and Advances from Bedside to Mechanistic Insights. s.l. : InTech, 2011, s. 27-40.
5. Ozer G, Yüksel B, Kozanoğlu M, Serbest M, Turgut C. Growth and development of 280 hypothyroidic patients at diagnosis. Acta Paediatr Jpn. 1995 Apr;37(2):145-9.
6. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozan A, Alikasifoglu A. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescent: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. J Pediatr Endocrinol and Metab. 2007, Cilt 20, s. 1195-205.
7. Gönç EN, Yordam N. Çocukluk ve Adölesanda Tiroid Hastalıkları. [yazan] Öcal G, Nurşen Y, Kurtoğlu S Günöz H. Pediatrik Endokrinoloji. Ankara : Kalkan Matbacılık, 2003; 8, s. 261-70.
- 8.Dere F. Baş ve Boyun/Glandula thyroidea. Anatomi'de, Üçüncü Baskı. Okullar Pazarı Kitabevi, Adana, 1994;498-501.
9. Kabalak T, Tiroid El Kitabı. Tiroid bezi anatomisi ve embriyolojisi, Güven Bilimsel 2009; 1: 1-12.

10. Capen C.C. Normal development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Kewis E. Braverman & Robert D. Utiger. The Thyroid Lippincott 8. ed. 2000; S:20.
11. Pinter J.E Normal development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Lewis E. Braverman & Robert D. Utiger. The Thyroid. Lippincott 8.ed. 2000; S:6.
12. TW, Sadler. Baş Boyun; Tiroid Bezi. [çev.] Başaklar AC. Langman Medikal Embriyoloji. 9. Ankara: Palme yayınları, 2005, Cilt 15, s. 375-6.
13. 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.
14. Carcangiu ML. Thyroid. In: Sternberg SS, ed. Histology for pathologists. Second Edition. China: Lippincott Williams & Wilkins, 1997: 1075-1088.
15. Biddinger PW. Normal Anatomy And Histology. In: Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. First edition. China: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 1-10.
16. Ganong W.F. Review of Medical Physiology 22. Edition s: 317- 332, The McGraw-Hill Companies, Singapore 2005
17. Guyton C. A. , Hall J.E. Tıbbi Fizyoloji s: 858-868, 10. Baskıdan Çeviri, Yüce Yayınları – Nobel Tıp Kitabevi, 2008.
18. Guyton AC, Hall JE. Thyroid Metabolic Hormones. Textbook of Medical Physiology. 12. Philadelphia: Saunders, 2011; 76, 14, s. 907-15.
19. Kayaalp SO, Gürlek A. Tiroid ilaçları: Tiroid hormonları, Antitiroid ilaçlar, Tirotropin ve Tirotropin salıverici hormon. [yazan] Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. Ankara: Pelikan yayıncılık, 2009; 79, Cilt 2, s. 1108-25.
20. S, LaFranchi. Disorders of the Thyroid Gland; Chapter 564 Thyroid Development and Physiology. [book auth.] Behrman RE, Jensen HB, Stanson BF Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 18. Philadelphia: WB Saunders, 2007, 25, pp. 2316-8.

[Metni yazın]

21. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid Autoantibodies. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2001, Vol. 30, 2, pp. 315-37.
22. Snyder PJ, Utiger RD. Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. J Clin Endocrinol Metab . 1972; 34 , s. 380-85.
23. JE, Pintar. Normal Development of the hypothalamic-pituitary thyroid axis. [book auth.] Utiger RD Braverman LE. The Thyroid: A fundamental and Clinical Text. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000, pp. 7-19.
- 24.Çetin M. Tiroid hastalıklarında Ultrasonografik Tanı. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2000; 7(2): 25-29
- 25.Tunçbilek A. Direkt Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi. In: İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 169-75
- 26.Andreoli T.E, Bennett J.C, Carpenter C. J, Plum F, Smith H.L eds. Tuzcu M, Çeviri editörü. Cecil Essentials Of Medicine. 3. Baskı.1995: 472-473
27. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. Journal of Thyroid Research. 2010, Vol. 2011, pp. 675-703.
28. Huang AS. Thyromegaly. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology. Fifth edition, Basel: Informa Healthcare, 2007; pp: 444.
29. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatosen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). Arch Klin Chir 1912; 97: 219.
30. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996; 335: 99-107.
31. Amino N,Tada H. Autoimmune Thyroid Disease/Thyroiditis. In: Endocrinology,3rd edition, Ed, De Groot LJ. WB Saunders, Philadelphia, 1995; 726-741.

32. LaFranchi S. Disorders of the Thyroid Gland / Thyroiditis. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition, Eds, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. W.B.Saunders Company, 2004;1870-1890.
33. Lafranchi S. Thyroiditis and acquired hypothyroidism. *Pediatr Ann.* 1992;21:29,32-39.
34. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991; 91: 363-370.
35. Bachrach LK, Foley TP. Thyroiditis in children. *Pediatrics in Review*, 1989;11: 184-191.
- 36) Fountoulakis S, Philippou G, Tsatsoulis A. The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. *Hormones (Athens)*. 2007;6: 25-35.
- 37) Bastemir M, Emral R, Erdogan G, Gullu S. High prevalence of thyroid dysfunction and autoimmune thyroiditis in adolescents after elimination of iodine deficiency in the Eastern Black Sea Region of Turkey. *Thyroid*. 2006;16: 1265-1271.
- 38) Roth C, Scortea M, Stubbe P, Ruschenburg M, Zappel H, Becker W, Lakomek M. Autoimmune thyreoiditis in childhood--epidemiology, clinical and laboratory findings in 61 patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1997;105 Suppl 4: 66-69.
- 39) Desai MP, Karandikar S. Autoimmune thyroid disease in childhood: A study of children and their families. *Indian Pediatrics* 1999;36: 659-668.
40. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2005; 2: 1
41. Rose N.R, Saboori A.M. Rasooly L, Buek C.L: The role of iodine in autoimmune thyroiditis. *Crit Rev Immunol* 1997; 17: 511-517

- 42._Rose N.R, Bonita R, Burek C.L: Iodine: an enviromental trigger of thyroiditis. Autoimmun Rev 2002; 1: 97-103
43. Tomer Y. Davies T.F. Infection, thyroid disease and autoimmunity. Endocrine Rev 1993; 14: 107-120
44. Mine H, Kawai H, Yokoi K, Akaike M, Saito S: High frequencies of human t-lymphotropic virus type I (HTLV-I) infection and presence of HTLV-II proviral DNA in blood donors with antithyroid antibodies. J Mol Med 1996; 74: 471-477
45. Kakizaki S, Takagi M, Murakami M, Takayama H, Mori M: HLA antigens in patients with interferon – alpha- induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. J Hepatol 1999; 30: 794-800
46. Imaizumi m, Pritsker A, Kita M, Ahmad L, Unger P, Davies t: Pregnancy and murine thyroiditis: thyroglobulin immunization leads to fetal loss in specific allogeneic pregnancies. Endocrinology 2001; 142: 823-829
- 47._Tomer Y:Genetics dissection of familial autoimmune thyroid diseases using whole genome screening. Autoimmun Rev 2002; 1: 198-204
48. Boukis MA, Koutras DA, Souvatzoglou A. Thyroid hormone and immunologic studies in endemic goitre. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 859- 62
- 49._Harach HR, Eslacante DA, Onativia A. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. Acta Endocrinol 1985; 108: 55- 60
50. Allen EM, Apel MC, Braverman LE. The effect of iodide ingestion on the development of spontaneous lymphocytic thyroiditis in the BB/W rat. Endocrinology 1987; 281: 70-76
- 51._Rasooly L, Burek CL, Rose NR. Iodine- induced autoimmune thyroiditis in NODH- 2h4 mice. Clin Immunol Immunopathol 1996; 81: 287- 92
52. Ruwhof C, Draxhage HA. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. Thyroid 2001; 11: 427-36
53. Rasooly L, Rose NR, Saboori AM. Iodine is essential for human T cell recognition of human thyroglobulin. Autoimmunity 1998; 27: 213-219

54. Ebner SA, Lueprasitsakul W, Alex S. Iodine content of rat thyroglobuline affects its autoogenicity in inducing lympholytic thyroiditis in the BB/Wor rat. *Autoimmunity* 1992; 13: 209- 214
55. Champion BR, Page KR, Parish N. Identification of a thyroxine- containing self epitope of thyroglobulin which triggers thyroid autoreactive T cell. *J Exp Med* 1991; 174: 363-370
56. Sztankay A, Trieb K, Lucciarini P, Steiner E, Grubeck-Loebstein B. Interferon gamma and iodide increase the inducibility of the 72 kD heat shock protein in cultured human thyroid epithelial cells. *J Autoimmun.* 1994; 7(2): 219-230
57. Amino, N. and L.J. Degroot, Insoluble particulate antigen(s) in cell-mediated immunity of autoimmune thyroid disease. *Metabolism*, 1975. 24(1): p. 45-56.
58. McLachlan SM, Dickinson AM, Malcolm A, Farndon JR, Young E, Proctor SJ, Smith BR. Thyroid autoantibody synthesis by cultures of thyroid and peripheral blood lymphocytes. I. Lymphocyte markers and response to pokeweed mitogen. *Clin Exp Immunol.* 1983 Apr;52(1):45-53.
59. McLachlan SM, Fawcett J, Atherton MC, Thompson P, Baylis P, Smith BR. Thyroid autoantibody synthesis by cultures of thyroid and peripheral blood lymphocytes.II. Effect of thyroglobulin on thyroglobulin antibody synthesis. *Clin Exp Immunol.* 1983 Jun;52(3):620-8.
60. Butscher, W.G. , P.W. Ladenson, and C.L. Burek, Whole-blood proliferation assay for autoimmune thyroid disease: comparison to density-gradient separated-peripheral blood lymphocytes. *Thyroid*, 2001. 11(6): p. 531-7.
61. Weetman AP, Cohen SB, Oleesky DA, Morgan BP. Terminal complement complexes and C1/C1 inhibitor complexes in autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol.* 1989 Jul;77(1):25-30.
62. Weetman, A.P. , N. Tandon, and B.P. Morgan, Antithyroid drugs and release of inflammatory mediators by complement-attacked thyroid cells. *Lancet*, 1992. 340(8820): p. 633-6.

63. Kung, A.W. , B.M. Jones, and C.L. Lai, Effects of interferon-gamma therapy on thyroid function, T-lymphocyte subpopulations and induction of autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990. 71(5): p. 1230-4.
64. Simons, P.J. , F.G. Delemarre, and H.A. Drexhage, Antigen-presenting dendritic cells as regulators of the growth of thyrocytes: a role of interleukin-1beta and interleukin-6. *Endocrinology*, 1998. 139(7): p. 3148-56.
65. Weetman, A.P. , M. Freeman, and B.P. Morgan, Thyroid follicular cell function after non-lethal complement membrane attack. *Clin Exp Immunol*, 1990. 82(1): p. 69-74.
66. Premachandra, B.N. and H.T. Blumenthal, Abnormal binding of thyroid hormone in sera from patients with Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1967. 27(7): p. 931-6.
67. Calder EA, McLeman D, Barnes EW, Irvine WJ. The effect of thyroid antigens on the in vitro migration of leucocytes from patients with Hashimoto thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 1972 Dec;12(4):429-38.
68. Calder, E.A. , W.J. Penhale, and W.J. Irvine, Killer cells and immune complexes in thyroid disease. *Proc R Soc Med*, 1975. 68(4): p. 250-2.
69. Tomer, Y. and T.F. Davies, Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev*, 1993. 14(1): p. 107-20.
70. Vermiglio F, Castagna MG, Volnova E, Lo Presti VP, Moleti M, Violi MA, Artemisia A, Trimarchi F. Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia. *Thyroid*. 1999 Aug;9(8):781-6.
71. Völzke H, Werner A, Wallaschofski H, Friedrich N, Robinson DM, Kindler S, Kraft M, John U, Hoffmann W. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug;90(8):4587-92. Epub 2005 May 10.

72. Mori, T. and J.P. Kriss, Measurements by competitive binding radioassay of serum anti-microsomal and anti-thyroglobulin antibodies in Graves' disease and other thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, 1971. 33(4): p. 688-98.
73. Hidaka Y, Amino N, Iwatani Y, Kaneda T, Nasu M, Mitsuda N, Tanizawa O, Miyai K. Increase in peripheral natural killer cell activity in patients with autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*. 1992;11(4):239-46.
74. Kosugi S, Ban T, Akamizu T, Kohn LD. Identification of separate determinants on the thyrotropin receptor reactive with Graves' thyroid-stimulating antibodies and with thyroid-stimulating blocking antibodies in idiopathic myxedema: these determinants have no homologous sequence on gonadotropin receptors. *Mol Endocrinol*. 1992 Feb;6(2):168-80.
75. Tamaki H, Amino N, Kimura M, Hidaka Y, Takeoka K, Miyai K. Low prevalence of thyrotropin receptor antibody in primary hypothyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Nov;71(5):1382-6.
76. Takasu N, Yamada T, Takasu M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T, Shinoda T, Aizawa T, Koizumi Y. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1992 Feb 20;326(8):513-8.
77. Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G, Ruberti G, Bagnasco M, Testi R, Galluzzo A. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*. 1997 Feb 14;275(5302):960-3.
78. Mitsiades N, Poulaki V, Kotoula V, Mastorakos G, Tseleni-Balafouta S, Koutras DA, Tsokos M. Fas/Fas ligand up-regulation and Bcl-2 down-regulation may be significant in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jun;83(6):2199-203.
79. Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N, Tsuboi M, Kawabe Y, Ishikawa N, Ito K, Nagataki S. Thyroid-stimulating hormone inhibits Fas antigen-mediated apoptosis of human thyrocytes in vitro. *Endocrinology*. 1996 Aug;137(8):3163-9.

80. Stassi G, Todaro M, Bucchieri F, Stoppacciaro A, Farina F, Zummo G, Testi R, De Maria R. Fas/Fas ligand-driven T cell apoptosis as a consequence of ineffective thyroid immunoprivilege in Hashimoto's thyroiditis. *J Immunol*. 1999 Jan 1;162(1):263-7.
81. Stassi, G. and R. De Maria, Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nat Rev Immunol*, 2002. 2(3): p. 195-204.
82. Dong Z, Takakuwa T, Takayama H, Luo WJ, Takano T, Amino N, Matsuzuka F, Aozasa K. Fas and Fas ligand gene mutations in Hashimoto's thyroiditis. *Lab Invest*. 2002 Dec;82(12):1611-6.
83. Atkins MB, Mier JW, Parkinson DR, Gould JA, Berkman EM, Kaplan MM. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *N Engl J Med*. 1988 Jun 16;318(24):1557-63.
84. Nyström E, Bengtsson C, Lapidus L, Petersen K, Lindstedt G. Smoking--a risk factor for hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 1993 Feb;16(2):129-31.
85. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, Grasso L, Pinchera A. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med*. 2003 Sep 2;139(5 Pt 1):346-51.
86. Costagliola S, Ruf J, Durand-Gorde MJ, Carayon P. Monoclonal antiidiotypic antibodies interact with the 93 kilodalton thyrotropin receptor and exhibit heterogeneous biological activities. *Endocrinology*. 1991 Mar;128(3):1555-62.
87. Jaspan JB, Sullivan K, Garry RF, Lopez M, Wolfe M, Clejan S, Yan C, Tenenbaum S, Sander DM, Ahmed B, Bryer-Ash M. The interaction of a type A retroviral particle and class II human leukocyte antigen susceptibility genes in the pathogenesis of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jun;81#6#:2271-9.
88. Brown TR, Zhao G, Palmer KC, Sundick RS. Thyroid injury, autoantigen availability, and the initiation of autoimmune thyroiditis. *Autoimmunity*. 1998;27(1):1-12.

89. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Mar;83(3):765-9. Review.
90. Tajiri J, Higashi K, Morita M, Umeda T, Sato T. Studies of hypothyroidism in patients with high iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Aug;63(2):412-7.
91. Weetman AP, Yatemán ME, Ealey PA, Black CM, Reimer CB, Williams RC Jr, Shine B, Marshall NJ. Thyroid-stimulating antibody activity between different immunoglobulin G subclasses. *J Clin Invest*. 1990 Sep;86(3):723-7.
92. Knight J, Laing P, Knight A, Adams D, Ling N. Thyroid-stimulating autoantibodies usually contain only lambda-light chains: evidence for the "forbidden clone" theory. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Feb;62#2#:342-7.
93. Weetman AP, Freeman M, Borysiewicz LK, Makgoba MW. Functional analysis of intercellular adhesion molecule-1-expressing human thyroid cells. *Eur J Immunol*. 1990 Feb;20(2):271-5.
94. Fatourehchi V. Demystifying autoimmune thyroid disease. *Postgrad Med* 2000;107:127-134
95. Sybesma C.A, Pinxteren-Nagler E.v, Sinnigie L.G.F, van Oosstrom J.C.H, de Vries T.W. Hashimoto encephalopathy in a 12 year-old girl. *Eur J Pediatr* 1999 oct; 158 (10): 867-868
96. Sawka AM, Fatourehchi V, Boeve BF, Mokri B. Rarity of encephalopathy associated autoimmune thyroiditis: a case series from Mayo clinic from 1950-1996. *Thyroid* 2002; 12: 393-398
97. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99-107
98. Endo T, Kaneshige M, Nakazato M, Kogai T, Saito T, Onaya T. Autoantibody

against thyroid iodide transporter in the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis possesses iodide transport inhibitory activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996 Nov 1;228(1):199-202.

99. Akamizu T. Antithyrotropin receptor antibody: an update. *Thyroid* 2001; 11: 1123-1134

100. Heufelder AE, Joba W, Morgenthaler NG. Autoimmunity involving the human sodium/iodide symporter: fact or fiction? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001; 109: 35-40

101. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr.* 1975 May;86(5):675-82.

102. Maenpää J, Raatikka M, Rasanen J, et al. Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr* 1985;107:898

103. Moore DC. Natural course of subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:293-298

104. Hayashi Y, Tamai H, Fukata S, Hirota Y, Katayama S, Kuma K, Kumagai LF, Nagataki S. A long term clinical, immunological, and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Dec;61(6):1172-8.

105. Hegedus I, Hansen JM, Feldt-Rasmussen U, Hansen BM; Hoier-Madsen M. Influence of thyroxine treatment on thyroid size and anti-thyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1991;35:235-238

106. Kato I, Tajima K, Suchi T, Aozasa K, Matsuzuka F, Kuma K, Tominaga S. Chronic thyroiditis as a risk factor of B-cell lymphoma in the thyroid gland. *Jpn J Cancer Res.* 1985 Nov;76(11):1085-90.

107. Zois C, Stavrou I, Kalogera C and Svarna E. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in Northwestern Greece. *Thyroid* 2003; 13: 485-9.

108. 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.
109. Bastemir M, Emral R, Erdogan G, Gullu S. High prevalence of thyroid dysfunction and autoimmune thyroiditis in adolescents after elimination of iodine deficiency in the Eastern Black Sea Region of Turkey. *Thyroid*. 2006;16:1265-
110. Lastrzebska-Bohaterewicz E, Wojciechowska W, Gardas A. Place of thyroglobulin antibodies assay in laboratory diagnostic of autoimmune thyroid diseases. *Endokrynol Pol*. 2005;56:30-34.
111. Tozzoli R, Villalta D, Kodermaç G, Bagnasco M, Tonutti E, Bizzaro N. Autoantibody profiling of patients with autoimmune thyroid disease using a new multiplexed immunoassay method. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(7):837-42.
112. Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson C, Jonsson B, Lindberg B, Ivarsson SA. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1729-1734.
113. Corrias A, Cassio A, Weber G, Mussa A, Wasniewska M, Rapa A, Gastaldi R, Einaudi S, Baronio F, Vigone MC, Messina MF, Bal M, Bona G, de Sanctis C; Study Group for Thyroid Diseases of Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP/ISPED). Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:526-531. 1271.
114. Marwaha RK, Tandon N, Kanwar R, Ganie MA, Bhattacharya V, Reddy DH, Gopalakrishnan S, Aggarwal R, Grewal K, Ganguly SK, Mani K. Evaluation of the role of ultrasonography in diagnosis of autoimmune thyroiditis in goitrous children. *Indian Pediatr*. 2008;45: 279-284.
115. Doeker B, Reinehr T, Andler W. Autoimmune thyroiditis in children and adolescents: clinical and laboratory findings in 34 patients. *Klin Padiatr*. 2000;212:103-107.

116. Espinasse P, Espinasse D, Estour B, Navarro D: Echography in thyroiditis. *Ultrasonics*, 1980; 1: 345-352.
117. Gutenknust R, Hafermann W, Mansky T, Scriba PC: Ultrasonography Related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta Endocrinologica*, 1989; 121: 129-135.
118. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Jan;72(1):209-13.
119. Müller HW, Schröder S, Schneider C, Seifert G: Sonographic tissue Characterization in thyroid gland diagnosis. *Klinische Wochenschrift*, 1985; 63: 706-710.
120. Li Volsi V (Ed): surgical Pathology of the Tyroid. Philadelphia: B Saunders, 1990; 82-88.
121. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 1308-10.
122. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 receptors inhuman leukocytes. *Science* 1983; 221: 1181- 3.
123. GA., Brent. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2010, Cilt 20, s. 755-61.
124. Foley T, Abbasi V, Copeland KC, Draznin MB: Brief raport: Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med* 1994 (17); 330 (7): 466-468

125. de Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescent: at presentation and during long-term follow-up. Arch Dis Child. 2009, Cilt 94, s. 33-7.

