



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ENTİTÜSÜ  
VE  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ADOLESAN ÇAĞINDAKİ ÇOCUKLARDA  
OTOİMMÜN TİROİDİTTE PARVOVİRUS B19'UN ROLÜ**

( Uzmanlık Tezi )

Dr. Cansu DURAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Firdevs BAŞ

İSTANBUL- 2016

## ÖNSÖZ

*Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm başta Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdürü Sayın Prof. Dr. Rüveyde BUNDAK ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,*

*Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Firdevs Baş'a,*

*Ayrıca tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini her zaman hissettiğim, tezimin her aşamasında bana yol gösteren Prof. Dr. Fatma Oğuz ve Doç. Dr. İsmail Yıldız'a,*

*Laboratuvar çalışmalarında desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Ali Ağaçfidan'a, Genel Pediatri Bilim Dalı'ndaki tez çalışmam esnasında yardımlarını esirgemeyen Uzman Dr. Zehra Yavaş'a,*

*Ayrıca tezimin hazırlanması sırasında tecrübesinden faydalandığım ve sorduğum sorulara sıklıkla cevap veren Uzm. Dr. Murat Sütçü'ye,*

*Tez çalışmam boyunca laboratuvar ortamında sonsuz desteklerini gördüğüm Uzm. Dr. Hayati Beka ve Dr. Muammer Osman Köksal'a,*

*Veri toplama aşamasında bana yardımcı olan asistan arkadaşlarım Dr. Özge Umur, Dr. Tuğçe İnce, Dr. Ezgi Yılmaz, Dr. Özden Durmuş Gönültaş, Dr. Hakan Çakır, Dr. Serap Sapmaz, Dr. Tuğçe Göksu Yılmaz, Dr. Zeynep Ertür, Uzm. Dr. Aslı Derya Kardelen ve Uzm. Dr. Gülçin Otar Yener'e,*

*Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizdeki diğer değerli uzman, asistan doktor ve hemşire arkadaşlarıma,*

*Yaşamım boyunca her zaman beni destekleyen, zor günlerimde hep yanımda hissettiğim, beni sevgi ile büyütüp yetiştiren değerli aileme, anneme, teyzelerim Vildan ve Güldan'a, dayıma,*

*Sonsuz teşekkürler...*

Dr. Cansu DURAK

İstanbul 2016

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET .....	1
SUMMARY.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER .....	9
2.1 HASHİMOTO TİROİDİTİ.....	9
2.1.1 TARİHÇE .....	9
2.1.2 TERMİNOLOJİ, TANIMLAR VE SINIFLAMA.....	10
2.1.3 PATOLOJİ .....	12
2.1.4 PATOGENEZ .....	12
2.1.4.1 Hücrese İmmün Yanıt.....	13
2.1.4.2 Hümorale İmmün Yanıt.....	13
2.1.4.3 Otoantikörlerin Rolü.....	13
2.1.5 İNSİDANS VE DAĞILIM.....	14
2.1.6 PREDİSPOZAN FAKTÖRLER .....	15
2.1.6.1 Genetik faktörler:.....	15
2.1.6.1.1 HLA Genleri .....	16
2.1.6.1.2 Sitotoksik T Lenfosit Antijen-4 (CTLA-4) Geni .....	16
2.1.6.1.3 Protein Tirozin Fosfataz Nonreseptör-Tip 22 (PTPN22) Geni .....	16
2.1.6.1.4 Tiroglobulin Geni .....	16
2.1.6.1.5 D Vitamini Reseptör Geni .....	17
2.1.6.2 Cinsiyet ve Hormonların Rolü.....	17
2.1.6.2.1 Kız Cinsiyet .....	17
2.1.6.2.2 Hormonlar .....	17
2.1.6.3 Çevresel Faktörler.....	17

2.1.6.3.1 İyot Alımı.....	17
2.1.6.3.2 İlaçlar .....	18
2.1.6.3.3 Enfeksiyonlar .....	18
2.1.6.3.4 Kimyasallar .....	18
<b>2.1.7 KLİNİK BULGULAR VE KLİNİK SEYİR .....</b>	<b>19</b>
2.1.7.1 Ağrısız (Sessiz) ve Postpartum Tiroidit.....	21
2.1.7.2 HT ve tirotoksikoz .....	21
2.1.7.3 Hashimoto Ensefalopatisi .....	22
2.1.7.4 OT ile GH Arasındaki İlişki .....	22
2.1.7.5 Tiroid kanseri ile ilişkisi:.....	22
2.1.7.6 HT İle İlişkili Hastalıklar.....	23
<b>2.1.8 TANI .....</b>	<b>24</b>
<b>2.1.9 AYIRICI TANI .....</b>	<b>26</b>
<b>2.1.10 TEDAVİ .....</b>	<b>27</b>
2.1.10.1 L-Tiroksin tedavisi: .....	27
2.1.10.2 Glukokortikoidlerin tedavideki yeri: .....	30
2.1.10.3 Beta adrenerjik tedavi:.....	30
2.1.10.4 Selenyum'un tedavideki yeri: .....	30
2.1.10.5 Cerrahi tedavi: .....	30
2.1.10.6 Multinodüler guatrla ayırımı yapılamayan hastaların tedavisi: .....	30
<b>2.1.11 İZLEM.....</b>	<b>31</b>
<b>2.1.12 PROGNOZ.....</b>	<b>31</b>
<b>2.2 PARVOVİRUS B19 .....</b>	<b>32</b>
2.2.1 TARİHÇE .....	32
2.2.2 SINIFLANDIRMA .....	33
2.2.3 PARVOVİRUS B19'UN GENEL ÖZELLİKLERİ .....	33
2.2.3.1 Morfoloji.....	33
2.2.3.2 Genomik Yapı ve Organizasyon.....	34
2.2.3.3 Kapsid ve Yapısal Olmayan Proteinler.....	35
2.2.3.3.1 Kapsid Proteinleri .....	35
2.2.3.3.2 Yapısal Olmayan Proteinler .....	36
2.2.3.4 Hücre Tropizmi .....	36
2.2.3.5 Viral Yaşam Döngüsü .....	37
2.2.4 PATOGENEZ .....	39
2.2.5 EPİDEMİYOLOJİ.....	41
2.2.6 BULAŞMA YOLLARI.....	42
2.2.7 KLİNİK BULGULAR .....	43
2.2.7.1 Eritema enfeksiyozum (Beşinci hastalık) .....	44
2.2.7.2 Artropati .....	45
2.2.7.3 Geçici Aplastik Kriz (Transient Aplastic Crisis, TAC) .....	45
2.2.7.4 İmmün Yetmezliği Olan Hastalarda Enfeksiyon .....	46
2.2.7.5 Virus İlişkili Hemofagositik Sendrom.....	47
2.2.7.6 Gebelik ve PV-B19 İnfeksiyonu.....	47
2.2.7.7 Konjenital Anemi .....	49
2.2.7.8 Otoimmün Hastalıklarla İlişkisi.....	49
2.2.7.9 Parvovirus B19 İlişkili Diğer Hastalıklar .....	51
<b>2.2.8 TANI.....</b>	<b>53</b>
2.2.8.1 Serolojik testler.....	53
2.2.8.2 Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT).....	54
2.2.8.3 Antijen Tayininde Kullanılan Yöntemler .....	54

2.2.9 AYRICI TANI.....	54
2.2.10 TEDAVİ.....	55
2.2.11 KORUNMA .....	56
2.2.12 AŞILAMA.....	56
<b>2.3 ADOLESAN DÖNEMİ.....</b>	<b>57</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>58</b>
<b>3.1 Olguların seçilmesi.....</b>	<b>58</b>
3.1.1 Kan örneklerinin toplanması .....	59
<b>3.2 Çalışmada kullanılan yöntemler.....</b>	<b>59</b>
3.2.1 Parvovirus B19 IgG ve Parvovirus B19 IgM ELISA çalışmaları.....	59
3.2.2 Moleküler analiz.....	60
<b>3.3 Verilerin analizi.....</b>	<b>64</b>
<b>3.4 Etik kurul onayı ve proje desteği.....</b>	<b>64</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>65</b>
<b>4.1 GRUPLARIN GENEL ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....</b>	<b>65</b>
<b>4.2 GRUPLARIN LABORATUVAR BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI .....</b>	<b>69</b>
<b>4.3 KORELASYON ANALİZLERİ.....</b>	<b>73</b>
<b>4.4 ÇOKLU REGRESYON ANALİZLERİ.....</b>	<b>75</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>77</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>83</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>84</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>98</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>103</b>

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No

Tablo 1. Otoimmün Tiroid Hastalıklarının Sınıflandırılması .....	11
Tablo 2. Belirgin Hipotiroidizmin Semptom ve Bulguları .....	20
Tablo 3. Hashimoto Tiroiditinin Klinik Başvuru Şekilleri.....	21
Tablo 4. Önerilen levotiroksin tedavi dozu .....	27
Tablo 5. LT4 gereksinimini artıran durumlar .....	29
Tablo 6. Parvovirus B19 Enfeksiyonunun Klinik Tabloları .....	44
Tablo 7. Parvovirus B19 ile ilişkili klinik tablolar.....	52
Tablo 8. Parvovirus B19 DNA qPZR çalışmalarında 1 reaksiyon çalışması için hazırlanması gereken karışım miktarları .....	62
Tablo 9. qPZR çalışma prosedürü.....	63
Tablo 10. Hasta ve kontrol grupların demografik özellikleri.....	66
Tablo 11. Hasta ve kontrol grupların laboratuvar değerleri .....	70
Tablo 12. Hasta grubunda tiroid otoantikör pozitifliğinin değerlendirilmesi .....	71
Tablo 13. Hasta ve kontrol grupların Parvovirus B19 ELISA ve qPZR sonuçları.....	72
Tablo 14. Hasta grubun demografik ve laboratuvar verilerinin arasında ilişkinin araştırılması.....	74
Tablo 15. Hasta grubun laboratuvar bulguları ile Parvovirüs B19 serolojisi arasında ilişkinin araştırılması.....	75
Tablo 16. HT vakalarında Parvovirüs B19 IgG düzeyi üzerine sT4, anti-TPO düzeyi, tiroid sağ ve sol lob volümlerinin etkisinin çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmesi....	76
Tablo 17. HT vakalarında Parvovirüs B19 IgG pozitifliğini etkileyen değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi .....	76

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 1. Parvovirus B19'un yaşam döngüsü.....	38
Şekil 2. Sağlıklı bireylerde zamana göre PV-B19 enfeksiyonuyla ilişkili klinik özellikler, hematolojik değişiklikler, PV-B19 DNA varlığı, PV-B19 serolojisi.....	40
Şekil 3. Parvovirus B19 DNA qPZR amplifikasyon eğrileri .....	63
Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarında eşlik eden hastalık durumu.....	67
Şekil 5. Aile öyküsüne sahip olguların dağılımı .....	68

## KISALTMALAR

<b>AIRE</b>	: Otoimmün düzenleyici gen
<b>Anti-TG</b>	: Anti-tiroglobulin Antikoru
<b>Anti-TPO</b>	: Anti-tiroid Peroksidaz Antikoru
<b>Anti-TSHr</b>	: TSH Reseptör Antikoru
<b>APC</b>	: Antijen Sunan Hücre
<b>APECED</b>	: Otoimmün Poliendokrinopati-Kandidiyazis-Ektodermal distrofi
<b>APS</b>	: Otoimmün Poliglandüler Sendromu
<b>BM</b>	: Birleşmiş Milletler
<b>CD</b>	: Clusters of Differentiation
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
<b>CIE</b>	: Counter Immune Electrophoresis (Ters immün elektroforez)
<b>CTLA-4</b>	: Sitotoksik T Lenfosit İlişkili gen-4
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr Virüsü
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>EIA</b>	: Enzyme İmmünoassay
<b>Eİ</b>	: Eritema İnfeksiyozum
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked İmmunosorbent Assay



<b>GH</b>	: Graves Hastalığı
<b>HAM</b>	: Hipoparatiroidizm-Addison-Monilia Sendromu
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüsü
<b>HE</b>	: Hashimoto Ensefalopatisi
<b>HIV</b>	: Human İmmündeficiency Virus, İnsan İmmün Yetmezlik Virusu
<b>HLA</b>	: Human Lökosit Antijen
<b>HSP</b>	: Henoch-Schönlein purpurası
<b>HSV</b>	: Herpes Simplex Virüsü
<b>HT</b>	: Hashimoto tiroiditi
<b>HTLV-1</b>	: Human T-Cell Lymphotropic Virüsü, İnsan T-Hücre Lenfotropik Virüsü
<b>IEM</b>	: İmmün Elektron Mikroskopisi
<b>IFA</b>	: İmmün Floresan Antikor
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IgG</b>	: İmmunoglobulin G
<b>IgM</b>	: İmmunoglobulin M
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İİAB</b>	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
<b>ITP</b>	: İdiyopatik Trombositopenik Purpura
<b>IVIG</b>	: İntravenöz immünglobulin
<b>K hücre</b>	: Killer cell, Katil hücreler
<b>kDA</b>	: kiloDalton
<b>LT4</b>	: Levotiroksin, L-tiroksin

<b>MHC</b>	: Major Histokompatibilite kompleks
<b>NAAT</b>	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
<b>NHANES</b>	: National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NIHF</b>	: Nonimmün Hidrops Fetalis
<b>NIS</b>	: Sodyum iyot simporter
<b>NK</b>	: Natural Killer, Doğal Öldürücüler
<b>NS1</b>	: Nonstructural Protein 1, Yapısal Olmayan Protein 1
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar
<b>ORF</b>	: Open Reading Frame, Açık Okuma Bölgesi
<b>OT</b>	: Otoimmün tiroidit
<b>PLA2</b>	: Fosfolipaz A2
<b>PTPN22</b>	: Protein Tirozin Fosfataz 22
<b>PV-B19</b>	: Parvovirus B19
<b>PZR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RAIU</b>	: Radyoaktif İyodür Uptake
<b>RHA</b>	: Reseptör Bağımlı Hemaglutinasyon
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>SH3</b>	: SRC Homology 3
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozus
<b>ssDNA</b>	: Tek zincirli DNA
<b>sT3</b>	: Serbest Triiyodotironin

<b>sT4</b>	: Serbest Tiroksin
<b>T3</b>	: Triiyodotironin
<b>T4</b>	: Tiroksin
<b>TAC</b>	: Transient Aplastic Crisis, Geçici Aplastik Kriz
<b>Tg</b>	: Tiroglobulin
<b>Th hücreleri</b>	: Yardımcı T hücreleri
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Anti-tümör nekrozis faktör alfa
<b>TNSA</b>	: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
<b>TPO</b>	: Tiroid peroksidaz
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimulan Hormon
<b>TSHr</b>	: TSH reseptörü
<b>TT</b>	: Transfusion transmitted virus
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VIHS</b>	: Virus ilişkili hemofagositik sendrom
<b>VP1</b>	: Viral Kapsid Proteini 1, minör viral kapsid proteini
<b>VP2</b>	: Viral Kapsid Proteini 2, majör viral kapsid proteini
<b><math>\mu</math>g</b>	: Mikrogram

## ÖZET

**Amaç:** Adolesan döneminde otoimmün tiroiditin patogeneğinde Parvovirus B19'un tetikleyici rolü araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Ağustos 2015-Ağustos 2016 tarihleri arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Pediatri Bilim Dalı'na ve Büyüme Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmaya 10-18 yaş arası, son 6 ay içinde Hashimoto tiroiditi tanısı alan ve ailelerinden yazılı onam alınan 35 hasta dahil edildi. Parvovirus B19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilebilecek akut hastalığı olmayan sağlıklı, fizik muayenede guatr saptanmamış, ailede tiroid hastalığı öyküsü olmayan ve tiroid fonksiyon testleri normal olarak saptanmış, rastgele yöntemle seçilen 35 çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hastalık süresi ve seyri ile ilgili bilgi, ek hastalıklar, ilaç kullanımı, döküntülü hastalık, ailede diğer otoimmün hastalıklar sorgulandı, bilgiler kaydedildi.

Gönüllülerden Parvovirus IgG, Parvovirus IgM ve Parvovirus PZR için kan örneği alındı. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 21.0 versiyonu kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

**Bulgular:** Hasta grubunun %80'i (n: 28) kız, %20'si (n: 7) erkek ve kontrol grubunun %68,6'sı (n: 24) kız, %31,4'ü (n: 11) erkek idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı  $158,63 \pm 26,6$  ay saptandı. Tanı anındaki yaş ortalaması  $155,8 \pm 25,96$  ay idi. Tanı anı ve serum örneklerinin toplanması arasında geçen süre ortalama  $2,8 \pm 1,8$  ay saptandı. Kontrol grubunun ortalama yaşı ise  $161,9 \pm 26,3$  ay saptandı.

Tiroid işlevlerine göre, tanı anında Hashimoto tiroiditli olguların 10'u (%28,6) ötiroidik, 15'i (%42,9) subklinik hipotiroidi, 6'sı (%17,1) hipotiroidi ve 3'ü (%8,6) hipertiroidi idi. 1 olguda tanı anında bakılan TSH ve sT4 düzeyi normalin üst sınırında idi. Hashimoto tiroiditi olan hastaların %25,7'sinde (n:9) anti-TPO antikoru, %17,1'inde (n:6) anti-TG antikoru ve %37,1'inde (n:13) her iki antikorda pozitif saptandı. Ultrasonografik değerlendirmede olguların %14,3'ünde (n:5) tiroid bezi volümünde artış vardı. Tiroid parankiminde heterojenite tüm olgularda gözlemlendi. Pseudonodüler görünüm 16 olguda (%45,7) saptandı.

Parvovirüs IgM antikoru 4 (%11,4) hastada ve 5 (%14,3) kontrol olgusunda, Parvovirüs IgG antikoru 13 (%37,1) hastada ve 6 (%17,1) kontrol olgusunda pozitif saptandı. Hashimoto

tiroiditli hastalarda PV-B19 DNA %11,4 (4/35), kontrol grubunda %14,3 (5/35) pozitif olarak saptandı. Antikor ve PZR pozitifliği açısından kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. Çoklu doğrusal regresyon analizinde Parvovirus B19 IgG düzeyi üzerine sT4 ve anti-TPO antikor düzeylerinin etkili olduğu görüldü.

**Sonuç:** Hashimoto tiroiditi genetik, endojen ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Parvovirus-B19'un teorik olarak otoimmün tiroid hastalığını tetikleyebileceği düşünülmesine rağmen Hashimoto tiroiditi patofizyolojisinde Parvovirus-B19'un rolüne dair yeterli kanıt yoktur. Hashimoto tiroiditi ile Parvovirus B19 arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimiz bu çalışmada; Parvovirus B19 ELISA ve PZR sonuçlarına göre hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ancak HT olgularında %37,1 oranında Parvovirus IgG pozitif olması geçirilmiş Parvovirus B19 enfeksiyonunun HT oluşumunu tetikleyen faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişkinin gösterilmesi amacıyla daha fazla sayıda hasta ile yapılan prospektif kohort çalışmaların faydalı olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Adolesan, Hashimoto tiroiditi, Parvovirus B19, otoimmün hastalıklar

## SUMMARY

**Objectives:** The purpose of this study was to determine the trigger role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis in adolescent period.

**Materials and Methods:** The study was run in the Department of General Pediatrics and the Department of Pediatric Endocrinology, İstanbul Medical Faculty between August 2015 and August 2016. 35 patients who are 10-18 years old with a diagnosis of Hashimoto thyroiditis in the last 6 months were included in the study. 35 healthy volunteers who have no acute disease associated with Parvovirus B19, no goiter on physical examination, no family history of thyroid disease and have normal thyroid function tests were included as control group. Written consent was obtained from all subjects. Each participant was questioned disease duration, drug use, medical history, history of childhood eruptive diseases, family history of autoimmune diseases.

Serum samples drawn from participants and were tested for IgM and IgG antibodies against Parvovirus B19 and Parvovirus B19 DNA. Statistical analysis was performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) package programme 21.0. We considered  $p < 0,05$  to be statistically significant.

**Results:** %80 (n: 28) of patients with HT was female and %20 (n: 7) was male. %68,6 (n: 24) of control group was female and %31,4 (n: 11) was male. The mean patient age was  $158,6 \pm 26,6$  months. The mean age at the time of diagnosis was  $155,8 \pm 25,9$  months. The mean time from the diagnosis of HT was  $2,8 \pm 1,8$  months. The mean age of control group was  $161,9 \pm 26,3$  months.

In terms of thyroid function, 10 (%28,6) patients were euthyroidism, 15 (%42,9) had subclinical hypothyroidism, 6 (%17,1) were obvious hypothyroidism and 3 (%8,6) hyperthyroidism. Anti-TPO antibodies was positive in %25,7 (n:9) of patients, anti-TG antibodies were positive in %17,1 (n:6), whereas both antibodies were detected in %37,1 (n:13). In ultrasonography; % 14,3 of patients had thyroid enlargement. Thyroid parenchymal heterogeneity was seen in all patients. Pseudonodular appearance was seen in 16 (%45,7) patients.

Parvovirus IgM antibodies were positive in 4 (%11,4) patients and 5 (%14,3) controls while Parvovirus IgG antibodies were present in 13 (%37,1) patients and 6 (%17,1) controls. Parvovirus B19 DNA was detectable in %11,4 of patients (n:4) and %14,3 controls (n:5).

There was no significant difference between the patient and control groups in terms of antibody and PCR positivity. Using multiple linear regression analysis, concentrations of Parvovirus B19 IgG were associated with fT4 and anti-TPO antibodies concentrations.

**Conclusion:** Interaction between genetic, endogenous and environmental factors is required to initiate Hashimoto's disease. As parvovirus B19 has been associated with autoimmune thyroid diseases, its possible role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis has not been studied. We investigated the potential role of B19 infection in inducing Hashimoto's thyroiditis. There was no significant difference between the patient and control groups in terms of ELISA and PCR outcomes but Parvovirus IgG positivity of %37,1 of patients indicates previous Parvovirus B19 infections may be one of triggers in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. Further prospective cohort studies with higher number of patients are required to help clarify association in the future.

**Keywords:** Adolescent, Parvovirus B19, Hashimoto disease, autoimmune diseases



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi, lenfositik tiroidit), tiroid bezinde mononükleer hücre infiltrasyonu ve tiroglobulin (Tg) ve tiroid peroksidaza (TPO) karşı otoantikör ile karakterize, sıklıkla tiroid foliküllerinin destrüksiyonuna bağlı hipotiroidizmin eşlik ettiği tiroid hastalığıdır (1). Çocuk ve adolesanlarda tiroid hastalığının, edinsel hipotiroidizmin ve guatrın en sık nedeni otoimmün tiroidittir (2).

Hastalık kızlarda erkeklere oranla 2-4 kat daha yaygındır (3). Çocuklarda 4 yaşın altında nadiren görülmektedir. Altı yaşından sonra daha sıktır ve hastalığın insidansı adolesan dönemde en yüksektir (2,4). Otoimmün tiroiditte ailesel olgular sık görülür. Etkilenen çocukların kardeşlerinde veya ebeveynlerinde hastalığın görülme sıklığı %25'e kadar yüksek olabilir (2).

Patogenezinde hücrel ve hümorale immünite birlikte rol oynar. Tiroid antijenlerine spesifik CD4 (+) T lenfositlerinin başlattığı ve otoantikörlerin eşlik ettiği bir hastalıktır. Histopatolojik olarak tiroid hücrelerinde lenfoplazmositer infiltrasyon, tiroid foliküllerinin atrofisi ve fibrozis görülür (5).

Genetik, endojen ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Belirli HLA haplotipleri (HLA-DR4, HLA-DR5) guatr ve tiroidit açısından artmış riske sahiptir ve diğerleri (HLA-DR3) ise atrofik varyantlı tiroidit ile ilişkilidir. Çevresel faktörler içerisinde yüksek iyot alımı, kimyasal maddeler (poliaromatik hidrokarbonlar gibi), belli bazı ilaçlar (lityum, amiodarone gibi) ve HTLV-1, rubella, HSV, EBV, HCV, parvovirus gibi viral ajanlar otoimmün tiroidit gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (2,6).

En sık klinik bulgular guatr ve büyüme geriliği bulgularıdır. Hastaların çoğunda tiroid diffüz olarak genişlemiş, sert ve ağrısızdır. Tartı artışı, boy uzamasında yavaşlama, kemik matürasyonunda gecikme, pubertal bozukluklar (gecikmiş puberte veya pseudopuberte



prekoks), düzensiz menstürel periyodlar, letarji, yorgunluk, bradikardi ve artmış kardiyak output, kabızlık, soğuk intoleransı, hipotermi, sıvı retansiyonu, yüzde şişlik, cilt kuruluğu, hirsutizm, derin tendon refleksinde azalma gibi semptom ve bulgular görülebilir. Çok az çocukta sinirlilik, terleme ve hiperaktivite gibi hipertiroidiyi düşündüren klinik bulgular vardır (2,5,6).

Klinik süreç değişkendir. Etkilenen çocukların çoğu klinik olarak ötiroidik ve asemptomatiktir; ancak tiroid fonksiyonları tanı anında hipotiroidizm bazen de hipertiroidizme kadar farklılık gösterebilir. Anti-TPO duyarlılığı en yüksek tarama testidir. Tiroid antikorların serumda artması otoimmün tiroidite spesifik değildir; ancak otoimmün tiroiditte düzeyleri yüksektir. Belirgin veya latent hipotiroidi olan seronegatif hastalarda HT tanısı ultrasonografi (USG) görüntülemesi ile yapılır. Kesin tanı tiroid biyopsisi ile konulur, biyopsiye her zaman ihtiyaç olmayabilir (2,5).

Eğer hipotiroidi bulgusu varsa, levotiroksin ile yerine koyma tedavisi gereklidir. Subklinik hipotiroidi olan hastaların tedavisi hakkında bazı tartışmalar olmasına rağmen, genellikle büyüme ve puberte dönemi tamamlanana kadar tedavi verilmesi ve ardından tiroid fonksiyonlarına göre tedavi kararının tekrar değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir (2,7).

Parvovirus B19 (Erythrovirus B19), Parvoviridae ailesindeki Erytrovirus familyasının bir üyesidir. Parvovirus B19 iki proteinden oluşan kapsid kısmı zarfsız ve doğrusal, tek zincirli DNA genomuyla basit bir yapıya sahiptir (8).

Parvovirus B19, dünya genelinde yaygın bir viral enfeksiyon etkenidir. En sık okul çağı çocuklarında (5-15 yaş) olmakla birlikte tüm yaşlarda enfeksiyon görülebilir. Mevsimsel zirveler ılıman iklimlerde çoğunlukla kış sonu ve baharda görülür ve sporadik enfeksiyonlar yıl boyunca görülebilir. 3-5 yıllık periyotlarla epidemilere sebep olur (8,9).

Bireyler arasında solunum yoluyla yayılma primer bulaş yolu olmakla birlikte kan ve kan ürünleri, kemik iliği ya da organ transplantasyonu ve vertikal olarak anneden fetüse geçiş yoluyla bulaş olabilir (8).

Yapılan birçok çalışmaya göre Parvovirus B19 enfeksiyonunda %25 oranında spesifik semptomlar gözlemlenmemiş olup, Parvovirus B19 IgM pozitif kişilerin yarısından daha az kısmında artralji ya da kızarıklık bulguları görülmüştür. Parvovirus B19 enfeksiyonu en sık çocuklarda görülür ve beşinci hastalık olarak da bilinen eritema infeksiyozum (5. hastalık)

şeklinde ortaya çıkar. Artrit ve artralji tek başına ya da diğer belirtilerle birlikte olabilir. Sabah katılığıının olduğu diffüz poliartraljiden aşikar artrite kadar semptomlar değişebilir. En ciddi bulgularından biri geçici aplastik krizdir. Eritropoezde geçici durma ve mutlak retikülositopeni ile serum hemoglobininde ani düşme görülür. Hemolitik bozukluklar, hemoglobinopatiler, eritrosit enzimopatileri ve otoimmün hemolitik anemi gibi kronik hemoliz ve/veya hızlı eritrosit döngüsü olan hastalarda görülür. Primer maternal enfeksiyon, immün olmayan hidrops fetalis ve intrauterin dönemde fetal kayba neden olabilir (9,10,11,12).

Parvovirus B19 enfeksiyonu menenjit, ensefalit, miyokardit, glomerulonefrit, hepatit ve vaskülit gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Ancak bu ilişki vaka bildirimleri veya yetersiz, sınırlı sayıda PZR çalışmalarına dayanmaktadır (11).

Bu klinik bulgular dışında, Parvovirus B19 enfeksiyonu romatoid artrit dışında juvenil idiopatik artrit, SLE, progresif sistemik skleroz, reaktif artrit, Sjögren hastalığı, primer bilyer siroz, polimiyozit, dermatomiyozit, otoimmün sitopeni, sistemik vaskülitler ve diğer konnektif doku hastalıklarını içeren birçok otoimmün hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Akut Parvovirus-B19 enfeksiyonu takiben gigant hücre artritleri, poliarteritis nodosa ve HSP gibi sistemik vaskülitler oluşabilmektedir. Parvovirus B19'un bu hastalıklardaki rolü açık değildir ve bazı olgularda bulunması tesadüf olabileceği gibi bazı olgularda ise bir tetikleyici olabilmektedir (13,14).

Parvovirus B19 tanısında genellikle viral antijenlerin, viral nükleik asitlerin ve virusa karşı gelişen immün yanıtın saptandığı yöntemler kullanılmaktadır. Yaygın olarak yararlanılan yöntem, viral proteinlere karşı sentezlenen IgM ve IgG tipi antikorların gösterilmesidir. En çok tercih edilen testler ELISA, immün fluoesan antikor ve Western Blot testleridir. Bunun dışında hızlı ve pratik olmasının yanı sıra yüksek duyarlılık ve kantitasyon yapabilme özellikleri ile "gerçek zamanlı" PZR testleri günümüzde Parvovirus B19 tanısında tercih edilen nükleik asit testleridir (8,10).

Parvovirus B19 enfeksiyonu için spesifik bir antiviral tedavi yoktur. Farklı hasta gruplarında altta yatan hastalık ve konak immünitesine bağlı olarak farklı klinik tablolar oluşturmaktadır, bu nedenle PV-B19 enfeksiyonu için tedavinin belirlenmesinde konak özellikleri dikkate alınmalıdır. İmmünokompeten hastalarda normalde enfeksiyon için

tedaviye gerek yoktur. Hastalık hafif ve kendini sınırlayan ateşli bir seyir izler ve gerektiği durumlarda semptomatik tedavi uygulanabilir. Yaşam boyu bağışıklık kazanılır (13).

Son yıllarda yayınlanmış çalışmalar doğrultusunda Parvovirus B19'un normal tiroid epitelyum hücrelerini enfekte edebileceği ve özellikle otoimmün tiroidit olmak üzere otoimmün tiroid hastalıkları patogeneğinde yer alabileceği vurgulanmaya başlanmıştır. Parvovirus B19 enfeksiyonu sonrası iki subakut tiroidit, bir Graves hastalığı (tip 1 diabetes mellitus ve romatoid artrit eşlik ettiği) ve bir otoimmün tiroidit olgusu bildirilmiştir. Pediatrik popülasyonda bir retrospektif, vaka kontrol çalışması otoimmün tiroiditte Parvovirus-B19'un rolünü göstermiştir. Dört retrospektif çalışma ve bir prospektif, vaka-kontrol çalışması benign multinodüler guatr, Graves hastalığı, otoimmün tiroidit ve tiroid kanserli hastaların tiroid preparatlarında Parvovirus B19'un varlığını göstermiştir. Parvovirus B19 geniş bir hastalık yelpazesinde tiroid bezinde gösterilmiştir. Parvovirus-B19'un teorik olarak otoimmün tiroid hastalığını tetikleyebileceği düşünülmesine rağmen otoimmün tiroid hastalıkları patofizyolojisinde Parvovirus B19'un rolüne dair yeterli kanıt yoktur (15).

Günümüzde Parvovirus B19'un direkt olarak otoimmün tiroid hastalığını tetikleyebileceğine dair kesin kanıt yoktur. Yayınlanmış makaleler sonuca veya uzun dönem izleme ilişkin veri içermeyen olgu sunumları veya hastalara dair klinik veya serolojik veri içermeyen, sadece tiroidektomi piyeslerinden yapılan retrospektif çalışmaları içermektedir. Ancak Parvovirus B19'un rolüne dair kanıt olmaması tiroid otoimmünitesinde rolü olmadığını göstermemektedir. Bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulduğu düşünülerek, bu çalışma planlanmıştır. Bu çalışmada adolesan çağındaki otoimmün tiroiditi olan ve aynı yaş aralığında randomize kontrol grubu çocuklarda Parvovirus IgG, Parvovirus IgM ve Parvovirus B19 PZR düzeyi çalışılmış ve otoimmün tiroiditte Parvovirus B19'un tetikleyici rolü araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 HASHİMOTO TİROİDİTİ

Otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi, lenfositik tiroidit), tiroid bezinde mononükleer hücre infiltrasyonu ve tiroglobulin (Tg) ve tiroid preoksidaza (TPO) karşı otoantikor ile karakterize, sıklıkla tiroid foliküllerinin destrüksiyonuna bağlı hipotiroidizmin eşlik ettiği tiroid hastalığıdır (1).

#### 2.1.1 TARİHÇE

İlk defa 1912 yılında Fukuoka, Japonya'da bir cerrah olan Dr. Hakaru Hashimoto guatrı olan 4 hasta inceledi. Bu hastaların tiroid bezlerinde diffüz lenfositik infiltrasyon, fibrozis, parankimal atrofi ve bazı asiner hücrelerde eozinofilik değişiklikler gözledi. Hashimoto bu bulguları Graves hastalığına (GH) benzetti ancak klinik bulguları göz önüne aldığına Graves hastalığını dışladı. Bu hastalığı struma lenfomatoza olarak adlandırdı. Hashimoto'nun bu tanımlamasından sonra hastalığın klinik ve patolojik çalışmaları yapıldı. Hastalık Hashimoto tiroiditi (HT), kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son dönemde de otoimmün tiroidit (OT) olarak adlandırıldı. Uzun yıllar hastalığın nadir olduğu düşünüldü ve tanı genellikle ameliyat sırasında cerrah tarafından veya tiroidektomi sonrası patolog tarafından konuldu. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve antikor seroloji testlerinin kullanımının artması, hastalığın tanısında artışa ve sıklığının belirlenebilmesine olanak sağlamaktadır (16,17,18).

Fromm ve arkadaşları tarafından plazma gamma globulin fraksiyonunda artış saptanması, bu hastalığın immünolojik bir bozukluğa bağlı geliştiğinin ilk göstergesiydi. Serum flokülasyon testi sonuçlarındaki bozukluklarla birlikte bu bulgu, hastalığın uzun süreli otoimmün bir reaksiyon ile ilişkili olabileceğini işaret etti. Rose ve Witebsky tarafından 1956 yılında yapılan bir çalışmada tavşan tiroid ekstreleri ile tavşan immünizasyonunun tiroid bezlerinde, HT'inde gözlenen değişikliklere benzeyen histolojik değişikliklere sebep

olduğunu gösterdi. Ayrıca hayvanların kanında anti-tiroglobulin antikorlarını buldular. Yine aynı yıl Roitt ve Doniach, tiroid bezi kalıntılarının HT'li hastanın serumuna eklendiğinde bir çökelti oluştuğunu gözledi. Böylece, serumun tiroid bezine karşı antikorlar içerdiği ve bu antikorların hastalığın gelişiminden sorumlu olabileceği ortaya çıktı (1,16,19).

### **2.1.2 TERMİNOLOJİ, TANIMLAR VE SINIFLAMA**

Tiroidit terimi, foliküler hasar olsun veya olmasın, “intratiroidal lenfositik infiltrasyon” olarak tanımlanır. Otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi, lenfositik tiroidit), tiroidit nedenleri arasında en sık görülendir (20). Otoimmün tiroidit, tiroid bezinde mononükleer hücre infiltrasyonu ve tiroglobulin ve tiroid preoksidaza karşı otoantikor ile karakterize, sıklıkla tiroid foliküllerinin destrüksiyonuna bağlı hipotiroidizmin eşlik ettiği tiroid hastalığıdır (1). Otoimmün tiroidit tip 2A (guatröz, klasik Hashimoto tiroiditi) ve tip 2B (nonguatröz, atrofik tiroidit) olmak üzere 2 tipi bulunmaktadır. HT genellikle her iki tipi birden tanımlamada kullanılmakla birlikte bazı kaynaklar sadece guatröz formu HT olarak değerlendirmektedir (7). Her iki tip de lenfositik infiltrasyon ve tiroid bezinde lenfoid germinal merkezler, tiroid epitel hücrelerinde yıkım ve yüksek antitiroid antikor düzeyleri gözlenmekte, sadece guatröz varlığı veya yokluğuna göre ayrılmaktadır (21).

**Tablo 1. Otoimmün Tiroid Hastalıklarının Sınıflandırılması (22)**

---

**Tip 1 Otoimmün Tiroidit (Hashimoto tiroiditi tip 1)**

1A : guatröz

1B : nonguatröz

Klinik : normal TSH değerleriyle ötiroidi, genellikle TG ve TPO'a karşı antikorlar bulunmaktadır.

**Tip 2 Otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi tip 2)**

2A : guatröz (klasik Hashimoto tiroiditi)

2B : nonguatröz (primer miksödem, atrofik tiroidit)

Klinik : yüksek TSH değerleriyle persistan hipotiroidi, genellikle TG ve TPO'a karşı antikorlar bulunmaktadır. Bazı tip 2B'ler TSH reseptör blokan antikorları ile ilişkilidir.

2C : geçici subakut tiroidit (postpartum tiroidit vb)

Klinik : geçici tirotoksikoz olarak başlayabilir (düşük radyoaktif iyot tutulumlu), sonrasında geçici hipotiroidi olarak devam edebilir.

**Tip 3 Otoimmün tiroidit (Graves Hastalığı)**

3A : hipertiroidik Graves

3B : ötiroidik Graves

3C : hipotiroidik Graves

Klinik : Hipertiroidi veya düşük TSH değerleriyle ötiroidi. TSH reseptörlerine karşı stimülatör etkili antikorlar bulunmaktadır.

---

### 2.1.3 PATOLOJİ

Belirgin bir piramidal lob ile birlikte, guatr sıklıkla bilateraldir (16). Tiroid bezi soluk ve serttir (22). Kapsüler yüzey genellikle hafifçe lobüledir ve çevresindeki yapılara yapışmaz (16).

Klasik tipte HT'nde histopatolojik değişiklikler farklı tipte ve boyutta olmakla birlikte germinal merkezler ile diffüz lenfositik infiltrasyon, apoptozis sonucu tiroid folikül hasarı ve fibrozisi içermektedir. Birçok olguda, epitelyal hücrelerde hasar ve foliküler bazal membran dejenerasyonu ve parçalanması görülür. Kalan epitelyal hücrelerin sitoplazması oksifilik değişiklikler gösterebilir. Bu hücreler Hurtle veya Askanazy hücreleri olarak adlandırılır ve patognomiktir. Buna karşılık, atrofik tip HT'nde tiroid bezi küçüktür. Parenkimde lenfosit infiltrasyonu ve daha belirgin fibrozis görülmektedir (5,19,22).

Bazı olgularda, epitelyal hiperplazi ön planda olabilir. Kolloid seyrek. İnterstisyel dokuda germinal merkez içeren tipik lenfoid foliküllerini oluşturan lenfosit infiltrasyonu görülür. Plazma hücreleri infiltrasyonu görülebilir.

Fibrozis genellikle eski lezyonlarda görülmekle birlikte Riedel tiroiditindeki kadar görülmez.

Histolojik olarak 2 tipe ayrılır;

1. Oksifilik tip daha çok oksifilik değişiklikler, daha az fibrozis ve germinal merkezler oluşturan lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir.
2. Fibroz tip çoğunlukla plazma hücre infiltrasyonu ve daha fazla fibrozis görülür.

İki tip arasında etyolojik mekanizmaların farklılığına ilişkin kanıt bulunmamaktadır. Geçmişte HT tanısı Askanazy hücreleri veya lenfoid follüküllerin saptanması ile konulabilirken şimdi çoğunlukla mononükleer hücre invazyonunun eşlik ettiği follüküler hasara bakılmaktadır (22).

### 2.1.4 PATOGENEZ

Patogenezinde hücrel ve hümoral immünite birlikte rol oynar. Tiroid antijenlerine spesifik CD4 (+) T lenfositlerinin başlattığı ve otoantikörlerin eşlik ettiği bir hastalıktır.

Histopatolojik olarak tiroid hücrelerinde lenfoplazmositer infiltrasyon, tiroid foliküllerinin atrofi ve fibrozis görülür (5).

#### **2.1.4.1 Hücresel İmmün Yanıt**

Tiroid antijen-spesifik CD4 (+) T hücrelerinin aktivasyonunun HT patogenezinde ilk basamak olduğuna inanılır. Aktive olan, self-reaktif CD4 (+) yardımcı T hücreleri (Th) sitotoksik CD8 (+) T hücrelerini ve otreaktif B hücrelerini tiroid bezi içine toplar (20). Th1 ve Th2 olmak üzere farklı sitokin oluşumu, etki mekanizması, kemokin reseptörü ve regülasyonuna sahip 2 tip yardımcı T hücresi bulunmaktadır. Th1 hücreleri hücre aracılı immün yanıtta sorumludur ve tiroid hücrelerine karşı sitotoksik etkileri vardır. Kompleman, sitokin ve diğer mediatörlerin salınımı ile tiroid hücrelerine hasar verir ve apoptozisi direkt olarak uyarır. HT'de supresör T hücreleri azalmıştır. Bu durum organizmanın kendi doku antijenlerine karşı toleransın azalmasına neden olur. CD8 (+) T hücrelerinin direkt sitotoksitenin, hipotiroidizmin ana mekanizması olduğu düşünülmektedir. Th2 hücreleri ise antikor üretiminden sorumludur. T hücreleri antijen kompleksleri ile reaksiyona girerek aktive olur ve antikor yapımını uyarır. Antikorların üç ana hedefi TG, TPO ve tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörüdür (TSHr) (5,7,19,23).

#### **2.1.4.2 Hümorale İmmün Yanıt**

Hücresele immün mekanizmalara ek olarak HT tiroid spesifik antijenlere karşı antikor üretimi ile karakterizedir. Bu antijenler başta TG ve TPO olmak üzere daha az sıklıkta TSHr, sodyum iyot simporter (NIS) ve pendrindir. Antikor aracılı immün yanıtın hastalığın başlaması, gelişimi veya patogenezinin nasıl neden olduğu tam bilinmemektedir. Yine de TG ve TPO'ya karşı oluşan antikorlar altta yatan otomünite açısından yararlı bir diagnostik marker görevi görür. TSHr antikorları TSH reseptörlerini değiştirerek bazı hastalarda tiroid fonksiyonunu etkilemektedir. NIS veya pendrine karşı oluşan antikorların ise rolü henüz tam bilinmemektedir (23,24,25).

#### **2.1.4.3 Otoantikorların Rolü**

Anti-TPO antikorları enzimi in vitro ortamda inhibe ettiği gösterilmişken hipotiroidinin ana mekanizması olan CD8 (+) T hücrelerine bağlı direkt sitotoksitenin in vivo olduğuna inanılmaktadır. Erişkin atrofik tipte HT hastalarında bloke eden tipte anti-TSHr antikorlarının etkili olduğu kanıtlanmışken çocuklarda buna dair kanıt bulunmamaktadır.



Anti-TSHr antikoru stimulatör, bloker ve nötral tip olmak üzere 3 tipi vardır. Bloker ve stimulatör tip antikoru bazı otoimmün tiroiditli hastalarda bulunabilir. Bloker tipte anti-TSHr antikoru ağır hipotiroidi (TSH >20 mU/l olarak tanımlanır) olan hastaların %17,8'inde saptanmıştır. Ancak erişkinlerden farklı olarak atrofik tip dışında guatröz tipte HT'nde de bulunmaktadır (23).

HT'li hastaların çoğunda anti-TG ve anti-TPO antikoru yüksek titrelerde bulunur. Yapılan çalışmalarda, bu otoantikoru patogeneizde rol oynadığını ortaya koymuştur. Anti-TPO antikoru, TPO enzimini inhibe eder ve NK hücre sitotoksitesini stimüle ederek hipotiroidi gelişimine neden olabilir (2,26). Ancak anti-TPO antikoru plasentadan geçerek fetusta genellikle tiroid hasarına yol açmaması, sitotoksite için kanıtların yetersiz olduğunu gösterir. Bu nedenle sitotoksik T hücreleri, regülatör veya supresör T hücreleri, K veya NK hücrelerinin otoimmün patogeneizde önemli bir rol oynadığı düşünülür (16).

### 2.1.5 İNSİDANS VE DAĞILIM

Çocuk ve adolesanlarda tiroid hastalığının, edinsel hipotiroidizmin ve guatrın en sık nedeni otoimmün tiroidittir (2). HT 30-50 yaşları arasında daha sık görülür, fakat herhangi bir yaş grubunda gözlenebilir. Sıklığı giderek artmaktadır (16). Amerika'da yapılan bir çalışmada 11-18 yaş arası çocuklarda HT prevalansı %1,2 olarak saptanmıştır (27). Inoue ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışma sonucunda 6-18 yaşları arasındaki Japon çocukların %3'ünün otoimmün tiroiditi olduğu tespit edilmiştir (28). NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında bilinen bir tiroid hastalığı olmayan bireylerin %11'inde anti-TPO antikoru yüksek bulunmuştur (29).

Hastalık kızlarda erkeklere oranla 2-4 kat daha yaygındır (3). Çocuklarda 4 yaşın altında nadiren görülmektedir, ancak bebeklik döneminde bile bildirilen vakalar vardır. 6 yaşından sonra daha siktir ve pik insidansı adolesan dönemde olur (2,4). Tiroid antikoru okul çağındaki çocukların %1-2'sinde ve adolesanların %4-6'sında pozitifdir (2). Tunbridge ve arkadaşları toplum kapsamında yaptığı çalışmada kadınların %1,9-2,7'sinin geçmişte veya çalışma sırasında tirotoksikoza olduğunu, %1,9'unun aşikar hipotiroidizmi olduğunu, %7,5'inin TSH düzeyinde artış olduğunu, %10,3'ünde anti-TPO antikoru pozitif saptandığını ve yaklaşık %15'inin ise guatrı olduğunu saptamıştır (30). Carey ve arkadaşları tiroid hastalığı olan ailelerin çocuklarında yaptıkları bir çalışmada, tiroid hastalıklarının toplam prevalansını %24 olarak bulmuştur (31).

## 2.1.6 PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

### 2.1.6.1 Genetik faktörler:

Otoimmün tiroidite aile ve ikiz çalışmaları göz önüne alındığında genetik güçlü bir predispozan faktör olarak kabul edilmektedir (32). Etkilenen çocukların kardeşlerinde veya ebeveynlerinde hastalığın görülme sıklığı %25'e kadar yüksek olabilir (2). Bu ailelerde Tg ve TPO antikorları otozomal dominant kalıtılır ve erkeklerde penetransı azdır (32). Yaklaşık 50 yıl önce, tiroid antikorlarının keşfinden sonra OT'li hastaların kardeşlerinin %56'sında antikorlar pozitif saptanmıştır (33). OT'te ailesel yatkınlık ve 1.derece akrabalarda antikor pozitiflik oranının %60'a kadar çıkabildiği başka birçok çalışma ile de kanıtlanmıştır (32,34,35,36). Her iki ebeveyninde antikor pozitif olduğu olgularda TPO ve TG'e karşı antikor prevalansı kızlarda %42 ve erkeklerde %33, buna karşılık tek ebeveynde antikor pozitifliği saptandığı olgularda ise kızlarda %28,9 ve erkeklerde %16,7 oranında saptanmıştır (32). Anti-TPO antikorları HT'li çocukların 1.derece akrabalarında %34 oranında pozitif saptanırken otoimmün tiroid hastalığı öyküsü olmayan çocukların 1.derece akrabalarında %13 oranında pozitif görülmüştür (37). NHANES III çalışmasından elde edilen veriler sonucunda HT'li hastaların kardeşlerinde HT görülme riski %28 olarak görülmüş ve bu oran genetik yatkınlığın anlamlı olduğunu göstermiştir (38). Almanya'da yapılmış bir çalışmada HT'li çocukların kardeşlerinde genel popülasyona göre HT riskinin 21 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bu oran kızlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha fazladır (39).

İkiz çalışmaları otoimmün tiroid hastalıklarında genetik yatkınlığa dair önemli veriler sağlamıştır. OT'li hastaların sağlıklı ikiz kardeşlerinde anti-TPO ve anti-TG antikorları monozigot ikizlerde sırasıyla %53 ve %47, dizigotik ikizlerde %22 ve %13 ve kontrol grubunda %9 ve %7 oranında saptanmıştır (40). Anti-TPO antikorlarında konkordans oranı monozigot ikizlerde %64 iken dizigotik ikizlerde %35, anti-TG antikorlarında ise %74'e %32 oranında görülmüştür (41). HT'inde konkordans oranı ise monozigot ikizlerde %55, dizigotik ikizlerde %0 oranında izlenmiş, bu durum genetik olmayan faktörlerin hastalığın gelişiminde etkili olabileceğini göstermiştir (42). Danimarkalı ikizlerde yapılmış bir çalışmada tiroid antikorları gelişimine duyarlılığın % 73 genetik faktörlere bağlı olduğu görülmektedir (43). Ayrıca yakın zamanda yapılmış bir çalışma TPO'un immüno-dominant A kısmına karşı oluşan antikor üretimini genetik olarak göstermiştir (44).

### **2.1.6.1.1 HLA Genleri**

Otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkili tanımlanan ilk gen lokusu HLA genlerini kodlayan 6p21 kromozomunda MHC gen bölgesidir. Spesifik HLA allellerinin otoantijenik tiroid peptitleri için daha yüksek afiniteye sahip olduğu ve otoimmün tiroid hastalığı gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. HT'nde tiroid hücrelerinde HLA klas II moleküllerinin aşırı ekspresyonu gösterilmiştir. Bunun sonucunda bu hücrelerin tiroid otoantijenleri sunarak APC gibi hareket ettiği ve otoimmün tiroid hastalığını tetiklediği düşünülmektedir (45). HT ile DR3, DR5, DQ7, DQB1\*03, DQw7 ve DRB1\*04-DQB1\*0301 haptotipi gibi birçok farklı HLA alleli arasında ilişki bildirilmiştir (46,47,48,49,50). Belirli HLA haplotipleri (HLA-DR4, HLA-DR5) guatr ve tiroidit açısından artmış riske sahipken diğerleri (HLA-DR3) ise atrofik varyantlı tiroidit ile ilişkilidir (2).

### **2.1.6.1.2 Sitotoksik T Lenfosit Antijen-4 (CTLA-4) Geni**

Otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkili ikinci ana immün-regülatör gen olan CTLA-4 geni 2q33 kromozomu üzerindedir. T hücre yüzeyinde CTLA-4 ekspresyonu T hücre reseptörü tarafından uyarılır ve T hücre aktivasyonunu baskılar. CTLA-4 gen polimorfizmi CTLA-4 antijeninin ekspresyonunu veya fonksiyonunu azaltır. Bunun sonucunda T hücre proliferasyonunun inhibisyonu azalır ve otoimmün cevap tetiklenir. HT hastalarında birçok CTLA-4 gen polimorfizmi araştırılmıştır (32). Geniş bir metaanalizde 866 HT hastasında CTLA-4 genindeki 49A/G polimorfizminin HT ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51).

### **2.1.6.1.3 Protein Tirozin Fosfataz Nonreseptör-Tip 22 (PTPN22) Geni**

PTPN22 geni son dönemde otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkilendirilmiş immün-regülatör gendir. 1p13 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. CTLA-4 geni gibi lenfositlerde eksprese olur ve T hücre aktivasyonunda negatif regülatör olarak davranır (32). Criswell ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılmış bir çalışmada HT'li hastalarda 1858C/T polimorfizmi ile anlamlı olarak ilişkisi gösterilmiştir (52). Ancak bu ilişki hala ileriki çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

### **2.1.6.1.4 Tiroglobulin Geni**

TG geni 8q24 kromozomu üzerinde yerleşimlidir. Bu genin HT ve otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkisi Japon ve Amerikan tüm gen çalışmalarında saptanmıştır (53,54). Bu

gen bölgesinin haritalanması TG geninin otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkili genlerden biri olduğunu göstermiştir (55).

#### **2.1.6.1.5 D Vitamini Reseptör Geni**

D vitamin reseptörü 12q12 kromozomu üzerindedir ve polimorfizmi tip 1 diabetes mellitus, Addison hastalığı gibi birçok farklı otoimmün hastalık ile ilişkilendirilmiştir. D vitamin reseptör geninde tek nükleotid polimorfizminin HT ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (32).

#### **2.1.6.2 Cinsiyet ve Hormonların Rolü**

##### **2.1.6.2.1 Kız Cinsiyet**

Birçok epidemiyolojik çalışmada gösterildiği gibi, tiroid antikor pozitifliği kızlarda erkeklere oranla 3 kat daha sık görülür (56,57,58,59,60). NHANES III çalışması kızlarda anti-TPO ve anti-TG antikorlarının sırasıyla %17 ve %15, erkeklerde ise %8,7 ve %7,6 oranında pozitif saptamıştır (29). Otoimmün tiroid hastalıklarının kızlarda daha sık görülmesinin olası nedeni, immün toleransta önemli bir rol oynayan seks ve immün ilişkili genlerin X kromozomunda yer alması olarak düşünülmektedir (61).

##### **2.1.6.2.2 Hormonlar**

HT'lerin kızlarda daha sık görülmesi seks hormonlarının etkisi ile olabileceğini düşündürmekle birlikte, yaşlı kadınlarda gençlere göre daha sık görülmesi östrojenin gerçek bir predispozan faktör olmadığını göstermektedir (62).

#### **2.1.6.3 Çevresel Faktörler**

##### **2.1.6.3.1 İyot Alımı**

Tiroid otoimmünitesini tetkikleyen çevresel faktörlerin içerisinde en iyi bilineni aşırı iyot alımıdır. Birkaç geniş toplum bazlı çalışmada iyot alımı yüksek ülkelerde tiroid antikor prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir. İyot yetersizliği görülen bölgelerde %13, yeterli iyot alımının olduğu bölgelerde %18 ve aşırı iyot alımının olduğu bölgelerde ise %25 oranında antikor pozitifliği görülmüştür (29,63,64). Ayrıca iyot yetersizliğinin endemik olduğu bölgelerde iyot profilaksisi sonrası yüksek doz iyot maruziyeti sonucunda tiroid antikor prevalansında 4 kat artış görülmüştür (65,66). Kahaly ve arkadaşlarının yaptığı bir

çalışmada daha önceden sağlıklı olduğu bilinen bireylerde 500 µg iyot verilmesinden sonra tiroid otoimmünesinin %20 oranında tetkiklendiği saptanmıştır (67).

İyotun tiroid otoimmünesini ne yolla tetiklediğine dair çeşitli hipotezler bulunmaktadır. İyot maruziyeti sonucu TG'in iyodinasyonunda artış görüldüğü ve böylece TG'nin antijenik özelliği artarak duyarlı kişilerde otoimmün süreci başlattığı düşünülür (68).

#### **2.1.6.3.2 İlaçlar**

Belli bazı ilaçlar otoimmün tiroidit gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Kanser ve kronik hepatit tedavisinde kullanılan Interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) ve IL-2 gibi ilaçlar sonrası tiroid antikoları daha yüksek oranda saptanmıştır (32). Lityumun tiroid üzerine direkt toksisitesi veya lityum kullanımıyla artmış intratiroidal iyot toksisitesi sonucu otoimmüneyi tetiklediği düşünülmektedir (69). Benzer şekilde, amiodaron sitotoksik olarak etki göstererek tiroid otoantijen sunumuna yol açmakta ve tiroid otoimmünesini tetiklemektedir (70).

#### **2.1.6.3.3 Enfeksiyonlar**

Mevsimlere göre dağılım ve pozitif serolojiye dair yapılan çalışmalar sonucunda enfeksiyöz ajanların Hashimoto tiroiditinde etken olduğu düşünülmektedir. Viral ve otoantijenler arasında moleküler benzerlik, viral enfeksiyon sonrası salgılanan proinflamatuvar mediatörler gibi olası mekanizmalar sonucunda otoreaktif T hücrelerin uyarıldığı düşünülmektedir. Özellikle HTLV-1, enterovirus, rubella, kabakulak, HSV, EBV, HCV, parvovirus gibi viral ajanlar Hashimoto tiroiditi için tetikleyici olarak değerlendirilmektedir (71,72,73).

#### **2.1.6.3.4 Kimyasallar**

Poliaromatik hidrokarbonlar, polihalojen bifeniller gibi çevresel toksinlere maruziyetin otoimmün olayı aktive ettiği saptanmıştır (32).

### 2.1.7 KLİNİK BULGULAR VE KLİNİK SEYİR

En sık klinik bulgular guatr ve büyüme geriliğidir. De Vries ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 114 çocukta otoimmün tiroiditin klinik bulguları değerlendirilmiştir. En sık başvuru nedeni %39 oranında guatrdır. Fizik muayene sonrasında bu oran %77 olarak saptanmıştır. Yaklaşık 1/3 hastada otoimmün tiroidit klinik bulgu vermemiştir ve tanı insidental veya riskli gruplarda yapılan rutin tarama sonrasında konulmuştur (74).

Hastaların çoğunda tiroid diffüz olarak genişlemiş, sert ve ağrısızdır. Hastaların yaklaşık %30'unda tiroid bezi lobülerdir ve nodüler görünümü olabilir. Etkilenen çocukların çoğu klinik olarak ötiroid ve asemptomatiktir, ancak tiroid fonksiyonları tanı anında hipotiroidizm bazen de hipertiroidizme kadar farklılık gösterebilir. Tartı artışı, boy uzamasında yavaşlama, kemik matürasyonunda gecikme, pubertal bozukluklar (gecikmiş puberte veya pseudopuberta prekoks), düzensiz menstüral periyodlar, letarji, yorgunluk, bradikardi ve artmış kardiak output, kabızlık, soğuk intoleransı, hipotermi, sıvı retansiyonu, yüzde şişlik, cilt kuruluğu, hirsutizm, derin tendon refleksinde azalma gibi semptom ve bulgular görülebilir. Çok az çocukta sinirlilik, terleme ve hiperaktivite gibi hipertiroidiyi düşündüren klinik bulgular vardır. Uzun süren hipotiroidiyi takiben suprasellar genişleme ile birlikte hipofiz bezinde hiperplastik büyüme görülebilir ve bazı çocuklarda başağrısı ve görme problemleri ortaya çıkabilir. HT'de, Graves hastalığı olmadan da oftalmopati görülebilir. (2,5,6).

**Tablo 2. Belirgin Hipotiroidizmin Semptom ve Bulguları (5)**

Guatr
Boy uzamasında yavaşlama, tartı artışı
Kemik büyümesinde gecikme
Pubertal bozukluklar (gecikmiş puberte, yalancı erken puberte)
Düzensiz mentsrüal periyodlar
Letarji ve/veya okul performansında düşme
Halsizlik
Bradikardi ve azalmış kardiyak output
Konstipasyon
Soğuk intoleransı
Hipotermi
Sıvı retansiyonu ve tartı alımı (bozulmuş renal klirensle bağılı)
Yüzde şişlik
Cilt kuruluğu
Vücut kıllarında artış
Derin tendon reflekslerinde azalma

Klinik süreç değışkendir. HT'li hastaların çoğu ötiroid veya tiroid antikorları ve guatrın eşlik ettiği subklinik hipotiroididir. Başlangıçta ötiroid olan çoğu çocuk ötiroid kalabilmekle beraber, hastaların bir kısmında hastalık ilerledikçe önce subklinik, ardından klinik hipotiroidi gelişebilir. Yıllar içinde ötiroid olan çocuklarda hipotiroidi gelişme riski her yıl %5 oranında artar (2,19).

**Tablo 3. Hashimoto Tiroiditinin Başvuru Şekilleri (16)**

1. Ötiroidizm ve guatr
2. Subklinik hipotiroidizm ve guatr
3. Primer tiroid yetmezliği
4. Hipotiroidizm
5. Adolesan guatr
6. Ağrısız veya sessiz tiroidit
7. Postpartum ağrısız tirotoksikoz
8. Değişken hipo-hipertiroidizm
9. Hashimoto Ensefalopatisi

#### 2.1.7.1 Ağrısız (Sessiz) ve Postpartum Tiroidit

Sessiz (ağrısız) tiroidit, De Quervain (subakut) tiroiditteki kliniğe benzeyen, fakat boyunda ağrıya ve tiroidde hassasiyete neden olmayan ve sedimantasyon yüksekliğinin görülmediği bir klinik sendromdur. Hastalarda ilk olarak tiroid dokusundaki hasar sonucu salgılanan tiroid hormonuna bağlı hipertiroidi gözlenir. Bu geçici hipertiroidi evresinden sonra hipotiroidi görülür. Hastaların önemli bir yüzdesinde ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsü vardır. Çoğu hastada tam remisyona sağlanır, ancak nadiren kalıcı hipotiroidizm gelişir. Rekürrens sessiz tiroiditte sıklıkla görülürken subakut tiroiditte nadirdir. Tiroidit sık tekrarlar. Mevsimsel alerjik rinit ve boyuna kuvvetli bir fiziksel masajın tiroidit gelişiminde tetikleyici bir faktör olduğu bildirilmiştir (19).

Postpartum tiroidit esas olarak postpartum dönemde görülen sessiz tiroidittir. “Postpartum tiroidit” terimi doğumdan sonraki 12 ay içinde tiroid hasarıyla ortaya çıkan tiroidit tablosu olarak kabul edilir. Doğum sonrası tiroid disfonksiyonunun gelişimi veya şiddetlenmesi ile ilişkili immün sistemdeki değişimlere bağlıdır. Klinik seyirde geçici hipertiroidi evresini takiben geçici hipotiroidi görülür. Çok nadiren hipotiroidi, hipertiroidi evresinden önce gelişir. Neredeyse tüm vakalarda tiroid antikorları pozitifdir (19).

#### 2.1.7.2 HT ve tirotoksikoz

Çocuklarda nadiren hastalığın erken dönemlerinde sinirlilik, irritabilite, aşırı terleme gibi hafif tirotoksikoz bulguları gelişebilir (2). Bu durum çoğunlukla hasara uğramış tiroid



bezinden tiroid hormon salgılanması ile açıklanmaktadır. Hastalarda daha hafif tirotoksikoz bulguları ve hafif büyük bazen hassas tiroid bezi görülür. Tiroid antikorları genellikle pozitifdir. Tedavisi semptomatiktir (75).

### **2.1.7.3 Hashimoto Ensefalopatisi**

Hashimoto ensefalopatisi veya ensefaliti (HE) HT'nin çok nadir bir komplikasyonudur. İlk olarak 1966'da tanımlanmıştır. Tiroid otoantikorları ile ilişkili steroid yanıtı, relapslar gösteren bir ensefalopatidir. Nörolojik komplikasyonlar bazen tiroid disfonksiyonu ile ilişkili olabilir, ancak hastalar sıklıkla ötiroiddir. Sıklıkla miyokloni ve tremorun eşlik ettiği nöbet ve inme benzeri epizotlar içeren akut veya subakut bir ensefalopati olarak ortaya çıkar. Çocuklarda nöbet, kognitif fonksiyonlarda gerileme ve davranış problemleri görülür. EEG anormaldir. Beyin omurilik sıvısında pleositoz olmaksızın protein yüksektir. Bazı hastalarda ciddi sekeller kalabilir. Bazı hastalarda alfa-enolaza karşı otoantikorlar ve spesifik astrositlere bağlanan anti-TPO antikorları gösterilmiştir (19).

### **2.1.7.4 OT ile GH Arasındaki İlişki**

Graves hastalığı olan bireylerde tedavi sonrası hipotiroidi görülebilir. Bu durum olasılıkla tiroid dokusunun otoimmün hasarına bağlı olabilir. Hipotiroidi gelişiminde diğer bir mekanizma ise TSH reseptör blokan antikorlarında artıştır. Graves hastalarında TSH reseptörüne karşı stimülatör ve bloker etkili antikorlar bulunabilir. Stimülan antikorların baskın olduğu bireylerde hipertiroidi görülürken blokan antikorun baskın olduğu bireylerde ise hipotiroidi gelişir. Klinik tablo hümorale ve hücresele yanıtın stimülatör ve bloker etkisi arasındaki dengeye bağlıdır (19).

### **2.1.7.5 Tiroid kanseri ile ilişkisi:**

OT ile B hücreli lenfoma arasındaki ilişki bilinmektedir. HT'nde klonal bandlar ile tiroid lenfoma arasındaki sekans benzerliği primer tiroid lenfomasının HT'nden geliştiğini düşündürmektedir. HT hastalarında diferansiye tiroid kanserinin daha sık olmadığı varsayılmıştır, ancak yapılmış çalışmalar sonucunda HT hastalarında papiller tiroid kanserinin 3 kat daha sık olduğu bildirilmiştir (19).

### 2.1.7.6 HT İle İlişkili Hastalıklar

Otoimmün tiroidit diğer birçok otoimmün hastalık ile de ilişkilidir. OT hem organ spesifik otoimmün hastalıklar (vitiligo, myastenia gravis, trombositopenik purpura, alopesi, Sjögren sendromu gibi) hem de sistemik otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozus, progresif sistemik skleroz gibi) ile ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca diğer endokrin otoimmün hastalıklar (tip 1 diabetes mellitus, Addison hastalığı, otoimmün hipoparatiroidi, otoimmün hipofiz hastalığı gibi) ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (19). Kordonouri ve arkadaşlarının yaptığı Almanya ve Avusturya'yı kapsayan 118 pediatrik diyabet merkezini içeren çok merkezli bir çalışmada yaşları 0,1-20 yaş arası değişen tip 1 diabetes mellitusu olan 17749 hasta otoimmün tiroidit açısından araştırılmıştır. 1530 hastada (%21,6) en azından bir antitiroid antikoru yüksek seviyede saptanmıştır (76).

Çölyak hastalığı son yıllarda multiorgan bozukluğu olarak değerlendirilmeye başlanmış ve birçok otoimmün hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Birçok çalışma çölyak hastalığı ile artmış antitiroid antikorumları arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Erişkin prospektif çalışmalarda çölyak hastalığında otoimmün tiroidit oranı %14-30 arasında görülmektedir. Ansaldi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli bir çalışmada yaşları 9 ay-18 yıl arasında değişen biyopsi ile kanıtlanmış 343 çölyak hastası incelenmiştir. Glutensiz diyetle rağmen 90 hastada (%26,2) otoimmün tiroid hastalığı saptanmıştır. Bu yüksek prevalans çölyak hastalıklı çocuklarda tanı ve izlemde tiroid fonksiyon değerlendirmesinin önemini göstermiştir. Meloni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İtalya'da çölyak hastalıklı 324 çocuk incelenmiş ve otoimmün tiroidit oranını %10,5 olarak saptamıştır (6).

Otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis ve ektodermal displazi (APECED) ile karakterize tip 1 otoimmün poliglandüler sendromlu (APS-1) hastaların %10'unda otoimmün tiroidit görülmektedir. APS-1'in diğer triadı ise hipoparatiroidizm, Addison hastalığı ve mukokutanöz kandidiyazistir (HAM sendromu). Bu triad nispeten daha nadir ve otozomal resesif olarak çocukluk çağında ortaya çıkar ve 21q22.3 kromozomundaki otoimmün düzenleyici gendeki (AIRE) mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (2).

Otoimmün tiroidit APS-2'li (Schmidt sendromu) hastaların %70'inde görülür. APS-2, tip 1 diabetes mellitus veya otoimmün tiroid hastalığı ile Addison hastalığının birlikteliğini kapsar. Etyolojisi bilinmemekte ve genellikle genç erişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Otoimmün tiroid hastalığı ayrıca pernisyöz anemi, vitiligo veya alopesi ile birlikte olma

eğilimindedir. Otoimmün tiroid hastalığı insidansı konjenital rubellası olan çocuklarda artmıştır (2).

OT'in özellikle Turner ve Down sendromu gibi bazı kromozomal hastalıklarla da ilişkisi vardır. Down sendromlu çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada %28'inde antitiroid antikoları (ağırlıklı olarak anti-TPO), %7'sinde subklinik hipotiroidi, %7'sinde belirgin hipotiroidi ve %5'inde hipertiroidi saptanmıştır. Turner sendromlu kız çocuklarda yapılan bir çalışmada ise hastaların %41'inde tiroid otoantikoları olduğu, %18'inin guatrı ve %8'inin ise subklinik veya aşık hipotiroidisi olduğu gösterilmiştir (2). El-Mansoury ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 91 Turner sendromlu kadın, aynı yaş grubundan randomize seçilmiş 228 kadın ile tiroid fonksiyonları açısından karşılaştırılmıştır. Turner sendromlu kadınlarda hipotiroidizm kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (%25'e %2  $p<0.0001$ ) (77). Mortensen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 106 Turner sendromlu çocuk incelenmiş, %45'inde anti-TPO pozitif saptanmıştır. Bunlardan %33'ünde klinik olarak hipotiroidi bulguları gözlenmiş, %4'ünde Graves hastalığı saptanmıştır (78). Klinefelter sendromlu çocuklarda otoimmün tiroidit açısından risk altındadır (2).

### 2.1.8 TANI

HT tanısı genellikle klinik gözlem ve serolojik testler ile konulur. Diğer tiroid hastalıklarına dair bulgu yoksa diffüz veya noduler guatra eşlik eden tiroid antikoları, guatröz tip HT tanısına yönlendirir (19).

**Tiroid hormonları :** Tiroid fonksiyon testleri (serbest T4, serbest T3 ve TSH) sıklıkla normaldir ve tanıda yardımcı olmaz. Ancak subklinik hipotiroidi olarak değerlendirilen bazı hastalarda TSH düzeyi hafif ya da orta derecede yükselmiştir (2). HT'ne bağlı hipotiroidi görülen hastalarda, artmış TSH ("tipik olarak"  $>10$  IU/mL), düşük sT4 ve pozitif tiroid antikoları saptanır (6). Hastalığın başlangıcında tiroid bezinde hasara bağlı olarak T4 ve T3 salgılanması ile oluşan kısa süreli hipertiroidi evresi görülebilir. Bu evrede TSH baskılanmış ve tiroid hormon düzeyleri artmıştır. Ancak çocuklarda sıklıkla TSH ve tiroid hormon düzeyleri normaldir (79).

**Tiroid otoantikoları:** HT tanısında serumda tiroid antikoları sıklıkla yüksek düzeylerde bulunur. HT'li hastaların %90'ında anti-TPO antikoları pozitif saptanır (19). Çocuklarda anti-TG antikoları %50'den daha az bir kısmında pozitif saptanmıştır. Primer

hipotiroidisi olan ve atrofik tirod bezi bulunan hastalarda TSH reseptör blokan antikorları bulunabilir. Genellikle çocuk ve adolesanlardaki antikor titreleri erişkinlere göre daha düşüktür. Ancak şüpheli durumlarda tekrarlanmalıdır çünkü titreler hastalık ilerledikçe sonradan artabilir (2). Çocuklarda düşük titreler bile tiroid otoimmünesinin varlığı anlamına gelir (16).

HT'de nadiren sodyum iyot simporter (NIS) ve pendrine karşı antikorlar da saptanmıştır (23).

İzole tiroid antikor pozitifliği otoimmün tiroid hastalığı tanısında yeterlidir. Klinik bulgu olmaksızın toplumun %10'unda antikor pozitifliği saptanabilir. Bu bireyler subklinik HT olarak kabul edilmelidir. Belirgin veya latent hipotiroidi olan seronegatif hastalarda HT tanısı ultrasonografi (USG) görüntülemesi ile yapılır (19).

**Ultrasonografi:** Tiroid bezinin ultrasonografisinde, seyrek germinal merkezler (psödonodüller) ile birlikte inflamasyon ve diffüz lenfositik infiltrasyon sonucunda ekojenitede azalma (hipoekojenite) ve homojen görünümün bozulması (heterojenite) gibi karakteristik yapısal bozukluklar görülür. Hastalığın ileri evresinde tiroid bezinde fibrozis görülebilir. OT tanısını doğrulamak ve izlemde oluşabilecek tiroid nodülleri açısından incelemek için tiroid USG önerilir (5).

**Tanıda RAIU:** Radyoaktif iyot tutulumu değişkendir. TSH düzeyine, iyodür kullanımının etkinliğine bağlı olarak normalin alt sınırında bulunabileceği gibi artmış da olabilir (16).

**Tiroid sintigrafisi:** Tiroid sintigrafilerinde radyoizotopların, düzensiz ve yamalı dağıldığı, yaklaşık %60 veya daha fazlasında, perklorat verilmesi ile iyodun tiroid bezinden %10'dan fazla kovulduğu saptanır (2).

**İnce iğne aspirasyon biyopsisi:** Serum tiroid antikorlarının ölçümü ve USG, HT teşhisinde İİAB ihtiyacını önemli ölçüde azaltmıştır (5). İİAB sitolojik olarak tiroidit bulgularını gösterir, ancak histolojik inceleme tek kesin tanı yöntemidir. Tiroid biyopsisi guatr hızla artıyorsa ve sert veya fikse ise tiroid kanserinden şüphelenilerek biyopsi yapılmalıdır (19).

### 2.1.9 AYIRICI TANI

Tanı iki basamaktan oluşur; tiroid lezyonunun ayırıcı tanısı ve hastanın tiroid fonksiyon durumu. HT, diğer tiroid bozukluklarından ayırt edilmelidir. Tiroid otoantikörleri diğer tiroid hastalıkları ile karşılaştırıldığında HT'nde daha sık görülür. HT ve hipotiroidinin beraber görülme sıklığı HT'ni nontoksik guatr ve tiroid kanserinden ayırmada yardımcıdır (22).

Ötiroid HT'ni diffüz nontoksik guatrdan ayırmak genellikle zordur. Diffüz nontoksik guatr HT'den daha yumuşaktır ve ultrasonografik incelemede HT'nde parankim ekosunda heterojenite görülür. Adolesanlarda HT ve diffüz nontoksik guatr ayırıcı tanısı daha zor olabilir, çünkü bu yaş grubunda tiroid antikör titreleri daha düşüktür. İyi tanımlanan nodüllerin varlığı HT'yi diffüz nontoksik guatrdan ayırır (22).

HT ve tiroid kanseri arasında ayırıcı tanı bazen klinik olarak yapılır. Tiroid kanseri genellikle nodüler, sert ve çevre dokuya fikse olabilir. Rekürren laringeal sinir basısı sonucu olan ses kısıklığı tiroid kanseri için patognomiktir, ancak hastalığın geç evresinde ortaya çıkar. Guatrın hızlı gelişmesi ve bölgesel lenf nodlarında büyüme tiroid kanserini ön planda düşündürmelidir. Tiroid kanserinde ultrasonografi veya radyoaktif iyot incelemesinde sadece izole lezyonu gösterir. HT'nde ise tutulum sıklıkla heterojendir (22).

HT, GH'ndan veya nontoksik nodüler guatr'dan ayırt edilmelidir. Kaba nodülerite varlığı HT'ne karşı güçlü bir kanıttır, fakat buna dayanarak bir ayırım yapmak hatalı olabilir. Multinodüler guatrda tiroid fonksiyon testleri genellikle normaldir ve hastada nadiren hipotiroidi gözlenir. Tiroid otoantikörleri yoktur veya düşük titrelerde bulunabilir. İİAB soru işaretlerini ortadan kaldırabilir, fakat genellikle gerek duyulmaz. Aslında, bu iki durum kadınlarda oldukça sık birlikte gözlenir (22).

HT'nin akut alevlendiği tirotoksikoz fazında, Graves hastalığı, sessiz ve subakut tiroidit ve toksik nodüler guatrı dışlamak gerekir. Graves hastalığına bağlı tirotoksikoz 3 aydan uzun sürer, ama sessiz tiroiditte artmış tiroid hormonları 3 ayda normale döner. Graves hastalığında TSH reseptör antikoru ve TSH-bağlayıcı inhibitör immunglobulin %90 hastada pozitifdir. Bu antikörler sessiz tiroiditte negatiftir. Serum T3/T4 oranı tirotoksikoz ayırıcı tanısında yol göstericidir. Graves'e bağlı tirotoksikoz hastalarının %80'inde oran 20'den yüksek iken tiroid destrüksiyonuna bağlı tirotoksikozda 20'den azdır (19).

## 2.1.10 TEDAVİ

Guatr küçük boyutta ve hastalık sıklıkla asemptomatik olduğu için, çoğu hastada tedaviye gerek yoktur (22). Günümüzde tedavinin ana nedeni hipotiroidizmi tedavi etmek veya bası semptomları ve/veya kozmetik nedenlerden dolayı guatrı küçültmektir (19).

### 2.1.10.1 L-Tiroksin tedavisi:

Levotiroksin (LT4) tercih edilen replasman tedavisidir. Bağırsak emiliminin iyi olması ve yarılanma ömrünün 5-7 gün olması, tedavinin günde bir kez oral olarak uygulanmasına olanak verir (5). Başlangıç dozu hastanın yaşına ve ideal vücut ağırlığına dayanarak ayarlanabilir (Tablo 4). İlacın uzun yarılanma ömrü 5-6 hafta süre içinde yeterli kan düzeyine ulaşmasını sağlar ve doz ayarı düzey ölçümlerine göre yapılır. Tedavinin amacı TSH'yı normal veya normalin alt sınırlarına çekmektir (5).

**Tablo 4. Önerilen levotiroksin tedavi dozu (5)**

Yaş	Doz (mcg/kg/gün)
0-3 ay	10-12
3-6 ay	8-10
6-12 ay	6-8
1-3 yaş	4-6
3-10 yaş	3-4
10-15 yaş	2-4
>15 yaş	2-3
Erişkin	1,6-1,8

Serum T4 ve TSH düzeyleri, LT4 tedavisine başlandıktan veya doz ayarından yaklaşık 6-8 hafta sonra alınmalıdır. Ötiroidi sağlandıktan sonra hastalar 6-12 ayda bir kontrol edilmelidir (5,23).

Uzun süreli, ciddi hipotiroidizmi olan hastalarda istenmeyen yan etkilerden (okul performansında azalma, dikkat dağınıklığı, hiperaktivite, insomnia ve davranış bozuklukları vb) kaçınmak için sT4 düzeylerinin yavaş düzeltilmesi önerilmektedir. Bu hastalarda replasman dozu düşük olarak başlanmalı, haftalardan aylara kadar kademeli olarak arttırılmalıdır. Ciddi hipotiroidizmi olan çocuklar gelişebilecek başağrısı şikayeti açısından yakın takip edilmelidir, çünkü çok nadir olmakla birlikte hormon tedavisiyle ilişkili psödötümör serebri görülebilmektedir. Hafif hipotiroidizmi olan çocuklarda ise yan etkilerin görülme riski daha düşük olduğundan tam doz replasman tedavisi hemen başlanabilir (23).

Subklinik hipotiroidizmi (normal sT4, artmış TSH) olan çocuk ve adolesanların tedavisi tartışmalıdır. Erişkinlerde, özellikle hipotiroidi riski artmış >60 yaş üstü hastalarda, serum TSH >10 IU/mL ise ve hastaya göre 6-10 IU/mL aralığında ise tedavi önerilmektedir. Çocuklarda uzun süreli takip içeren çalışmalarda HT'ye sekonder subklinik hipotiroidizmi olan çocukların olasılıkla remisyona gireceği görülmüştür. Bu nedenle eğer ailede hipotiroidi öyküsü yok ve hasta asemptomatikse bu hastalarda 6 ay sonra tiroid fonksiyon değerlendirilebilir. Ancak bazı ötiroid hastalarda hipotiroidi gelişebileceği için zaman içinde düzenli klinik takipleri gerekmektedir (23). Buna karşılık bazı çalışmalar ise TSH düzeyleri yüksek ve tiroid antikörleri (anti-TPO veya anti-TG antikörleri) pozitif olan hastalarda hipotiroidi gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle TSH düzeyi >10 IU/mL olan veya TSH >5 IU/mL ile eşlik eden guatr veya antikör varlığında tiroid hormon replasmanı başlanması önerilir (6).

Padberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HT'li ötiroid hastalarda LT4 (1-2 µg/kg/gün) ile bir yıl uygulanan proflaktik tedavinin, anti-TPO antikörlerini ve tiroid B lenfositlerini azalttığı gösterildi. Bu nedenle, proflaktik LT4 tedavisinin hastalığın ilerlemesini durdurmada faydalı olabileceğini düşündürmektedir (80). Subklinik hipotiroidizmin tedavi edilip edilemeyeceği halen tartışmalıdır (6). Bu hastalarda remisyona girerek ötiroidizm gelişebilir. Ancak birçok pediatrik endokrinolog normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak amacıyla çocukluk çağında subklinik hipotiroidizmi tedavi etme eğilimindedir (7).

Aksoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HT'li ötiroid hastalar rastgele seçilmiş ve bir grup hasta levotiroksin tedavisi verilirken diğer grup klinik olarak takip edilmiştir. Tedavi verilen grupta 15 ay sonra serbest T4 düzeylerinde anlamlı bir artış, TSH, anti-TG ve

anti-TPO antikor düzeylerinde anlamlı bir düşme görülmüştür. Sitolojik bulgularda bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak tedavi alan grupta USG'de tiroid volümünde azalma görülürken buna karşılık takip edilen grupta volümde artma izlenmiştir. Bu nedenle HT'nde ötiroid hastalar da dahil tiroid hormon replasmanı önerilmektedir (81).

Postpartum tiroiditi olan hastalarda hipotiroidi genellikle geçicidir. Bu hastalarda ömür boyu T4 replasmanı gerekli değildir. Bazı olgularda hipotiroidi semptomlarını hızlıca düzeltmek için tedavide T4 yerine T3 tercih etmek daha yararlı olabilir (19).

**LT4 gereksinimini artıran durumlar:** Birçok hastalık ve ilaç LT4 gereksinimde değişikliğe neden olabilir (Tablo 5). Kalsiyum ve demir desteği, sukralfat, potasyum bağlayan reçineler, alüminyum içeren antiasitler ve safra asidi bağlayan reçineler gibi, LT4'ün emilimini bozduğu bilinen bir ilaç kullanımından en az 20 dakika önce LT4 alınmalıdır. Özellikle antidepresanlar ve antiepileptik ilaçlar başta olmak üzere diğer tüm ilaçlar olası etkileşimleri açısından kontrol edilmelidir (5).

**Tablo 5. LT4 gereksinimini artıran durumlar (5)**

---

Hamilelik
İnce barsaklarda mukozal hastalıklar
Jejuno-ileal bypass
İnce barsak rezeksiyonu
LT4 emilimini bozan ilaçlar (kolestiramin, sukralfat, alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat ve ferröz sülfat)
CYP3A4'ü tetikleyebilen ve böylelikle LT4 klirensini artıran ilaçlar (karbamazepin, rifampin, fenitoin, östrojen ve sertralin)
T4'ün T3'e dönüşümünü bozan ilaçlar (amiodaron)
Tip 1 deiyodinazı bloke edebilen durumlar (kistik fibrozis ve fenilketonüride olduğu gibi diyetset eksikliğe bağlı gelişen selenyum eksikliği)
Siroz

---



### **2.1.10.2 Glukokortikoidlerin tedavideki yeri:**

Hastalığın ağırlı ve akut başladığı bazı durumlarda tedavide glukokortikoidler kullanılabilir. Glukokortikoidler klinik aktivitesini önemli ölçüde baskılar, guatrda gerileme ve tiroid antikor titrelerinde düşmeye neden olabilir. Ancak bu ajanlar istenmeyen yan etkileri ve tedavi sonrası klinik tablonun tekrarlaması nedeniyle rutin tedavide önerilmemektedir. Bazı çalışmalarda, otoimmün sürecin baskılayarak serum T3 ve T4 düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (16,22).

Guatröz HT'nin ağırlı subakut şiddetli formu nadir görülür ve bu olguların tedavisinde glukokortikoidler yararlıdır. Hashimoto ensefalitinde de glukokortikoidler kullanılır (19).

### **2.1.10.3 Beta adrenerjik tedavi:**

Postpartum tiroitte beta adrenerjik antagonistlerle yapılan basit semptomatik tedavi genellikle yeterlidir. Postpartum hipotiroidi olgularında, T3'ün submaksimal bir dozu ile yapılan replasman, semptomların daha hızlı düzelmesinde ve serum T4 artışı ile saptanan spontan iyileşmenin öngörülmesinde yararlı olacaktır (16).

### **2.1.10.4 Selenyum'un tedavideki yeri:**

Son dönemde HT'li hastalara selenyum desteği sonrası tiroid antikor titrelerinde belirgin düşüş gözlenmiştir. Ancak patolojiyi düzelttiğine dair kanıt yoktur (19).

### **2.1.10.5 Cerrahi tedavi:**

Cerrahi tedavi, tiroid hormon replasmanına yanıt alınamayan, büyük ve bası semptomları olan guatrlarda bir tedavi seçeneğidir (7). Cerrahi tedavi guatrı ortadan kaldırmasına karşın genellikle hipotiroidizme yol açar. Etkin bir hormon tedavisi ve olasılıkla steroid tedavisi sürecinden sonra ciddi ağrı, kozmetik problemler veya bası semptomları devam ederse cerrahi tedaviye başvurulmalıdır (16).

### **2.1.10.6 Multinodüler guatrla ayırımı yapılamayan hastaların tedavisi:**

Bazı hastalarda alışılmış tanı yöntemleri ile ayırıcı tanı yapmak çok zordur, bu nedenle uygun tedavi yönteminin seçilmesi zordur. Sıklıkla HT'ni multinodüler guatrdan ayırt etmek açık biyopsi olmaksızın mümkün değildir. Eğer kanser şüphesi yoksa bu hastalarda tiroid

hormon replasmanı başlamak ve yakın klinik izlem önerilir. Tanı konulmamış olsa bile, guatr boyutlarında azalma tedavinin devamı için yeterli bir kanıttır (16).

### **2.1.11 İZLEM**

Büyüme ve cinsel gelişim herhangi bir çocuk hastadaki gibi sistematik olarak takip edilmelidir. Ötiroidi sağlandıktan sonra büyüme çağındaki çocuklarda her 4-6 ayda bir ve nihai boya ulaşana kadar yılda bir kez tiroid fonksiyonlarına bakılmalıdır. HT'li çocukların aileleri tiroid fonksiyonlarının izleminin ömür boyu sürdürülmesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Tedavi başarısızlığında tedaviye uyumsuzluktan şüphelenilirse serum sT4 düzeyine bakılmalıdır. Serum sT4 düzeyi normal aralıkta iken eş zamanlı TSH düzeyinin normalin iki katından fazla olması, ilaç tedavisinin düzenli uygulanmadığını gösterir (5).

Hedef boya ulaşılabilmesi, hipotiroidizmin süresine ve tedavinin başlandığı yaşa bağlıdır. Hipotiroidizm uzun süredir mevcutsa, tedavi sonucu hedef boya ulaşamayabilir. Aynı şekilde, tanı ergenlik döneminde konulmuşsa, hedef boya ulaşmak için büyüme atağının yaşanacağı süre kısa olabilir. Eğer hipotiroidizm 2-3 yaşından sonra meydana gelmişse, herhangi bir kalıcı mental hasar ya da nörolojik defisit olması muhtemel değildir. Tip 1 diabetes mellitus, çölyak hastalığı, Down, Turner ve Williams sendromu bulunan çocuklarda, hipotiroidi gelişebilme ihtimali nedeniyle yıllık tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır (5).

### **2.1.12 PROGNOZ**

HT'nin çocuk ve adolesanlarda doğal seyri tam olarak bilinmemektedir. Radetti ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, 20 pediatrik endokrin kliniğinden 160 OT'li çocuk ortalama 32.6 yıl izlenmiştir. TSH düzeyleri zaman içinde büyük dalgalanmalar göstermiş ve tüm veriler incelendiğinde tiroid fonksiyonlarının progresif olarak bozulmaya eğilim gösterdiği görülmüştür. Ancak son değerlendirmede 84 hastanın (%52,5) tiroid fonksiyonları normal veya hastaların ötiroid hale geldiği görülmüştür. Araştırmacılar hastalığın seyrini öngörebilmek için güvenilir prognostik faktörleri incelemiş ancak klinik ölçümleri, tiroid hacimleri ve otoantikör titrelerinin TSH düzeyleri normal ve artmış olan gruplarda benzer olduğunu bulmuşlardır. Tip 1 diabetes mellitusu olan hasta sayısının normal TSH düzeyi olan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum, otoimmün hastalığı olan hastaların tiroid otoimmünitesi açısından düzenli takip edildikleri ve birçok hastanın hafif asemptomatik HT olarak tanısının konması ile açıklanabilir. Çalışmada izlemde eşlik eden

hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında, TSH düzeylerinin artış sıklığında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiş ve eşlik eden hastalıkların prognozu kötüleştirmediği tespit edilmiştir (82).

Çocuklarda yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak, bazal TSH düzeyleri hastalığın seyrinin öngörülmesinde yararlı bir gösterge değildir. Yapılmış bir çalışmada tiroid fonksiyonları bozuk olan hastalarda, son kontrolde her iki tiroid antikorunda da önemli ölçüde yüksek bulunmuştur; ancak anti-TG antikorları başlangıçta zaten yüksek iken, anti-TPO antikorları zaman içerisinde progresif bir artış göstermiştir. Bu bulgular, anti-TPO antikorlarının tiroid disfonksiyonunun bir göstergesi olabileceğini göstermektedir. Hastaların izleminde tanı anında yüksek anti-TG ve TSH titreleri ve guatrın varlığı ile tiroid fonksiyonlarındaki bozulmanın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan, 5 yıllık izlem sürecinde, hastaların %50'sinden fazlasının ötiroid olarak kaldığı veya ötiroid duruma geldiği dikkat çekicidir (5).

Subklinik hipotiroidizmi olan adolesanlarda izleminde, büyüme ve puberte tamamlandıktan sonra hormon replasman tedavisinin kesilmesi denenebilir. Hipotiroidizmin kalıcı olup olmadığını belirlemek ve gerekiyorsa tedaviye yeniden başlamak için, tedavi kesildikten 6-8 hafta sonra tiroid fonksiyonları kontrol edilmelidir (5).

HT'nin nadir fakat ciddi bir komplikasyonu malign lenfomadır. Kadınlarda daha sık olmak üzere, genellikle 60 yaş üstünde görülür. HT'li hastalarda tiroid bezinde ani büyüme durumunda mutlaka lenfoma düşünülmelidir (19).

## **2.2 PARVOVİRUS B19**

### **2.2.1 TARİHÇE**

İnsanda patojenik olan ilk Parvovirus, Parvovirus B19 olarak tanımlanmıştır. İlk kez 1974 yılında Cossart ve arkadaşları tarafından asemptomatik kan donörlerinin serumu hepatit B yüzey antijeni açısından araştırılırken 19 numaralı B panelindeki serum örneğinin yanlış pozitif sonuç vermesiyle saptanmıştır. 1985 yılında Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi tarafından Parvoviridae ailesinin bir üyesi olarak tanımlanmış ve Parvovirus B19 olarak isimlendirilmiştir (8).

## 2.2.2 SINIFLANDIRMA

Parvoviridae ailesi morfolojik ve fonksiyonel özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Parvoviruslar hayvan ve böcek patojenleridir. Circovirusların ve TT virusların tanımlanmasına kadar Parvoviruslar, memeli hücrelerini infekte eden DNA içeren en küçük viruslar arasında sayılmaktaydı. Bu nedenle ismi latince küçük anlamına gelen “parvum” sözcüğünden gelmektedir (8).

Omurgalı ve omurgasızları infekte etme özelliğine dayanılarak Parvoviridae ailesi Parvovirinae ve Densovirinae olarak iki alt aileye ayrılır. Replike olabilme özelliklerine, terminal uç tekrarlarının yapısına, transkripsiyon haritalarına ve konak özelliklerine dayanılarak Parvovirinae alt ailesi de kendi arasında 5 genusa ayrılmaktadır. Bunlar replike olabilmek için eritroid hücreleri tercih eden Erythrovirus, yardımcı bir virusa (Adenovirus gibi) gereksinim duyan Dependovirus, otonom olarak replike olabilen Parvovirus, minklerde replike olabilen Amdovirus ve sığır ve köpeklerin dışında insanları da infekte ettikleri belirlenmiş Bocavirus genuslarıdır. Sadece Erythrovirus ve Dependovirus genuslarının insanları infekte ettikleri düşünülmesine rağmen 2005 yılında İsveçli araştırmacılar tarafından solunum yolu örneklerinde saptanan ve Bocavirus genusu içine dahil edilen Human Bocavirus ve insan serumunda tanımlanmış ancak henüz sınıflandırılmamış olan Human Parvovirus 4’ün de insanları infekte ettikleri tespit edilmiştir. Parvovirus B19 (Erythrovirus B19), eritroid prekürsör hücrelerinde replike olabilme özelliğine dayanılarak Erythrovirus familyasının bir üyesi olarak sınıflandırılmaktadır (8,11,83).

## 2.2.3 PARVOVİRUS B19’UN GENEL ÖZELLİKLERİ

### 2.2.3.1 Morfoloji

Parvovirus B19 (PV-B19) virusuna dair önemli veriler elektron mikroskopisi ve X-ray kristalografi yöntemleri kullanılarak elde edilmiştir. PV-B19 virusu iki proteinden oluşan kapsid kısmı ve doğrusal, tek zincirli DNA genomuyla basit bir yapıya sahiptir. Yaklaşık 22-24 nm çapında ikozahedral simetri gösteren zarfsız viruslardır (8). İkozahedral şeklini kapsid yapısındaki majör kapsid proteini olan VP2 oluşturmaktadır. X-ray kristalografi yöntemiyle yaklaşık 3,5 Å rezolüsyonda rekombinant PV-B19 benzeri partikülün yapısı incelenmiş, diğer ikozahedral virüslara benzer şekilde, majör VP2 kapsid proteini  $\beta$  formunda jel kıvamında bir ruloya benzer bulunmuştur. X-ray kristalografi çalışmaları, PV-B19’u diğer parvoviruslardan

ayıran özelliği olan  $\beta$  formunu birbirine bağlayan geniş ilmekleri ortaya koymaktadır (84). Zarfının olmaması ve DNA içeriğinin az olması viriona dış ortama karşı dirençli olma özelliği kazandırır. Virion  $56^{\circ}\text{C}$ 'de 60 dakikadan uzun bir sürede veya yüksek virus konsantrasyonlarının bulunması halinde  $80^{\circ}\text{C}$ 'de 72 saatten uzun bir sürede inaktivasyona karşı direnç göstermenin yanı sıra eter, kloroform gibi yağ çözücülerde de stabilitesini korur. Formalin,  $\beta$ -propionolakton, oksidan ajanlar ve  $\gamma$  ışınları ile inaktivasyona uğratılabilir (83).

### 2.2.3.2 Genomik Yapı ve Organizasyon

Virus genomu doğrusal, tek zincirli, her iki uçta 365 nükleotidlik uzun terminal tekrar dizileri ile yaklaşık 5600 nükleotidden oluşmaktadır. Her iki uçta bulunan terminal tekrar dizileri palindromiktir ve genomun katlanmasına olanak sağlar. Bu sayede genom komplementer zincirin oluşumunda önemli bir rol aldığı varsayılan kendine özgü çift katlı (duplex) konfigürasyonlu hairpin (saç tokası) formunu alabilmektedirler. Ayrıca bu katlanma sayesinde viral replikasyon için 3' ucu kendi kendini başlatıcı görev gösterir (8,10,11,85).

Hayvan parvoviruslarının çoğunda olduğu gibi PV-B19 genomu da protein kodlayan iki majör ve iki minör açık okuma bölgesine (open reading frame, ORF) sahiptir. Majör sol uç (5' ucu) ORF'nin transkripsiyonu ile erken viral proteinlerden yapısal olmayan 77 kDa'luk NS1 (nonstructural protein-1) sentezlenirken, majör sağ uç (3' ucu) tarafındaki ORF'nden ise replikasyonun geç dönemlerinde eksprese edilen yapısal 84 kDa'luk VP1 (minor kapsid proteini) ve 58 kDa'luk VP2 (major kapsid proteini) viral kapsid proteinleri sentezlenir. İki minör ORF genomun merkezinde ve sağ ucunda majör ORF'lerle çakışır. Bu bölgelerden infekte virüslerin üretiminde gerekli olan 9 kDa'luk ve 11 kDa'luk iki protein sentezlenir. Bunlara ek olarak 7,5 kDa'luk proteini kodlayan bir ORF de bulunmaktadır. Bu proteinin rolü henüz bilinmemektedir (10,85).

Tüm proteinlerin sentezi için bu tek promoter kullanılır, bu promoter P6 promoter'dır. Viral transkripsiyon, P6 promoterından başlatılır ve 9 adet üst üste çakışan RNA transkripti sentezlenir. Üç major viral protein, 1 yapısal olmayan protein ve 2 kapsid proteini promoter ve eşlik eden ana sekansının farklı birleştirmeleriyle (splicing) oluşturulur. Tek birleştirilmeyen transkript 78 k-Da'luk fosfoproteinden oluşan yapısal olmayan bir proteindir (11). PV-B19'un transkripsiyon haritası virüsü Parvovirinae ailesindeki diğer viruslardan ayırır. Diğer parvoviruslar RNA transkriptlerini sağ uç bölgelerinde poliadenilasyon

alanlarında sonlandırırken bazı PV-B19 transkriptleri genomun orta bölümlerinde sonlanır ve farklı bir poliadenilasyon sinyali kullanılır (8,11).

Son yıllarda PV-B19 genomunun değerlendirildiği filogenetik analizler sonucu genetik farklılık taşıyan bazı viral varyantlar tanımlanmıştır. İlk tanımlanan izolat geçici aplastik anemili Fransız bir çocuktan izole edilen V9 varyantıdır. Daha sonra yapılan çalışmalarda HIV pozitif kronik anemili bir olgudan izole edilen A6 ve deri örneklerinden izole edilen LaLi ve HaAM varyantları tanımlanmıştır. Günümüzde saptanmış parvovirus izolatlarının birbirlerinden yaklaşık % 10 genetik farklılık gösteren 3 genotip olarak dağılım gösterdiğini ortaya koymuştur. PV-B19 orjinal olarak genotip 1 olarak kabul edilir ve dünya genelinde görülür. Genotip 2'yi LaLi, A6 ve HaAM izolatları oluşturur, bu izolatlar yaşlı hastaların (1973 yılından önce doğan) dokularından elde edilmiştir, bu durum 1970'lerden önce bu genotipin görüldüğünü düşündürmektedir. Genotip 3'ü ise V9 varyantı oluşturur, Gana'da sık görülen tiptir. Viral varyantların klinik ile ilişkisi henüz bulunamamıştır. Genotipler arasında antijenik düzeyde önemli benzerlikler görülmüştür, bu nedenle rekombinant antijenlerle yapılan serolojik testlerde güçlü çapraz reaksiyonlar izlenmiştir (11,86,87).

### **2.2.3.3 Kapsid ve Yapısal Olmayan Proteinler**

#### **2.2.3.3.1 Kapsid Proteinleri**

Her kapsid toplamda 60 kapsomerin ikozahedral yapı oluşturmasıyla meydana gelir. Kapsid yapısı 84 kDa'luk minör viral kapsid proteini (VP1) ve 58 kDa'luk majör viral kapsid proteini (VP2) iki yapısal proteinden oluşur. Viral kapsidin %5'ini VP1 ve % 95'ini VP2 oluşturur. Kapsid proteinleri aynı ORF'den köken alır. Sadece VP1 proteini, amino uca eklenen 227 aminoasit ile VP2 proteininden ayrılır (8,10).

VP2 majör yapısal proteindir. VP2 proteini 3125-4786 arası nükleotid sekansı tarafından kodlanır (8). X-ray kristalografi çalışmaları, diğer ikozahedral virüslere benzer şekilde majör VP2 kapsid proteinini  $\beta$  formunda jel kıvamında bir ruloya benzer bulmuştur. Bu nedenle kapside ikozahedral şeklini kazandıran proteinin VP2 proteini olduğu düşünülmektedir (84). VP2 proteini PV-B19'un hücre reseptörü olan kan hücrelerinde P antijenlerine doğrudan bağlanabilmektedir (88).

Minör kapsid proteini VP1 2444-4786 arası nükleotid sekansı tarafından kodlanır (8). Yapısal olarak VP1'in "VP1'e özgül bölge" adı verilen amino uca eklenen 227 aminoasit ile VP2'den ayrılır. VP1'e özgül bölge virion kapsidinin dış bölgesine yerleşmiştir ve çoğu lineer yapıda olan çok sayıda nötralizan epitop içerir. Buna karşılık VP2'nin nötralizan epitoplarının çoğu konformasyoneldir (10). Kapsid proteinleri memeli, böcek ve maya hücrelerinde sentezlenebilirler. Bu hücrelerde viral DNA yokluğunda doğal virionlara fiziksel, antijenik ve immünolojik benzer virus-benzeri partikülleri VP2 ekspresyonu ile üretebilirler (8). VP1 proteini fosfolipaz A2 (PLA 2) benzeri aktivitesi ile virusun hücreye girişinde önemli rol oynamaktadır (89).

### 2.2.3.3.2 Yapısal Olmayan Proteinler

Günümüze kadar birkaç yapısal olmayan protein keşfedilmiştir. 77 kDa'luk majör yapısal olmayan protein (NS1) 435-2448 arası nükleotid sekansı tarafından kodlanır. NS1'in fonksiyonu olarak bilinmemesine rağmen diğer parvovirus çalışmalarına dayanılarak spesifik DNA bağlanma bölgesi, ATPaz ve helikaz aktivesine sahip olma, DNA sentezinin yürütülmesi gibi görevlerinin olduğu düşünülmektedir (8). NS1 proteini genomda yer alan protomer P6'ya bağlanarak viral transkripsiyonun regülasyonu ve viral DNA replikasyonunda önemli rol oynar. Ayrıca NS1 kaspaz 3 aracılığıyla hücrel apoptozu indükler ve inflamatuvar sitokin olan IL-6'yı salgılayan genlerin aktivasyonunu yapar (8,10).

NS1 proteinin ekspresyonuna ek olarak genomun sol kısmında başka ORF'ler tanımlanmıştır. Fakat bu bölgelerde ifade edilen proteinlerin fonksiyonları henüz bilinmemektedir. 500-600 nükleotidli en küçük RNA'lar PV-B19 ile infekte lösemili hastaların kemik iliği hücrelerinde en az iki 11 kDa'luk protein oluştururlar. Bunlara ek olarak 7,5 kDa'luk proteini kodlayan bir ORF de bulunmaktadır. Bu proteinin rolü henüz bilinmemektedir (8). Prolince zengin sekanslar içeren 11 kDa'luk proteinin, ökaryot hücrelerinde hücre içi sinyal iletimi proteinleri arasında yer alan SH3 bağlama bölgesine benzerlik gösterdiği ve virion enfektivitesi için gerekli olduğu düşünülmektedir (88).

### 2.2.3.4 Hücre Tropizmi

Parvovirus B19'un hücre tropizmi son derece sınırlıdır. Parvovirus B19 için bilinen tek konak insandır (84). Virüs sadece insan eritroid prekürsör hücre ve CD36 (+) eritroblast nükleuslarında replike olur. Kan grubu antijenlerinden P antijeni Parvovirus B19 için bir

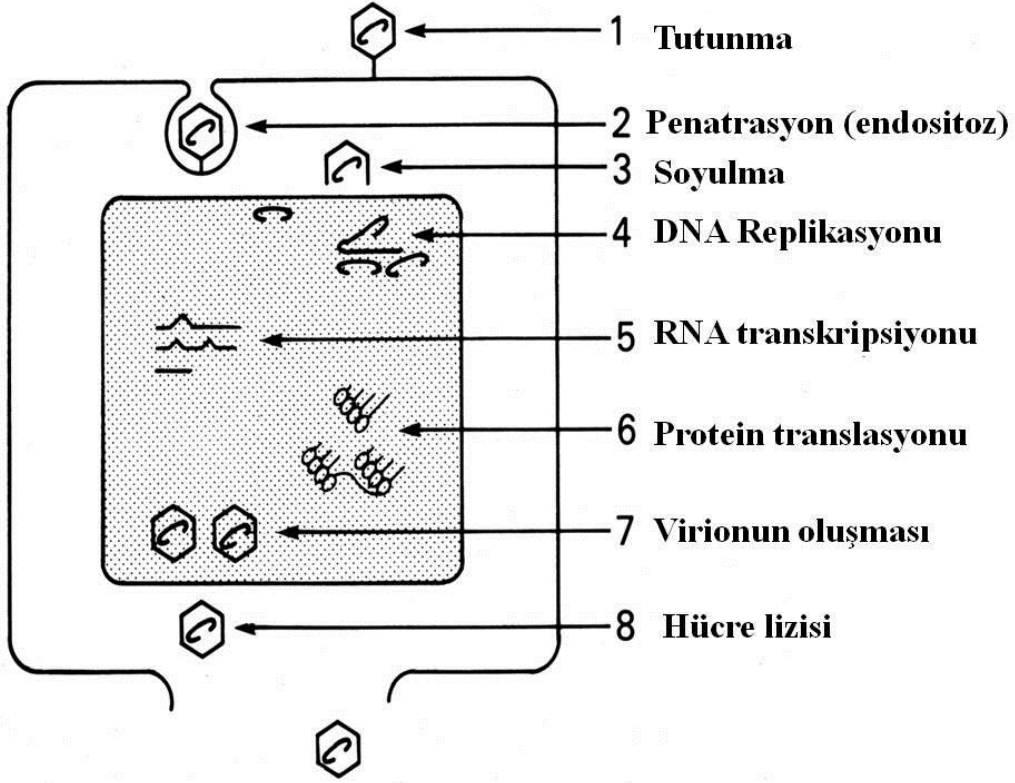
konak reseptörü görevi görerek virusun hücreye tutunmasını sağlar. Globosid olarak da bilinen P antijeni eritrositlerde ve eritroid öncül hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bu durum virusun bu hücelere olan afinitesini açıklamaktadır. Eritrosit ömrü çeşitli nedenlerle kısalmış olan bireylerde bu durum ciddi aplastik krizlere neden olabilir (8,10). Genetik olarak P antijenine sahip olmayan nadir bireyler Parvovirus enfeksiyonuna dirençlidir (90).

P antijeni lökositler, trombositler, trofoblastlar, endotel hücreleri, plasenta, fetal hepatosit ve kardiyak myositler gibi birçok hücre tipinde daha düşük konsantrasyonda bulunabilir. Bu hücre tipleri transplasental geçiş, vaskülit, beşinci hastalık gibi virüs patogenezinde de aracılık edebilir. Fakat bu hücrelerin tümünde virusa bağlı enfeksiyon gelişmemektedir (8,10,11).

#### **2.2.3.5 Viral Yaşam Döngüsü**

Parvovirus B19'un yaşam döngüsü diğer zarfsız DNA viruslarına benzemektedir. Virus konak hücre reseptörlerine bağlanarak hücre içine girer. Replikasyon bölgesi olan nükleusa taşınır. Konak hücre nükleusunda sırasıyla viral genomun translokasyonu, DNA replikasyonu, RNA transkripsiyonu, protein translasyonu, viral kapsidin oluşması, genomun paketlenmesi gerçekleşir ve son olarak yeni oluşan olgun virionun serbest kalabilmesi için hücre lizise uğrar (8).





**Şekil 1. Parvovirus B19'un yaşam döngüsü (8)**

PV-B19 dinlenme fazındaki hücreleri viral genomun replikasyonu için aktive edemezler. Bu nedenle viruslar replikasyon için aktif olan hücelere ihtiyaç duymaktadır. Viral genomun replikasyonu için konak hücrenin S fazında bulunması gereklidir. S fazı hücrenin aktif olduğu fazdır. Virionun kendi polimeraz enzimleri bulunmamaktadır (91). DNA replikasyonunda ve RNA transkripsiyonunda konak hücre DNA ve RNA polimerazları kullanılır ancak virusun NS1 proteinleri de gereklidir. Replikasyon sırasında konak polimerazlarına ek olarak konak yardımcı proteinleri de kullanılırlar. Bu yardımcı proteinlerin fonksiyonları arasında DNA'nın spesifik bir bölgesine bağlanma, DNA'nın spesifik bölgesine nükleaz ve helikaz aktivitesi bulunur (92).

S fazındaki hücrelerde, viral tek sarmallı DNA'dan (ssDNA) komplementer DNA oluşturabilmek için konak DNA polimerazı kullanılır. Çift sarmallı DNA ORF'lerinden viral mRNA'lar konak RNA polimeraz yardımıyla sentezlenir. Sentezlenen NS1 proteini, viral genomun replikasyonunda P6 promoterleri aktive eder. Pozitif polariteli viral genomun 3' ucudaki palindromik tekrar dizileri primer görevi görerek replikasyonu başlatırlar ve iki

sarmallı replikatif ara ürün oluşturulur. Bu iki sarmallı replikatif formdan ise hairpin formu sayesinde negatif polariteli DNA sarmalı üretilir. Kapsid proteinleri ile tek sarmallı DNA paketlenerek virion oluşturulur. NS1 proteininin sitotoksik etkisiyle hücre lizise uğrar ve böylece yeni oluşan matür virion serbest hale gelir. Serbestleşen matür virionlar daha sonra P antijeni bulunduran aktif yeni hücreleri infekte ederler (93).

#### 2.2.4 PATOGENEZ

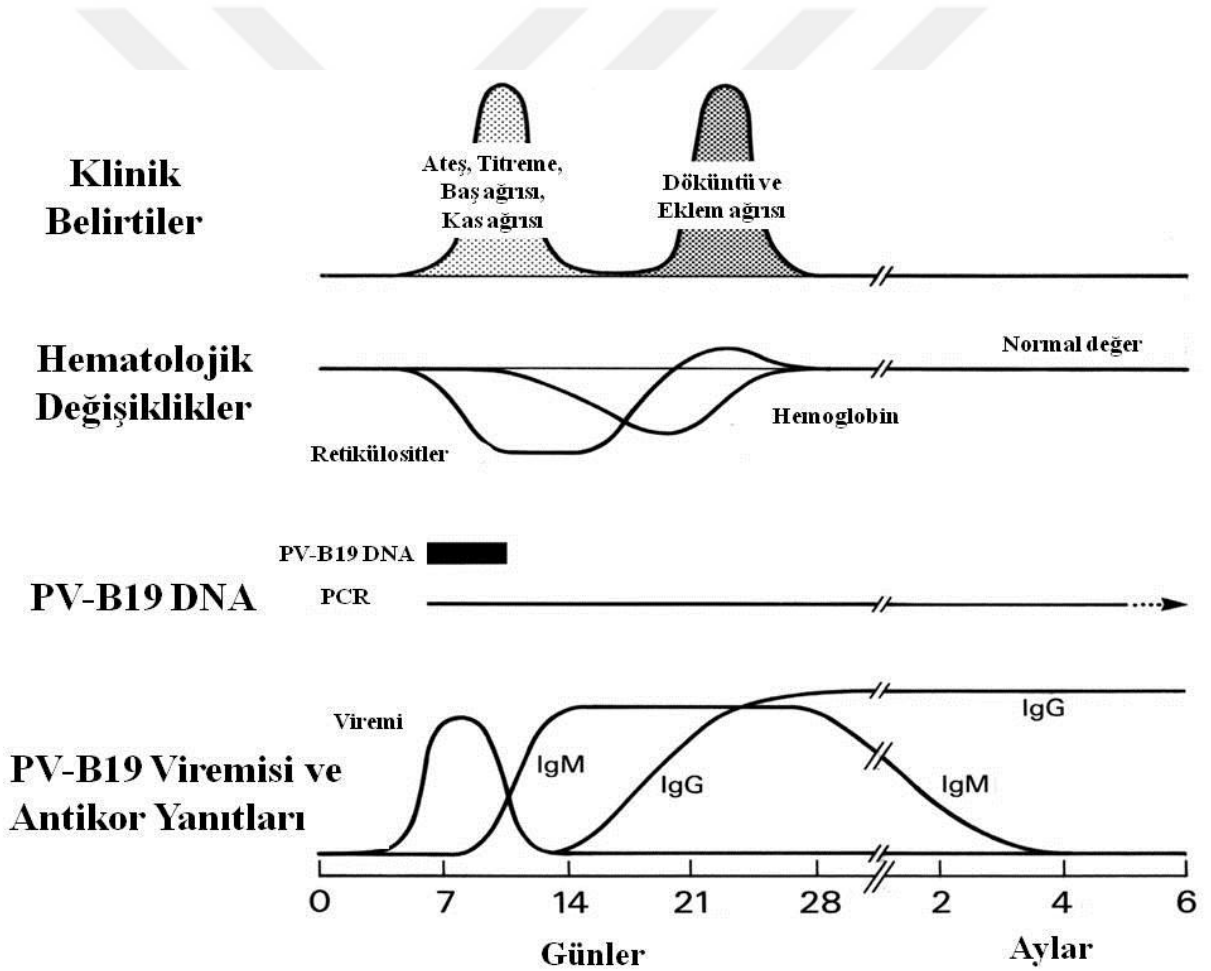
Virüs sadece insan eritroid prekürsör hücre ve CD36 (+) eritroblast nükleuslarında replike olur. Bu hücrelerin yıkımına ve eritropoezin inhibisyonuna sebep olur. Akut enfeksiyon döneminde bu hematokritte belirgin düşmeye yol açar. Sağlıklı bireylerde eritrosit sayısı 10-14 gün arasında düzelir. Ancak eritrosit ömrü kısalmış olan bireylerde hemoglobinde belirgin düşme ve geçici aplastik krize neden olabilir (11,94).

Parvovirus B19'un patogenezi ile ilgili veriler, immün sistemi sağlıklı yetişkin gönüllüler üzerinde yapılan iki çalışma sonucu elde edilmiştir. Gönüllü erişkin bireyler enfekte edilmiştir ve deneysel enfeksiyonun bifazik ilerlediği görülmüştür. Nonspesifik faz olarak da bilinen ilk fazda, inokulasyondan 7-11 gün sonra  $10^{11}$ - $10^{14}$  virus partikülü/ml konsantrasyonuna ulaşan viremi ve nazofaringeal viral sıçrama ile birlikte ateş, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, rinore, boğaz ağrısı gibi prodromal semptomlar eşlik etmiştir (95,96). Viremi döneminde solunum yolu belirtilerinin ortaya çıkması virusun bu bölgede replike olduğunu düşündürmektedir (10,94). Viremi sırasında virus kemik iliğindeki eritroid progenitör hücrelerde yıkıma ve eritropoezin inhibisyonuna neden olur. Retikülosit sayısı tespit edilemeyecek düzeylere iner. Hemoglobinde düşmeye nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısında hafif düşme eşlik edebilir (8). Spesifik antikorlar ortaya çıktıktan sonra semptomlar düzelmiş ve serum hemoglobin değeri normale dönmüş olduğu görülür. İmmün yetmezlik nedeniyle PV-B19 virusuyla savaşamayan bireylerde eritrosit prekürsörlerinin yıkımı devam ederek eritrosit yapımının durmasına ve şiddetli, kronik eritrosit aplazisi ve anemiye neden olabilir. Bazı bireylerde inokulasyondan 17-18 gün sonra artralji ile birlikte eritamatöz döküntü görülebilir (9).

Parvovirus B19 enfeksiyonlarında virusa karşı oluşan immün yanıt büyük oranda humordadır. VP1'e karşı antikorlar etkin immün cevap için gereklidir. PV-B19 spesifik IgM antikorları enfeksiyondan kısa süre sonra üretilmeye başlar, 10-12 gün arasında serumda saptanabilir ve 5 aya kadar devam edebilir. Spesifik IgG antikorları enfeksiyondan yaklaşık

15 gün sonra saptanabilir ve yaşam boyu pozitif kalabilir (97). Genelde hastalığın ilk fazının sonunda viremi düzelir, aynı dönemde immünglobulin M (IgM) ve immünglobulin G (IgG) antikorları serumda saptanabilir (10). Ayrıca kanda retikülositler tekrar görülür ve hemoglobin normal aralığa gelir (9).

Hastalığın ikinci fazı enfeksiyondan 2-3 hafta sonra başlar. Bu dönem serum IgM cevabı pike ulaşır (12). 2-3 gün süren eritematöz döküntü, bunu takiben el eklemleri, diz ve ayak bileğinde artrit eşlik edebilir (96). Döküntü ve artrit patogenezinde immünkomplekslerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Gönüllü çalışmalarında yüksek titrede vireminin olmadığı dönemlerde bu semptomların geliştiği görülmüştür (11).



Şekil 2. Sağlıklı bireylerde zamana göre PV-B19 enfeksiyonuyla ilişkili klinik özellikler, hematolojik değişiklikler, PV-B19 DNA varlığı, PV-B19 serolojisi (10)

Parvovirus B19'a bağlı hidrops fetalisin patogenezi tam olarak bulunamamıştır. PV-B19 transplasental yoldan bulaşabilir ve primer maternal enfeksiyon sırasında fetal enfeksiyona sebep olabilir. Fetüsün PV-B19 enfeksiyonununa duyarlılığı eritrosit ömrünün kısa olması ve immün yanıtın yetersiz olmasına bağlıdır (11). Parvovirus sitopatik etkileri asıl olarak kemik iliğinde eritroblastlarda ve karaciğer ve dalakta ekstramedüller hematopoez bölgelerinde görülür. Fetal enfeksiyon gestasyonun 6.haftası kadar erken dönemde, fetal eritroblastlar fetal karaciğerde ilk kez bulunduğunda görülebilir; gestasyonun 4. haftasından sonra hematopoez kemik iliğine kayar. Bazı vakalarda fetal enfeksiyon belirgin anemiye ve daha sonra yüksek debili kalp yetmezliğine sebep olur. Miyokardiyal doku üzerinde virusun doğrudan bir etkisi olabilir ve bu da kalp yetersizliğine katkı yapar. Ancak gebelik sırasındaki çoğu enfeksiyonda miadında ve normal doğum görülür. Bu doğumlarda asemptomatik bebeklerin bazılarının PV-B19 ile kronik postnatal enfeksiyon olduğu bildirmiştir, ancak bunun önemi bilinmemektedir (9).

### 2.2.5 EPİDEMİYOLOJİ

Parvovirus B19, dünya genelinde yaygın bir viral enfeksiyon etkenidir. En sık okul çağı çocuklarında (5-15 yaşı) olmakla birlikte tüm yaşlarda enfeksiyon görülebilir. Seroprevalans yaşla beraber artar. Genel popülasyonda virusa karşı IgG antikorlarının prevalansı 1-5 yaş arası çocuklarda %37, 6-19 yaş arası çocuklarda %15-60, yetişkinlerde %30-60, 50 yaş üzerinde erişkinlerde %87 oranında pozitifdir. Eritema enfeksiyozum ve geçici aplastik kriz gibi aşikar enfeksiyonlar okul çağındaki çocuklarda en siktir ve vakaların %70'i 5-15 yaşları arasındaki hastalarda oluşur. Erişkinlerde %40-60'ında önceki enfeksiyona dair kanıt vardır (8,9). Ülkemizde 2004 yılında Işıık ve arkadaşları tarafından İstanbul'da yapılan bir çalışmada Parvovirus B19 prevalansı 15 yaş altı çocuklarda %26,9, 20 yaş üstü erişkinlerde ise %54,5 olarak bildirilmiştir (98). 2009 yılında Konya bölgesinde Türk Dağı ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada çeşitli yaş gruplarında Parvovirus B19 seroprevalansı araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 631 yetişkin birey ( $\geq 18$  yaş-  $>60$  yaş) kan donörlerinden; 542 çocuk (0- $<18$  yaş) ise farklı sağlık kurumlarına herhangi bir sebeple başvuran çocuklardan rastgele seçilmiştir. Çalışmada serum örneklerinde Parvovirus B19 spesifik IgG antikorları araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 1173 kişiden 339 (%28,9)'unda Parvovirus-B19 spesifik IgG antikorları pozitif saptanmıştır. Seropozitifliğin yaşlara göre dağılımı; 0-4 yaş grubunda %15,8; 5-9 yaş grubunda %16; 10-14 yaş grubunda %24,2; 15-19 yaşları arasında %40,9; 20-29 yaş grubunda %34,7; 30-39 yaşları arasında %35,5; 40-49 yaş

grubunda %32,2; 50-59 yaş grubunda %37,5 ve 60 yaş üzerinde %53,8 saptandığı belirtilmiştir (99).

Üreme çağında olan kadınların %50-60'ında PV-B19 spesifik IgG pozitif bulunmaktadır (10). Genel popülasyonda antikor prevalansı yüksek olsa da viremi ya da viral DNA'nın saptanması nadirdir. PV-B19 serolojisi ve viremiyle ilgili yapılmış birçok çalışmanın aksine sağlıklı bireylerin kemik iliğinde PV-B19 DNA'sının varlığıyla ilgili veriler sınırlıdır. Yapılmış bir çalışmada 45 sağlıklı kemik iliği donöründen 4'ünde PV-B19 DNA'sı gösterilmiştir (8).

Mevsimsel zirveler ılıman iklimlerde çoğunlukla kış sonu ve baharda görülür. Sporadik enfeksiyonlar yıl boyunca görülebilir (9). 3-5 yıllık periyotlarla epidemilere sebep olur. Kelly ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Avustralya'da epidemik iki yıl ardından gelen iki endemik yılla, Parvovirus B19 aktivitesinin dört yıllık siklus yaptığı saptanmıştır (100).

Eritema infeksiyozum ya da PV-B19'a bağlı geçici aplastik krizin pik yaptığı dönemlerde; 5 yaşından küçük çocuklarda %10, 5-15 yaş arası çocuklarda %70 ve 15 yaşından büyük çocuklarda %20 oranında görülür (8).

Seronegatif bireylerde ikincil bulaş çok sık görülmektedir. Okul ya da evde eritema infeksiyozum epidemileri sırasında ikincil atak oranı, temas sonrası çocuklarda %50, öğretmenlerde %20-30 arasındadır. Çocuk bakıcısı ve ev hanımı olan kadınlarda çocuklarla yakın temas halinde olması nedeniyle ikincil bulaş riski %9 oranındadır. Sağlıklı bireylerde mesleki risk grupları açısından en yüksek oran; çocuklarla sürekli temas içinde bulunan kreş çalışanları, okullarda çalışan personel, doktorlar ve laboratuvar personelinde görülür (8).

## **2.2.6 BULAŞMA YOLLARI**

Bireyler arasında solunum yoluyla yayılma primer bulaş yolu olmakla birlikte kan ve kan ürünleri, kemik iliği ya da organ transplantasyonu ve vertikal olarak anneden fetüse geçiş yoluyla bulaş olabilir. Solunum yoluyla, muhtemelen damlacık yoluyla olur. Viremi sırasında solunum sekresyonlarında Parvovirus B19 spesifik DNA'nın saptanması virusun solunum yoluyla toplumda yayılabileceğini göstermektedir. Bu durum sağlıklı gönüllülerde, intranasal olarak virus inokülasyonundan 5-10 gün sonra, prodromal faz sırasında Parvovirus B19 DNA'sının serum ve solunum sekresyonlarında pozitif saptanması ile belirlenmiştir (8,101).

Virus faktör konsantreleri, albumin, plasma gibi ürünler de dahil olmak üzere kan ve kan ürünlerinden bulaşabilir. Tek bir kan donöründen elde edilen kan ürünleriyle bulaş nadir olarak (1:50000) görülmekle beraber multipl donörden elde edilen kan konsantreleri havuzu ile tedavi alan kişilerde bulaşma riski daha fazla ve yaygındır. PV-B19 ısıya ve çözücülere karşı dirençli viruslardır. Bu nedenle kan ürünlerinin tabii tutulduğu rutin termal uygulama sonrası canlı kalabilirler. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan son çalışmalarda,  $>10^7$ /ml viral DNA içeren kan ürünleriyle akut PV-B19 enfeksiyonu görülebileceğini göstermiştir (10).

Kemik iliği ya da organ transplantasyonu ile de bulaş olabilmektedir. Üreme çağında olan kadınların %50-60'ında dolaşımda parvovirus B19 spesifik IgG antikorları bulunmaktadır ancak yine de miktar olarak yeterli değildir. Serolojik olarak kanıtlanmış akut maternal enfeksiyona sahip olguların 1/3'ünde vertikal bulaş oluşmaktadır (8,101).

### **2.2.7 KLİNİK BULGULAR**

PV-B19'a bağlı klinik bulgular geniş bir spektrumda görülür. Geçirilmiş enfeksiyona sekonder serolojik pozitif çoğu birey PV-B19 ile ilişkili spesifik semptom hatırlamamaktadır. Yaklaşık %25 enfekte birey enfeksiyon süresi boyunca asemptomatik iken, %50 bireyde halsizlik, kas ağrısı ve ateş gibi grip benzeri semptomlar tariflemektedir. Kalan %25 bireyde ise eritema enfeksiyozuma bağlı raş ve/veya artralji görülür. Çocuklarda genellikle eritema enfeksiyozum görülürken erişkinlerde (özellikle kadınlar) ise eklem bulguları daha sıktır (9,102,103).

**Tablo 6. Parvovirus B19 Enfeksiyonunun Klinik Tabloları (11)**

Hastalık	Akut veya Kronik	Konak
Beşinci Hastalık (eritema enfeksiyozum)	Akut	Sağlıklı çocuklar
Poliartropati sendromu	Akut veya kronik	Sağlıklı erişkinler (özellikle kadınlar)
Geçici aplastik kriz	Akut	Artmış eritropoezi olan hastalar
Hidrops fetalis veya konjenital anemi	Akut veya kronik	Fetus (<20 gestasyonel hafta)
Persistan anemi	Kronik	İmmün yetmezliği olan/ immün sistemi yanıtı yetersiz olan hastalar

### 2.2.7.1 Eritema enfeksiyozum (Beşinci hastalık)

Parvovirus B19 enfeksiyonu en sık çocuklarda görülür ve çocukluk dönemi döküntülü hastalıklar içinde tanımlandığı güne göre “beşinci hastalık” olarak da bilinen eritema enfeksiyozum (EI) şeklinde ortaya çıkar (13). EI, Anderson ve arkadaşları tarafından ilk defa 1983 yılında bir salgın sırasında tanımlanmıştır. Bu salgın sırasında infekte hastalarda PV-B19 spesifik IgM antikoru saptamışlar ve böylece EI ile PV-B19 arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (11). EI’un inkübasyon süresi 4-28 gündür (ortalama 16-17 gün). Prodrömal faz hafiftir ve ateş, baş ağrısı, rinore, bulantı gibi grip benzeri semptomlar görülebilir. EI’un karakteristik özelliği döküntüdür (9). Enfeksiyonun 2-5. günlerinde yüzde eritematöz bir raş görülür, sıklıkla “tokatlanmış yüz görünümü” olarak tarif edilir. Bunu gövde ve proksimal ekstremitelerde yaygın bir maküler eritem izler. Maküler lezyonlar solarken döküntüye dantel şeklinde bir görüntü verir. Döküntü ekstensör yüzeylerde daha belirgin olma eğilimindedir, avuç içleri ve ayak tabanları korunur. Etkilenmiş çocuklar afebrildir ve hasta gibi görünmezler. Bazılarında peteşi vardır. Daha büyük çocuklar ve erişkinler sıklıkla hafif kaşıntıdan yakınırlar. Döküntü deskuamasyon olmadan 1-3 hafta içinde alevlenip söner. Güneş ışığı, ısı, egzersiz ve strese maruz kalma ile tekrarlayabilir. Nadiren vezikülopüstüler raş, papüler purpurik eldiven çorap sendromu ve eritema multiforme gibi diğer döküntüler görülebilir (9,11). EI’u olan çocukların yaklaşık %10’unda artralji görülebilir (8).

### 2.2.7.2 Artropati

İlk kez 1985’de yapılan iki geniş çaplı çalışma artropati ve PV-B19 enfeksiyon arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. Artrit ve artralji tek başına ya da diğer belirtilerle birlikte olabilir. Eklem belirtileri, erişkinlerin %60’ında ve kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranda görülebilir. Çocuklarda eklem bulguları daha nadirdir, genellikle %10 sıklıkta görülür. Sabah katılığıının olduğu diffüz poliartraljiden aşikar artrite kadar semptomlar değişebilir. Artralji/artrit genellikle simetrik, sıklıkla el ve el bilekleri olmak üzere dizler, ayak ve ayak bilekleri tutulur. Şişlik, ısı artışı, kızarıklık ve sertlik görülebilir. Eklem belirtileri kendilerini sınırlayıcıdır ve hastaların çoğunda 2-4 hafta içinde düzeler. Ancak bazen aylarca kalabilir (9,10). Öyküde döküntü olmayan hastalarda, uzamış seyirde semptomlar romatoid artrit ile karıştırılabilir. Bu hastaların bazılarında geçici romatoid faktör pozitifliği bildirilmiştir ancak eklem hasarı yoktur. İngiltere’de yapılmış “erken sinovit”li hastaların değerlendirildiği bir çalışmada %12 oranında yakın dönem geçirilmiş PV-B19 enfeksiyonuna dair kanıt bulunmuştur. Bu hastalardan 3’ü Amerikan Romatizma Derneği’nin belirlediği romatoid artrit kriterlerini karşılamaktadır (11). Söderlund ve arkadaşları juvenil idiyopatik artrit ve sağlıklı genç erişkinleri incelemiş, kronik artritli çocukların %28’inde sinovyal sıvı örneklerinde PV-B19 DNA saptamıştır. Kronik eklem hastalığı olmayan grupta ise %48 oranında PV-B19 DNA tespit edilmiştir. Ancak bu hastalığın etiolojisindeki rolü tam anlamıyla anlaşılamamıştır (104).

Kerr ve arkadaşları PV-B19 enfeksiyonuna bağlı bulgular ve HLA-DRB1 \*01, \*04 ve \*07 alel taşıyıcılığı arasında ilişki olduğunu tanımlamıştır. Daha önce yapılmış çalışmalarda HLA DR4 ya da B27 alleli taşıyan bireylerde daha sık artrit görüldüğü gösterilmiştir. Bu durum PV-B19’a sekonder artrit oluşumunda genetik faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir (105).

### 2.2.7.3 Geçici Aplastik Kriz (Transient Aplastic Crisis, TAC)

Parvovirus B19 enfeksiyonunun en ciddi bulgularından biri geçici aplastik krizdir. TAC eritropoezin ani olarak durması, retikülositopeni, kemik iliğinde eritrosit prekürsörlerin yokluğu ve derin anemi ile karakterizedir (11). İlk defa 1981 yılında orak hücre anemili çocuklarda PV-B19 enfeksiyonu sonrası tanımlanmıştır (10). Hemolitik bozukluklar (herediter sferositoz vs), hemoglobinopatiler (orak hücreli anemi, talasemi vs.), eritrosit enzimopatileri (glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, piruvat kinaz eksikliği, pirimisin-5’



nükleotidaz eksikliği vs) ve otoimmün hemolitik anemi gibi kronik hemoliz ve/veya hızlı eritrosit döngüsü olan hastalarda görülür (12). Orak hücre anemisi olan 308 hastanın incelendiği bir çalışmada PV-B19 114 hastada saptanmış, bu hastaların 91'inde (%80) TAC gelişmiştir. Diğer 23 hastada ise bulgu görülmemiş veya hafif derecede hematolojik bulgular izlenmiştir (106). Benzer bir çalışmada orak hücre anemisi olan 280 hasta doğumdan itibaren takip edilmiştir. 20'li yaşlarına geldiklerinde hastaların %70'inde PV-B19 serokonversiyonu kanıtlanmış, bunlardan %67'si aplastik kriz geçirmiştir (107).

PV-B19, eritroid prekürsör hücreleri infekte eder ve eritropoezi durdurur. Eritropoezin geçici olarak durması sonucu derin anemi görülür. Halsizlik, taşikardi, solukluk, taşipne gibi derin anemi belirtileri görülür. Konjestif kalp yetmezliği, ağır kemik iliği nekrozu ve serebrovasküler komplikasyonlar gelişebilir. Aplastik kriz altta yatan hematolojik bir hastalığın ilk bulgusu olabilir (11). Nadiren döküntü eşlik eder. Geçici aplastik kriz için enkübasyon periyodu eritema enfeksiyozumdan farklıdır çünkü TAC viremi ile birlikte oluşur (9). TAC'de tedavi kan transfüzyonudur. Akut enfeksiyon sonrası yaşam boyu bağışıklık kazanılır (11).

TAC ve PV-B19 enfeksiyonu sırasında sağlıklı bireylerde farklı derecelerde nötropeni ve trombositopeni gibi diğer kan serilerinde değişiklikler görülür. Bazı PV-B19 enfeksiyonu olgularından sonra idiyopatik trombositopenik purpura (ITP) ve Henoch-Schönlein purpurası (HSP) görüldüğü bildirilmiştir. Geçici pansitopeni nadiren görülür. Bazı çalışmalarda çocukluk çağının kronik nötropeni olgularından bazıları PV-B19 ile ilişkilendirilmiştir, ancak başka çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (11).

#### **2.2.7.4 İmmün Yetmezliği Olan Hastalarda Enfeksiyon**

Persistan PV-B19 enfeksiyonu immün sistemi baskılanmış hastalarda saf eritrosit aplazisine yol açtığına dair veriler bulunmaktadır (11). Humoral ve/veya hücrel immün yanıt eksikliğinde persistan kemik iliği süpresyonuna yol açabilir ve buna bağlı kronik anemi görülebilir. Konjenital immün yetmezlikler, lösemi, lenfoma, miyelodisplastik sendrom, kemik iliği ve solid organ transplantasyonu, kemoterapi ve HIV enfeksiyonu predispozan faktörler arasındadır. Çoğu immün yetmezlikli hastalarda virusa karşı üretilen nötralizan antikörlerin üretiminin etkilenmesi sonucu kronik anemi ile seyreden persistan enfeksiyon gelişir (13).

Klinik bulgular arasında halsizlik ve solukluk görülür, immün aracılı semptomlar (döküntü ve artralji) sıklıkla görülmez. Hastalarda derin anemi, retikülositopeni, PV-B19 antikör titrelerinde düşüklük veya yokluk ve serumda yüksek titrede PV-B19 DNA saptanır. Kemik iliği incelemesi genellikle dev pronormoblastlar görülür. Kemoterapiye geçici olarak ara verilmesi virusa karşı immün yanıtın oluşmasına ve enfeksiyonla mücadeleye olanak sağlar. Alternatif olarak intravenöz immünglobulin verilmesi serumda viral DNA titrelerinin azalmasını ve enfeksiyonun düzelmesini sağlar (11).

Hematolojik maligniteler için kemoterapi alan yaklaşık erişkinde %5 ve çocukta %10 oranında hayatı tehdit edici derecede sitopenilerle seyreden persistan PV-B19 enfeksiyonu görülür. Organ ve kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların ise %1-2 kadarında hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açar. PV-B19'a bağlı gelişen pansitopeniler ya da izole hücre serilerindeki düşüklükler, altta yatan malign hastalığın nüks etmesi, diğer mikrobiyal enfeksiyonlar, greft rejeksiyonu veya ilaç toksisitesi olarak yanlış yorumlanabilir. (13).

#### **2.2.7.5 Virus İlişkili Hemofagositik Sendrom**

Virus ilişkili hemofagositik sendrom (VIHS) histiositik hiperplazi, hemofagositoz ve sistemik viral enfeksiyonla ilişkili sitopeni ile karakterizedir. Malign histiositoza karşılık, VIHS sıklıkla histiositik proliferasyonun geri dönüşümlü olduğu benign, kendini sınırlayıcı bir hastalıktır. Hemofagositoz nadiren görülür, viral enfeksiyonlar dışında bakteri, fungus ve parazitler de tetikleyebilir. Altta yatan immün yetmezliği olan çoğu hastada etyolojik ajanın rolü tam anlamıyla anlaşılamamıştır.

Yapılmış bir çalışmada PV-B19 enfeksiyonu hemofagositik sendromu olan 15 çocuk ve erişkin hastada saptanmıştır. Hastaların çoğu daha önceden sağlıklıyken, 4 hasta ilaç tedavileri nedeniyle immün sistemi baskılanmıştı. Ancak VIHS etyolojisinde PV-B19 enfeksiyonunun rolüne dair gelecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (11).

#### **2.2.7.6 Gebelik ve PV-B19 İnfeksiyonu**

Maternal PV-B19 enfeksiyonu fetüste asemptomatik olabileceği gibi nörolojik belirtiler, miyokardit, trombositopeni, nonimmün hidrops fetalis (NIHF) ve intrauterin fetal ölüme de neden olabilir (108). Gebelerde %30-50'sinin PV-B19'a duyarlı olmasına rağmen enfeksiyon nadiren gelişir. Gebelerde PV-B19 spesifik IgG serokonversiyonu epidemilerde

%1-1,5'dan %13-13,5'a kadar çıkabilmektedir. Enfekte gebelerin %50'sinden fazlasında enfeksiyon asemptomatik seyreder ancak vertikal geçiş olabilir (101).

PV-B19 enfeksiyonunun önemli komplikasyonlarından biri fetal kayıpla olan ilişkisidir. İlk defa 1984 yılında Brown ve arkadaşları tarafından PV-B19 ve fetal ölüm ilişkilendirilmiştir (10). Maternal enfeksiyona bağlı fetal yan etkiler açısından risk gestasyonun ilk yarısında yüksektir. Gebelik sırasında parvovirus B19 seropozitif 400'den daha fazla gebenin katıldığı prospektif bir İngiliz çalışmasında fetal kayıplar 20. gestasyonel haftaya kadar görülmüş ve gebelerin %9'unda abort ile sonuçlanmıştır. Umbilikal kordda PV-B19 spesifik IgM antikorları pozitif bulunsa da diğer infantlarda doğum sonrası anomali saptanmamıştır. 7 yıldan daha uzun süreli takip edilen 129 çocukta uzun dönem sekel görülmemiştir. Farklı ülkelerde yapılmış çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (11). Japonya'da yapılmış başka bir çalışmada maternal PV-B19 enfeksiyonu olan 13 gebe incelenmiştir. Enfeksiyona sekonder fetal yan etkilerin görüldüğü 5 olguda (3 NIHF, 1 spontan abortus ve 1 gestasyonel yaşına göre düşük doğum tartılı doğan bebek) maternal enfeksiyona maruziyet 3 ve 19. Gestasyonel haftalar arasında olduğu saptanmıştır. 6 ila 33. gestasyonel haftalar arasında maternal enfeksiyonun geliştiği 8 fetüste PV-B19 DNA saptanmış olmasına rağmen herhangi bir bulgu görülmemiştir (12).

Parvovirus B19 immün olmayan hidrops fetalis vakalarının %10-15'ini oluşturur. NIHF nadir (1:3000 doğum) görülür ve olguların yaklaşık %15'inde etyoloji idiyo patiktir. Yapılmış bir çalışmada 63 NIHF olgusundan 8'inde etken parvovirus B19 olarak belirlenmiştir. Patolojik çalışmalar incelendiğinde PV-B19 ile enfekte fetüslerin karaciğerlerinde lökoeritroblastik reaksiyon ve eozinofilik inklüzyon cisimcikleri ve periferik yerleşimli nukleus kromatini görülen büyük hücreler izlenmiştir (11).

Fetal etkiler eritrosit ömrünün kısa olması ve immün yanıtın yetersiz olmasına bağlıdır. Intrauterin dönemde enfeksiyon persistandır ve derin anemi, karaciğer inflamasyonu, hipoalbuminemi, miyokardit, yüksek debili kalp yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanabilir. Fetal miyokardit nedeniyle bozulan dolaşım nedeniyle üçüncü boşluklarda sıvı birikimi olabilir. Gebelik sırasında primer PV-B19 enfeksiyonu insidansı yaklaşık olarak %1-5 ve transplental geçiş ise %24-33 arasındadır. Enfeksiyonu takiben hidrops fetalis gelişme riski farklı çalışmalarda %0-24 arasında değişmektedir, ancak son çalışmalarda bu oran %1-1,6

arasında saptanmıştır. Primer enfeksiyonu kanıtlanmış gebelerde fetal etkilenme riski yaklaşık olarak %5-10 arasındadır (8,13).

PV-B19'a bağlı NIHF olgularının çoğu spontan olarak düzelse de nadiren klinik hızlı olarak ilerleyip fetal ölümlerle sonuçlanabilir. PV-B19 seropozitif olan gebelerin 14.gestasyonel haftaya kadar haftalık fetal ultrasonografi ile takibi önerilir (10).

Sistemik çalışmalarda PV-B19 enfeksiyonu sonrası konjenital enfeksiyona dair kanıt görülmemiştir, ancak maternal Parvovirus B19 enfeksiyonu sonrası konjenital oküler ve nörolojik anomalilerin görüldüğüne dair olgu sunumları mevcuttur (11).

#### **2.2.7.7 Konjenital Anemi**

Maternal PV-B19 enfeksiyonu sonrası konjenital anemiye ilişkin nadir olgu sunumları mevcuttur. Bu vakalarda viral yük genellikle düşüktür ve anemi immünglobulin tedavisine yanıt vermez. Parvovirus B19 enfeksiyonu Diamond-Blackfan anemisini taklit edebilir. In utero parvovirus B19 enfeksiyonunun Diamond-Blackfan anemisi gibi konstitüsyonel kemik iliği baskılanmasını tetikleyebileceğine dair veriler net değildir (11).

#### **2.2.7.8 Otoimmün Hastalıklarla İlişkisi**

PV-B19 dahil viruslar antikor yanıtı geliştirir. Bu yanıt normalde kısa sürelidir. PV-B19 enfeksiyonu nükleer antijen, romatoid faktör, nötrofil sitoplazmik antijen, mitokondriyal antijen, düz kas, gastrik parietal antijen ve fosfolipidler dahil olmak üzere vücuttaki birçok antijene karşı antikor üretimi ile ilişkilendirilmiştir. Otoantikorların üretimi immün yanıtın poliklonal stimülasyonu ve polispesifik anti-viral antikorların üretiminden kaynaklanmaktadır. Anti-VP IgG antikorları enfekte hastaların serumlarından ayrıştırılmış, insan keratin, kollajen tip II, ssDNA ve kardiyolipine karşı afinitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Klinik bulgular ile ön planda reaksiyona girilen antijen spesifitesi arasında ilişki izlenmiştir. Artritli hastaların immünglobulinlerinin kollajen II'ye spesifik iken cilt döküntüsü olan hastaların immünglobulinlerinin keratine spesifik olduğu görülmüştür. Viral enfeksiyonun persistan seyrederek moleküler benzerlik yoluyla otoimmüniteyi tetiklediği düşünülür. Virusun otoimmün yanıt oluşturduğunu göstermek amacıyla deney farelerine viral peptit immünize edilmiş, güçlü bir viral yanıt oluşturan farelerde keratin, kollajen tip II, kardiyolipin ve ssDNA'ya karşı otoantikorların geliştiği görülmüştür. Otoimmün

inflamasyonun gelişmesini açıklayabilecek diğer bir mekanizma NS1 proteinin sitotoksik etkisi ile TNF- $\alpha$  ve IL-6 gen ekspresyonunda artıştır (13,14).

PV-B19 ve antifosfolipid sendromu arasında ilişkiyi tanımlayan çalışmalar bulunmaktadır. Burada tetikleyicinin VP1 proteinine özgü fosfolipaz-A2 aktivitesi ve moleküler benzerlik yoluyla geliştiği düşünülür (14).

Konu üzerinde tartışılan önemli bir nokta da PV-B19'un otoimmün yanıtı tetikleme dışında otoimmün bir hastalık olup olmadığı yönündedir. PV-B19 enfeksiyonunun klinik bulguları erken dönem romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve diğer konnektif doku hastalıkları gibi sistemik otoimmün hastalıklarınkine benzemektedir. Ancak persistan PV-B19 enfeksiyonu ve bu hastalıklar arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Eklem bulguları bazı hastalarda RA'yi taklit edebilir. Kronik PV-B19 artropatisi olan hastaların %50'sinden fazlası Amerikan Romatizma Derneği'nin belirlediği RA kriterlerini karşılamaktadır. Bu durum virusun bu hastalığın gelişmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (14).

Parvovirus B19 enfeksiyonu RA dışında juvenil idiopatik artrit, SLE, progresif sistemik skleroz, reaktif artrit, Sjögren hastalığı, primer bilyer siroz, polimiyozit, dermatomiyozit, otoimmün sitopeni, sistemik vaskülitler ve diğer konnektif doku hastalıklarını içeren birçok otoimmün hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Akut Parvovirus-B19 enfeksiyonu takiben gigant hücre artritleri, poliarteritis nodosa ve HSP gibi sistemik vaskülitler oluşabilmektedir. Parvovirus-B19'un bu hastalıklardaki rolü açık değildir ve bazı olgularda bulunması tesadüf olabileceği gibi bazı olgularda ise bir tetikleyici olabilmektedir (13,14).

Parvovirus-B19 enfeksiyonu son yıllarda otoimmün tiroidit ile ilişkilendirilmiştir. Parvovirus B19 enfeksiyonu sonrası 2 subakut tiroidit, 1 Graves hastalığı (tip 1 diabetes mellitus ve romatoid artrit eşlik ettiği) ve 1 otoimmün tiroidit olgusu bildirilmiştir. Pediatrik popülasyonda bir retrospektif, vaka kontrol çalışması otoimmün tiroiditte Parvovirus-B19'un rolünü göstermiştir. 4 retrospektif çalışma ve 1 prospektif, vaka-kontrol çalışması benign multinodüler guatr, Graves hastalığı, otoimmün tiroidit ve tiroid kanserli hastaların tiroid preparatlarında Parvovirus-B19'un varlığını göstermiştir. Parvovirus-B19 geniş bir hastalık yelpazesinde tiroid bezinde gösterilmiştir. Parvovirus-B19'un teorik olarak otoimmün tiroid

hastalığını tetikleyebileceği düşünülmesine rağmen otoimmün tiroid hastalıkları patofizyolojisinde Parvovirus-B19'un rolüne dair yeterli kanıt yoktur (15).

### **2.2.7.9 Parvovirus B19 İlişkili Diğer Hastalıklar**

Parvovirus B19 enfeksiyonu nörolojik hastalıklar (menenjit, ensefalit vb), miyokardit, böbrek hastalıkları (glomerulonefrit), hepatit, vaskülit, Kawasaki hastalığı gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Ancak, bu ilişki vaka bildirimleri veya yetersiz, sınırlı PZR çalışmalarına dayanmaktadır (11).

PV-B19 seropozitifliği kanıtlanmış bazı hastalarda ensefalit ve aseptik menenjit tanımlanmış ve beyin omurilik sıvısında PV-B19 DNA'sı pozitif saptanmıştır. Enfeksiyonun uzun dönem prognozu genellikle iyidir, nadiren sekel bırakır. PV-B19 enfeksiyonu güçsüzlük ve işitme kaybı ile giden brakial pleksus nöropatisi ile de ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada klasik 5. hastalığı olan hastaların %50'sinde nörolojik semptomlar (parmaklarda karıncalanma, uyuşma hissi gibi) görülmüştür (11).

PV-B19 ile hepatit ve vaskülit arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. PV-B19 enfeksiyonu sırasında karaciğer transaminaz yüksekliği görülebilse de aşikar hepatit nadiren gelişir. PV-B19 fulminan karaciğer yetmezliği ve aplastik anemi ile de ilişkilendirilmiştir (11).

**Tablo 7. Parvovirus B19 ile ilişkili klinik tablolar (109)**

Kardiyovasküler	Nörolojik
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut kalp yetmezliği</li> <li>• Miyokardit</li> <li>• Perikardiyal efüzyon</li> <li>• Perikardit</li> <li>• Generalize ödem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brakial pleksus anomalileri</li> <li>• Sensorinöral anomaliler</li> <li>• Menenjit/ensefalopati</li> <li>• Konvülsiyon</li> </ul>
Kutanöz	Oküler
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gianotti-Crosti Sendrom</li> <li>• Papüler purpurik eldiven çorap sendromu</li> <li>• Vaküler purpura</li> <li>• Eritema nodosum</li> <li>• Eritema mutlifforme</li> <li>• Livedo retükularis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konjonktivit</li> <li>• Oftalmopleji</li> </ul>
	Renal
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut böbrek yetmezliği</li> <li>• Nefrotik sendrom</li> </ul>
Hematolojik	Solunum
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemofagositik sendrom</li> <li>• Aplastik anemi</li> <li>• Otoimmün hemolitik anemi</li> <li>• Kronik nötropeni</li> <li>• Trombositopenik purpura</li> <li>• Çocukluk çağıının geçici eritroblastopenisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orak hücre anemisinde akut göğüs sendromu</li> <li>• Plevral efüzyon</li> <li>• Pnömoni</li> </ul>
Hepatobilyer	Romatolojik
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karaciğer enzim yüksekliği</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otoimmün ve immün aracıli inflamasyon</li> <li>• Juvenil idiyopatik artrit</li> <li>• Romatoid artrit</li> <li>• Sistemik lupus eritematozus</li> <li>• Vaskülit</li> </ul>
Akut karaciğer yetmezliği	

## 2.2.8 TANI

Eritema enfeksiyozum, akut artralji, geçici aplastik kriz, kronik retikülositopenik anemi gibi bulguları olan hastalarda PV-B19 enfeksiyonundan şüphelenmelidir. Parvovirus B19 enfeksiyonunun tanısında genellikle viral antijenlerin, viral nükleik asitlerin ve virusa karşı gelişen immün yanıtın saptandığı yöntemler kullanılmaktadır. Parvovirus B19 enfeksiyonunun saptanmasında yaygın olarak yararlanılan yöntem, viral proteinlere karşı sentezlenen IgM ve IgG tipi antikorların ve PZR ile kan ya da doku örneklerinde PV-B19 DNA gösterilmesidir (8,10).

### 2.2.8.1 Serolojik testler

Günümüzde parvovirus B19 enfeksiyonunun tanısında yaygın olarak yararlanılan yöntem, viral kapsid antijenlerine karşı sentezlenen IgM ve IgG tipi antikorların gösterilmesidir. En çok tercih edilen testler ELISA, Immün Fluoresan Antikor (IFA) ve Western Blot testleridir. Bu yöntemler ile akut enfeksiyon döneminde VP1/VP2'ye karşı oluşan IgM antikorları, bunu takip eden VP1/VP2'ye karşı IgG ve NS1'e karşı IgG antikorları, ayrıca IgG antikorlarının aviditesi saptanabilir. Western Blot yönteminde VP1, VP2 ve NS1 proteinleri kullanılır. Ancak kullanılan proteinler denatüre olabildiği için bu testin tanısal değeri sınırlıdır. Suşlar arasında nükleotid dizilerine göre amino asit dizileri daha az farklılık içerdiğinden nükleik asit amplifikasyon testlerinden farklı olarak serolojik testler genotip 1, 2 ve 3'ü ayırt etme sorun yaşamaz (8,10).

PV-B19 spesifik IgM antikorlarının tespiti akut enfeksiyon için anlamlıdır. IgM antikorları 5. hastalıkta döküntünün olduğu dönem ve aplastik krizin 3.günü itibariyle serumda saptanabilir ve 5 aya kadar devam edebilir Birçok PV-B19 spesifik IgM enzim immunoassay (EIA) testleri piyasada bulunmaktadır. Ancak bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğü değişiklik göstermektedir (10,12,110). Beersma ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada PV-B19 DNA yükü ve VP1 ve VP2 antijenlerine karşı sentezlenen antikor cevaplarını karşılaştırmıştır. Anti-VP2 EIA, anti-VP1 immunassaye göre anlamlı derecede duyarlılığını yüksektir (%91'e karşılık %66). Her iki testin özgüllüğü de (sırayla %94 ve 97) yüksek bulunmuştur (111).

PV-B19 spesifik IgG antikorları genellikle enfeksiyondan yaklaşık 15 gün sonra saptanabilir ve yaşam boyu pozitif kalabilir (97). Toplumun %50'sinden fazlasında IgG



antikorları pozitif olduğundan akut enfeksiyonun tanısında faydalı değildir. Kronik enfeksiyonu olan immün yetmezlikli hastalarda yeterli immün yanıt verilemediğinden PV-B19 antijen veya viral DNA saptamaya yönelik testlerin yapılması daha anlamlıdır (11).

### **2.2.8.2 Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT)**

Moleküler yöntemler temel olarak hibridizasyon ya da amplifikasyon yöntemleriyle viral DNA'nın saptanmasına dayanır. Nükleik asit amplifikasyon testleri gibi moleküler yöntemlerde uygun örnek olarak serolojik yöntemlerde kullanılan serum ya da plazma dışında; kemik iliği, amniyotik sıvı ve plasental ve fetal doku kullanılabilir (112).

Hibridizasyon yöntemleri akut enfeksiyonların tanısı için yüksek viremi fazında yeterli duyarlılığa sahip olmasına karşın,  $10^5$ /ml virus partikülü konsantrasyonunun altındaki düzeylerde yetersiz kalmaktadır. Ayrıca bu yöntemler tüm örnek materyallere uygulanamamaktadır. Bu nedenle günümüzde tanıda hızlı ve pratik olmasının yanı sıra yüksek duyarlılık ve kantitasyon yapabilme özellikleri ile "Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)" yöntemine başvurulmaktadır (8,10).

Gerçek zamanlı PZR, nükleik asit amplifikasyonu ile eş zamanlı olarak floresan sinyalin ölçülmesiyle kısa sürede DNA'nın kalitatif ve kantitatif belirlenmesi yöntemidir. PZR amplifikasyonu ve proba floresan moleküllerle işaretlenmesi aşamalarını birleştiren "gerçek zamanlı" PZR sistemi, standart PZR yöntemlerine olan üstünlükleri ile PV-B19 tanısında da son yıllarda tercih edilen moleküler yöntemdir (10).

### **2.2.8.3 Antijen Tayininde Kullanılan Yöntemler**

Başta fetal ve plasental dokular olmak üzere çeşitli dokularda PV-B19 antijenini göstermek için immünohistokimyasal teknikler kullanılabilir. Klinikte bu teknikler arasında ters immünoelektroforez (CIE), immün elektron mikroskopisi (IEM), radyoimmünoassay, enzim immünoassay, blot immünoassay, reseptör bağımlı hemaglutinasyon (RHA) testleri ve immünohistokimyasal veya immünohistokimyasal analizler yer almaktadır (113).

### **2.2.9 AYRICI TANI**

Eritema enfeksiyozum döküntüsü kızamıkçık, kızamık, enteroviral enfeksiyonlar ve ilaç reaksiyonlarından ayırt edilmelidir. Daha büyük çocuklarda döküntü ve artrit varlığında

juvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritamatozus, serum hastalığı ve diğer bağ dokusu hastalıkları ayırıcı tanıda düşünülmelidir (9).

### 2.2.10 TEDAVİ

Parvovirus B19 enfeksiyonu için spesifik bir antiviral tedavi yoktur. Farklı hasta gruplarında alta yatan hastalık ve konak immünitesine bağlı olarak farklı klinik tablolar oluşturmaktadır, bu nedenle PV-B19 enfeksiyonu için tedavinin belirlenmesinde konak özellikleri dikkate alınmalıdır. İmmünokompeten hastalarda normalde enfeksiyon için tedaviye gerek yoktur. Hastalık hafif ve kendini sınırlayan ateşli bir seyir izler ve gerektiği durumlarda semptomatik tedavi uygulanabilir. Yaşam boyu bağışıklık kazanılır (13).

Eritema infeksiyozum çocuklarda kendini sınırlayan, hafif seyirli, ateş ve döküntü ile karakterizedir ve çoğunlukla semptomatik tedavi gerektirmez (8). Ancak bazı hastalarda artrit ve artralji için semptomatik tedavi gerebilir. Genellikle nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlara (NSAİİ) yanıt verir, ancak nadiren semptomlar aylar hatta yıllar boyunca devam edebilir (11).

İmmünokompetan hastalarda geçici aplastik kriz kendini sınırlayıcıdır ve tipik olarak kan transfüzyonu ve destek tedavisi ile düzelir. Orak hücre anemisi olan hastalarla yapılmış bir çalışmada hastaların %87'si kan transfüzyonu ve %61'ine hastane yatışı gerekli olmuştur. Kan transfüzyonu yapılamadan 1 hasta ölmüştür, bu durum acil medikal tedavinin önemini göstermektedir (11).

Persistan PV-B19 enfeksiyonu olan immünsupresif hastalarda immünsupresif tedaviye geçici süreyle ara vermek hastanın yeterli immün yanıt oluşturmaya ve enfeksiyonu kontrol altına almasına yardımcı olur. İmmünsupresif tedavinin ara verilemeyeceği veya verilen aranın yeterli olmadığı durumlarda intravenöz immünglobulin (IVIG) verilmesi faydalı olabilir. Rutin doz 5 gün boyunca 0.4 gr/kg/gün veya 2-3 gün boyunca 1 gr/kg/gün IVIG verilmesidir. Genellikle PV-B19 viremisinde anlamlı düşüş ve retikülositozis görülür, tedavinin ilk 1-2 haftası içinde anemi düzelir. Ancak relaps açısından retikülosit sayımı ve PV-B19 DNA kantitatif takibi yapılmalıdır. Özellikle HIV pozitif hastalarda tedaviyi takiben 6 ay içinde relaps görülürse 4 haftada bir IVIG 0.4 gr/kg dozunda verilmelidir. Nötralizan antikor sentezleyemeyen immünsupresif hastalarda, persistan PV-B19 enfeksiyonu tedavisi için IVIG verilmesi faydalıdır. Nötralizan antikor sentezleyebilen immünokompetan hastalarda ise IVIG tedavisine yanıt alınmaz, sadece geçici bir remisyon sağlanabilir (11,13).

Gebe bir kadında PV-B19 enfeksiyonu saptandığında fetüs haftalık ultrasonografi ile takip edilmelidir. Maternal enfeksiyondan aylar sonra, fetal hidrops olmaksızın veya maternal enfeksiyona dair laboratuvar veya klinik bulgu görülmesizin fetal ölüm gerçekleşebilir (13). Maternal PV-B19 enfeksiyonuna dair belirlenmiş bir kılavuz yoktur. Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Akademisi serolojik test ve ultrasonografi takibi önermektedir (12).

Parvovirus B19 enfeksiyonuna bağlı gelişen fetal anemi, genelde hafif veya orta derecededir ve fetüs tarafından tolere edilmektedir. Ağır konjenital anemi nadiren fetal hidropsa ve ölüme yol açabilir. Doppler ultrasonografi ile fetal orta serebral arterin tepe sistolik hızının saptanması, fetal aneminin saptanmasında en etkili yöntemdir. Ağır konjenital anemiden şüphelenildiği gebelerde fetus yakından izlenmeli ve fetal hematokritin perkütan umbilikal ven örneği ile takip edilmesi gerekmektedir (10,114). Eğer doppler ultrasonografi ve kordosentez ile fetal hidrops ve/veya anemi saptanırsa intrauterin eritrosit transfüzyonu fetal mortaliteyi %18-50 oranında azaltabileceği gösterilmiştir. Maternal IVIG tedavisi veya intrauterin PV-B19 IgG'den zengin gamma globulin tedavisi denenmiştir, ancak gelecek çalışmalara ihtiyacı vardır (12).

### **2.2.11 KORUNMA**

PV-B19'den tek korunma yöntemi virus bulaşını önlemeye yöneliktir. Eritema infeksiyozumlu hastaların izolasyonuna gerek yoktur çünkü semptomların görülmesinden önce hastalar bulaştırıcıdır. Ancak geçici aplastik kriz ve saf eritrosit aplazisi bulunan hastalar enfeksiyon süresince bulaştırıcıdır. CDC geçici aplastik krizli hastalara 7 gün damlacık yolu izolasyonu ve kronik enfeksiyonu olan hastaların hastane yatışları boyunca izolasyon uygulanmasını önerir. Korunma yöntemlerinin başında kişisel hijyeni sağlamak gelir (11).

### **2.2.12 AŞILAMA**

PV-B19 enfeksiyonunun önlenmesi için günümüzde onaylı aşı yoktur, ancak buna ilişkin çalışmalar devam etmektedir. İdeal olarak aşı hem nötralizan antikor üretimini sağlamalı hem de T hücre cevabını oluşturabilmelidir. Etkinliğini arttırmak için aşı hem VP1 hem de VP2 antijenlerini içermelidir. VP1 antijeni kapsidin sadece %5'lik kısmını oluşturmasına rağmen içerdiği virusa karşı güçlü nötralizan antikorların sentezlenmesinde önemli rol oynar (10).

Son zamanlarda virus partikülüne benzer yapıda VP1 ve VP2 proteinlerinin boş bir kapsid içerisinde kendi kendine bir araya getirilmesiyle elde edilen bir rekombinant insan PV-B19 aşısı faz 1, randomize, çift kör deneme aşamasına geçilmiştir. Ballou ve arkadaşları tarafından aşı 24 seronegatif gönüllüye 6 aylık süre içerisinde 3 doz halinde uygulanmıştır. Çalışmaya katılan tüm gönüllülerde 2 doz aşı sonunda nötralizan antikör pozitifliği saptanmıştır. Aşı güvenli, iyi tolere edilen ve yüksek immünojenik özellikte MF59C.1 adjuvanı ile formüle edilmiştir (115). Aralık 2007 Amerika’da, Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları ve Alerji Enstitüsü rekombinant PV-B19 aşısının faz 1/2 çalışmalarını başlatmıştır (116). Ancak aşının yan etkileri nedeniyle çalışma durdurulmuştur.

### 2.3 ADOLESAN DÖNEMİ

Adolesan çağı; bireyin fiziksel, hormonal ve psikososyal yönden büyüme, gelişme ve olgunlaşmanın yaşandığı, bireyin bağımsızlığını, kimlik duygusunu ve sosyal üretkenliğini kazandığı çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemidir. Puberte terimi, bu süreçteki fiziksel ve nöroendokrin değişiklikleri içerir. Adolesan terimi çoğu zaman puberte ile eş anlamlı olarak kullanılır. Ancak adolesan dönemi, puberteden farklı olarak, kişinin erişkin gibi düşünmesi ve davranması ile sonuçlanan psikososyal değişiklikleri de kapsar. Adolesan dönemde fiziksel gelişimi puberte sırasında gözlenen fiziksel değişiklikler oluşturur. Pubertede oluşan ana fiziksel değişiklikler; birincil cinsel karakterlerin gelişmesi (gonadlar ve genital organlar), ikincil cinsel karakterlerin ortaya çıkması (seksüel kıllanma, kızlarda göğüs gelişimi, erkeklerde ses kalınlaşması), vücut yağ dağılımının değişmesi, iskelet gelişimi ve boy uzaması ile kızlarda menstruasyonun, erkeklerde spermatogenezin başlamasıdır (117,118,119,120).

Dünya Sağlık Örgütü; 10-19 yaş arasını adolesan dönem, 15-24 yaş arasını gençlik dönemi olarak kabul etmektedir. Adolesan ve gençlik dönemlerine ait yaşların kesişmesi sebebiyle 10-24 yaş arası “genç insanlar” olarak tanımlanmaktadır. Psikososyal gelişime göre ise adolesan dönemi 21 yaşına kadar devam etmektedir ve üç bölüme ayrılmaktadır. Bu dönemler erken adolesan dönem (10-13 yaş), orta adolesan dönem (14-17 yaş) ve geç adolesan dönem (18-21 yaş) olarak tanımlanır (121,122). TNSA 2008 verilerine göre Türkiye’nin %18.5’i adolesan çağıdadır (123).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1 Olguların seçilmesi

Ağustos 2015-Ağustos 2016 tarihleri arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Pediatri Bilim Dalı'na ve Büyüme Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'na başvurarak Hashimoto Tiroidit'i (HT) tanısıyla izleme alınan çocuk hastaların dosyaları incelendi. Çalışmaya DSÖ'nün kriterlerine göre adolesan dönem olarak kabul edilen 10-18 yaş arası, son 6 ay içinde HT tanısı alan ve ailelerinden yazılı onam alınan 35 hasta dahil edildi.

Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında tiroid otoantikörlerinin pozitif olması ve aşağıdaki kriterlerden birinin varlığı yer aldı;

- 1) Tiroid fonksiyon bozukluğu,
- 2) Başka bir neden olmaksızın guatr saptanması,
- 3) USG'de tiroid bezinde morfolojik değişiklikler (heterojenite veya psödonodüler görünüm) bulunması.

Bunun dışında otoantikörleri negatif olup başka hiçbir neden olmaksızın primer hipotiroidisi veya subklinik hipotiroidisi saptanan ve tiroid USG'sinde HT ile uyumlu bulguları olan hastalar; tiroid fonksiyon bozukluğu veya guatr olmaksızın otoantikör pozitifliği saptanan hastalar ve başka hiçbir neden olmaksızın tiroid USG'sinde HT ile uyumlu morfolojik değişiklikler gözlenen hastalar da HT olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi.

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Pediatri Bilim Dalı'na başvuran Parvovirus B19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilebilecek akut hastalığı olmayan sağlıklı, fizik muayenede guatr saptanmamış, ailede tiroid hastalığı öyküsü olmayan ve tiroid fonksiyon testleri normal olarak saptanmış, rastgele yöntemle seçilen 35 çocuk ailelerinden yazılı onam alınarak kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Çalışma ve kontrol grubunun özellikleri, hasta grubunda hastalığın süresi, ek hastalıkların öyküsü, ilaç kullanımı, döküntülü hastalık öyküsü, ailede diğer otoimmün hastalıklar sorgulandı. Öykü, muayene ve laboratuvar bulguları kaydedildi.

### **3.1.1 Kan örneklerinin toplanması**

Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı kontrol grubundan 10 ml periferik venöz kan alındı. Ayrılan serum örnekleri 20-30 dakika kadar oda ısısında bekletildikten sonra 4000 RPM'de 5 dakika santirifüj edildi ve süpernatant kısmı mikrosantrifüj tüpüne alınarak, testin çalışılacağı güne kadar -20 °C de saklandı.

## **3.2 Çalışmada kullanılan yöntemler**

### **3.2.1 Parvovirus B19 IgG ve Parvovirus B19 IgM ELISA çalışmaları**

Parvovirus B19 IgG (DRG International Inc, USA) ve Parvovirus B19 IgM (DRG International Inc, USA) ELISA kitleri, ELx50 ve ELx800 (Biotek Instruments Inc., USA) ELISA yıkayıcı ve okuyucu cihazları kullanılarak üretici direktifleri doğrultusunda aşağıdaki prosedür izlenerek çalışıldı.

#### **Parvovirus B19 IgG ve IgM prosedürü**

1. Kontrol, reaktif ve serumlar çalışmaya başlamadan önce buzdolabından çıkarıldı ve oda ısısına getirildi.
2. Çalışılan hasta serumları ve kontrollerden 100 µl uygun kuyucuklara pipetleme yapıldı.
3. Kuyucukların üzeri kaplanmış ve 60 dakika 95°C'da inkübe edildi.
4. Kuyucuklar ELx50 (Biotek, Germany) ELISA yıkayıcı kullanılarak boşaltıldı. (Her bir kuyucuk 5 defa 300 µl yıkama solüsyonundan eklenerek yıkandı. Sonrasında ELx50 cihazı kullanılarak tekrar boşaltıldı)
5. Kuyucuklara 100 µl enzim konjugat ilave edildi ve 30 dakika oda ısısında inkübe edildi.
6. Dört numaralı işlem tekrar edildi.

7. Kuyucuklara 100 µl substrat solüsyon ilave edildi ve 15 dakika oda ısısında inkübe edildi.

8. Reaksiyonu durdurmak için kuyucuklara 100 µl stop solüsyonu ilave edildikten sonra ELx800 (Biotek Instruments Inc., USA) ELISA pleyt okuyucuda 450-620 nm referans aralığında okutuldu.

9. Belirlenen eşik değerlerin ortalaması alındı. Bu ortalamanın üzerinde absorbans değeri veren sonuçlar Pozitif, altındaki sonuçlar Negatif olarak değerlendirildi.

### **3.2.2 Moleküler analiz**

#### **DNA izolasyonu**

Plazma numunelerinden DNA izolasyonu High Pure Viral nukleik asit kit (Roche Diagnostics GmbH, Germany) kullanılarak üretici direktifleri doğrultusunda aşağıdaki protokolle gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce; kuru ısı Bloğu, 70°C'ye getirildi. Kitte bulunan aşağıdaki solüsyonlar çalışmaya başlamadan önce hazırlandı.

1. Proteinaz K hazırlanması; 5 ml distile su proteinaz K şişesine (pembe kapaklı) konularak çözüldü. Kalan kısmı küçük parçalara ayrıldı, ependorflara alındı ve -20°C'de saklandı.

2. İnhibitör çıkarıcı tampon hazırlanması; 20 ml saf etanol, inhibitör çıkarıcı tampon (siyah kapaklı) şişesine konularak hafifçe karıştırıldı. Böylece solüsyon hazır hale getirildi.

3. Yıkama Tamponu hazırlanması, 40 ml saf etanol, yıkama tamponu şişesine (mavi kapaklı) konularak hafifçe karıştırıldı. Böylece solüsyon hazır hale getirildi.

4. Uzama tamponu hazırlanması, 2 tane 1,5 ml'lik ependorf tüpüne uzama tamponu konuldu ve bu 70°C'da kuru ısı bloğuna izolasyon işlemi sırasında kullanılmak üzere bırakıldı.

5. Poly A hazırlanması, 0,5 ml uzama tamponu Poly A şişesine (Beyaz Kapaklı) konularak çözüldü. Kalan kısmı küçük parçalara ayrıldı, ependorf tüplere alındı ve -20°C'de saklandı.

**DNA izolasyon çalışması prosedürü**

1. 1,5 ml'lik bir falcon tüpü ayarlandı.
2. Hasta ve negatif Kontrol miktarına +1 eklenerek bu falcon tüpte belirtilen oranlarla hesaplanan miktarda çalışma lizis karışımı hazırlandı. (1 rxn için 5 ul Poly A + 250 ul Bağlanma tamponu)
3. DNA izolasyonu yapılacak numune sayısında 1,5 ml'lik ependorf tüpleri ayarlandı.
4. Tüplerin kapakları tek tek açılarak tüm tüplere ilk olarak 200 µl DNA izolasyonları yapılacak plazma numuneleri ilave edildi.
5. Yine bu tüplerin kapakları tek tek açılarak hazırladığımız 200 µl çalışma lizis karışımı eklendi. Vorteks yapıldı.
6. Tüplerin kapakları tek tek açılarak 50 µl proteinaz K ilave edildi.
7. Vorteks yapılır ve kuru ısı bloğunda 72°C'da 10 dakika inkübe edildi.
8. 72°C'da inkübasyon sonrası tüm tüplerin kapakları tek tek açılarak 100 ul bağlanma tamponu ilave edilir.
9. Vorteks yapıldı ve ependorfdaki tüm miktar daha öncesinde ayarladığımız koleksiyon tüp içindeki kit filtrelerini ihtiva eden kolonların içine eklendi.
10. 1 dakika 8000 g'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında kolonun altındaki koleksiyon tüp atıldı ve yeni koleksiyon tüp takıldı.
11. 500 µl İnhibitör çıkarıcı tampon tüplerin kapakları tek tek açılarak ilave edildi.
12. 1 dakika 8000 g'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kolonun altındaki koleksiyon tüpü atıldı ve yeni koleksiyon tüp takıldı.
13. 450 µl Yıkama tamponu tüplerin kapakları tek tek açılarak ilave edildi.
14. 1 dakika 8000 g'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kolonun altındaki koleksiyon tüpü atıldı ve yeni koleksiyon tüp takıldı.
15. 450 µl Yıkama tamponu tüplerin kapakları tek tek açılarak ilave edildi.



16. 1 dakika 8000 g'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kolonun altındaki koleksiyon tüpü atıldı ve yeni koleksiyon tüpü takıldı.

17. 2 dakika 13000 g'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kolonun altındaki koleksiyon tüpü atıldı ve kolon 1.5 ml'lik steril ependorf tüplerin içine konuldu.

18. Daha öncesinde kuru ısı bloğunda 70°C'da beklettiğimiz Uzama tamponundan 50 µl tüm tüplerin kapakları tek tek açılarak ilave edildi.

19. 1 dakika 8000 g'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ependorf içindeki kolon atıldı. DNA elde edildi. İzole edilen bu DNA, gerçek zamanlı PZR işlemine kadar -20°C'de saklandı.

### **Parvovirus B19 DNA çalışması**

Parvovirus B19 DNA çalışması Human Parvovirus B19 kit (cat no: Path-HPVB19, PrimerDesign, UK) ve oasig Lyophilised 2x qPZR Mastermix (cat no: oasig-standard-150, PrimerDesign, UK) kitlerini kullanılarak üretici direktifleri doğrultusunda Light Cycler 2.0 (Roche Diagnostics GmbH, Germany) gerçek zamanlı PZR sisteminde gerçekleştirildi.

Steril bir ependorf tüpünde, qPZR protokolü için tablo 8'deki PZR miks karışımı hazırlandı. Bu hazırlanan mastermiks karışımından 15 µl, LightCycler Capillaries (20 µl) (cat no: 04929292001, Roche Diagnostics) tüplerine pipetlendi.

**Tablo 8. Parvovirus B19 DNA qPZR çalışmalarında 1 reaksiyon çalışması için hazırlanması gereken karışım miktarları**

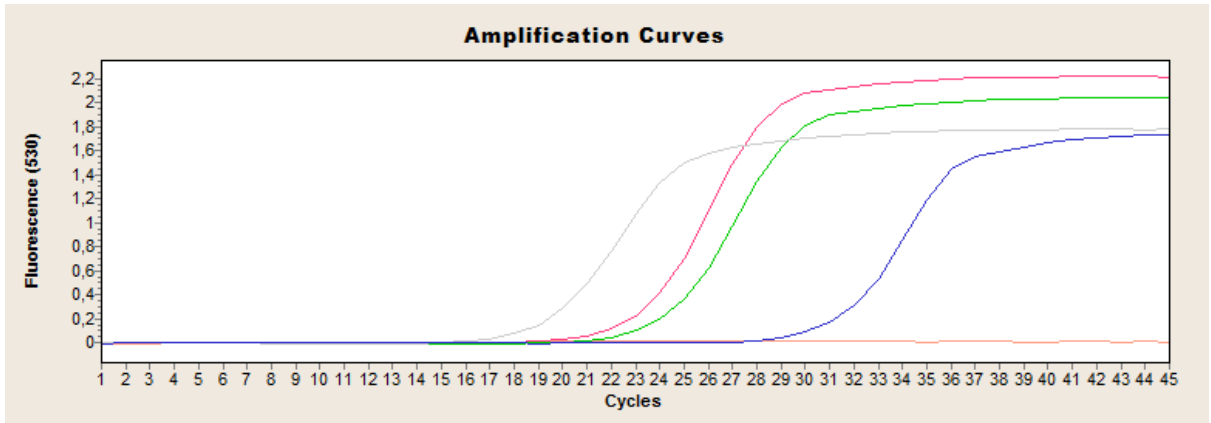
<b>Komponent</b>	<b>Miktar</b>
oasig 2x qPZR Master miks	10 µl
RNAse/DNAse içermeyen steril su	2 µl
HPVB19 primer/probe miks	1 µl
Internal control primer/probe miks	1 µl
Rox miks	1 µl
Toplam	15 µl

Mastermiks karışımı ihtiva eden uygun kapiller tüplerinin üzerine hastaların plazmalarından elde edilen DNA'lardan 5 µl eklendi. Kapiller kapakları kapatıldı. 700 x g'de 15 saniye spin santrifüj yapılarak karışımın çökmesi sağlandı. Bu kapillerler, LightCycler 2.0 sisteminde tablo 9'daki qPZR protokolü ile çalışıldı.

**Tablo 9. qPZR çalışma prosedürü**

Aşama		Siklus sayısı	Süre	Sıcaklık
Enzim Aktivasyonu		1	2 dak	95°C
Amplifikasyon	Denatürasyon	50	10 sn	95°C
	Veri toplama		1 dak	60°C

Elde edilen floresan verileri gerçek zamanlı PZR cihazında kontrol edildi. Amplifikasyon eğrileri kontrol edilerek anlamlı yükselme noktaları olan Cp değerleri alındı. Şekil 3'de pozitif kontrol (gri), pozitif hastalar (pembe, yeşil ve mavi) ve negatif çıkan bir hastanın (turuncu) amplifikasyon eğrileri görülmektedir.



**Şekil 3. Parvovirus B19 DNA qPZR amplifikasyon eğrileri**

### **3.3 Verilerin analizi**

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum gibi) yanı sıra grupların karşılaştırıldığı analizlerde iki grup arasındaki ortalamalar için Student T test ile kategorik değişkenler için Ki-kare test kullanıldı. Veriler arasında ilişkinin araştırılmasında; parametrik veriler için Pearson (korelasyon katsayısı:r), nonparametrikler için Sperman (korelasyon katsayısı:rs) korelasyon testleri kullanıldı. Çoklu regresyon ve lojistik regresyon analizleri yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

### **3.4 Etik kurul onayı ve proje desteği**

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (26.06.2015, Etik kurul dosya no: 2015/1239). (EKLER; Etik Kurul Kararı)

## 4. BULGULAR

### 4.1 GRUPLARIN GENEL ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta grubunun %80'i (n: 28) kız, %20'si (n: 7) erkek cinsiyetteydi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı  $158,6 \pm 26,6$  ay saptandı. Tanı anındaki yaş ortalaması  $155,8 \pm 25,9$  ay idi. Tanı anı ve serum örneklerinin toplanması arasında geçen süre ortalama  $2,8 \pm 1,8$  ay saptandı (Tablo 10).

Kontrol grubunun %68,6'sı (n: 24) kız, %31,4'ü (n: 11) erkek cinsiyetteydi. Ortalama yaşı ise  $161,91 \pm 26,36$  ay saptandı (Tablo 10).

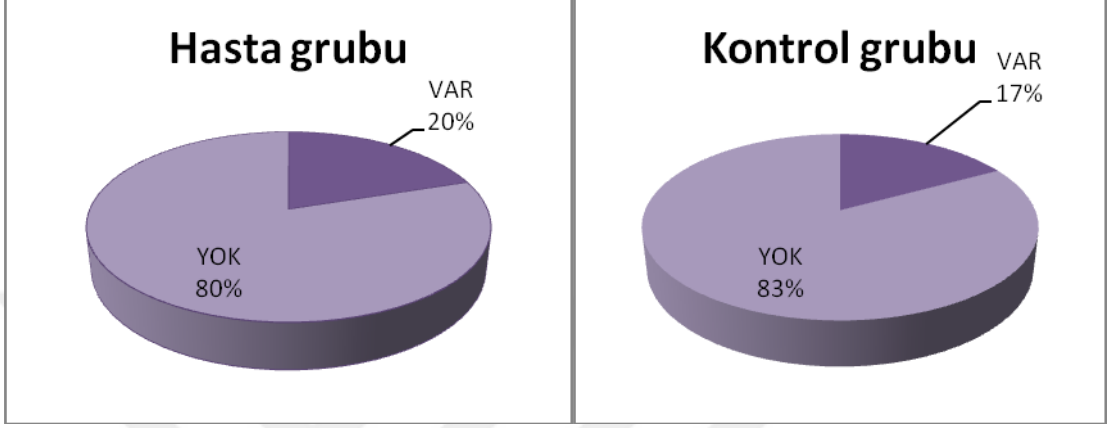
İki grup arasında cinsiyet ve yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grupların demografik özellikleri				
		Hasta	Kontrol	P
Çalışma yaşı (ay)	Ort. ± SD Ortanca (Min-Maks)	158,6 ± 26,6 158 (120-210)	161,9 ± 26,3 160 (120-211)	0,60
Cinsiyet n (%)	Kız Erkek	28 (%80) 7 (%20)	24 (%68,6) 11 (%31,4)	0,28
Tanı yaşı (ay)	Ort. ± SD Ortanca (Min-Maks)	155,8 ± 25,9 155 (115-204)	-	
Tanı ile serum örneklerinin alınma zamanı (ay)	Ort. ± SD Ortanca (Min-Maks)	2,8 ± 1,8 2 (1-6)	-	
Ailede otoimmün tirodit öyküsü n (%)	1° derece akraba 2° derece akraba Toplam	4 (%11,4) 3 (%8,6) 7 (%20)	1 (%2,9) - 1 (%2,9)	
Ailede guatr öyküsü n (%)	1° derece akraba 2° derece akraba Toplam	- 2 (%5,7) 2 (%5,7)	-	
Ailede diğer otoimmün hastalık öyküsü n (%)	1° derece akraba 2° derece akraba Toplam	1 (%2,9) - 1 (%2,9)	-	

#### Eşlik eden hastalıklar:

Hasta grubunda 7 olguda (%20) eşlik eden bir veya birden çok hastalık vardı. Eşlik eden hastalıklar açısından yapılan değerlendirmede; 2 hastada Ailevi Akdeniz Ateşi taşıyıcılığı, 1 hastada obezite, 1 hastada atopik dermatit, 1 hastada gastroözefageal reflü ve 1 hastada astım ve 1 hastada psödötümör serebri saptandı (Şekil 4).

Kontrol grubunda 6 çocukta (%17,1) eşlik eden bir veya birden çok hastalık vardı. Bir hasta gastroözefageal reflü, 1 hastada alerjik rinit, 2 hastada obezite, 1 hastada astım ve 1 hastada obezite ve gastrit saptandı (Şekil 4).



**Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarında eşlik eden hastalık durumu**

#### **İlaç kullanım öyküsü :**

Hasta grubunda 5 olgunun (%14,3) düzenli ilaç kullandığı belirlendi. Düzenli ilaç kullanımları incelendiğinde; 1 olgu kolşisin, 1 olgu asetazolamid, 1 olgu flutikazon propiyonat, 1 olgu kalsiyum ve magnezyum karbonat kullanmaktaydı. 1 olguya ise HT tanısı sonrası levotiroksin başlanmıştı.

Kontrol grubunda 1 olgunun lansoprazol ve 1 olgunun flutikazon propiyonat olmak üzere toplamda 2 olgunun (%5,7) düzenli ilaç kullandığı saptandı.

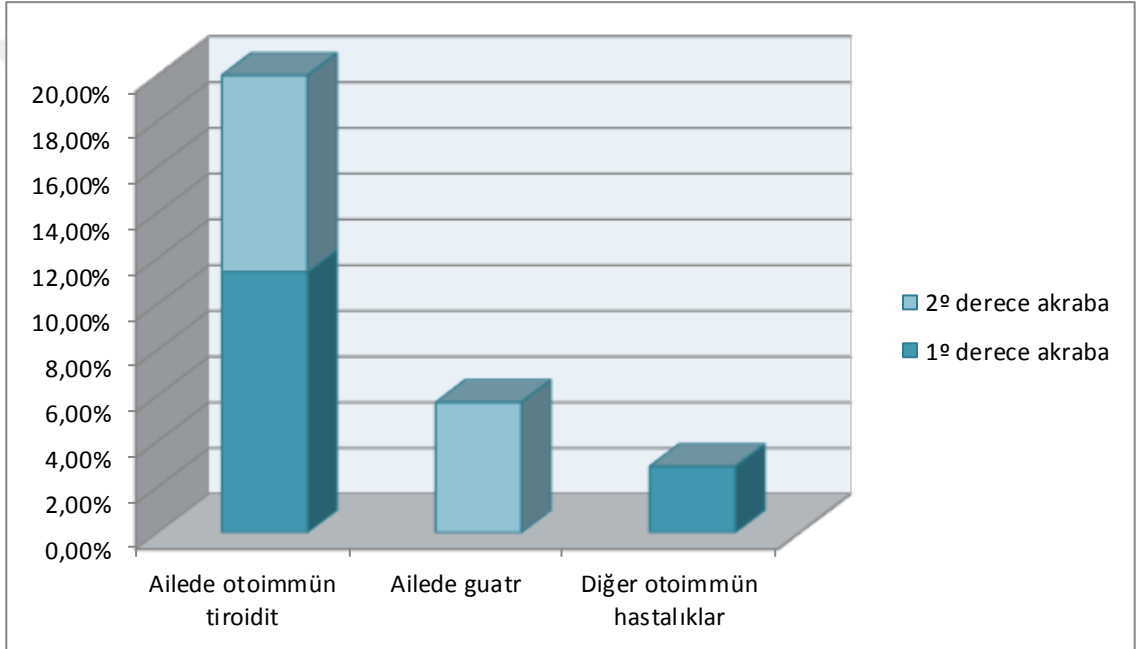
#### **Döküntülü hastalık öyküsü :**

Geçirilmiş döküntülü hastalık öyküsü; hasta grubunda 5 olguda (%14,3) vardı. Bu hastalıklar içinde; 1 olguda el ayak ağız hastalığı, 2 olguda suçiçeği ve 2 olguda 6. hastalık belirlendi. Kontrol grubunda ise 2 olguda suçiçeği ve 1 olguda el ayak ağız hastalığı öyküsü ile toplamda 3 olguda (%8,6) döküntülü hastalık öyküsü saptandı.

### Aile öyküsü:

Ailede otoimmün tiroidit öyküsü; hasta grubunda 4 olguda (%11,4) 1. derece akrabada, 3 olguda ise (%8,6) 2.derece akrabada vardı. Ailede guatr öyküsü; 2 olguda (%5,7) 2.derece akrabada saptandı. Diğer otoimmün hastalıklardan 1 olguda (%2,9) 1. derece akrabada psöryazis görüldü (Tablo 10) (Şekil 5).

Kontrol grubunda sadece 1 olguda 1.derece akrabada otoimmün tiroidit öyküsü vardı. Bu hastanın fizik muayenede guatr saptanmamış, tiroid fonksiyon testleri normal, tiroid otoantikorları negatif ve tiroid USG normal olarak saptandı.



Şekil 5. Aile öyküsüne sahip olguların dağılımı

## 4.2 GRUPLARIN LABORATUVAR BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Tiroid işlevlerine göre, tanı anında Hashimoto tiroiditli olguların 10'u (%28,6) ötiroid, 15'i (%42,9) subklinik hipotiriod, 6'sı (%17,1) hipotiroid ve 3'ü (%8,6) hipertiroid idi. Bir olguda tanı anında bakılan TSH ve sT4 düzeyi normalin üstünde saptandı.

**sT4:** Hasta grubunda tanı anında sT4 düzeyi ortalaması  $14,71 \pm 6,82$  pmol/L, kontrol grubunda ise  $15,54 \pm 1,86$  pmol/L saptandı (Tablo 11). Hasta ve kontrol grupları arasında ilk başvurudaki sT4 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**TSH:** Hasta grubunda tanı anında TSH düzeyi ortanca değeri 5,23 mIU/L, kontrol grubunda ise TSH düzeyi ortanca değeri 2,67 mIU/L idi (Tablo 11). Hasta ve kontrol grupları arasında ilk başvurudaki TSH düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tiroid otoantikörleri :** Anti-TPO için 34 IU/ml üzeri ve Anti-TG için ise 115 IU/ml üzeri değerler pozitif kabul edildi. Hashimoto tiroiditi olan hastaların 9'unda (%25,7) anti-TPO antikoru, 6'sında (%17,1) anti-TG antikoru ve 13'ünde (%37,1) her iki antikorda pozitif saptandı (Tablo 12). Hasta grubunda ilk başvuruda bakılan Anti-TPO düzeyi ortanca değeri 136 IU/ml, anti-TG düzeyi ortanca değeri 165,9 IU/ml idi (Tablo 11).

Kontrol grubunda sadece 1 olguda ailede otoimmün tiroid hastalığı olması nedeniyle bakılmış olan Anti-TPO 10,53 IU/ml ve Anti-TG 17,69 IU/ml saptandı.

**Tiroid USG :** Tanı anında hasta gruba tiroid USG yapıldı ve tüm olgularda HT ile uyumlu bulgular gözlemlendi.

USG ile tiroid volümü bakılan hasta grubun ilk başvurudaki tiroid volümü ortalaması  $17,90 \pm 13,02$  ml, ortanca değeri 13,53 ml, sağ tiroid volümü ortalaması  $10,32 \pm 8,53$  ml, ortanca değeri 7,14 ml ve sol tiroid volümü ortalaması  $8,38 \pm 6,19$  ml, ortanca değeri 5,76 ml idi. İsthmus kalınlığı ise ortalaması  $2,86 \pm 2,08$  mm saptandı. Olguların % 14,3'ünde (n:5) tiroid volümünde büyüme gözlemlendi (Tablo 11).

Tiroid parankiminde heterojenite tüm olgularda görüldü. Pseudonodüler görünüm 16 olguda (%45,7) saptandı (Tablo 11).

Kontrol grubunda sadece 1 olguda ailede otoimmün tiroid hastalığı olması nedeniyle bakılan tiroid USG normal olarak izlendi.



Tablo 11. Hasta ve kontrol grupların laboratuvar değerleri				
		Hasta	Kontrol	P
Laboratuvar				
sT4 (pmol/L)	Ort. $\pm$ SD Ortanca (Min- Maks)	14,71 $\pm$ 6,82 15,8 (0,4-26,3)	15,54 $\pm$ 1,86 15,7 (12,2-19,05)	0,49
TSH (mIU/L)	Ort. $\pm$ SD Ortanca (Min- Maks)	52,71 $\pm$ 183 5,23 (0,005-1000)	2,66 $\pm$ 0,66 2,67 (1,55-4,01)	0,11
Anti-TPO (IU/ml)	Ort. $\pm$ SD Ortanca (Min- Maks)	232,3 $\pm$ 245,38 136 (5-971)	-	
Anti-TG (IU/ml)	Ort. $\pm$ SD Ortanca (Min- Maks)	834,64 $\pm$ 1368,9 165,9 (0,9-4000)	-	
<b>Tiroid USG</b>				
Toplam tiroid volümü (ml)	Ort. $\pm$ SD Ortanca (Min- Maks)	17,90 $\pm$ 13,02 13,53 (5,29-59,10)	-	
Sağ tiroid volümü (ml)	Ort. $\pm$ SD Ortanca (Min- Maks)	10,32 $\pm$ 8,53 7,14 (2,59-37,85)	-	
Sol tiroid volümü (ml)	Ort. $\pm$ SD Ortanca (Min- Maks)	8,38 $\pm$ 6,19 5,76 (2,7-28,22)	-	
İsthmus kalınlığı (mm)	Ort. $\pm$ SD Ortanca (Min- Maks)	2,86 $\pm$ 2,08 2,5 (0,5-11)	-	
Tiroid volümünde büyüme	N (%)	5 (% 14,3)		
Tiroid parankiminde heterojen görünüm	N (%)	35 (% 100)	-	
Pseudonoduler görünüm	N (%)	16 (% 45,7)	-	

<b>Tablo 12. Hasta grubunda tiroid otoantikor pozitifliğinin değerlendirilmesi</b>		
<b>Anti-TPO pozitifliği</b>	<b>N (%)</b>	9 (%25,7)
<b>Anti-TG pozitifliği</b>	<b>N (%)</b>	6 (%17,1)
<b>Anti-TPO ve anti-TG pozitifliği</b>	<b>N (%)</b>	13 (%37,1)

**Parvovirus B19 Serolojik Testler :** Hashimoto tiroiditli hasta grubunda 35 olgunun 13'ünde parvovirus IgG (+), 4'ünde parvovirus IgM (+) saptandı. Kontrol grubunda ise 35 olgunun 6'sında parvovirus IgG (+), 5'inde parvovirus IgM (+) saptandı. Çalışmamızda bulmuş olduğumuz seropozitiflik sonuçlarına göre yapılan istatistiksel hesaplamada Hashimoto tiroiditli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında parvovirus B19 IgM ve parvovirus B19 IgG pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). (Tablo 13).

**Parvovirus B19 PCR :** Hashimoto tiroiditli hastalarda; PV-B19 viremisinin prevalansı %11,4 (4/35) olarak saptandı. Kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilen sağlıklı olgularda, PV-B19 viremisinin prevalansı %14,3 (5/35) olarak saptandı. Kontrol grubu ile hasta gruptaki PV-B19 PZR pozitiflikleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta ve kontrol grupların Parvovirus B19 ELISA ve qPZR sonuçları						
		Hasta		Kontrol		P
<b>Parvovirus B19 IgG</b>	<b>Ort. ± SD Ortanca (Min-Maks)</b>	0,626 ± 0,758 0,063 (0,032-1,812)		0,359 ± 0,614 0,059 (0,038-1,674)		0,11
<b>Parvovirus B19 IgM</b>	<b>Ort. ± SD Ortanca (Min-Maks)</b>	0,272 ± 0,529 0,068 (0,044-1,783)		0,286 ± 0,562 0,061 (0,045-1,712)		0,918
		+	-	+	-	
<b>Parvovirus B19 IgG Değerlendirilmesi</b>	<b>N (%)</b>	13 (%37,1)	22 (%62,9)	6 (%17,1)	29 (%82,9)	0,061
<b>Parvovirus B19 IgM Değerlendirilmesi</b>	<b>N (%)</b>	4 (%11,4)	31 (%88,6)	5 (%14,3)	30 (%85,7)	0,726
<b>Parvovirus B19 qPZR</b>	<b>N (%)</b>	4 (%11,4)	31 (%88,6)	5 (%14,3)	30 (%85,7)	0,726

### 4.3 KORELASYON ANALİZLERİ

Tüm HT olgularının demografik verilerinin TSH, sT4, anti-TPO, anti-TG düzeyleri ve tiroid volümleri arasında korelasyon yoktu. (Tablo 14)

TSH ile sT4 düzeyleri arasında beklenildiği gibi orta derecede negatif korelasyon ( $r = -0,525$ ,  $p=0,001$ ) vardı. TSH düzeyi arttıkça sT4 düzeyi düşmekteydi. (Tablo 14)

Anti-TPO antikoru ile sT4 düzeyi arasında zayıf derecede negatif korelasyon ( $r = -0,345$ ,  $p=0,042$ ) mevcuttu. (Tablo 14)

Anti-TPO antikoru ile anti-TG antikoru ve Parvovirus IgG düzeyleri arasında zayıf derecede pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 14, 15)

Anti-TPO antikoru ile tiroid volümü karşılaştırıldığında, tiroid sağ lob volümü ile orta derecede ve tiroid sol lob volümü ile zayıf derecede pozitif korelasyon mevcuttu. (Tablo 14)

Anti-TG antikoru ile tiroid sağ lob volümü arasında zayıf derecede pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 14)

Tiroid sağ lob volümü ile sol lob volümü arasında beklenildiği gibi yüksek derecede pozitif korelasyon ( $r = 0,901$ ,  $p=0,000$ ) vardı. İsthmus kalınlığı ile tiroid sağ ve sol lob volümü karşılaştırıldığında orta derece pozitif korelasyon mevcuttu. (Tablo 14)

**Tablo 14. Hasta grubun demografik ve laboratuvar verilerinin arasında ilişkinin araştırılması**

	TSH		sT4		Anti-TPO		Anti-TG		Tiroid sağ lob volümü		Tiroid sol lob volümü	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Çalışma yaşı</b>	0,267	0,121	-0,306	0,073	0,005	0,979	0,092	0,598	0,003	0,986	0,089	0,612
<b>Tanı yaşı</b>	0,258	0,135	-0,302	0,078	-0,12	0,945	0,070	0,689	-0,002	0,993	0,083	0,634
<b>TSH</b>	-	-	-0,525	<b>0,001</b>	0,331	0,052	0,323	0,059	0,049	0,781	0,097	0,578
<b>sT4</b>	-0,525	<b>0,001</b>	-	-	-0,345	<b>0,042</b>	-0,141	0,418	-0,089	0,610	-0,251	0,146
<b>Anti-TPO</b>	0,331	0,052	-0,345	<b>0,042</b>	-	-	0,417	<b>0,013</b>	0,554	<b>0,001</b>	0,495	<b>0,002</b>
<b>Anti-TG</b>	0,323	0,059	-0,141	0,418	0,417	<b>0,013</b>	-	-	0,399	<b>0,018</b>	0,219	0,207
<b>Tiroid sağ lob volümü</b>	0,049	0,781	-0,089	0,610	0,554	<b>0,001</b>	0,399	<b>0,018</b>	-	-	0,901	<b>0,000</b>
<b>Tiroid sol lob volümü</b>	0,097	0,578	-0,251	0,146	0,495	<b>0,002</b>	0,219	0,207	0,901	<b>0,000</b>	-	-
<b>İsthmus</b>	0,013	0,941	0,047	0,788	0,277	0,108	0,206	0,236	0,677	<b>0,000</b>	0,555	<b>0,001</b>

**Tablo 15. Hasta grubun laboratuvar bulguları ile Parvovirüs B19 serolojisi arasında ilişkinin araştırılması**

	Parvovirus IgG		Parvovirus IgM	
	r	p	r	p
<b>TSH</b>	0,009	0,958	-0,98	0,575
<b>sT4</b>	0,166	0,340	0,054	0,757
<b>Anti-TPO</b>	0,434	<b>0,009</b>	-0,313	0,067
<b>Anti-TG</b>	0,058	0,741	-0,191	0,272
<b>Tiroid sağ lob volümü</b>	0,103	0,555	-0,012	0,944
<b>Tiroid sol lob volümü</b>	0,093	0,595	0,066	0,705
<b>Tiroid isthmus kalınlığı</b>	-0,162	0,352	0,134	0,443

#### 4.4 ÇOKLU REGRESYON ANALİZLERİ

HT vakalarında bağımlı değişken olarak Parvovirus B19 IgG düzeyi, bağımsız değişkenler olarak ise sT4, anti-TPO düzeyi, tiroid sağ ve sol lob volümleri alınarak çoklu doğrusal regresyon analizi uygulandı. Parvovirus B19 IgG düzeyi üzerine sT4 ve anti-TPO antikor düzeylerinin etkili olduğu görüldü. (Tablo 16)

**Tablo 16. HT vakalarında Parvovirüs B19 IgG düzeyi üzerine sT4, anti-TPO düzeyi, tiroid sağ ve sol lob volümlerinin etkisinin çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmesi**

	Standart olmayan katsayı		Standart katsayı	P	G.A. (%95) (Alt sınır-Üst sınır)
	B	Standart hata	Beta		
<b>sT4</b>	-0,040	0,018	0,359	<b>0,029</b>	0,004-0,076
<b>Anti-TPO</b>	0,002	0,000	0,558	<b>0,001</b>	0,001-0,003

Parvovirus B19 IgG pozitifliği açısından sT4, anti-TPO, anti-TG, tiroid sağ ve sol lob volümleri, tiroid isthmus kalınlığı gibi değişkenler ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Parvovirus B19 IgG pozitifliği üzerine sT4 düzeyi, anti-TPO düzeyi ve isthmus kalınlığının etkili olduğu saptandı. (Tablo 17)

**Tablo 17. HT vakalarında Parvovirüs B19 IgG pozitifliğini etkileyen değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi**

	B	P	Olasılıklar oranı (Odd ratio)	G.A. (%95) (Alt sınır-Üst sınır)
<b>sT4</b>	0,405	<b>0,021</b>	1,499	1,063-2,114
<b>Anti-TPO</b>	0,015	<b>0,005</b>	1,015	1,005-1,026
<b>İsthmus kalınlığı</b>	-1,428	<b>0,021</b>	0,240	0,072-0,803

## 5. TARTIŞMA

Hashimoto Tiroiditi (otoimmün tiroidit, kronik lenfositik tiroidit) dünyanın iyot desteği sağlanan bölgelerinde (ortanca idrar iyot düzeyi  $>100 \mu\text{g/l}$ ) çocuk ve adolesanlardaki guatr ve hipotiroidizmin en sık nedenidir (125). Tiroid bezinde lenfositik hücre infiltrasyonu ve tiroglobulin (Tg) ve tiroid preoksidaza (TPO) karşı otoantikor ile karakterize, sıklıkla tiroid antikor yüksekliği ve guatrın eşlik ettiği bir tiroid hastalığıdır. Antitiroid antikorlarına bağlı olarak Hashimoto tiroiditinde ötiroidi, hipotiroidi veya geçici hipertiroidi görülebilir. Antikor aracılı ve hücre aracılı yıkım sonucu tiroid bezinde hasar görülür (3).

Hastalık kızlarda erkeklere oranla 2-4 kat daha yaygındır (2). Coğrafik bölgeye bağlı olarak, kız erkek oranını 4:1/8:1 gibi değişen oranlarda bulunmaktadır. Erişkinlerde ise bu oran 10:1'den 20:1'e kadar değişen oranlarda bildirilmektedir (126). De Vries ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ortalama tanı yaşını  $11,8 \pm 3,5$  yıl ve kız erkek (K/E) oranını ise 4,2 olarak saptanmıştır (74). NHANES III çalışmasında kızlarda anti-TPO ve anti-TG antikorları sırasıyla %17 ve %15, erkeklerde ise %8,7 ve %7,6 oranında pozitif saptanmıştır (29). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise, Demirbilek ve arkadaşları tarafından 162 otoimmün tiroiditli çocuk incelenmiştir. Hastalığın ortalama tanı yaşını  $11,4 \pm 2,9$  yıl ve K/E oranını 6,4 olarak bulunmuştur (127). Yeşilkaya ve arkadaşları tarafından ise ortalama tanı yaşı  $12,4 \pm 2,9$  yıl ve K/E oranı ise 8,7, başka bir çalışmada; Özsu ve arkadaşları tarafından ise ortalama tanı yaşı  $11,5 \pm 2,8$  yıl ve K/E oranı 3,6 olarak belirlenmiştir (128,129). Bizim çalışmamızda ise bu ortalama tanı yaşı  $155,8 \pm 25,96$  ay ve K/E oranı ise 4 olarak saptandı. Ancak çalışmamıza adolesan dönemde olgular dahil edildiğinden tanı yaşı ve 10 yaş altı Hashimoto tiroiditi sıklığı değerlendirilememiştir.

Hashimoto tiroiditinin genetik, endojen ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen multifaktöriyal bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Hastaların ailelerinde otoimmün tiroidit, idiopatik hipotiroidi ve Graves hastalığı öyküsüne %30-40 oranında görülmektedir (130). Otoimmün tiroiditte aile ve ikiz çalışmaları göz önüne alındığında genetik güçlü bir predispozan faktör olarak kabul edilmektedir(32). Yaklaşık 50 yıl önce tiroid otoantikorlarının keşfedilmesiyle, otoimmün tiroid hastalığı olan hastaların kardeşlerinde %56 oranında antikor pozitifliğine rastlanmıştır (33). Bu ailesel yatkınlık ve hastaların 1.derece akrabalarında tiroid otoantikor pozitifliğinin %60'lara kadar ulaşabildiği birçok araştırmada



gösterilmiştir (32,34,35,36). Her iki ebeveyninde antikor pozitif olduğu olgularda tiroid otoantikor prevalansı kızlarda %42 ve erkeklerde %33, buna karşılık tek ebeveynde antikor pozitifliği saptandığı olgularda ise kızlarda %28,9 ve erkeklerde %16,7 oranında saptanmıştır (32). Anti-TPO antikorları HT'li çocukların 1.derece akrabalarında %34 oranında pozitif saptanırken otoimmün tiroid hastalığı öyküsü olmayan çocukların 1.derece akrabalarında %13 oranında pozitif olarak belirlenmiştir (37). NHANES III çalışmasından elde edilen veriler sonucunda HT'li hastaların kardeşlerinde HT görülme riski %28 olarak görülmüş ve bu oran genetik yatkınlığın anlamlı olduğunu göstermektedir (38). Almanya'da yapılmış bir çalışmada Dittmar ve ark. 179 ailede 1229 akraba olgu içinden 86 HT olgusu ve bunların 139 çocuğunu, 106 HT olgusu ve bunların 157 kardeşini incelemiştir. Çocuk olguların %14'ünde, kardeş olguların ise %15'inde otoimmün tiroidit saptanmıştır. Bu çalışma ile genel populasyona göre HT'li hastaların çocuklarında HT gelişme riskinin 32 kat, kardeşlerinde ise 21 kat artmış olduğu belirlenmiştir (39).

İkiz çalışmaları otoimmün tiroid hastalıklarında genetik yatkınlığa dair önemli veriler sağlamıştır. OT'li hastaların sağlıklı ikiz kardeşlerinde anti-TPO ve anti-TG antikorları monozigot ikizlerde sırasıyla %53 ve %47, dizigotik ikizlerde %22 ve %13 ve kontrol grubunda %9 ve %7 oranında saptanmıştır (40). Anti-TPO antikorlarında konkordans oranı monozigot ikizlerde %64 iken dizigotik ikizlerde %35, anti-TG antikorlarında ise %74'e %32 oranında görülmüştür (41). De Vries ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 114 HT'li olgu takip edilmiş, %52'sinde aile öyküsü belirlenmiştir (74). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Yeşilkaya ve ark. 97 kronik otoimmün tiroiditli olgunun %25'inde birinci derece akrabalarında ve %15,6'sında ise ikinci derece akrabalarında OT öyküsü olduğunu saptamış iken, Özsu ve ark. 106 olgunun %21'inde OT öyküsü tespit etmiştir (128,129).

Çalışmamızda aile öyküsü sorgulanan olguların %11,4'ünde 1. derece akrabalarında, %8,6'sında ise 2. derece akrabalarında HT öyküsü vardı. Ailede guatr öyküsü %5,7'sinde derece akrabalarında belirlendi. Diğer otoimmün hastalıklardan 1 olguda (%2,9) 1. derece akrabada psöryazis görüldü. Tespit ettiğimiz bu oranlar literatür ile karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur. Bu durum hasta sayısının az olması ile ilişkili olabileceği için HT patogenezinde genetik faktörlerin rolü dışlanamaz.

Başvuru anında Hashimoto tiroiditi olan çocukların çoğu ötiroid veya subklinik hipotiroididir, ancak klinik tablo hipotiroidizm nadiren de hipertiroidizme kadar farklılık gösterebilir (2,125). De Vries ve arkadaşlarının çalışmasında, 114 olgunun %21'i ötiroid,

%42'si subklinik hipotiroid ve %37'si ise aşikar hipotiroid idi. İki olgu tanı anında hipertiroid idi. (74). Lee ve arkadaşları 153 HT tanılı çocuğu incelediği çalışmalarında çocukların %47,1 ötiroid, %31,4 subklinik hipotiroidi, %14,4 aşikar hipotiroidi ve %7,2'sini hipertiroidi idi (131). Demirbilek ve arkadaşlarının HT'nde tiroid fonksiyonlarını değerlendirdiği çalışmada klinik başvuruda olguların %43'ü ötiroidi, %45'i hipotiroidi (subklinik veya aşikar) ve %12'si ise hipertiroidi saptanmıştır (132). Çalışmamızda ise tanı anında olguların %28,6'sı ötiroidi, %42,9'u subklinik hipotiroidi, %17,1'i hipotiroidi ve %8,6'sı hipertiroidi saptandı ve bu bulgular De Vries ve arkadaşlarının çalışması ile nispeten daha uyumlu bulunmuştur.

HT olan çocukların %90'ında anti-TPO antikoru pozitif saptanırken anti-TG antikoru %50'den daha az bir kısmında pozitif saptanmıştır. Tiroglobulin ve tiroid peroksidaza karşı otoantikörler HT'li adolesanlarda eşit oranda belirlenmiştir. Her iki test kullanıldığında ise olguların %95'inde tiroid otoimmünitesi saptanabilmektedir (2,19). NHANES III çalışmasında 12-19 yaş arası popülasyonda anti-TPO %4,8, anti-TG %6,3 oranında pozitif saptanmıştır. Tüm yaş gruplarında bilinen tiroid hastalığı olmayan olgularda anti-TG pozitif olanların %69,9'unda anti-TPO, anti-TPO pozitif olanların ise %54,5'inde anti-TG pozitif saptanmıştır. Tüm popülasyonda TSH düzeyi ile anti-TPO antikoru arasında pozitif korelasyon saptanmış, ancak anti-TG antikoru ile korelasyon görülmemiştir. Anti-TPO antikör pozitifliğinin hipotiroidi ve hipertiroidi ile ilişkili olduğu görülmüşken anti-TG antikör pozitifliği ile korelasyon görülmemiştir (29). Ehlers ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında tedavisiz takip edilen 335 HT hastası incelenmiştir. Anti-TPO düzeyinin 500 IU/ml üstünde olması yüksek TSH düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (133). Yeşilkaya ve arkadaşlarının çalışmasında, olguların %79,4'ünde anti-TPO, %73,2'sinde anti-TG antikoru pozitif saptanmıştır (128). Çalışmamızda toplamda olguların %80'inde olmak üzere %25,7 oranında anti-TPO, %17,1 oranında anti-TG ve %37,1 oranında her iki antikörün de pozitif olduğu görüldü. Tiroid otoantikör varlığının yüksek oranda bulunması literatürdeki çalışmaları destekliyordu. Anti-TPO ile anti-TG antikör pozitifliği arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Tiroid otoantikör pozitifliği ile TSH düzeyi arasında bir ilişki belirlenemedi, ancak anti-TPO ile sT4 düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu görüldü.

HT tanısını doğrulamak ve izlemde oluşabilecek tiroid nodülleri açısından takip etmek amacıyla tiroid USG önerilir. Tiroid bezinin ultrasonografisinde, seyrek germinal merkezler ile birlikte inflamasyon ve diffüz lenfositik infiltrasyon sonucunda ekojenitede azalma (hipoekojenite), homojen görünümün bozulması (heterojenite) ve pseudonodüler görünüm HT

ile uyumlu bulgulardır (5). Bu karakteristik bulgular hastaların %19-95'inde gözlenir (134). Kosiak ve arkadaşlarının çalışmasında HT olan çocukların hepsinde tiroid ekojenitesinde azalma ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tiroid volümünde artma saptanmıştır (135). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Yeşilkaya ve arkadaşları, olguların %80.4'ünde tiromegali, %92.8'inde ise HT ile uyumlu sonografik bulgular saptamış iken, Özsu ve arkadaşları ise olguların %61'inde HT ile uyumlu sonografik bulgular belirlemiştir. (128,129). Çalışmamızda tanı anında yapılan tiroid USG görüntülemelerinde HT olgularının hepsinde (%100) tiroid parankiminde heterojenite ve 16 olguda (%45,7) pseudonoduler görünüm izlendi. Beş olguda (%14,3) tiroid volümünde artma görüldü.

Vlachopapadopoulou ve arkadaşlarının çalışmasında hipotiroidizm ve tiroid otoantikör pozitifliğinin sonografik bulguları hızlandıran etkenler olduğu gösterilmiştir (136). Aghini-Lombardi ve arkadaşlarının çalışmasında guatrı olan olgularda tiroid otoantikör pozitifliğinin daha sık görüldüğü gösterilmiştir (137). Fenzi ve arkadaşlarının okul çağı çocuklarında yaptığı başka bir çalışmada ise guatrı olan olgularda tiroid otoantikörleri prevalansının arttığı görülmüştür (138). Whickham çalışmasında kadınlarda guatr ile tiroid otoantikörleri arasında ilişki gösterilmiştir (30). Bu çalışmanın devamında guatrı gelişen olgularda tiroid otoantikör pozitifliğinin de geliştiği belirlenmiştir (139). Pedersen ve arkadaşları tiroid otoantikörleri ve tiroid volümü arasında TSH düzeyine bağımlı olarak güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (140). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, anti-TPO ile tiroid volümü arasında ve anti-TG antikoru ile tiroid sağ lob volümü arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

Mevsimsel ve coğrafi dağılım ve pozitif serolojiye dair yapılan çalışmalar sonucunda enfeksiyöz ajanların Hashimoto tiroiditini tetikleyebileceğine ilişkin kanıtlar bulunmuştur. Viral enfeksiyonun persistan seyrederek moleküler benzerlik yoluyla otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmektedir. Özellikle HTLV-1, enterovirus, rubella, kabakulak, HSV, EBV gibi viral ajanların Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,71,72).

Parvovirus-B19 enfeksiyonu son yıllarda otoimmün tiroidit dahil birçok tiroid hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. PV-B19 ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiye dair ilk vaka Vejlggaard ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Subakut tiroiditi olan 32 yaşında bir kadın hastada parvovirus B19 IgG ve IgM pozitifliği gösterilmiştir. Ancak bu iki durum arasında direkt neden-sonuç ilişkisi kanıtlanamamıştır (15). Munakata ve ark. 40 yaşında bir kadın olguda kanıtlanmış akut PV-B19 enfeksiyonu sonrası romatoid artrit, tip 1 diabetes mellitus ve Graves hastalığı geliştiğini bildirmiştir (141). Mori ve ark. bir yıl önce akut PV-B19

enfeksiyonu öyksü olan 37 yaşında kadın olguda HT geliştiğini göstermiş, yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinde tiroid bezinde PV-B19 DNA'sını saptamıştır. Bu olgu, kronik Parvovirus B19 enfeksiyonuna yüksek titrede anti-TPO ve anti-TG eşlik edebileceğini ve viremi olmaksızın tiroid bezinde inatçı enfeksiyöz ajan (2,3 ve 4.yıllarda negatif seroloji) ile otoimmün tiroidit arasında neden-sonuç ilişkisi olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar persistan PV-B19 enfeksiyonunun HT patogeneğinde rol oyanabileceğini göstermektedir (142). Başka bir çalışmada, akut hipertiroidi gelişen 31 yaşında kadın bir hastada yüksek titrelerde PV-B19 IgM ve PZR pozitifliği saptanmış ve tiroid hastalığı PV-B19 enfeksiyonuna bağlanmıştır (143). Lehmann ve arkadaşlarının pediatrik popülasyonda yaptığı vaka kontrol çalışmasında 73 otoimmün tiroiditi olan çocuk ve adolesanı 73 sağlıklı kontrol grubuyla Parvovirus B19 viremi ve serolojik durum açısından karşılaştırmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında parvovirus B19 serolojisi açısından anlamlı fark gösterilememişken, PV-B19 viremi HT'li hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. (73). Wang ve ark. 2000-2005 yılları arasında tiroid operasyonu olan 112 hastanın patoloji preparatlarında PV-B19 DNA varlığını araştırmıştır. Tirositlerde ve tiroid bezi içinde lenfositlerde PV-B19 DNA gösterilmiştir. Diğer preparatlarla (normal, foliküler tiroid kanseri, medullar tiroid kanseri) karşılaştırıldığında papiller tiroid kanserli dokularda anlamlı olarak vireminin daha sık olduğu görülmüştür (144). Aynı araştırmacıların benzer bir çalışmasında 86 patoloji preparatı incelenmiş, PV-B19 viremi Hashimoto tiroiditinde diğer tiroid hastalıklarıyla (normal, non-toksik multinodüler guatr, foliküler tiroid kanseri ve medullar tiroid kanseri) karşılaştırıldığında daha sık belirlenmiştir (145). Adamson ve ark. HT, papiller tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri nedeniyle opere olmuş hastaların tiroid preparatlarını PV-B19 varlığı açısından incelemiştir. Hashimoto tiroiditi preparatlarının (n=3) hepsinde PV-B19 kapsid proteini pozitif saptanmıştır (146). Benzer bir çalışmada Page ve ark. tiroidit, multinodüler guatr ve Graves hastalarının tiroid hücrelerinde PV-B19 varlığını kanıtlamışlardır (147,148). Ülkemizde Erden ve ark. erişkin popülasyonda yaptığı olgu-kontrol çalışmasında Parvovirus B19 IgG ve IgM seropozitifliği açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptamamıştır (149). Benzer bir çalışmada Ece ve ark. Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların Parvovirüs B19 ile ilişkisini araştırmıştır. Çalışmada Hashimoto tiroiditi olan hastalar ve kontrol grubunda Parvovirus B19 IgG ve IgM bakılmış, Parvovirus B19 IgG seropozitifliği hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (150).

Çalışmamızda PV-B19 ile Hashimoto tiroiditi arasındaki ilişki araştırıldı. Hasta grubun %37,1'inde ve kontrol grubun %17,1'inde parvovirus IgG (+) saptandı. Bu bulgu genel popülasyonda yapılmış parvovirus B19 seroprevalans çalışmalarıyla uyumludur (8). Çalışmamızda Parvovirus B19 IgG pozitifliği üzerine anti-TPO düzeyinin etkili olduğu saptandı. Bu sonuçlarla geçirilmiş Parvovirus B19 enfeksiyonunun HT oluşumunu tetikleyen faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta grupta Parvovirus IgM düzeyleri ve Parvovirus B19 DNA PZR pozitifliği daha düşük bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum Parvovirus B19 enfeksiyonunun %25 oranında asemptomatik seyretmesine ve hasta sayısının az olmasına bağlanabilir.

Tozzoli ve ark. genel popülasyonda sık görülen bir virusa karşı oluşan antikorların varlığının, bu patojenin otoimmün bir hastalığa yol açtığını kanıtlamadığını ileri sürmüştür. Hastalığın başlangıcında viral serolojinin negatif olması viral hipotezi dışlamaz, çünkü viral tetiklenme yıllar önce gerçekleşmiş olabilir. Sistemik belirti olmaksızın dokuda persiste olabileceklerinden dokularda viral ajanların aranması gerekmektedir (151). Bu çalışmanın diğer bir kısıtlılığı da DNA varlığını yalnızca serum örneklerinde araştırıp tiroid doku örneklerini çalışmamıza dahil etmememiz olabilir. Tiroid hastalıklarına dair yapılan çalışmalarda özellikle doku örneklerinin değerli bir materyal olduğu bilinmekle birlikte, invaziv bir işlem olması nedeniyle olası riskler göz önüne alındığından çalışmaya dahil edilmemiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hashimoto tiroiditi genetik, endojen ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Başlangıçta hastalık, tek bir ekzojen ya da otoantijen tarafından tetiklenebilmekle birlikte, kronik inflamatuvar yanıt gelişimini takiben salınan konak antijenleri, tetikleyici antijenlerin yerine geçerek süreci devam ettirmektedir. Yapılan çalışmalarda HTLV-1, rubella, HSV, EBV, HCV, parvovirus B19 ile otoimmün tiroidit arasında ilişki saptanmıştır.

Parvovirus B19 geniş bir hastalık yelpazesinde tiroid bezinde gösterilmiştir. Parvovirus-B19'un teorik olarak otoimmün tiroid hastalığını tetikleyebileceği düşünülmese de rağmen otoimmün tiroid hastalıkları patofizyolojisinde Parvovirus-B19'un rolüne dair yeterli kanıt yoktur.

Hashimoto tiroiditi ile Parvovirus B19 arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimiz bu çalışmada; Parvovirus B19 ELISA ve PZR sonuçlarına göre hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu, ancak HT olgularında %37,1 oranında Parvovirus IgG pozitif olması geçirilmiş Parvovirus B19 enfeksiyonunun HT oluşumunu tetikleyen faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri:

- Son 6 ay içinde tanı konmuş Hashimoto tiroiditi tanılı adolesan yaş grubu hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu nedenle olgu sayımız yeterli değildi.
- Parvovirus B19 DNA varlığı yalnızca serum örneklerinde araştırılıp tiroid doku örnekleri çalışmamıza dahil edilmedi. Tiroid hastalıklarına dair yapılan çalışmalarda göz önüne alındığında sistemik viremi olmaksızın dokuda viral DNA gösterilemediğinden PV-B19'un rolünü değerlendirmemiz mümkün değildi.

Öneriler;

- Tiroid otoimmünitesinde PV-B19'un rolü kanıtlanmamış olsa da Hashimoto tiroiditinde viral mekanizmaların tetikleyici faktör olabileceği görüşünü dışlamaz.
- Bu ilişkinin gösterilmesi amacıyla daha fazla sayıda hasta ile yapılan prospektif kohort çalışmaların faydalı olacağını düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Mori K, Yoshida K, Ishii K, Morohoshi K, Nakagawa Y, Hoshikawa S, Ozaki H, Takahashi Y, Ito S. Experimental autoimmune thyroiditis in human parvovirus B19 transgenic mice. *Autoimmunity* 2011; 44:483–489.
2. LaFranchi S. Thyroiditis. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme III JW, Behrman RE, Schor NF. WB Saunders. Philadelphia, USA, 19th ed., 2015. Volume 1, part 26, section 2, chapter 560 pp1903-1905.
3. Rivkees SA. Thyroid Disorders. In: Pediatric Endocrinology. Sperling MA. Elsevier Saunders. Philadelphia, USA, 4th ed., 2014. Section 3, chapter 12, pp 444-470.
4. Foley TP, Abbassi V, Copeland KC, Draznin MB. Brief report: Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med.* 1994, 330(7), 466-468.
5. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune Thyroid Diseases in Children. *Journal of Thyroid Research* 2011 (2010):675703.
6. Zdraveska N, Kocova M. Hashimoto Thyroiditis in Childhood – Review of the Epidemiology, Genetic Susceptibility and Clinical Aspects of the Disease. *Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2012; 5(3):336-345.
7. Gönç EN, Yordam N. Çocukluk ve Adölesanda Tiroid Hastalıkları. In: *Pediatric Endokrinoloji.* Öcal G, Nurşen Y, Kurtoğlu S, Günöz H. Kalkan Matbacılık. Ankara, Türkiye, 1.basım, 2003, s. 261-270.
8. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clinical microbiology reviews.* 2002;15(3):485-505.
9. Koch WC. Parvovirus B19. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme III JW, Behrman RE, Schor NF. WB Saunders. Philadelphia, USA, 19th ed., 2015. Volume 1, part 17, section 13, chapter 243 pp1094-1097.
10. Jordan JA. Human Parvoviruses, In: *Manual of Clinical Microbiology.* Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Landry ML. ASM Press, Washington, USA, 9th ed., 2007. Vol II, pp 1622-1630.

11. Brown KE. Parvovirus B19. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dalm R. Chirchill Livingstone Elsevier. Philadelphia, USA, 7th ed., 2010. Volume 2, Part 3, Section A, Chapter 147 pp. 2087-2095.
12. Schneider E. Human Parvoviruses. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Long SS, Pickering LK, Prober CG. Elsevier Health Sciences. New York, USA, 4th ed., 2012, Part 3, Section B, Chapter 214 pp. 1087-1091.
13. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *Journal of internal medicine*, 2006, 260(4):285-304.
14. Lunardi C, Tinazzi E, Bason C, Dolcino M, Corrocher R, Puccetti A. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. *Autoimmün Reviews*, 2008, 8(2):116-120.
15. Page C, Duverlie G, Sevestre H, Desailoud R. Erythrovirus B19 and Autoimmune Thyroid Diseases. Review of the Literature and Pathophysiological Hypotheses. *Journal of medical virology*. 2015, 87(1):162-9.
16. Akamizu T, Amino N, DeGroot LJ. Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid Disease Manager*. [Online] December 20, 2013. [Cited: Temmuz 13, 2016.] <http://www.thyroidmanager.org/>.
17. Sawin, CT. Hakaru Hashimoto (1881-1934) – His Disease. In: A Biographical History of Endocrinology. Loriaux, L. Endocrine Society, 1st ed., 2016. Chapter 61 pp 269-274.
18. Volpe R, Sawin C. The history and iconography relating to thyroid gland. In: Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Wass JAH, Stewart P. Oxford University Press Inc. New York, USA, 2nd ed., 2011. Part 3, section 1.1 pp 303-307.
19. Amino N, Lazarus JH, De Groot LJ. In: Endocrinology: Adult & Pediatric. Jameson JL, De Groot LJ, De Kretser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, Potts Jr JT, Weir GC. Elsevier Saunders. Philadelphia, USA, 7th ed., 2016. Volume 2, part 7, chapter 86, pp 1988-2005.
20. Huang SA. Thyromegaly. In: Pediatric Endocrinology. Lifshitz F. Informa Healthcare. New York, USA, 5th ed., 2007. Volume 2, section 3, part 19, pp 443-453.
21. Huang SA. Hypothyroidism. In: Pediatric Endocrinology. Lifshitz F. 5th Informa Healthcare. New York, USA, 5th ed., 2007. Volume 2, section 3, part 17, pp 405-413.
22. Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and Thyroiditis. In: Williams Textbook of Endocrinology. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Elsevier Health Sciences. Philadelphia, USA, 10th ed., 2003. Section 3, chapter 12, pp 423-456.



23. Brown RS. Autoimmune Thyroiditis in Childhood. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 2013;5(Suppl 1):45-49.
24. Ajjan RA, Kemp EH, Waterman EA, Watson PF, Endo T, Onaya T, Weetman AP. Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium-iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000, 85:2020-2027.
25. Yoshida A, Hisatome I, Taniguchi S, Shirayoshi Y, Yamamoto Y, Miake J, Ohkura T, Akama T, Igawa O, Shigemasa C, Kamijo K, Ikuyama S, Caturegli P, Suzuki K. Pendrin is a novel autoantigen recognized by patients with autoimmune thyroid diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009, 94(2):442–448.
26. Rebuffat SA, Nguyen B, Robert B, et al. Antithyroperoxidase antibodies-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008, 93(3):929–934.
27. Marvin L., F. Raymond Keating, and Frank H. Tyler. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *The Journal of pediatrics*. 1975, 86.5:675-682.
28. Inoue M, Taketani N, Sato T, Nakajima H. High incidence of choronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: epidemiological and clinical study. *Endocrinologia japonica*. 1975, 22:483-489.
29. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002, 87(2):489–499.
30. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham Survey. *Clinical endocrinology*. 1977, 7(6):481-493.
31. Carey C, Skosey C, Pinnamaneni KM, et al. Thyroid abnormalities in children of parents who have Graves' disease. Possible pre-Graves' disease. *Metabolism* . 1980, 29(4):369-376.
32. Zaletel K, Gaberšček S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Current Genomics*, 2011, 12(8):576-588.
33. Hall, R, Stanbury JB. Familial studies of autoimmune thyroiditis. *Clinical and Experimental Immunology*. 1967, 2(Suppl):719.

34. Aho K, Gordin A, Sievers K, Takala J. Thyroid autoimmunity in siblings: a population study. *Acta endocrinologica. Supplementum*. 1982, 251: 11-15.
35. Desai MP, Karandikar S. Autoimmune thyroid disease in childhood: a study of children and their families. *Indian Pediatrics*. 1999, 36:659–668.
36. Segni M, Wood J, Pucarelli I, Toscano V, Toscano R, Pasquino AM. Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents: a study of 66 families. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2001, 14:1271–1275.
37. Marwaha RK, Sen S, Tandon N, Sahoo M, Walia RP, Singh S, Ganguly SK, Jain SK. Familial aggregation of autoimmune thyroiditis in first-degree relatives of patients with juvenile autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2003, 13:297–300.
38. Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2003, 13:761–764.
39. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly GJ. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Hormone and Metabolic Research*. 2011, 43(03):200–204.
40. Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs L. Aggregation of thyroid autoantibodies in first-degree relatives of patients with autoimmune thyroid disease is mainly due to genes: a twin study. *Clinical endocrinology*. 2004, 60(3):329–334.
41. Phillips DI, Osmond C, Baird J, Huckle A, Rees-Smith B. Is birthweight associated with thyroid autoimmunity? A study in twins. *Thyroid*. 2002, 12:377–380.
42. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000, 85(2):536-539.
43. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Kyvik KO, Hegedüs L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *European Journal of Endocrinology*. 2006, 154(1):29–38.
44. Brix TH, Hegedüs L, Gardas A, Banga JP, Nielsen CH. Monozygotic twin pairs discordant for Hashimoto's thyroiditis share a high proportion of thyroid peroxidase autoantibodies to the immunodominant region A. Further evidence for genetic transmission of epitopic “fingerprints”. *Autoimmunity*. 2011; 44(3): 188–194.
45. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *Journal of autoimmunity*. 2008, 30(1):58–62.
46. Tandon N, Zhang L, Weetman AP. HLA associations with Hashimoto's thyroiditis. *Clinical endocrinology*. 1991, 34(5):383–386.

47. Bogner U, Badenhop K, Peters H, Schmiege D, Mayr WR, Usadel KH, Schleusener H. HLA-DR/DQ gene variation in nongoitrous autoimmune thyroiditis at the serological and molecular level. *Autoimmunity*. 1992, 4:155–158.
48. Hunt PJ, Marshall SE, Weetman AP, Bunce M, Bell JI, Wass JA, Welsh KI. Histocompatibility leucocyte antigens and closely linked immunomodulatory genes in autoimmune thyroid disease. *Clinical endocrinology*. 2001, 55(4):491–499.
49. Badenhop K, Schwartz G, Walfish PG, Drummond V, Usadel KH, Bottazzo GF. Susceptibility to thyroid autoimmune disease: molecular analysis of HLA-D region genes identifies new markers for goitrous Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990, 71(5):1131-1137.
50. Petrone A, Giorgi G, Mesturino CA, Capizzi M, Cascino I, Nistico L, Osborn J, Di Mario U, Buzzetti R. Association of DRB1\*04-DQB1\*0301 haplotype and lack of association of two polymorphic sites at CTLA-4 gene with Hashimoto's thyroiditis in an Italian population. *Thyroid*. 2001, 11(2):171-175.
51. Kavvoura, Fotini K., et al. "Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: a meta-analysis." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007, 92(8): 3162-3170.
52. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Kern M, Moser KL, Begovich AB, Carlton VE, Li W, Lee AT, Ortmann W, Behrens TW, Gregersen PK. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *The American Journal of Human Genetics*. 2005, 76(4):561-571.
53. Sakai K, Shirasawa S, Ishikawa N, Ito K, Tamai H, Kuma K, Akamizu T, Tanimura M, Furugaki K, Yamamoto K, Sasazuki T. Identification of susceptibility loci for autoimmune thyroid disease to 5q31-q33 and Hashimoto's thyroiditis to 8q23-q24 by multipoint affected sib-pair linkage analysis in Japanese. *Human molecular genetics*. 2001, 10(13):1379-1386.
54. Tomer Y, Ban Y, Concepcion E, Barbesino G, Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF. Common and unique susceptibility loci in Graves and Hashimoto diseases: results of whole-genome screening in a data set of 102 multiplex families. *The American Journal of Human Genetics*. 2003, 73(4):736-747.

55. Tomer Y, Greenberg DA, Concepcion E, Ban Y, Davies TF. Thyroglobulin is a thyroid specific gene for the familial autoimmune thyroid diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002, 87(1):404–407.
56. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007, 92(11):4236-4240.
57. Lucas A, Julián MT, Cantón A, Castell C, Casamitjana R, Martínez-Cáceres EM, Granada ML. Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. *Endocrine*. 2010, 38:391–396.
58. Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clinical endocrinology*. 1999, 51(3):361–367.
59. Pedersen IB, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. *Clinical endocrinology*. 2003, 58(1):36–42.
60. Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, Ross HA, Verbeek AL, Kiemeny LA, Swinkels DW, Sweep FC, den Heijer M. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clinical chemistry*. 2006, 52(1):104-111.
61. McCombe PA, Greer JM, Mackay IR. Sexual dimorphism in autoimmune disease. *Current molecular medicine*. 2009, 9(9):1058–1079.
62. Gopalakrishnan S, Marwaha RK. Juvenile Autoimmune Thyroiditis. *Journal of Pediatric endocrinology and Metabolism*. 2007, 20(9):961-70.
63. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999, 84(2):561-566.
64. Kasagi K, Takahashi N, Inoue G, Honda T, Kawachi Y, Izumi Y. Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. *Thyroid*. 2009, 19:937–944.

65. Heydari P, Ordookhani A, Azizi F. Goiter rate, serum thyrotropin, thyroid autoantibodies and urinary iodine concentration in Tehranian adults before and after national salt iodization. *Journal of endocrinological investigation*. 2007, 30(5):404–410.
66. 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(1):25–35.
67. Kahaly GJ, Dienes HP, Beyer J, Hommel G. Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goitre: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *European journal of endocrinology*. 1998, 139(3):290–297.
68. Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun. Reviews*. 2002, 1(1):97–103.
69. Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*. 2010, 20(7):763-70.
70. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine Reviews*. 2001, 22(2):240–254.
71. Krassas GE, Tziomalos K, Pontikides N, et al. Seasonality of month of birth of patients with Graves' and Hashimoto's diseases differ from that in the general population. *European journal of endocrinology*. 2007, 156(6):631–636.
72. Desaillood R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology journal*. 2009, 6(1):1.
73. Lehmann HW, Lutterbuse N, Plentz A, Akkurt I, Albers N, Hauffa BP, Hiort O, Schoenau E, Modrow S. Association of Parvovirus B19 and Hashimoto's thyroiditis in children. *Viral immunology*. 2008, 21(3):379–383.
74. de Vries, Liat, Shmuel Bulvik, and Moshe Phillip. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Archives of disease in childhood*. 2009, 94(1):33-37.
75. Dallas JS, Foley Jr TP. Hyperthyroidism. In: *Pediatric Endocrinology*. Lifshitz F. Informa Healthcare. New York, USA, 5th ed., 2007. Volume 2, section 3, part 18, pp 415-467.
76. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care*. 2002, 25(8):1346-50.
77. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in Turner syndrome: results of a five-year follow-up. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005, 90(4):2131-5.

78. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Locht H, Jeppesen EM, Gravholt CH. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome – influence of age. *Clinical & Experimental Immunology*. 2009, 156(2):205–210.
79. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *The New England Journal of Medicine*. 1996, 335(2):99-107.
80. Padberg S, Heller K, Usadel KH, Schumm-Draeger PM. One-year prophylactic treatment of euthyroid hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: Is there a benefit? *Thyroid* . 2001, 11(3):249-255.
81. Aksoy DY, Kerimoglu U, Okur H, et al. Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine journal*. 2005, 52(3):337–343.
82. Radetti, G., Gottardi, E., Bona, G., Corrias, A., Salardi, S., Loche, S. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children, *Journal of Pediatrics*. 2006. 149(6):827-832.
83. Brown KE. The expanding range of parvoviruses which infect humans. *Reviews in medical virology*. 2010, 20(4):231-244.
84. Kaufmann B, Simpson AA, Rossmann MG. The structure of parvovirus B19. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004, 101(32):11628-11633.
85. Bonvicini F, Filippone C, Manaresi E, Zerbini M, Musiani M, Gallinella G. Functional analysis and quantitative determination of the expression profile of human parvovirus B19. *Virology*. 2008, 381(2):168-77.
86. Gallinella G, Venturoli S, Manaresi E, Musiani M, Zerbini M. B19 virus genome diversity: epidemiological and clinical correlations. *Journal of clinical virology*. 2003, 28(1):1-3.
87. Baylis SA, Shah N, Minor PD. Evaluation of different assays for the detection of parvovirus B19 DNA in human plasma *Journal of virological methods*. 2004, 121(1):7-16.
88. Zhi N, Mills IP, Lu J, Wong S, Filippone C, Brown KE. Molecular and functional analyses of a human parvovirus B19 infectious clone demonstrates essential roles for NS1, VP1, and the 11-kilodalton protein in virus replication and infectivity. *Journal of virology*. 2006, 80(12):5941-50.

89. Servant-Delmas A, Lefrère JJ, Morinet F, Pillet S. Advances in human B19 erythrovirusbiology. *Journal of virology*. 2010, 84(19):9658-9665.
90. Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *New England Journal of Medicine*. 1994, 330(17):1192-1196.
91. Butel JS. Parvoviruses. In: Jawetz, Melnick, & Adelberg's *Medical Microbiology*. Brooks GF, Butel JS, Carroll KC, Morse SA. McGraw-Hill Companies, Inc. USA, 24th ed., 2007: part 4, section 31, pp 413-418.
92. Strauss JH, Strauss GE. Family Parvoviridae. In: *Viruses and Human Disease*. Elsevier Academic Press. Burlington, USA, 2nd ed., 2008. Chapter 7, pp 314-320.
93. White DO, Fener FJ. Parvoviridae. In: *Medical Virology*. White DO, Fener FJ. Academic Press. California, USA, 4th ed., 1994. Part 2, chapter 17, pp 285-294.
94. Yarkın F. İnsan Parvoviruslar. In: *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ustaçelebi Ş. Güneş Kitabevi. Ankara, Türkiye, 1. Baskı, 1999 pp:913-919.
95. Potter CG, Potter AC, Hatton CS, Chapel HM, Anderson MJ, Pattison JR, Tyrrell DA, Higgins PG, Willman JS, Parry HF. Variation of erythroid and myeloid precursors in the marrow and peripheral blood of volunteer subjects infected with human parvovirus B19. *Journal of Clinical Investigation*. 1987, 79(5):1486.
96. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, Pattison JR, Tyrrell DA. Experimental parvoviral infection in humans. *Journal of Infectious Diseases*. 1985, 152(2):257-65.
97. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *New England Journal of Medicine*. 2004, 350(6):586-97.
98. Işık N, Sabahoğlu E, Işık DM, Anak S, Ağaçfıdan A, Bozkaya E. Klinik olarak parvovirus B19 enfeksiyonu ön tanılı olguların virolojik takibi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2004, 34:62-66.
99. Türk Dağı H, Özdemir M, Baykan M, Baysal B. Investigation of parvovirus B19 seroprevalence in various age groups in Central Anatolia Region, Turkey. *Mikrobiyol Bülteni*. 2010, 44(3):467-472.
100. Kelly HA, Siebert D, Hammond R, Leydon J, Kiely P, Maskill W. The age specific prevalence of human parvovirus immunity in Vietaria, Australia, compared with other parts of the world. *Epidemiology and Infection*, 2000, 124(3):449-457.

101. Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Kim SK, Uldbjerg N, Romero R. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2011, 118(2):175-186.
102. Woolf AD, Champion GV, Chishick A, et al. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults. *Archives of Internal Medicine*. 1989, 149(5):1153-1156.
103. Waza K, Inoue K, Matsumura S. Symptoms associated with parvovirus B19 infection in adults: a pilot study. *Internal medicine*. 2007, 46(24):1975-1978.
104. Söderlund M, von Essen R, Haapasaari J, et al. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. *The Lancet*. 1997, 349(9058):1063-1065.
105. Kerr JR, Matthey DL, Thomson W, Poulton KV, Ollier WE. Association of symptomatic acute human parvovirus B19 infection with human leukocyte antigen class I and II alleles. *Journal of Infectious Diseases*. 2002, 186(4):447-452.
106. Serjeant GR, Serjeant BE, Thomas PW, et al. Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *The Lancet*. 1993, 341(8855):1237-1240.
107. Serjeant BE, Hambleton IR, Kerr S, et al. Haematological response to parvovirus B19 infection in homozygous sickle-cell disease. *The Lancet*. 2001, 358(9295):1779-1780.
108. De Jong EP, Walther FJ, Kroes AC, Oepkes D. Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management. *Prenatal diagnosis*. 2011, 31(5):419-425.
109. Torok TJ. Unusual clinical manifestations reported in patients with parvovirus B19 infection. In: *Monographs in Virology: Human Parvovirus B19*. Anderson LJ, Young NS (eds). Karger Medical and Scientific publishers. New York, USA, 1st ed., 1997, pp.61-92.
110. Schwarz TF, Jäger G, Gilch S. Comparison of seven commercial tests for the detection of parvovirus B19-specific IgM. *Zentralblatt für Bakteriologie*. 1997, 285(4):525-30.
111. Beersma MF, Claas EC, Sopaheluakan T, Kroes AC. Parvovirus B19 viral loads in relation to VP1 and VP2 antibody responses in diagnostic blood samples. *Journal of clinical virology*. 2005, 34(1):71-5.
112. Işık N, Ağaçfidan A. İnsan Parvovirus B19 infeksiyonlarının tanısında kullanılan moleküler biyoloji yöntemleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2003, 33: 377-380.
113. Zerbini M, Gallinella G, Cricca M, Bonvicini F, Musiani M. Diagnostic procedures in B19 infection. *Pathologie Biologie*. 2002, 50(5):332-338.



- 114.Çelik Ü, Kocabaş E. Gebelikte parvovirus infeksiyonları ve fetomaternal etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008, 51(1):110-116.
- 115.Ballou WR, Reed JL, Noble W, Young NS, Koenig S. Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C.1. Journal of Infectious Diseases. 2003, 187(4):675-678.
- 116.Bassols AC. Parvovirus B19 and the new century. Clinical Infectious Diseases. 2008, 46(4):537-539.
- 117.Ercan G. Puberte Fizyolojisi. In: Adolesan Sağlığı. Ercan O, Alikashifoğlu M, Ercan G (ed). Kaya Basım. 2005; sf: 9-16.
- 118.Ercan O. Adolesanın Fiziksel Gelişimi. In: Adolesan Sağlığı 2. Ercan O, Alikashifoğlu M (ed). Aksu Basım. 2008; sf:13-18.
- 119.Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Archives of disease in childhood. 1970, 45(239):13-23.
- 120.Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Archives of disease in childhood. 1969, 44(235):291-303.
- 121.WHO. Adolescent Sexual and Reproductive Health. <http://www.who.int/reproductive-health/adolescent/>(accesed on 8 March 2016).
- 122.Radzik M, Sherer S, Neinstein SL. Psychosocial development in normal adolescents. In: Adolescent Health Care, practical guide. Neinstein SL, Gordon MC, Katzman KD, Rosen SD, Woods RE (ed). Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia, USA, 5th ed., 2008. pp 27-31.
- 123.Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi. Ankara, Türkiye, 2009, 144-145. <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/TNSA2008-AnaRapor.pdf>, 2009.
- 124.Pearce, EN, Farwell, AP, Braverman LE. Thyroiditis. New England Journal of Medicine. 2003, 348(26):2646-2655.
- 125.Sarı E, Karaoglu A, Yeşilkaya E. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. In: Autoimmune Disorders - Current Concepts and Advances from Bedside to Mechanistic Insights. Huang FP (ed). InTech Open Access Publisher. Rijeka, Croatia, 2011. Available from: <http://www.intechopen.com/books/autoimmune-disorders-current-concepts-and->

advances-from-bedside-to-mechanistic-insights/hashimoto-s-thyroiditis-in-children-and-adolescents

126. Demirbilek, H., et al. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2007, 20(11):1199-1206.
127. Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M, Cinaz P. Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2008, 50:147-50.
128. Özsü E, Mutlu RGY, Çizmeci F, Hatun Ş. Hashimoto tiroiditli hastalarımızın özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi*. 2011, 46(3).
129. Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R, Neyzi O. Endokrin sistem hastalıkları. In: *Pediatri*. Ertuğrul T. Neyzi O. Nobel tıp kitabevleri. İstanbul, Türkiye, 2002. Cilt 2, 19, s. 1239-41.
130. Lee HS, Hwang JS. The natural course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014, 27(9-10):807-812.
131. Demirbilek H, et al. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Clinical endocrinology*. 2009, 71(3):451-454.
132. Ehlers, M., et al. Anti-Thyroperoxidase Antibody Levels > 500 IU/ml Indicate a Moderately Increased Risk for Developing Hypothyroidism in Autoimmune Thyroiditis. *Hormone and Metabolic Research*. 2016.
133. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2000, 10(3):251-259.
134. Kosiak, Wojciech, et al. An additional ultrasonographic sign of Hashimoto's lymphocytic thyroiditis in children. *Journal of ultrasonography*. 2015, 15(63): 349.
135. Vlachopapadopoulou E, Thomas D, Karachaliou F, Chatzimarkou F, Memalali L. Evolution of sonographic appearance of the thyroid gland in children with Hashimoto's Thyroiditis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2009, 22(4):339-344.
136. Aghini-Lombardi F, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine deficient community: the Pescopagano survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999, 84(2):561-566.

137. Fenzi GF, et al. Role of autoimmune and familial factors in goiter prevalence. Studies performed in a moderately endemic area. *Journal of endocrinological investigation*. 1986, 9(2):161-164.
138. Vanderpump MPJ, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-years follow-up of the Wickham Survey. *Clinical endocrinology*. 1995, 43(1):55-68.
139. Bülow Pedersen I, et al. A population study of the association between thyroid autoantibodies in serum and abnormalities in thyroid function and structure. *Clinical endocrinology*. 2005, 62(6):713-720.
140. Munakata Y, Kadera T, Saito T, Sasaki T. Rheumatoid arthritis, type 1 diabetes, and Graves' disease after acute parvovirus B19 infection. *The Lancet*. 2005, 366(9487):780.
141. Mori Kouki, et al. Intrathyroidal persistence of human parvovirus B19 DNA in a patient with Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Infection*. 2007, 55(2):e29-e31.
142. Seishima M, Shibuya Y, Suzuki S. Hyperthyroidism associated with human parvovirus B19 infection. *Clinical and experimental dermatology*. 2009, 34(7):e439-e440.
143. Wang JH, et al. Detection of human parvovirus B19 in papillary thyroid carcinoma. *British journal of cancer*. 2008, 98(3):611-618.
144. Wang J, et al. Parvovirus B19 infection associated with Hashimoto's thyroiditis in adults. *Journal of Infection*. 2010, 60(5):360-370.
145. Adamson LA, et al. Parvovirus B19 infection in Hashimoto's thyroiditis, papillary thyroid carcinoma, and anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2011, 21(4):411-417.
146. Page C, et al. Detection of erythrovirus B19 in thyroidectomy specimens from graves' disease patients: A case-control study. *Journal of medical virology*. 2013, 85(8):1414-1419.
147. Page C, et al. Immunohistochemical-and PCR-based assay for the reproducible, routine detection of erythrovirus B19 in thyroid tissues. *Journal of medical virology*. 2015, 87(6):1054-1059.
148. Erden S, et al. The Relationship Between Parvovirus B19 and Hashimoto's Thyroiditis. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2013, 33(1):98-102.
149. Ece G, Ömer Z, Yılmaz N. The Evaluation of the Relationship Between Parvovirus B19 and Hashimoto Thyroiditis. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2015, 6(3):338-340.

150. Tozzoli R, et al. Infections and autoimmune thyroid diseases: parallel detection of antibodies against pathogens with proteomic technology. *Autoimmunity reviews*. 2008, 8(2):112-115.



## 8. EKLER

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
GENEL PEDIATRİ BİLİM DALI**

### **GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Sayın Anne ve Baba,

Size İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmekte olan bir araştırma hakkında bilgi vermek istiyoruz.

Otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi, lenfositik tiroidit), tiroid bezinde mononükleer hücre infiltrasyonu ve tiroglobulin (Tg) ve tiroid preoksidaza (TPO) karşı otoantikor ile karakterize, sıklıkla tiroid foliküllerinin destrüksiyonuna bağlı hipotiroidizmin eşlik ettiği tiroid hastalığıdır. En sık klinik bulgular guatr ve büyüme geriliği bulgularıdır. Tartı artışı, boy uzamasında yavaşlama, kemik matürasyonunda gecikme, pubertal bozukluklar (gecikmiş puberte veya pseudopuberta prekoks), düzensiz menstürel periyodlar, letarji, yorgunluk, bradikardi ve artmış kardiyak output, kabızlık, soğuk intoleransı, hipotermi, sıvı retansiyonu, yüzde şişlik, cilt kuruluğu, hirsutizm, derin tendon refleksinde azalma gibi semptom ve bulgular görülebilir.

Çalışmamızda adolesan çağındaki otoimmün tiroiditi olan ve aynı yaş aralığında randomize kontrol grubu çocuklarda kan örneği alınarak otoimmün tiroiditi patogenezinde etkili olabilecek olan Parvovirus B19 enfeksiyonuna ilişkin Parvovirus IgG, Parvovirus IgM ve Parvovirus-B19 PCR düzeyi çalışılacaktır. Amacımız Otoimmün tiroiditin patogenezinde Parvovirus B19'un rolünü aydınlatmak ve bunun için yapılacak çalışmalara zemin oluşturmaktır. Araştırma nedeniyle çocuğunuza herhangi bir zarar verilmeyecek ve herhangi bir ilaç ya da madde kullanılmayacaktır. Çalışma için sizden veya bağlı bulunduğunuz sağlık kuruluşundan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız durumunda size ek bir ücret de verilmeyecektir. Bu araştırmaya katılmayı kabul etmeyebilir ya da daha sonradan katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmanız dahi çocuğunuz her çocuk gibi tedavi ve bakım görecektir. Muhtemel zarar durumunda tarafımızla temasa geçebilirsiniz. Herhangi bir sorunuz olduğunda ulaşabileceğiniz telefon numarası aşağıda

belirtilmiştir. Bu araştırmada yer aldığınız için teşekkür eder, size ve çocuğunuza sağlıklı bir yaşam dileriz.

Bu metni tam olarak okuyup anladığınıza ve çalışmada gönüllü olarak yer almayı kabul ettiğinize dair aşağıdaki boş yerleri lütfen doldurunuz.

İkinci bölüm: (Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr Cansu DURAK tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Genel Pediatri Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Cansu DURAK, İstanbul Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniği 4142000/ 31554'ten arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

### GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Otoimmün (Hashimoto) tiroiditi saptanan ve takip ve tedavisi yapılan kızım /oğlum.....’den alınan kan örneğinde bu hastalığın nedenine dair yeni yöntemler araştırıldığını, bunun için tahliller yapıldığını biliyor ve gönüllü olarak onaylıyorum.

Gönüllünün adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no, faks no,...)

Çocuk hastalar için velinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no, faks no,...)

Katılımcı ile görüşen Hekim adı-soyadı, imzası

Gözlem tanığı adı-soyadı, imzası

Dr. Cansu DURAK 0212 414 20 00 (31554)

İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD.**  
**GENEL PEDIATRİ BD.**  
**OLGU TAKİP FORMU**

Adı, Soyadı:

Tarih:

Doğum Tarihi: .../.../...(Gün/Ay/Yıl)

Yaşı:

Cinsiyeti:

Boy:.....(cm)

Telefon No:

Ağırlık:.....(kg)

Hashimoto tiroiditi tanı tarihi :

Bilinen ek bir hastalığı var mı?

Hayır Evet 

Evet ise.....

Döküntülü hastalık öyküsü var mı?

Hayır Evet 

Evet ise kaç kere, ne zaman, tanı almış mı? .....

Düzenli olarak kullandığı bir ilaç var mı?

Hayır Evet 

Evet ise.....

Ailede bilinen otoimmün hastalık öyküsü var mı? (Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, kollagen doku hastalıkları, SLE, romatoid artrit, pernisyöz anemi, çölyak, vitiligo, myastenia gravis, multipl skleroz, otoimmün hepatit vb.)

Hayır Evet 

Evet ise.....

**Laboratuvar bulguları**

TSH .....

sT4 .....

Anti-TPO .....

Anti-TG .....

Parvovirus IgG.....

Parvovirus IgM.....

Parvovirus PCR.....

**Görüntülemeler**

Tiroid USG : .....



## ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1304

Tarih : 26.06.2015

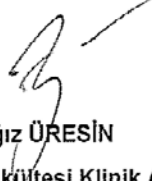
Konu : Prof. Dr. Fatma OĞUZ

Sayın Prof. Dr. Fatma OĞUZ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi ;Çocuk Sağlığı Anabilim Dalının 02/04/2015 gün ve 183 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Cansu DURAK' ın yürüteceği 2015/1239 dosya numaralı "Adolesan Çağındaki Çocuklarda Otoimmün Tiroiditte Parvovirus B19'un Rolü" başlıklı çalışma kurulumuzun 26/06/2015 tarih ve 12 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

  
Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN  
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

## 9. ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Cansu DURAK  
Doğum Tarihi : 02.10.1987  
Doğum Yeri : Bakırköy - İstanbul  
Medeni Durum : Bekar  
Ev Adresi : Büyükşehir Mah.Cumhuriyet Cad. Beyaz Park Evleri A Blok.  
Daire:26 Beylikdüzü/İstanbul  
Mezuniyet : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Görev Yeri : İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü  
Yabancı Dil : İngilizce  
Telefon : 05353380511  
E-Posta Adresi : bzmrt@hotmail.com  
Eğitim : Tıpta Uzmanlık Öğrencisi