

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

HASHİMOTO TİROİDİTLİ ÇOCUKLARDA KLİNİK
VE LABORATUVAR İNCELEME VE TEDAVİ
İZLEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ALİ SATAN

(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. RÜVEYDE BUNDAK)

İSTANBUL, 2011

1 ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince tüm çalışma ve eğitimimde, bilgileri ve deneyimleriyle bana büyük katkıları olan, disiplinli, hoşgörülü, insancıl davranışlarını ve desteğini esirgemeyen Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdürü ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Rüveyde BUNDAK'a çok teşekkür ediyorum.

Beş yıllık asistanlık dönemimde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tecrübeleriyle bize yol gösteren ve olaylara bakışımızda yeni ufuklar açan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Feyza DARENDELİLER'e ve beraber çalışma imkanı bulduğum, çocuk kliniğinin tüm hocalarına, uzmanlarına, asistanlarına, hemşirelerine ve klinik personeline şükranlarımı sunuyorum.

Ayrıca tezimin hazırlanması sırasında tecrübesinden faydalandığım ve teknik açıdan azımsanamayacak yardımlarını gördüğüm meslektaşım Uzm.Dr.Hüsam ELSHANA'ya da şükranlarımı sunuyorum.

Beni yetiştirerek bu günlere getiren, yaşamımın her döneminde sevgi ve desteklerini hep arkamda hissettiğim değerli aileme, anneme, babama, ağabeyim Mustafa'ya, ablam Havva'ya, kardeşlerim Emine ve Muhammet'e ve son bir yıldır hayatıma yeni bir anlam katan sevgili eşim Seda'ya sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Ali SATAN

2 İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

1	ÖNSÖZ	i
2	İÇİNDEKİLER	ii
3	TABLolar LİSTESİ	vi
4	ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
5	KISALTMALAR	ix
6	GİRİŞ VE AMAÇ	1
7	GENEL BİLGİLER	2
7.1	TİROİD BEZİ	2
7.1.1	TARİHÇE	2
7.1.2	TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ	2
7.1.3	TİROİD BEZİ ANATOMİSİ	7
7.1.4	TİROİD BEZİNİN HİSTOLOJİSİ	8
7.1.5	TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	10
7.1.5.1	Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgılanması	10
7.1.5.2	Tiroid Hormonlarının Salgısının Düzenlenmesi	19
7.1.5.3	Tiroid Hormonlarının Taşınması	22
7.1.5.4	Tiroid Hormonlarının Eliminasyonu	23
7.1.5.5	Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizmaları	25
7.1.5.6	Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri	28

7.2	TİROİD FONKSİYON TESTLERİ	32
7.3	TİROİD İLAÇLARI	36
7.3.1	TİROİD HORMON PREPARATLARI	36
7.3.2	ANTİTİROİD İLAÇLAR.....	37
7.3.2.1	Tiyöre Türevleri	37
7.3.2.2	İyodür	38
7.4	ÇOCUKLARDA OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI	39
7.5	GRAVES HASTALIĞI (GH).....	41
7.5.1	PATOFİZYOLOJİ.....	41
7.5.2	KLİNİK BULGULAR.....	41
7.5.3	TANI.....	43
7.5.4	TEDAVİ	45
7.5.4.1	Antitiroid İlaç Tedavisi	45
7.5.4.2	Kesin Tedavi	46
7.6	HASHİMOTO TİROİDİTİ.....	48
7.6.1	TARİHÇE.....	48
7.6.2	PATOLOJİ	50
7.6.3	PATOGENEZ.....	51
7.6.3.1	Predispozan Faktörler.....	55
7.6.4	İNSİDANS VE DAĞILIM.....	57
7.6.5	KLİNİK BULGULAR VE KLİNİK SEYİR.....	58
7.6.5.1	HT İle İlişkili Hastalıklar	62
7.6.6	HASHİMOTO TİROİDİTİNDE İYOD METABOLİZMASI	64
7.6.7	TANI.....	65

7.6.8	AYIRICI TANI	69
7.6.8.1	OT'li Hastalarda Tiroid Nodülleri ve Kanser	70
7.6.8.2	OT ile GH Arasındaki İlişki	71
7.6.9	TEDAVİ	71
7.6.10	İZLEM	76
7.6.11	PROGNOZ	76
8	GEREÇ VE YÖNTEM	78
9	BULGULAR	80
9.1	GENEL GRUBUN BAŞVURU ÖZELLİKLERİ	80
9.1.1	Genel ölçümler:	80
9.1.2	Puberte değerlendirmesi	83
9.1.3	Eşlik eden semptom ve bulgular:	85
9.1.4	Eşlik eden hastalıklar:	88
9.1.5	Aile öyküsü:	88
9.1.6	Laboratuar Bulgular:	89
9.2	PUBERTAL DURUMA GÖRE BAŞVURU ÖZELLİKLERİ	93
9.2.1	Genel ölçümlerin karşılaştırması:	93
9.2.2	Laboratuar bulguların karşılaştırması:	94
9.3	TİROİD İŞLEVİNE GÖRE 0-7 YIL İZLEM BULGULARI	96
9.3.1	Genel grubun laboratuar bulguları	96
9.3.2	Ötiroid Grubun Laboratuar Bulguları:	101
9.3.3	Kompanse Hipotiroid (KH) grubun Laboratuar Bulguları	103
9.3.4	Hipotiroid grubun Laboratuar Bulguları	106
9.3.5	Hipertiroid Grubun Laboratuar Bulguları	110
9.3.6	En az 1 yıl izlenen olguların başvuru ve izlem sonrası tiroid işlevleri	113

10	TARTIŞMA.....	115
10.1	BAŞVURU ÖZELLİKLERİ.....	115
10.1.1	Başvuruda Demografik Özellikler:.....	115
10.1.2	Başvuruda Antropometrik Ölçümler:	116
10.1.3	Semptomlar ve Bulgular:.....	118
10.1.4	Eşlik eden hastalıklar:.....	120
10.1.5	Aile öyküsü:.....	122
10.1.6	Başvuruda Laboratuvar Bulguları:	123
10.2	PUBERTAL DURUMA GÖRE OLGULARIN ÖZELLİKLERİ	126
10.2.1	Başvuruda Genel Özellikler:	126
10.2.2	Başvuruda Laboratuvar Değerler:	126
10.3	TİROİD İŞLEVİNE GÖRE OLGULARIN ÖZELLİKLERİ.....	126
10.3.1	İzlemde Tiroid İşlev Grupları:.....	127
10.3.2	İzlem ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Bulguları:	130
10.3.3	L-tiroksin tedavisi:.....	132
11	ÖZET	134
12	ABSTRACT	137
13	KAYNAKLAR.....	141
14	EKLER	161
14.1	EK-1: ÇALIŞMA FORMU ÖRNEĞİ	161
14.2	EK-2: ETİK KURUL KARARI	162
14.3	EK-3: AKADEMİK KURUL KARARI.....	165

3 TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Yaşa göre önerilen günlük iyod miktarları (2).....	11
Tablo 2. Klinikte sık kullanılan ilaçların tiroid fonksiyonlarına etkisi (2).....	35
Tablo 3. Çocuklarda hipertiroidizmin klinik bulguları ve semptomları (4).....	42
Tablo 4. Çocuklarda Tirotoksikozisin Ayırıcı Tanısı (4).....	44
Tablo 5. Aşık Hipotiroidizmin Semptom ve Bulguları (4).....	59
Tablo 6. HT'nin prezentasyonları (1).....	60
Tablo 7. Önerilen levotiroksin (LT4) tedavi dozu (4).....	72
Tablo 8. LT4 gereksinimini artıran durumlar (4).....	73
Tablo 9. Genel grubun ve tiroid işlevine göre oluşan grupların demografik özellikleri.....	83
Tablo 10. Başvuruda pubertal gelişim evrelerine göre olguların dağılımı.....	84
Tablo 11. Aile öyküsü olan olguların 1° ve 2° akrabalarda dağılımı.....	89
Tablo 12. Genel grubun ve tiroid işlevine göre oluşan grupların laboratuvar değerleri.....	91
Tablo 13: HT tanısı ile izlenen 376 çocuk olgunun genel özellikleri.....	92
Tablo 14. Başvuruda pubertal duruma göre demografik özelliklerin karşılaştırması.....	94
Tablo 15. Başvuruda pubertal duruma göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırması.....	95
Tablo 16. 0-7 yıl izlenen genel grubun laboratuvar değerleri ve tedavi dozları.....	100
Tablo 17. 0-7 yıl izlenen ötiroid grubun laboratuvar değerleri ve tedavi dozları.....	102
Tablo 18.0-7 yıl izlenen KH grubun laboratuvar değerleri ve tedavi dozları.....	106
Tablo 19. 0-7 yıl izlenen hipotiroid grubun laboratuvar değerleri ve tedavi dozları.....	109
Tablo 20. 0-7 yıl izlenen hipertiroid grubun laboratuvar bulguları ve tedavi dozları.....	112
Tablo 21. ≥ 1 yıl izlenen olguların başvuruda ve izlem sonrası tiroid işlevleri.....	114

4 ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid bezinin yerleşimi. Kesik çizgiler göç yolunu gösterir (10).	4
Şekil 2. Gebelik sürecinde fetusun tiroid hormon düzeylerindeki değişim.....	5
Şekil 3. Tiroid bezinin anatomisi.....	7
Şekil 4. A. Tiroid bezinin mikroskopik görünüşü. B. Tiroid folliküllerinin çizimi.	9
Şekil 5. Tirozin iyodinasyonunun ardışık aşamaları ve sonunda T4 ve T3 yapımı (8).	16
Şekil 6. Tiroid hormonlarının kimyasal yapısı (14)	17
Şekil 7. A. TSH'nın etki mekanizması, B. TRH'nın etki mekanizması (8).	20
Şekil 8. Tiroid salgısının düzenlenmesi (8).....	22
Şekil 9. Tiroid hormon metabolizması (2).....	24
Şekil 10. Tiroid hormonlarının hedef hücrelerdeki etkileri ve etki mekanizmaları (8).....	26
Şekil 11. Dr. Hakaru Hashimoto (1).....	48
Şekil 12. Olguların başvuruındaki tiroid işlevlerine göre dağılımı	80
Şekil 13. Olguların yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı	81
Şekil 14. Olguların başvuruındaki pubertal gelişimlerine göre dağılımı.....	84
Şekil 15. Olgularda eşlik eden semptom ve bulguların sıklıkları.....	85
Şekil 16. Guatr'ın tiroid işlevine göre oluşan gruplarda dağılımı	86
Şekil 17. Kabızlık şikayetinin tiroid işlevine göre oluşan gruplardaki dağılımı	87
Şekil 18.A.Hastalık eşlik eden olguların sıklığı, B.Eşlik eden hastalıkların dağılımı.....	88
Şekil 19. Aile öyküsüne sahip olguların dağılımı.....	89

Şekil 20. 7 yıl düzenli izlenen 28 olgunun sT4 düzeyleri	96
Şekil 21. 0-7 yıl izlemde sT4 ve TSH'nın değişimini gösteren grafik	97
Şekil 22. 7 yıl düzenli izlenen 31 olgunun TSH düzeyleri.....	97
Şekil 23. 0-7 yıl izlemde otoantikör düzeylerindeki değişimi gösteren grafik.....	98
Şekil 24. 0-7 yıl izlemde tiroid volümlerindeki değişimi gösteren grafik.....	99
Şekil 25. 0-7 yıl izlenen olgulara uygulanan LT4 dozu.	99
Şekil 26. 7 yıl düzenli izlenen 43 olguya uygulanan LT4 dozu.	100
Şekil 27. 7 yıl düzenli izlenen 13 K.H. olgunun sT4 düzeyleri.....	103
Şekil 28. 7 yıl düzenli izlenen 15 KH olgunun TSH düzeyleri	104
Şekil 29. 7 yıl düzenli izlenen 18 K.H. olguya uygulanan LT4 dozları.	105
Şekil 30. 7 yıl düzenli izlenen 10 hipotiroid olgunun sT4 düzeyleri.....	107
Şekil 31. 7 yıl düzenli izlenen 12 hipotiroid olgunun TSH düzeyleri	108
Şekil 32. 7 yıl düzenli izlenen 12 hipotiroid olguya uygulanan LT4 dozları.	109
Şekil 33. 0-7 yıl izlemde, tiroid işlevine göre oluşan gruplarda uygulanan LT4 dozu.	112
Şekil 34. ≥ 1 yıl izlenen olgularda, tedaviye bağlı hipertroidinin gruplarda dağılımı.....	114

5 KISALTMALAR

- A.B.D.:** Amerika Birleşik Devletleri
- ACTH:** Adrenokortikotropik Hormon
- AIT:** Amiodarona Bağlı Tirotoksikoz
- AIH:** Amiodarona Bağlı Hipotiroidi
- Anti-TG:** Anti-tiroglobulin
- Anti-TPO:** Anti-tiroid Peroksidaz
- Anti-TSHr:** TSH Reseptör Antikoru
- APC:** Antijen Sunan Hücre
- APS:** Otoimmün Poliglandüler Sendrom
- ATP:** Adenozin Trifosfat
- cAMP:** Siklik Adenozin Monofosfat
- Ca⁺²-ATPaz:** Kalsiyum ATPaz
- CD:** Clusters of Differentiation
- CLO4:** Perklorat
- CTLA-4:** Sitotoksik T Lenfosit İlişkili gen-4
- DAG:** Diaçil Gliserol
- DİT:** Diiyodotirozin
- DM:** Diabetes Mellitus
- EEG:** Elektroensefalografi
- Fas L:** Fas Ligand
- FSH:** Follikül Stimulan Hormon
- GH:** Graves Hastalığı
- H₂O₂:** Hidrojen Peroksid
- hCG:** Human Koryonik Gonadotropin
- HCV:** Hepatit C Virüsü
- HE:** Hashimoto Ensefalopatisi

HLA: Human Lökosit Antijen

HT: Hashimoto tiroiditi

I: İnorganik İyodür iyonu

I⁰: İyod atomu

I⁺: İyodinium

IFN: İnterferon

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biopsisi

K hücre: Killer cell, Katil hücreler

KH: Kompanse hipotiroid

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LT4: Levotiroksin, L-tiroksin

LH: Lüteinizan Hormon

MCHA: Hemagglütinasyon testi ile Anti-TPO ölçümü

MDI-I: Tip 1 İyodotironin 5'-deiyodinaz (veya Tip 1 iyodotirozin 5'-monodeiyodinaz)

MDI-II: Tip 2 İyodotironin 5'-deiyodinaz (veya Tip 2 iyodotirozin 5'-monodeiyodinaz)

MDI-III: Tip 3 İyodotironin 5-deiyodinaz (veya Tip 3 iyodotirozin 5-monodeiyodinaz)

MHC: Major Histokompatibilite kompleks

MİT: Monoiyodotirozin

MMI: Metimazol

M.Ö.: Milattan Önce

M.S.: Milattan Sonra

NADP: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

Na⁺K⁺-ATPaz: Sodyum Potasyum ATPaz

NIS: Sodyum İyodür Symporter

NK: Natural Killer, Doğal Öldürücüler

OPS: Otoimmün Poliglandüler Sendrom

OT: Otoimmün Tiroidit

OTH: Otoimmün Tiroid Hastalığı

PBI: Proteine Bağlı İyod

PTPN22: Protein Tirozin Fosfataz 22

PTU: Propiltiourasil

RAIU: Radyoaktif İyodür Uptake

rT3: Reverse Triiyodotironin

RT-PCR: Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RXR: Retinoid X Reseptörü

SSKI: 'Saturated Solution of Potassium iodide', Doymuş Potasyum İyodür Solüsyonu

sT3: Serbest Triiyodotironin

sT4: Serbest Tiroksin

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

TBII: TSH ile 'Kompetitive Binding Test'

TBG: Tiroksin Bağlayıcı Globulin

^{99m}Tc: Teknesyum

TETRAC: Tetrayodotiroasetik asid

TG: Tiroglobulin

Th: T Helper

THR: Tiroid Hormon Reseptörü

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TPO: Tiroid Peroksidaz

Treg: T Regülatör

TRH: Tirotropin 'Releasing' Hormon

TRİAC: Triiyodotiroasetik asid

TSAb: Tiroid Stimulan Antikor

TSBAb: Tiroid Stimülasyon Blokan Antikor

TSH: Tiroid Stimulan Hormon, Tirotropin

TSHr: TSH Reseptörü

TTF-1: Tiroid Transkripsiyon Faktör-1

TTF-2: Tiroid Transkripsiyon Faktör-2

USG: Ultrasonografi

VKI: Vücut Kitle İndeksi

VKI-SD: Vücut Kitle İndeksi Standart Deviasyonu

6 GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi (HT) tiroid dokusuna özgü otoimmün bir hastalıktır. Kadınların %2'sini, erkeklerin ise % 0.2'sini etkiler(1). Kadınlarda daha sık gözlenir ve çocukluk yaş grubunda en sık pubertenin erken ve orta dönemlerinde görülür(2). Çocuk ve adolesanlarda guatr, edinsel hipotiroidizm ve tiroid hastalığının en yaygın nedenidir(3).

Otoimmün tiroid hastalığı genetik, endojen ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Eğilimli bireylerde tiroide spesifik otoreaktif T hücrelerinin tiroid dokusuna duyarlılık kazanması ve daha sonra B hücrelerinin devreye girmesi hastalığın temel patogenezini oluşturur. Genetik faktörlere ek olarak, seks hormonları, glukokortikoidler, düşük doğum ağırlığı, radyasyon ve ilaçların tiroid otoimmünitesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir(2)(4).

Otoimmün tiroiditli olgular tiroid bezinde büyüme veya hipotiroidi semptomları ile başvururlar. Tiroid bezinde asemptomatik büyüme özellikle büyük çocuklar ve adolesanlarda en yaygın başvuru şikayetidir(5)(6). Tiroid işlevlerinde sıklıkla ötiroidizm, kompanse hipotiroidizm veya aşikar hipotiroidizm gözlenirken, nadiren de hipertiroidizm gözlenir(7). Serumda gerek Anti-TG, gerekse Anti-TPO antikor titreleri yükselmiştir. Anti TPO vakaların %90'ında pozitif iken, Anti-TG ise ancak %50'sinde pozitifdir. Endemik iyod eksikliği bulunmayan bir bölgede okul çağında bir çocukta guatr, normal T3 ve T4 düzeylerine karşın yüksek TSH düzeyi ve/veya otoantikor pozitifliği Hashimoto hastalığını düşündürür. Kanda yüksek titrede tiroid otoantikorlarının bulunması tanıyı kesinleştirir(3).

Çalışmamızda kliniğimizde izlenen HT'li çocukların demografik ve antropometrik özelliklerini belirlemeyi ve ayrıca izlem sonrası L-tiroksin tedavisinin tiroid işlevleri, otoantikorlar ve tiroid volümleri üzerine etkilerini ve ötiroidi sağlanabilmesi için gerekli L-tiroksin dozunu değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla 1995-2011 yıllar arasında İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi polikliniğinde izlenen HT tanılı çocuk hastaların kayıtları incelenerek demografik ve antropometrik ölçümleri, hastalığa eşlik eden semptom ve bulgular ve eşlik eden diğer hastalıklar belirlendi. Ayrıca tiroid işlevleri, otoantikorlar, tiroid volümleri ve uygulanan L-tiroksin dozları, çalışmamızın verilerini oluşturmak üzere, 10 yıla kadar yıllık olarak kayıt altına alındı.

7 GENEL BİLGİLER

7.1 TİROİD BEZİ

Larinksin hemen altında, trakeanın önünde iki tarafta yer alan ve erişkinde 15-20 gram ağırlığında olan tiroid bezi, vücuttaki en büyük endokrin bezlerden biridir. Tiroid bezi Tiroksin (T4) ve Triiyodotironin (T3) hormonlarını salgılar. Bu hormonlar vücutta metabolizma hızını artırmada önemli rol oynar. Tiroid salgısı temel olarak ön hipofiz bezi tarafından salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından kontrol edilir(8).

7.1.1 TARİHÇE

Tiroid ve hastalıkları ile ilgili ilk bilgiler asırlar öncesine dayanır. M.Ö. 400- M.S.500 tarihleri arasında And dağlarında Tumaco kültürüne ait guatrlı hipotiroid çüce heykellerinin bu konunun ilk örneklerini oluşturduğu belirlenmiştir. 1600'lü yılların başlarında anatomistler insanlarda tiroid bezini tanımlamışlar ve bu bezdeki büyümenin boyun önünde şişliğe neden olduğunu fark etmişlerdir. Bununla beraber bu bezi, 1656 yılında Thomas Wharton "tiroid" olarak adlandırmıştır. Tiroidin iki lob ve bir istmustan oluşan şekli bir kelebeği veya "H" harfini anımsatmasına rağmen tiroid Yunanca kalkan anlamına gelen "thyreòs" kelimesinden türemiştir. Kendi şeklinden ziyade kalkana benzeyen tiroid kıkırdağına olan komşuluğundan dolayı bu ismi almıştır(2).

7.1.2 TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Tiroid bezinin fonksiyonu üç farklı hücre topluluğunun normal gelişimine bağlıdır. Bu gelişim tiroid bezinde folikül hücrelerin, hipofizde TSH salgılayan tirotrop hücrelerin ve hipotalamusda tirotropin 'releasing' hormon (TRH) salgılayan nörosekretuar hücrelerin farklılaşma ve maturasyonunu kapsar. Başlangıçta birbirinden bağımsız gelişen bu üç hücre topluluğunun entegre bir sisteme dönüşümü gebeliğin ilk haftasından yenidoğan dönemine kadar uzanan uzun bir süreçte gerçekleşir(2).

Hipotalamus ve Ön Hipofizin Embriyolojik Gelişimi:

Hipotalamusun farklılaşması bir dizi transkripsiyon faktörünün kontrolü altında gebeliğin 3.haftasında başlar. Bundan 2-3 hafta sonra hipofiz fonksiyonlarını kontrol eden peptidleri salgılayan nörosekretuar hücre toplulukları (nükleus) ortaya çıkar. İlk hipotalamik nükleus yaklaşık 8.haftada gözlenir ve 16.haftaya kadar tüm nükleuslar farklılaşmasını tamamlar. Böylece intrauterin yaşamın 4.ayında fetusta küçük fakat morfolojik olarak matür hipotalamus gelişmiş olur(9).

Portal dolaşım median eminens ile hipofiz arasındaki bağlantıyı sağlar. Portal dolaşım primer pleksus (median eminens) ve sekonder pleksus (hipofizde) olmak üzere iki farklı pleksustan oluşur. Sekonder pleksus 4.ayda, primer pleksus ise 6.ayda gelişimini tamamlar(9).

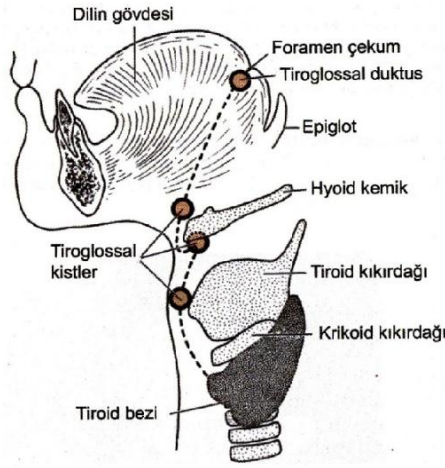
Ön hipofiz farengal kavitenin ektoderm tabakasının invajinasyonundan oluşan Rathke kesesinden köken alır. Rathke kesesi insan fetusunda 3.haftada gelişir. Ön hipofiz bu kesenin ön duvar hücrelerinin çoğalması ile oluşur. Bu konudaki çalışmalar TSH salgılayan hücrelerin de içinde bulunduğu bazofilik hücre grubunun gebeliğin 10.haftasında ortaya çıktığını göstermiştir(9).

Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi:

Tiroid bezi, farengs tabanında, tuberkulum impar ve kopula arasında, daha sonra foramen çekum adını alacak olan bir noktada, epitelyal proliferasyon şeklinde ortaya çıkar(10). Kökeni farklı iki komponentten (santral, lateral) gelişen tiroid, fekdasyondan yaklaşık 1 ay sonra, embriyo yaklaşık 3.5-4 mm uzunlukta iken belirir. Gebeliğin 16-17.günlerinde yutak tabanının epitelinde önce bir kalınlaşma olur, bunu bir divertikulum oluşumu izler. Tiroidin santral komponentini oluşturan bu divertikül gelişiminin devam etmesi ve kaudal yönde ilerlemesi ile gebeliğin 7.haftasında trakea ve tiroid kıkırdağının ön yüzünde nihai lokalizasyonuna yerleşir ve 8-9.haftaya kadar istmus ve lateral loblardan oluşan kalkan şeklindeki görünümünü kazanır. Lateral komponentler santral komponentle hemen hemen aynı zamanda embriyonun 4-5.farengal poşlarının “ultimobrankial” kısımlarından gelişir. Bu komponentin tiroid dokusuna katkısı %10-15'dir. Bu dokudan köken alan C hücreleri (parafoliküler hücreler) santral komponent ile 6-7.haftalarda

birleşir(2). Ultimobrankial cisimden türeyen parafoliküler veya C hücrelerinden kalsitonin salgılanır(10). Bununla beraber bu dokudan folikül hücrelerinin de gelişebileceği ileri sürülmektedir.

Tiroid orijininin normal lokalizasyonuna ilerlerken arkasında tiroglossal kanal olarak bilinen epitel hücrelerinden oluşan bir kalıntı bırakır. Tiroglossal kanal gebeliğin 7-8.haftalarına kadar kaybolur. Tiroid orijini aldığı bölge dilin 2/3 ön ve 1/3 arka kısmının birleşiminde küçük bir çöküntü (foramen caecum) halinde kalırken, kanalın en alt bölümündeki hücrelerin farklılaşması ise piramidal lobu oluşturur(2) (Şekil 1).



Şekil 1. Tiroid bezinin yerleşimi. Kesik çizgiler göç yolunu gösterir(10).

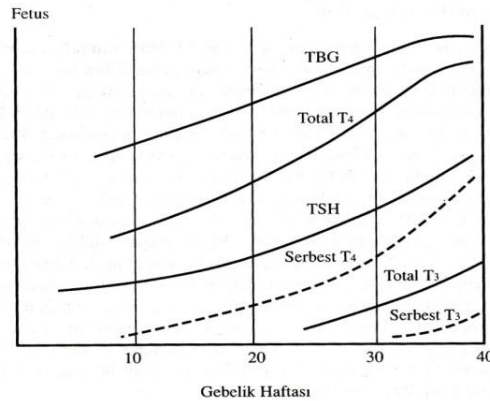
Tiroglossal kist, tiroid bezinin izlediği göç yolu üzerinde herhangi bir noktada bulunabilirse de, hemen her zaman boynun orta hattında veya yakınında yer alır. Adından da anlaşılacağı gibi, tiroglossal duktusun kistik bir kalıntısıdır. Bu kistlerin yaklaşık %50'si, hyoid kemiğin yakınında veya korpusunun hemen altında yer almalarına rağmen, dil kökünde veya tiroid kıkırdağın yakınında da bulunabilir.

Aberant tiroid dokusu da tiroglossal kistler gibi tiroid bezin iniş yolu üzerinde herhangi bir yerde bulunabilir. Sıklıkla, foramen çekumun hemen arkasında yer alır. Tiroid bezinde görülen hastalıkların tümü, aberant tiroid dokusunda da görülebilir(10).

Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Aksının Fonksiyonel Gelişimi:

Gebelikte maternal TRH plasentayı geçer, ancak fetusta TSH salınımını uyarmak için yeterli değildir. İnsan fetusunda, gebeliğin son haftalarında hipotalamus dışı dokulardan üretilen TRH'nın katkısı ve fetal kanda TRH katabolizmasını etkileyen enzim sisteminin yetersizliği nedeniyle serum TRH düzeyi yüksek bulunur. Fetusta hipofizin TSH sentez ve sekresyonu gebeliğin 10-13.haftasında ortaya çıkar. Bu haftalardan itibaren hipotalamusun maturasyonu ve TRH salınımında artma, gebeliğin 18-20.haftaları arasında serum TSH düzeyinde yükselmeye neden olur. Bundan sonraki süreçte fetusta TSH düzeyi, annenin TSH düzeyinden yüksek olarak doğuma kadar devam eder.

Gebeliğin 10-11.haftasında fetusun tiroid bezi fonksiyonu başlar. Bezin fonksiyonel maturasyonunun tamamlanması ise gebelik süresince devam eder. Tiroid hücreleri tiroglobulin (TG) sentez kapasitesini fetal yaşamın 4-5.haftasında kazanır(2). Karakteristik tiroid follikül hücreleri ve kolloid oluşumu gebeliğin 10.haftasında görülür. İyodür tutulumu (iyodür uptake) 8-10.haftada gözlenirken, tiroksin (T4) ve daha az oranda da triiyodotironin (T3) sentez ve sekresyonu ise 12.haftadan itibaren gerçekleşmeye başlar(11). Bununla beraber tiroid hormon biyosentezi 18-20.haftaya kadar sınırlı düzeydedir. Bu haftalarda follikül hücrelerinde iyodür tutulumu yükselir ve serum T4 düzeyi artmaya başlar. Gerek total T4, gerekse serbest T4 (sT4) düzeylerindeki bu yükseliş gebeliğin son haftalarına kadar devam eder(2) (Şekil 2).



Şekil 2. Gebelik sürecinde fetusun tiroid hormon düzeylerindeki değişim.

Fetusta vücut kitle indeksinin her birimine düşen T4 üretim ve yıkım hızı erişkinden 10 kat fazladır. T4 metabolizmasındaki enzimatik yollar da erişkinden farklılık gösterir. Fetusta Tip 1 iyodotironin 5'-monodeiyodinaz (MDI-I) düzeyi düşüktür ve fetusun dokularında T4'ün T3'e dönüşümü göreceli olarak düşük olur. Tip II MDI (MDI-II) enzimi ise gelişimi tiroid hormonuna bağlı dokularda lokal olarak hücre içinde T4'ün T3'e dönüşümünü sağlayarak gerekli T3 kaynağını oluşturur. Buna karşın tip III MDI (MDI-III) aktivitesi plasentada, özellikle fetusun karaciğer ve böbreğinde yüksek düzeyde bulunur. Bu enzim T4'ün inaktif 3, 3',5'-triyodotironin (reverse T3-rT3), T3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder.

Fetusta tiroid hormonlarının sekresyonu kısaca özetlenecek olursa, hipotalamustan TRH sekresyonunda yükselme, folikül hücresinin TSH'ya duyarlılığının artması ve tirotrop hücrenin tiroid hormonlarına duyarlılığının artması arasındaki dengenin oluşumu ile sağlanır. Fetusta hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının maturasyonu, TSH/sT4 oranının tedrici azalması ile karakterizedir. Bu oranın gebeliğin ortalarında 15, zamanında doğan bebekte 4.7, erişkinde ise 0.97 bulunması, aksın tedrici maturasyonunun göstergesidir(12).

Tiroid Bezi Gelişiminde Rol Oynayan Moleküler Mekanizmalar

Tiroidin gelişmesi, büyümesi ve boyunda normal pozisyonuna yerleşmesinden bir dizi gen sorumludur. Bu genlerin kodladığı transkripsiyon faktörlerinin bir kısmı (HNF-3, HOXB-3, HOXA-3 ve NKX-2.5) tiroide spesifik olmadığı halde, tiroid bezinin gelişiminde spesifik rol oynar. En az 3 "homeobox" geni tiroid bezinin gelişimini programlamada görev alır. Foliküler hücre fonksiyonları, normal TG, tiroid peroksidaz (TPO) ve TSH reseptör aktiviteleri için bu genlerin fonksiyonuna gerek duyulur(2). Bu genlerin kodladığı transkripsiyon faktörleri Tiroid Transkripsiyon Faktörü-1 (TTF-1), Tiroid Transkripsiyon Faktörü-2 (TTF-2) (diğer bir adı Foxe1), PAX-8 ve Hhex'dir. Bu dört transkripsiyon faktörünün, muhtemelen, tiroid glandının nihai lokalizasyonuna göçünde önemli rolleri vardır. Bu faktörler ayrıca TG promotörlerine ve TPO genlerine bağlanır ve bu şekilde tiroid hormon üretimini etkiler(11). Bu faktörlerden her biri değişik hücre gruplarında eksprese olur. TTF-1 tiroid, akciğer, beyinde, TTF-2 (Foxe1) ise tiroid, akciğer, böbrek, hipofizde, ve PAX-8 tiroid ve böbrekte eksprese olur(2).

7.1.3 TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi kahverengimsi-kırmızı renkli, damar bakımından çok zengin bir iç salgı bezidir. Trakeanın hemen önünde yer alır ve trakeayı kısmen çevreler. İstmus ile birleşen iki lobdan oluşur. Sıklıkla orta hattın hemen sol yanında istmustan hyoid kemiğe doğru uzanan bir lob (lobus pyramidalis) mevcuttur. İstmus 1.2-2 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde, trakeanın ön yüzünde birinci ve ikinci halkaları arasında yer alır. Her iki lobun tepesi tiroid kıkırdağının üst sınırına, tabanı 4. ve 5. trakea halkaları hizasına kadar uzanır (Şekil 3). lateral loblar 3-4 cm uzunluğunda olup kalınlığı ve genişliği 2-2.5 cm'dir. Normal bir erişkinde tiroidin tümünün uzunluğu 3-4 cm, genişliği 6-7 cm'dir. Oniki haftalık fetusta tiroidin ağırlığı 80 mg, yenidoğanda 1 gr, erişkinde ise 15-20 gr'dır.



Şekil 3. Tiroid bezinin anatomisi

Tiroid bezi “capsula fibrosa” adı verilen bağ dokusu ile çevrilidir. Bu kapsül bezin parankimasına uzantılar göndererek bezi loblara ve lobüllere ayırır. Bu kapsülün dışında bulunan “fascia servicalis profunda”nın “lamina pretrachealis”i krikoid ve tiroid kıkırdağının “linea obliqua”sına tutunarak sonlanır. Bu nedenle tiroid yutma işlemi sırasında larinks ile birlikte hareket eder. Fibröz kapsül ile lamina pretrachealis arasında tiroidin damarları seyrederek. Yan lobların arka yüzlerinde ise bu iki fasiya arasında paratiroid bezler yer alır(13).

Tiroid Bezi Arterleri: Tiroidin kanlanması iki çift arter yoluyla olur. Arteria thyroidea superior, arteria karotis externa'nın koludur. Arteria thyroidea inferior, arteria subklavia'nın bir dalı olan trunkus thyrocervicalis'ten köken alır. Tüm arterler birbiri ile

anastomoz yaparlar ve tiroidin yüzeyinde arteriollerden oluşan bir pleksus bulunur. Bu pleksustan ayrılan arterioller tiroid dokusunun derinliklerine kadar ilerler ve her bir folikülün çevresinde bir ağ oluşturur. Tiroide kan akımı 4-6 mL/dk/gr doku olup böbrek kan akımından (3 mL/dk/gr doku) yüksektir. Tirotoksikoziste bu değer 1 L/dk/gr doku'yu aşar ve bu periyoda tiroid üzerinde palpasyon ile tril ve dinlemekle üfürüm duyulur(2).

Tiroid Bezi Venleri: Bezin yüzeyinde zengin venöz pleksus bulunur. Tiroidin üst bölümünü vena thyroidea superior, lateral kısımlarını vena thyroidea media drene eder. Her iki grup ven, sonunda vena jugularis internaya açılır. Vena thyroidea inferior tiroidin kaidesini drene eder ve vena brachiocephalica'ya açılır(2).

Tiroid Bezi Lenfatikleri: Lenfatik kapillerlerinden oluşan bir ağ tiroid foliküllerini çevreler ve lobüller arasındaki bağ dokusunda yerleşen küçük lenfatik damarlar ile birleşir. Bu derin damarlar yüzeyde lenfatik bir ağ oluşturur. Bu ağdan çıkan toplayıcı damarlar parakapsüler bölge, pretrakeal alan, juguler ven, rekürren laringeal sinir ve karotid kılıf boyunca lokalize olan lenf bezlerine drene olur. Trakeanın önünde istmusun hemen üstüne yerleşen lenf bezleri "Delfian" nodu olarak bilinir ve malign hastalık veya HT'nde palpe edilebilir hale gelir(2).

Tiroid bezi sinirleri: Tiroid bezinin inervasyonu otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları ile olur. Parasempatik lifler vagusun dalıdır. Sempatik lifler servikal ganglionlardan çıkarlar ve damarları izleyerek tiroide girerler(2).

7.1.4 TİROİD BEZİNİN HİSTOLOJİSİ

Tiroid parankim dokusu stroma içine yerleşmiş embriyolojik kökeni farklı 3 tip epitel hücre topluluğundan oluşur. Bu hücreler:

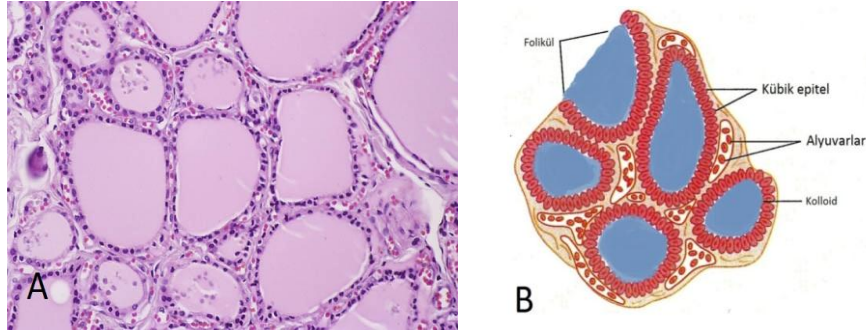
1. *Folikül hücreleri:* Tiroid hormon sentezinden sorumlu olup hücrelerin en büyük yüzdesini oluşturur.

2. *Parafoliküler C hücreleri:* Kalsitonin sentez ve salınımından sorumludur. Follikül epitel hücreleri arasında veya tiroid interstisyumunda yer alırlar. Follikül hücresinden farkı, follikül lümenine sınırı olmaması ve mitokondri yönünden zengin olmasıdır.

3. *Ultimobrankial cisim artıklarından* oluşan, görevini yitirmiş epitel hücreleridir(13).

Tiroidin fonksiyonel birimleri, jelatinimsi bir madde olan kolloid ile dolu, 15-500 µm çapındaki küresel folliküllerdir(14). Follikülün, kolloid içeren lümeni tek sıralı küboid epitel ile çevrilidir. Yapısal olarak tiroid bezi tek bir arter ile beslenen 20-40 follikül içeren lobüllerden oluşur. Follikül hücreleri TSH uyarısına bağlı olarak skuamöz (yassı) veya kolumnar (prizmatik) görünüm kazanabilir. Bu değişikliklere rağmen folliküllerin genel ortalamasında epitel hücreleri yassı ise tiroid hipoaktif kabul edilir. Buna karşın tiroid uyarıcı ilaç verildiğinde follikül epitel hücrelerinin yüksekliğinde belirgin artış (kolumnar) gözlenir. Bu değişiklikler, hücrelerin aktivitelerinin işareti olup folliküllerin büyümesi ve kolloid miktarında azalma ile birlikte gerçekleşir(2).

Işık mikroskopunda, follikül hücreleri nötrofilik bir stoplazma, hücrede yerleşmiş bir nükleus, periodic-asid-schiff (+) vakuoller (fagozomlar) içerir(13) (Şekil 4 A, B).



Şekil 4. A. Tiroid bezinin mikroskopik görünüşü. B. Tiroid folliküllerinin çizimi.

Elektron mikroskobu ile tiroidin incelemesinde, follikül hücrelerinin apikal yüzeyi çok sayıda lümeneye doğru uzanan ince, mikrovilluslar ile kaplıdır. Apikal veya subapikal stoplazma içinde çok sayıda veziküller mevcuttur. Bu egzositotik veziküller yeni sentezlenen tiroid hormonu içerir. Bu veziküller apikal plazma membranına yapışarak TG'nin follikül lümenine geçişini sağlar ve iyodinasyon işlemi burada gerçekleşir. Büyük veziküllere kolloid damlacıkları da denir ve iyodlu TG'den oluşurlar. Hücre stoplazması, mikrozomlardan zengin ve TG öncülerinin yer aldığı, yaygın bir endoplazmik retikulum içerir. Tiroid, salgısını kendi içinde fazlaca depolayabilen tek iç salgı bezidir. İnsanlarda folliküllerin içinde organizmaya 3 ay yetecek kadar hormon bulunur(2).

7.1.5 TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

7.1.5.1 Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgılanması

Tiroid bezinin esas fonksiyonu T4 ve T3 sentezlemektir. İyodun bilinen tek fizyolojik rolü bu hormonların sentezinde bulunmaktır(11). İyod, tiroid follikül hücrelerine inorganik iyodür iyonu (I^-) olarak alınır ve daha sonra bir dizi metabolik basamaktan geçerek tiroid hormonlarının yapımı gerçekleşir. Tiroid hormon yapımı ve salınımını sağlayan metabolik basamaklar şunlardır:

- İyodür'ün aktif olarak tiroid tarafından tutulumu ve oksidasyonu
- Tiroglobulin üzerindeki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu (organifikasyon)
- Tiroglobulin içinde iyodotirozinlerin (monoiyodotirozin-MİT, diiyodotirozin-DİT) birleşerek iyodotironinleri (triyyodotironin-T3, tetraiyodotironin-T4) oluşturması.
- Tiroglobulin proteolizisi ve iyodotirozin ile iyodotironinlerin tiroglobulinden ayrılması ve iyodotironinlerin dolaşıma verilmesi
- Tiroid içinde iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ve ortaya çıkan iyodun yeniden tiroid hormon sentezinde kullanılması
- Deiyodinaz enzimi ile T4'ün T3'e dönüşümü(2).

7.1.5.1.1 İyod alımı ve iyod dengesi

Tiroid bezi vücuttaki iyod dengesi ile yakın bir ilişki içinde görev yapar. Diyet içinde alınan iyodun başlıca kaynakları su ve besinler içinde doğal olarak bulunan ve bunlara topraktan geçen iyod ve iyodürlerdir(14). Özellikle süt, et, tahıl, sebze, vitamin preparatları, ilaçlar ile oral yolla alınan iyod ince barsaktan emilmeden önce iyodür iyonuna indirgenir(2).

İyodun diyetle önerilen miktarı bebeklerde $>30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$, çocuklarda $90-120 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ ve erişkinler ve adolesanlarda ise $150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ 'dür(11). Yaşa göre günlük alınması önerilen iyod miktarları Tablo 1'de belirtilmiştir(2). Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiye ettiği 100.000 kısım sodyum klorür + 1 kısım potasyum iyodür veya potasyum

iyodat içeren iyodlu tuz günde 10 gram alınırsa bu miktarı (100 µg potasyum iyodür [76 µg iyodür eşdeğeri]/gün) karşılar. Bazı ülkelerde yemek tuzundan başka ekmek de iyodla zenginleştirilmiştir. Ayrıca, iyodlu antiseptikler (cilde povidon iyod veya tentürdiyod sürülmesi gibi), iyodürlü ekspektoranlar, lipiodol ve benzeri birçok radyo-opak ilaç, amiodaron ve diğer bazı iyodlanmış ilaçlar şeklinde de iyod alımı olabilir(14).

Tablo 1. Yaşa göre önerilen günlük iyod miktarları(2)

Ökul öncesi (0-6 yaş)	90 µg
Okul çağı (6-12 yaş)	120 µg
12 yaş üzeri ve erişkin (>12 yaş)	150 µg
Gebe ve emziren kadın	200 µg

İyodürler mide barsak kanalından tamamiyle absorbe edilirler ve vücudun ekstrasellüler iyodür havuzuna girerler. Bu havuzda toplam 250 µg kadar iyodür bulunur; buna karşılık tiroid içindeki miktar (tiroid havuzu) 8000 µg kadar iyod içerir(14). Tiroid içindeki iyodür havuzunun az bir kısmını diyetle alınan iyodür oluşturur. Büyük kısmı ise iyodotirozinlerin deiyodinasyonu sonunda ortaya çıkar(2). Diyetle alınana ilave olarak periferik dokularda tiroid hormonlarının deiyodinasyonu sonucu günde 60 µg kadar iyodür oluşur, bunun 48 µg'ı ekstrasellüler havuza katılır; karaciğerde oluşanın 12 µg'ı safra ile atılır. Tiroid bezinden inorganik iyodür şeklinde sızmak suretiyle günde yaklaşık 60 µg kadar iyodür ekstrasellüler havuza katılır. Ekstrasellüler havuzdan iyodürün kaybı başlıca, böbreklerden atılma ve tiroide alım (uptake) suretiyle olur. Tiroidin alım yaptığı iyodür fizyolojik koşullarda oldukça sabit olup günde 120 µg kadardır. Ekstrasellüler havuza diyetten veya endojen kaynaklardan katılan iyodürün kalan kısmı böbreklerden glomerüler filtrasyon suretiyle atılır, glomerüler filtrat içindeki iyodürün bir kısmı tubuler reabsorpsiyona uğrar. Renal iyodür klerensi 30-40 ml/dk kadardır ve atılım hızı serum iyodür düzeyinden ve iyodür alımından büyük ölçüde bağımsız görünmektedir. Böbrekten atılan iyodür miktarı, diyetle günlük alınana yaklaşık olarak eşittir. Karaciğer hücrelerinde deiyodinasyon ile oluşan iyodürün 12 µg kadarı safra içinde barsaklara atılır. Diyetle az iyodür alındığında tiroidin payının, diyetle alınan miktara oranı (tiroidin fraksiyonel alımı) artar; diyetle alınan arttığında ise bu oran azalır. Bu oran radyoaktif iyodür uptake (RAIU)

testi ile belirlenebilir. Vücuttaki en büyük iyod havuzunu içeren (8000 µg) tiroid bezinde, iyod esas olarak TG şeklinde yani organik iyod olarak bulunur. Bu havuzun turnover'ı oldukça yavaştır; çünkü tiroid bezi günde, bu havuzdaki miktarın yaklaşık %1'inden biraz fazlasına uyan 100-120 µg iyodu T4 ve T3 şeklinde dolaşıma salgılar. Büyük kısmı dolaşan kan içinde ve az bir kısmı dokularda, tiroid hormonları şeklinde bulunan hormonal iyod havuzunda 600 µg kadar iyod bulunur(14).

Hangi kimyasal formda alınırsa alınsın, iyod sonunda iyodür olarak tiroid bezine ulaşır. Tiroid dokusunun iyoda afinitesi fazladır ve tiroid hormon sentezi için iyodu yakalama (100:1 gradyan ile), transport ve foliküler lümende konsantre edebilme yeteneğine sahiptir(11). Normal bir insanda normal bir diyetle beslenme halinde plazmada iyodür konsantrasyonu 0.2-0.4 µg/dL'dir(14). Plazma iyod eksikliği durumunda tiroid klerensi 100 mL/dakikaya kadar ulaşır. Aşırı miktarda iyod alımında ise 3-4 mL/dakikaya kadar düşer. Anne sütünün iyodür içeriği çok yüksektir ve diyetle alınan miktar ile orantılı olarak değişir(2).

7.1.5.1.2 İyodür iyonlarının follikül hücresi içine alımı ve konsantre edilmesi

Tiroid hormonlarının yapımındaki ilk aşama iyodürlerin kandan tiroidin folliküler hücrelerine taşınmasıdır. Tiroid hücrelerinin bazal zarının iyodürü aktif olarak hücre içine pompalamak yeteneği vardır ve bunu sodyum-iyodür symporter (NIS) aktivitesi ile yapar. Bu transport proteini, bir iyodür iyonunu iki sodyum iyonu ile birlikte bazolateral membrandan hücre içine taşır. İyodür iyonunun konsantrasyon gradiyentine karşı transportu için gerekli olan enerji sodyum-potasyum ATPaz ($\text{Na}^+\text{K}^+-\text{ATPaz}$) tarafından sağlanır. Bu $\text{Na}^+\text{K}^+-\text{ATPaz}$ pompası sodyumu hücre dışına pompalayarak, düşük intrasellüler sodyum konsantrasyonu oluşturur ve sodyumun hücre içine kolaylaştırılmış difüzyonu için bir gradiyent sağlar(8). Graves hastalığında, hiperplastik tiroid nodüllerinde NIS ekspresyonu artarken, otoimmün tiroidit ve tiroid kanserlerinde azalmaktadır(38). Soğuk nodüllerde iyod tutulumunun azalması NIS ekspresyonunun azalması ile açıklanmaktadır. Tiroid bezi dışında tükrük bezleri, gastrik mukoza, meme bezleri, siliyer cisimcik, koroid pleksus ve plasenta da iyodür tutma yeteneğine sahiptir. Ancak bu dokularda tiroid bezinden farklı olarak inorganik iyodürün organifikasyonu yapılamaz(2).

İyodür, pendrin adı verilen bir klorür-iyodür iyon ters transporter molekülü vasıtasıyla tiroid hücresi apikal membranından follikül içine taşınır. Tiroidin epitel hücreleri aynı zamanda, iyodürün bağlanacağı tirozin amino asidlerini üzerinde bulunduran TG molekülünü follikül içine salgılar(8).

İyodun hücre içinde konsantre olmasını sağlayan bu olaya iyodür tutulması (“iodide trapping” veya “iyod uptake”) denir. Normal bezde iyodür pompası, iyodürü kandaki düzeyinin yaklaşık 30 katına kadar konsantre eder. Tiroid bezi en aktif olduğu zaman, bu oran 250 kata kadar yükselebilir. İyodür tutulma hızı, çeşitli faktörlerin etkisi ile değişebilir. Bunlardan en önemlisi TSH düzeyidir. TSH, tiroid hücrelerindeki iyodür pompasının aktivitesini uyarırken, hipofizektomi önemli ölçüde azaltır(8). Patolojik olarak hücrede iyodun organikleşmesinin bozulduğu durumlarda, eğer perklorat’la (veya tiosiyanat’la) uptake bloke edilirse hücreden dışarıya büyük ölçüde iyodür deşarjı olur(14).

Tiroidin iyodür uptake’i başlıca iki mekanizma ile düzenlenir: 1. Ekstrinsik mekanizma: TSH iyodür uptake’ini stimüle eder, hipofizektomi ise inhibe eder. 2. İntrinsik mekanizma: tiroid follikül hücresi içindeki iyod ve iyodür miktarı azaldığında iyodür uptake’i hızlanır; bu miktar arttığında ise hız düşer. İyod uptake’indeki değişme hücrede iyodürün organikleşme hızını değiştirir. Bu olay da tiroid hormonu sentezinin otoregülasyonuna katkıda bulunur. İnsana kısa sürede giderek artan miktarlarda iyodür verilirse, plazma iyodür düzeyi giderek artarken, tiroid bezine girip organikleşen iyodür miktarı ise bifazik bir değişim gösterir. Başlangıçta, tiroidde organikleşen iyodür miktarı artar, fakat belirli plazma düzeyinden sonra organikleşen iyodür miktarı ve T4 sentezi azalır ve hormon sentez hızı düşer. Artan iyodür dozuna karşılık tiroidde iyodun organikleşmesinin ve T4 sentezinin azalmasına Wolff-Chaikoff etkisi denilir. Bu etki kısa süreli (birkaç gün) olur ve iyodür sürekli verilirse iyodürün inhibitör etkisine adaptasyon gelişir; birkaç gün sonra sentez inhibisyonundan kurtulur. Bu durumun, sürekli iyodür verildiğinde iyodür uptake’inin azalmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. İnsanda Wolff-Chaikoff bloğuna duyarlık bazı durumlarda artar ve blok kolayca meydana gelir. Bu durumlar şunlardır: a) Tiroid hücresinde iyod tuzaklanmasının arttığı Graves-Basedow hastalığı, TSH ile stimülasyon veya iyod organikleşmesinin bozulması, b) Propiltiourasil ve benzeri ilaçlarla tedavi sırasında olduğu gibi hücrede iyodun organikleşmesinin

bozulması ve c) Hashimoto tiroiditi. Bu durumlarda iyodürler uzun süre verilirlerse guatr ve hipotiroidizm oluşabilir(14).

Fazla iyodür alımının, Wolff-Chaikoff bloğundan farklı olarak hormon salgılanmasının da doğrudan inhibe edilmesi şeklinde ikinci bir inhibitör etkisi vardır. Bu etki iyodür tuzları ilaç olarak alınmaya başlandığında hemen başlar ve ilaç kesildiğinde kaybolur. Söz konusu etki hipertiroidizm durumunda belirginleşir. Salgılanma üzerindeki bu direkt etki hemen başladığı halde, fazla iyodür alınmasının Wolff-Chaikoff bloğu şeklinde hormon sentezi ve salgılanması üzerinde yaptığı indirekt inhibitör etki, depolanmış TG'den bir süre daha normal düzeyde hormon salınımı nedeniyle, haftalarca sonra ortaya çıkar(14).

7.1.5.1.3 İyodür iyonunun oksidasyonu

Tiroid follikül hücresi içine alınan iyodür (I⁻) iyonları çok kısa bir süre serbest halde kalır, sonra hidrojen peroksit (H₂O₂) varlığında ve TPO enzimi yardımı ile hızlı bir şekilde atomik iyoda (I⁰) oksidlenir. Bu işlem için TPO enzimi, H₂O₂ ve iyodun bağlanacağı protein olan TG gereklidir. Bu olay için ortamda bulunması gereken H₂O₂, NADPH'ye bağımlı-sitokrom C redüktaz tarafından oluşturulur. İyodürlerden oluşan atomik iyod türü, iyodinium (I⁺) şeklinde reaktif durumdadır ve enzim ile kompleks yapmıştır (TPO-I⁺). Bu şekildeki iyod kolayca tirozil rezidülerine bağlanır ve onları iyodotirozil rezidüleri (MIT ve DIT) haline getirir(2)(14).

İyodürü reaktif iyoda dönüştüren TPO enzimi, follikül hücrelerinin apikal membranında yerleşmiştir ve TG'in iyodlanması bu membran bölümünde olur(14). TPO demir (hem) içeren bir enzimdir, aktivitesi için H₂O₂ varlığına gereksinim duyar(2). Peroksidaz sistemi bloke edilirse veya hücrede kalıtsal yokluğu söz konusu ise, tiroid hormonlarının oluşum hızı sifira düşer(8). İyodürün TPO tarafından oksidlenmesi, tiyoüre ve imidazol türevi antitiroid ilaçlarla (propiltiourasil gibi) inhibe edilir(14).

7.1.5.1.4 Tiroglobulin (TG) sentez ve salgılanması

Tiroid follikül hücreleri TSH uyarısı ile TG’i sentezler. Bu madde her biri 2500 amino asid rezidüsü içeren, 330 kilodalton’luk iki alt birimden oluşan büyük bir glikoproteindir; yapıca benzeri olan asetil kolin esteraz gibi serin proteazdır(14). TG, normal koşullar altında çoğu kişide kanda nanogram düzeylerinde saptanabilir(11). TG, tiroid içinde en fazla miktarda bulunan proteindir ve tiroid hormon sentez ve depolanması için gereken iskeleti oluşturur. TG endoplazmik retikulumda ribozomlar aracılığı ile sentezlendikten ve Golgi cisimciğinde karbonhidrat eklendikten sonra hücre apikal membranında TPO enzimi yanında yerini alır(2). Sentez edilen TG sitoplazmadan veziküller içindeki kolloide parsiyel ekzositoz ile tranfer edilir. Kolloid, esas olarak TG’den oluşan koyu kıvamlı bir jeldir. Kolloid içindeki TG, tiroidin total ağırlığının yaklaşık %75’ini oluşturur(14).

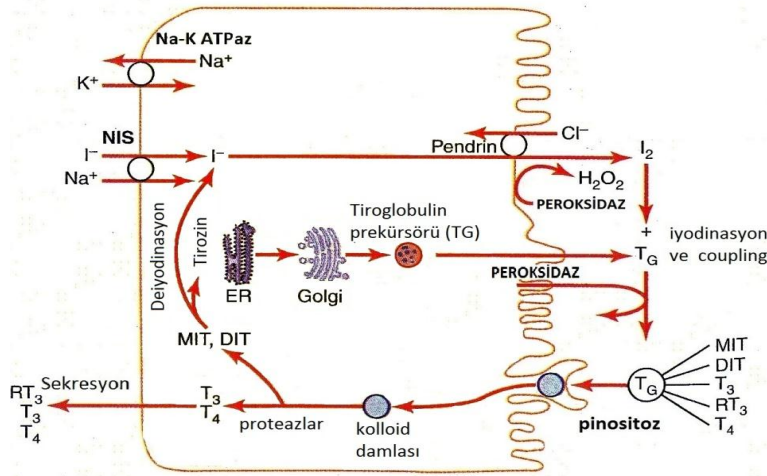
7.1.5.1.5 Tirozin iyodinasyonu ve tiroid hormonlarının oluşumu (Tiroglobulin organifikasyonu ve birleşme, “coupling”)

Tirozin iyoda karşı belirgin afinitesi olan tek amino asidir(14). Okside olmuş iyod (I^0), TG üzerindeki tirozin molekülüne TPO enzim aktivitesi ile bağlanarak MİT oluşturur, MİT’in bir iyod ile daha reaksiyona girmesi ile DİT oluşur (iyodlanma, “iodination”)(2). Okside iyod, moleküler şekilde bile, doğrudan fakat yavaş olarak tirozin amino asidine bağlanabilmesine karşın, TPO enziminin, işlemin saniyeler veya dakikalar içinde gerçekleşmesine olanak sağladığı düşünülür. İyodürün TG molekülüne bağlanması, TG’in organifikasyonu olarak adlandırılır(8). Tersiyer yapısı bakımından bir globuler protein olan TG’in içerdiği yaklaşık 110 tirozin rezidüsünden sadece yüzeye yakın olanları iyodlanır; diğer tirozin rezidüleri iyodlanmaz(14). İyodun fazla bulunduğu bir ortamda DİT/MİT ve T4/T3 oranları artar, iyod eksikliği durumunda ise bu oranlar azalır(2).

T3 ve T4 hormonlarının ana yapısını tironin oluşturur. Bu yapı teorik olarak iki molekül tirozin amino asidinden birinin alifatik zincirini kaybedip diğeri ile oksijen köprüsü oluşturması suretiyle birleşmesi sonucu oluştuğu kabul edilir(14). İki iyodotirozin birleşerek iyodotironin oluşturur. İki DİT birleşmesi ile T4 ve bir MİT ile bir DİT birleşmesi ile T3 oluşur (birleşme, “coupling”)(2). TPO hem iyodotirozinlerin oluşumunda

hem de onlardan iyodotironin (tiroid hormonları) oluşmasında önemli rol oynar(14). Birleşme işlemi gerçekleşirken iyodotirozin molekülleri TG'ye peptid bağları ile bağlı olarak bulunur(2). DİT ile MİT'in birleşmesiyle, az bir miktarda rT3 oluşur, fakat rT3'ün insanlarda fonksiyonel açıdan bir önemi yoktur(8).

Tiroid bezinde, iyodotirozinlerin kenetlenmesi düzeyinde etkinlik gösteren otheregölasyon mekanizması da vardır. Diyetle iyodür alınmasının yetersiz olduğu durumlarda, TG molekülünde MİT ve daha fazla olmak üzere DİT rezidülerinin sayısı azalır ve MİT/DİT oranı artar. Bu durumda tiroid, toplam miktarı azalmış, fakat T3'ten zengin bir hormon karışımı salgılar. T3'ün biyolojik etkinliği, T4'e göre daha fazla olduğu için total hormon etkinliğindeki azalma telafi edilmiş olur(14) (Şekil 5).



Şekil 5. Tirozin iyodinasyonunun ardışık aşamaları ve sonunda T4 ve T3 yapımı(8).

7.1.5.1.6 Tiroglobulin (TG) depolanması

Tiroid bezi endokrin bezler içinde büyük miktarlarda hormon depolama yeteneği açısından tektir(8). Matür tiroid hormonları içeren TG, follikül lümeni içinde yer alan kolloidde depolanır(2). Tiroid hormonlarının sentezi tamamlandıktan sonra her bir TG molekülü 30 kadar T4 molekülü ve az sayıda da T3 molekülü içerir, ancak T3 molekülü her TG molekülünde bulunmayabilir. Bu şekilde tiroid hormonları, vücudun normal tiroid hormonu ihtiyacını 3 ay kadar karşılamaya yetecek düzeyde, follikülde depo edilir. Bu

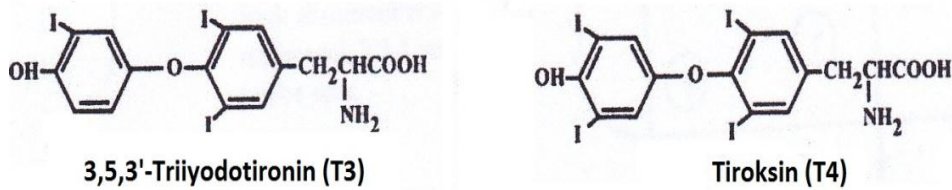
yüzden tiroid hormon sentezi durduğu zaman, yetersizlik belirtileri birkaç ay gözlenmez(8)(14).

Kolloid, follikül lümenini dolduran ve sürekli yenilenen bir yapıdır. Vücuttaki iyod havuzunun önemli bir kısmı kolloid içinde bulunur ve her gün %1 kadarı bir döngü içinde yenilenir. Döngünün artması halinde kolloid depolanması azalır. Hiperplazik tiroid bezi varlığında döngü hızlanır ve hemen hemen tüm iyod içeriği döngüye girebilir(2).

Serumda ölçülen TG düzeyi, tiroid aktivitesi ve tiroidden kaçak hakkında indirekt bilgi verir. TG düzeyi hiperplazik tiroid bezinde çok sayıda tiroid nodüllerinde, differansiye tiroid kanserlerinde, endemik guatrda yüksek bulunur. Ayrıca medikal veya cerrahi olarak total tiroidektomi yapılan olgularda serum TG düzeyi ile hastalık rekürrens veya metastazı izlenebilmektedir(2).

7.1.5.1.7 Tiroid hormonlarının salgılanması

T4 ve T3 TG'den ayrılarak önce serbest hale geçer, daha sonra dolaşıma salgılanır. Bu olay şu şekilde gerçekleşir; tiroid hücrelerinin apikal yüzeyi, kolloidin ufak bir bölümünü içine alan yalancı ayaklar ('psödopod') uzatır. Bu psödopodlar, tiroid hücrelerinin apeksinden içeri giren pinositik vezikülleri oluşturur. Daha sonra hücre sitoplazmasındaki lizozomlar hemen bu veziküllerle birleşerek kolloidle karışmış şekilde lizozomun sindirim enzimlerini içeren sindirim veziküllerini (fagolizozomlar) oluştururlar(8). Fagolizozomlar içindeki TG'ler proteaz ve peptidazların aktivasyonu ile proteolizise uğrar ve MİT, DİT, T3 ve T4 serbest hale geçer(2)(11). Daha sonra T3 ve T4 hormonları pasif difüzyonla follikül hücrelerinin bazal yüzlerinden perifolliküler kapillerler içine salgılanırlar(14).



Şekil 6. Tiroid hormonlarının kimyasal yapısı(14)

Tiroidden salınan en önemli hormon T4'dür. Erişkinlerde, tiroid bezi günde yaklaşık 100 µg T4 ve 20 µg T3 üretir (Şekil 6). Kandaki T3'ün sadece %20'si tiroid bezinden sekrete edilir; geri kalan kısmı, tip I iyodotironin 5'-deiyodinaz enzimi ile karaciğer, böbrek ve diğer periferik dokularda, T4'ün deiyodinasyonu ile oluşur(11)(2). T3, T4'ün yaklaşık dört katı güçtedir, fakat kanda T4'den çok daha az miktarlarda bulunur (T4'ün 1/50'si kadar) ve kanda kalış süresi çok daha kısadır(14).

Tiroid dokusu içinde tip I iyodotironin deiyodinaz enzimi bulunur. Bu enzim tiroid içinde bulunan T4'ün %10'unu T3'e ve az bir miktarını da rT3'e dönüştürür. TG'e bağlanan iyodun %70'i MİT ve DİT yapısında toplanır. TG'den ayrılarak hücre içine alınan MİT ve DİT'nin büyük kısmı dolaşıma giremez ve iyodotirozin deiyodinaz enzimi ile deiyodinasyona uğrar. MİT, DİT ve T4'ün deiyodinasyonu ile elde edilen iyodür tiroid içindeki iyod havuzuna geri döner ve yeniden hormon sentezinde kullanılır(2). Selenosistein, tip I iyodotironin 5'-deiyodinazın aktif merkezidir. Bu nedenle, selenyum normal büyüme ve gelişmede indirekt bir rol oynar. Hipofiz ve beyinde, gereken T3'ün yaklaşık %80'i, başka bir enzim olan tip II iyodotironin 5'- deiyodinaz ile T4'den lokal olarak elde edilir(11).

Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve glukokortikoidler farmakolojik dozlarda TSH salgılanmasını inhibe ederek iyod uptake'ini, tiroidden hormon salgılanmasını ve plazma düzeyini azaltırlar. Öte yandan Addison hastalığında plazma TSH düzeyinde yükselme ve hipotiroidizm durumu gelişebilir.

Gebelik sırasında, tiroid hipertrofiye uğrar ve hormon salgısı artar; T3 ve T4 düzeyi ilk trimestrede iki katına kadar çıkar. Bu durum, insan koryonik gonadotropin (hCG) tarafından tiroidin stimüle edilmesine bağlıdır. Plazmada bağlı fraksiyon yanında, serbest fraksiyon da artar. Bağlı fraksiyondaki artma kısmen, estrogenler tarafından plazma TBG düzeyinin artırılmasına bağlıdır(14).

7.1.5.2 Tiroid Hormonlarının Salgısının Düzenlenmesi

Vücutta metabolik aktiviteyi normal düzeylerde sürdürmek için, tiroid hormonunun her zaman uygun miktarda salgılanması gerekir. Bunu sağlamak için hipotalamus ve ön hipofiz bezi yoluyla işleyen feedback mekanizmaları tiroid salgı hızını kontrol eder(8).

7.1.5.2.1 TSH'nun tiroid hormon salgısını artırması.

Tiroid, ön hipofizde üretilen ve sekrete edilen, yaklaşık 28.000 molekül ağırlığında bir glikoprotein olan Tirotropin (TSH) ile regüle edilir(8)(11). TSH ön hipofizin tirotrop hücreleri tarafından pulsatil bir şekilde salgılanır(14). TSH α ve β olarak bilinen, nonkovalant bağlı iki subünitten oluşur. α subüniti 96 amino asit rezidüsü içerir ve lüteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH) ve hCG ile ortakır; her bir hormona spesifitesini 113 amino asitten oluşan β subüniti verir(11)(14). TSH, tiroide T4 ve T3 salgısını artırır. TSH'un tiroid bezindeki spesifik etkileri aşağıdaki gibidir (Şekil 7);

- Folliküler hücrelerde “iyodür tutma” (iodide trapping) hızını artıran iyodür pompa aktivitesinin (NIS) artması,
- Follikül hücrelerinde TG sentezinin artması
- İyodürün oksidasyonu (I^- 'den I_2 oluşumu) ve tirozinin iyodinasyonunun artması (I_2 'nin tirozinlere eklenmesi, organifikasyon),
- Daha önce depo edilmiş olan TG'in endositozunun aktivasyonu, hücre içi fagolizozom oluşumu ve folliküler maddenin azalması,
- TG'in proteolizinin artması sonucu iyodotirozin (MIT, DIT) ve iyodotironinlerin (T3, T4) serbestleşmesi,
- MIT ve DIT'in iyodotirozin deiyodinaz ile deiyodinasyonu,
- Tiroid hücrelerinin hacminin ve salgı aktivitesinin artması,
- Tiroid hücrelerinin sayısının artması ve hücrelerin kübik şekilden silindirik şekle dönüşmesi ve follikül lümenine çok sayıda katlantı oluşturması(8)(2).

Kısaca TSH, tiroid folliküler hücrelerinin bilinen tüm salgı aktivitelerini artırır. TSH verildikten sonra oluşan ilk ve en önemli etki, 30 dakika içinde kana T4 ve T3 serbestleşmesine neden olan, TG'in endositozla hücre içine alınması ve proteolizinin başlamasıdır. Diğer etkilerin tam olarak gelişmesi için daha uzun zaman gerekir(8). TSH

Tiroid hormonları, tirotrof hücrelerin TRH'ya duyarlılığını azaltarak TSH salgısının negatif feedback inhibisyonunu sağlarlar; ayrıca TRH salgılanma düzeyinde de etkilerinin olması tartışmalı bir konudur(14). Tiroid hormon üretiminin azaldığı durumlarda, TSH ve TRH artar. Eksojen tiroid hormonu veya tiroid hormon sentezinin artması TSH ve TRH üretimini inhibe eder(11).

Hipotalamik hormonlardan somatostatin ve dopamin, hipofizden TSH salgılanmasını tonik inhibitör etki altında tutarlar; bu nedenle antidopaminerjik ilaçlar (haloperidol gibi) TSH salgılanmasını artırır. Suprafizyolojik dozda glukokortikoid verilmesi, TSH salgılanmasını kısmen inhibe eder(14).

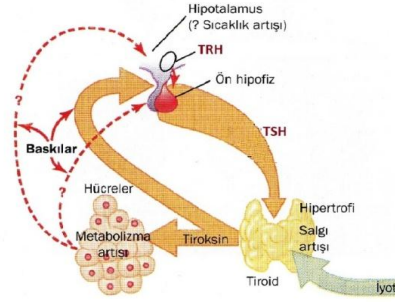
Soğuk ve diğer sinirsel uyarıların TRH ve TSH salgısı üzerine etkileri: Hipotalamustan TRH salgısını ve buna bağlı ön hipofizden TSH salgı hızını artırdığı en iyi bilinen uyarılardan biri soğuğa maruziyettir. Bu etki, hipotalamusun vücut sıcaklığını kontrol eden merkezlerinin uyarılmasının sonucu oluşur. Heyecan ve endişe gibi çeşitli duygusal sempatik uyarılar da TRH ve TSH salınımını etkileyerek dolaylı olarak tiroid hormonlarının düzeyini etkilerler. Hipofiz sapı kesildikten sonra, bu duygusal etkilerin ve soğuğun etkisinin gözlenmemesi, her iki etkinin de hipotalamus aracılığı ile oluşturulduğunun göstergesidir(8).

7.1.5.2.2 TSH salgılanmasına tiroid hormonlarının feedback etkisi

Vücut sıvılarında tiroid hormonlarının artması, negatif feedback mekanizma ile ön hipofizden TSH salgısını azaltır. Tiroid hormonunun salgı hızı normalin yaklaşık 1.75 katına yükseldiğinde TSH salgı hızı hemen hemen sıfıra düşer(8). Ön hipofizdeki tirotrop hücrelerde ve beyindeki nöronlarda T4, Tip II iyodotironin 5'-deiyodinaz enzimi ile hızlı bir şekilde T3'e dönüşür; fizyolojik koşullarda bu hücrelerin tiroid hormonları tarafından inhibisyonu esas olarak T3 tarafından yapılır. T4 dönüşmeden de TSH salgılanmasını inhibe edebilir; fakat T3'e göre 10 kat daha yüksek dozda verilmesi gerekir. Ön hipofiz T3 konsantrasyonu ile plazmanın T3 konsantrasyonu arasında yakın bir ilişki yoktur. Fakat T4 replasman tedavisi gören hipotiroidizmlili hastalarda tiroid hormonları tarafından TSH salgılanmasının inhibisyonu, serum T4 düzeyi ile yakın bir korelasyon gösterdiği

bulunmuştur. Öte yandan beyin ve hipofiz dışında diğer hedef dokuların fizyolojik yanıtları, serumdaki T4 düzeyinden ziyade T3 düzeyi ile paralellik gösterir(14).

Ön hipofiz hipotalamustan ayrıldığı zaman bile negatif feedback etkilerin neredeyse tamamı oluşmaya devam eder. Bu nedenle, artan tiroid hormonunun temelde ön hipofiz bezine doğrudan etki ederek TSH salgısını baskılaması olasıdır(8) (Şekil 8).



Şekil 8. Tiroid salgısının düzenlenmesi(8)

Kandaki tiroid hormon düzeyleri periferde de kontrol edilir. Birçok tiroid dışı hastalıkta, T3'ün tiroid dışı üretimi azalır; iyodotironin 5'-deiyodinazı inhibe eden faktörler açlık, kronik malnütrisyon, akut hastalık ve bazı ilaçlardır. T3 düzeyi ciddi oranda azalabilirken, sT4 ve TSH normal kalır(11).

7.1.5.3 Tiroid Hormonlarının Taşınması

Tiroid hormonları (T3 ve T4) plazmada %99'dan fazla bir oranda karaciğerde yapılan çeşitli plazma proteinlerine bağlanır(14). Plazmadaki T4'ünün yaklaşık %70'i tiroksin bağlayıcı globulin (TBG)'e sıkıca bağlanır(11). TBG'in miktarı az (yaklaşık 2 mg/dl), fakat tiroid hormonlarına karşı afinitesi çok fazladır. Molekül ağırlığı 5 kilodalton olan karaciğer kaynaklı bir glikoproteindir(14). Plazmadaki T4'ün yaklaşık %20'si tiroksin bağlayıcı prealbumin (transtiretin) ve az bir kısmı da albumine (%10) bağlanır. T4'ün serumda sadece %0,03'ü bağlı değildir ve sT4'ü oluşturur. Plazmadaki T3'ün yaklaşık %50'si TBG'ye bağlı; %50'si albumine bağlı; %0,3'u sT3 şeklindedir(11). T3 tiroksin bağlayıcı prealbumine hiç bağlanmaz. Tiroid hormonlarının tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumine afinitesi, TBG'e kıyasla çok daha düşüktür. T3 ve T4'ün afiniteleri arasında

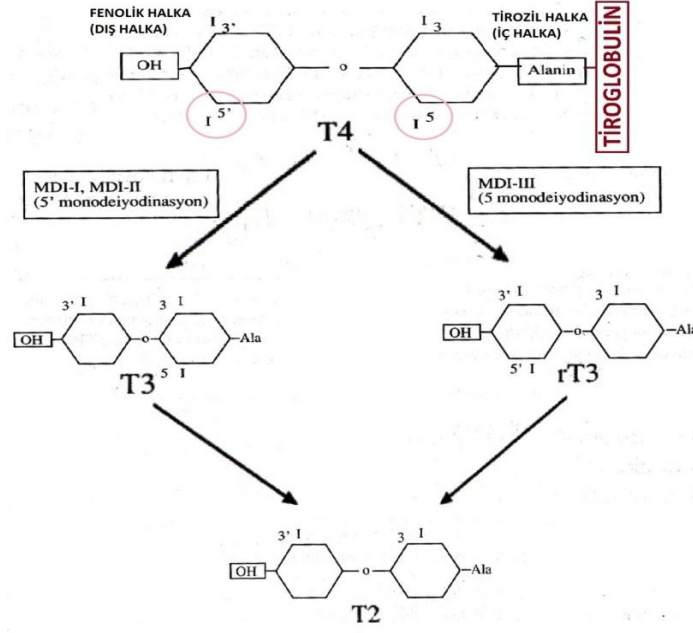
da fark vardır. Her üç protein türüne karşı da T4 daha fazla afinite gösterir. Bu nedenle T4'ün metabolik klerensi ve eliminasyon hızı daha düşüktür(14).

Hormonal etkinlik gösteren kısım serbest fraksiyondur. T3 T4'e göre daha fazla serbest fraksiyonda bulunduğu için daha fazla etkinlik gösterir; fakat öte yandan daha hızlı parçalanır. Bu hormonlar proteinlere geri dönüşlü bir şekilde bağlanırlar. Plazmada T4, T3'e göre çok daha fazla miktarlarda bulunur(14).

Tiroid hormon bağlayıcı proteinlerin tiroid hormonlarına afinitesi yüksek olduğundan, özellikle de T4 olmak üzere bu hormonlar, doku hücrelerine yavaş bir şekilde serbestlenir. Kandaki T4'ün yarısı yaklaşık 6 günde TBG'den hücrelere serbestlenirken, afinitesinin daha düşük olması nedeniyle T3'ün yarısı yaklaşık bir gün içinde hücrelere serbestlenir. Doku hücrelerine girince bu hormonların her ikisi de, yine T4 T3'den daha kuvvetli olmak üzere, intrasellüler proteinlere bağlanırlar. Böylece tiroid hormonları hedef hücrelerde depolanır ve günler veya haftalar içinde yavaş yavaş kullanılır(8).

7.1.5.4 Tiroid Hormonlarının Eliminasyonu

T3 ve T4 karaciğerde iyodlarını kısmen kaybetme (deiyodinasyon), oksidatif deaminasyon ve konjugasyon suretiyle biyotransformasyona uğrarlar. Deiyodinasyon, tip I ve tip II iyodotironin 5'-deiyodinazlar ve tip III iyodotironin 5-deiyodinaz tarafından yapılır. Tip I enzim selenyum içeren bir proteindir. T4'ün hem iç (tirozil) hem de dış (fenolik) halkasındaki iyodu koparabilir ve onu kısmen T3'e dönüştürür. Tip I iyodotironin 5'-deiyodinaz enzimi tiroid, karaciğer ve böbrekte bulunur ve propiltiourasil ile inhibe olur. Bu enzim hipertiroidizmde indüklenir, hipotiroidizm halinde ise sentezi azalır. Tip II iyodotironin 5'-deiyodinaz enzimi sadece dış halkadaki iyodu koparır ve onu T3'e dönüştürür; bu enzim beyin ve hipofizde bulunur. Vücutta Tip I enzimle oluşan T3'ün %20'den azı tiroid dokusunda, geri kalan %80'i ise başta karaciğer olmak üzere diğer dokularda meydana gelir. Tip III iyodotironin 5-deiyodinaz enzimi T4'ün iç halkasındaki iyod atomunu koparır ve T4'ü rT3'e dönüştürür. rT3 periferik olarak inaktif bir metabolittir. Tip III enzimi cilt, plasenta ve beyinde bulunur. Salgılanan T4'ün 1/3'ünden fazlası rT3'e dönüştürülür ve bu olay hemen hemen tümüyle tiroid dışında olur. Ayrıca T3 ve rT3, deiyodinazlar tarafından 3,3'-diiodotironin'e dönüştürülür (14)(Şekil 9).



Şekil 9. Tiroid hormon metabolizması(2)

Tiroid hormonlarının diğer bir metabolik yolağını oluşturan oksidatif deaminasyon (karboksilasyon) sonucu, T4 ve T3'ten sırasıyla tetraiyodotiroasetik asid (TETRAC) ve triiyodotiroasetik asid (TRIAC) meydana gelir; bunlar zayıf da olsa hormonal etkinlik gösterir. Tiroid hormonlarının deiyodinasyon ve deaminasyon ürünleri fenolik hidroksil grubu üzerinden glukuronik asid veya sülfatla konjuge edilir. Glukuronat konjugatları karaciğerden safra içinde ve sülfat konjugatları ise böbrekten idrarla atılır. T4'ün vücuttaki yarılanma ömrü oldukça uzundur (7 gün) ve bu süre hipotiroidizm halinde uzar (9-10 gün); hipertiroidizm halinde ise kısalmır (3-4 gün). T3'ün eliminasyonu daha hızlıdır ve yarılanma ömrü yaklaşık 1 gün kadardır. Bu iki hormonun vücutta dağıldığı hacimlerde farklıdır. T4 esas olarak plazmada bulunur. T3 ise daha çok dokularda (özellikle çizgili kaslar ve böbreklerde) toplanır ve dağılım hacmi T4'ünkinden daha geniştir.

İnsanda aşırı miktarda tiroid hormonu verilmesi tip I 5'-deiyodinaz aktivitesini artırır, hormon eksikliğinde ise aktivite azalır. Hormon düzeyindeki artma, Tip II 5'-deiyodinaz etkinliğinde ters yönde etki yapar. Fazla iyod içeren iki ilaç, amiodaron (antiaritmik) ve iyopanoik asid (radyokontrast ilaç) 5'-deiyodinaz'ın iki şeklini de inhibe ederler, TSH düzeyini yükseltirler ve tiroid fonksiyon testlerini bozarlar. Glukokortikoidler, beta-blokerler ve propiltiourasil tip I enzimi inhibe eder(14).

7.1.5.5 Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizmaları

Tiroid hormonlarının hedef hücrelerdeki etkilerinin büyük bir kısmı, hücre çekirdeği içindeki reseptörler aracılığı ile meydana gelen genomik etkilerdir. Diğer bazı etkilerini mitokondriler içindeki reseptörler aracılığı ile yaparlar(14). Tiroid hormonunun genel etkisi çok sayıda genin çekirdekte transkripsiyonunu sağlamaktır. Bu nedenle, vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde, enzim proteinleri, yapısal proteinler, taşıyıcı proteinler ve diğer maddeler büyük miktarlarda sentezlenir. Bütün bunların net sonucu, bütün vücutta işlevsel aktivitedeki genel artıştır(8).

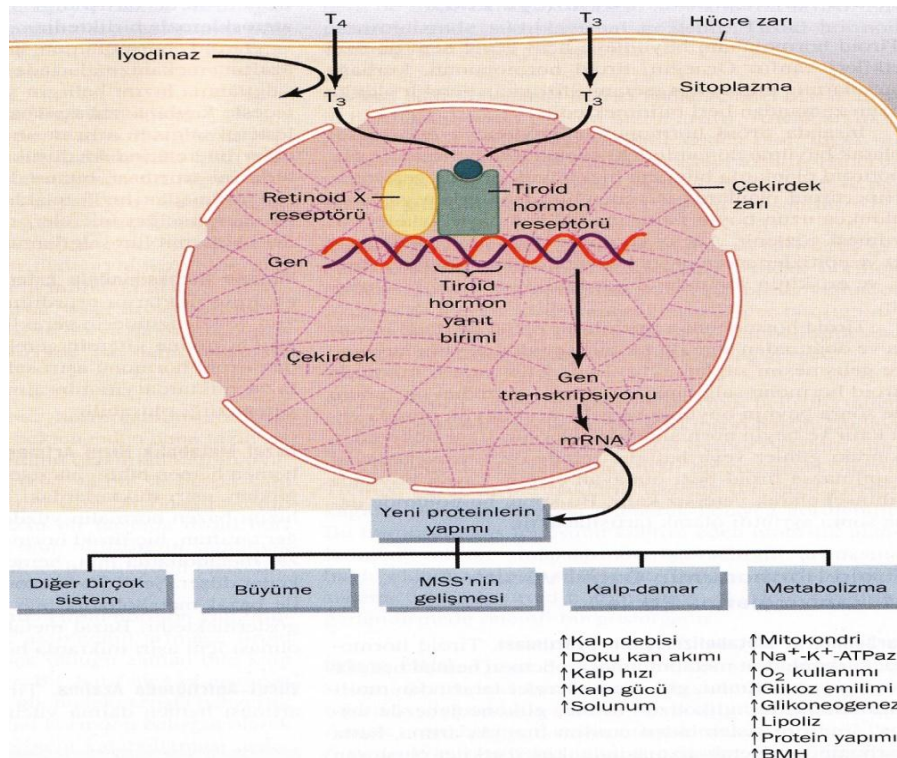
T4'ün hücre içinde T3'e dönüşümü: Genlere etki ederek transkripsiyonu artırmadan önce, tiroksinlerin tamamına yakını bir iyodür iyonunu kaybederek T3'e dönüşür. Hücre içi tiroid hormon reseptörlerinin (THR) T3'e afinitesi oldukça yüksektir. Sonuç olarak, reseptörlere bağlanan tiroid hormon moleküllerinin %90'ından fazlası T3'dür(8).

Nüklear tiroid hormon reseptörleri ve Tiroid hormonları ile aktivasyonu: Serbest hormonlar, T4'ün deiyodinasyon ile T3'e dönüşebildiği hücrelere girerler. Hedef hücre içinde T3 daha sonra THR'lere bağlandığı nükleusa girer. THR'ler glukokortikoidler, östrojen, progesteron, vitamin D ve retinoidlerin de bulunduğu steroid hormon reseptör süperfamilyasının üyeleridir; bu tür reseptörler esas olarak gen transkripsiyonu modülatörü niteliğindedir. Reseptörün doğal ligandının T3 olduğuna ve T4'ün öncül (prohormon) olarak işlev yaptığına inanılmaktadır. Steroid reseptörlerinden farklı olarak, T3 reseptörü hormon bağlanmadan önce yani serbest iken de çekirdeğe sıkı olarak bağlanmış durumdadır(11)(14).

THR'lerinin dört farklı izoformu ($\alpha 1, \alpha 2, \beta 1$ ve $\beta 2$) farklı dokularda eksprese edilir. Reseptör proteininin sentezi eskiden c-erb A proto-onkogen olarak bilinen (günümüzde THRA2 olarak adlandırılan) gen tarafından kontrol edilir. THR'leri ligand-bağlayıcı bir domain (T3'ü bağlar), menteşe bölgesi ve DNA-bağlayan domain (zinc finger)'den oluşur(11). THR'leri ya DNA ipliklerine bitişiktir veya hemen onlara yakın olarak yerleşir. THR'ü genellikle DNA üzerindeki spesifik tiroid hormon response elemanlarında retinoid X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturur. Tiroid hormonu reseptöre bağlanınca reseptör aktif hale gelir ve transkripsiyon işlemini başlatır. Sonra, çok sayıda farklı tiplerde mesenger RNA oluşur. Bunu izleyen dakika ve saatler içinde, yüzlerce yeni

hücre içi protein oluşturmak üzere sitoplazmik ribozomlarda RNA translasyonu gerçekleşir. Sonuçta, hedef hücrelere özgün protein sentez ve sekresyonu gerçekleşir(8). Bu şekilde, dokuya özgü THR izoformları ve gen-spesifik tiroid hormon yanıtı elemanları ile etki eden tek bir hormon (T₃) değişik dokularda çeşitli etkilere neden olabilir(11).

Tiroid hormonlarının nongenomik etkileri (Şekil 10): Tiroid hormonları ayrıca, gen transkripsiyonu üzerine etkilerinden bağımsız olarak, hücrelerde nongenomik etkilere sahip gözükmektedir. Örneğin, tiroid hormonlarının bazı etkileri, protein sentezindeki değişikliklerle açıklanabilmesi mümkün olmayacak düzeyde oldukça hızlı bir şekilde, dakikalar içinde ortaya çıkar ve gen transkripsiyon ve translasyonu inhibitörlerinden etkilenmez. Bu tür etkiler, yağ dokusunda, kalp ve hipofiz gibi bazı dokularda tanımlanmıştır. Nongenomik tiroid hormon etkilerinin gözlemlendiği yerler plazma membranı, sitoplazma ve muhtemelen mitokondri gibi bazı hücre organelleridir. Tiroid hormonlarının nongenomik etkileri iyon kanalları regülasyonu ve oksidatif fosforilasyonu içerir. Ayrıca bu etkiler, protein kinaz sinyal kaskadı ve cAMP gibi hücre içi ikincil habercilerin aktivasyonunu da kapsıyor gözükmektedir(8).



Şekil 10. Tiroid hormonlarının hedef hücrelerdeki etkileri ve etki mekanizmaları(8)

Tiroid hormonlarının mitokondrilerin sayı ve aktivitesini artırması: THR'lerinin ikinci yerleşim yeri mitokondrilerin iç membranıdır; buradaki reseptörlerin lipoprotein yapısında oldukları sanılmaktadır. Bu hormonlar bazı hücre türlerinde mitokondrilerin oksidatif metabolizmasını, oksijen tüketimini ve dolayısıyla oksidatif fosforilasyon olayını (adenozin trifosfat; ATP oluşumunu) artırır(14). T4 veya T3 bir hayvana verildiği zaman mitokondrilerin toplam yüzey alanı arttığı gösterilmiştir. Bu yüzden, tiroksinin temel fonksiyonlarından birinin, hücresel fonksiyonlara enerji sağlamak için ATP oluşum hızını artıran, mitokondri sayı ve aktivitesini artırmak olduğu söylenebilir(8).

Tiroid hormonları hücre zarından iyonların transportunu artırması: Tiroid hormonlarına cevap olarak aktivitesi artan enzimlerden biri Na^+K^+ -ATPaz'dır. Bu enzim, bazı dokularda sodyum ve potasyumun her ikisinin de hücre zarından taşınmasını artırır. Bu olayda enerji kullanıldığından ve vücutta ısı üretimini artırdığından, tiroid hormonunun vücudun metabolik hızını artırma mekanizmalarından birisinin de bu olabileceği düşünülmektedir. Tiroid hormonları birçok hücrede membranını sodyum iyonuna daha geçirgen hale getirir, böylece sodyum pompasını daha fazla aktive ederek ısı oluşumunu daha da artırır(8).

Tiroid hormonlarının etki süreleri: Tiroid hormonlarının yavaş başlayıp uzun süren etkiye sahiptir. İnsana büyük miktarda T4 enjeksiyonundan sonra, metabolizma hızında 2-3 gün kadar hiçbir değişiklik gözlenemez ve bu nedenle, T4 aktivitesi başlamadan önce uzun bir latent döneminin varlığını gösterir. Aktivite bir kere başladıktan sonra giderek artar ve 10-12 gün içinde en yüksek değere ulaşır. Bundan sonra, yaklaşık 15 günlük bir yarılanma ömrü ile azalır. T4 aktivitesinin bir kısmı ise 6 haftadan 2 aya kadar devam eder. T3'ün etkileri, T4'ünkilerden yaklaşık 4 kat daha hızlı oluşur. Latent dönemi 6-12 saat kadardır ve en yüksek hücresel aktivite 2-3 gün içinde oluşur. Bu hormonların, plazma ve hücre içi proteinlere bağlanması ve sonra yavaş serbestlenmeleri, etkilerinin geç başlamasını ve uzun etki sürelerine sahip olmalarını sağlar. Bununla birlikte latent döneminin bir nedeni de, bu hormonların hücrelerdeki etkilerini oluşturma biçiminden kaynaklanır(8).

7.1.5.6 Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

Hücrel metabolizmaya etkileri: Tiroid hormonları hemen hemen bütün vücut dokularının metabolik aktivitesini artırır. Büyük miktarlarda hormon salgılandığında, bazal metabolizma hızı normalin %60-100'ü oranında artabilir. Bu durumda besinlerin enerji için kullanım hızı da büyük oranda artar. Protein sentez hızındaki artışla eş zamanlı olarak protein katabolizma hızını da artırır. Gençlerde büyüme hızı büyük oranda artış gösterir.

Tiroid hormonunun somatik ve mental gelişme üzerine etkileri: Somatik ve mental gelişimin yeterli düzeyde sürdürülebilmesi için tiroid hormon salgısının normal düzeyde olması gerekir. Tiroid hormonu bulunmadığı takdirde büyüme hormonunun etkinliği azalır ve büyüme hızı büyük oranda azalır. Bu etkileşme, tiroid hormonlarının hedef hücrelerde büyüme hormonu reseptörü yapımını artırmasına bağlı olabilir. Hipertiroidli bireylerde çocuğun erken yaşlarda daha uzun boylu olmasına yol açan, aşırı iskelet büyümesi gözlenir. Ancak, kemikler daha hızlı olgunlaştığı ve epifizler erken kapandığından, büyüme süresi ve ulaşabileceği nihai boy aslında azalmıştır(8)(14).

Tiroid hormonları fetusun gelişmesi için de çok önemlidir. Tiroid hormonunun eksikliğinde özellikle fetal sinir sistemi ve iskelet sisteminin gelişimi bozulur. Annenin tiroid hormonları plasentayı, fetusun gereksinimine yetecek düzeyde aşamaz. Bu nedenle fetus, kendi tiroidinin sentezlediği hormona önemli ölçüde bağımlıdır. İntrauterin dönemde ve bebeklikte gelişen hipotiroidizm mental retardasyon ve cüceliğin eşlik ettiği kretenizme yol açar. Tiroid hormon eksikliği çocuklarda daha sonra gelişirse mental retardasyon daha az belirgin olur ve hastalığın ana belirtisi boy büyümesi bozukluğu olur(14).

Oksijen tüketimi ve ısı oluşumuna etkileri: Tiroid hormonları dokuların oksijen tüketimini artırır; buna kolinerjik etki denir. Bu etkileri birkaç saatlik veya günlük bir latent periyoddan sonra ortaya çıkar ve bu süre T3 ile daha kısadır. Kolinerjik etki, tiroid hormonları tarafından membrandaki Na^+K^+ -ATPaz'ın stimülasyonu ile büyük ölçüde ilişkilidir. Tiroid hormonlarının myokardı stimüle etmesi, kolinerjik etkinin %30-40'ından sorumludur. Mitokondriler üzerindeki etkisi de kolinerjik etkiye katkıda bulunur. Kolinerjik etkinin klinik göstergesi bazal metabolizma hızıdır ve aşırı miktarlardaki tiroid hormonu bazal metabolizma hızını bazen normalin %60-100'üne kadar artırabilir. Bu etkiye bağlı tipik belirtiler aşırı terleme ve sıcağa dayanıksızlıktır (8)(14).

Protein metabolizması: Tiroid hormonları fizyolojik düzeyde salgılandıklarında protein sentezini artırır. Fakat yüksek dozda verildiklerinde veya hipertiroidizm olgularında protein sentezini inhibe ederler ve protein katabolizmasını artırır. Protein sentezinde artma kısmen enzimlerin sentezinde artma şeklinde kendini gösterir(14).

Karbonhidrat metabolizması: Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasını hemen hemen her yönüyle uyarır. Bu etkiyi genellikle, başta insülin ve katekolaminler olmak üzere, diğer hormonların karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkilerini modifiye etmek suretiyle, dolaylı olarak yaparlar. Fizyolojik dozda, insülin'in etkinliğini potansiyalize ederek glukozun hücreler tarafından hızla tutulmasını (glukoz utilizasyonu) ve karaciğerde glikojen sentezini artırır. Fakat yüksek dozlarda verildiklerinde veya hipertiroidizmde katekolaminlerin ve glukagonun etkisini artırır; böylece glikojenolizi ve glukoneojenezi uyarır ve hiperglisemi oluştururlar. Tiroid hormonları glukozun barsaktan absorpsiyon hızını ve onun yağ dokusu ve kaslar tarafından alım hızını artırır. Yüksek dozlarda insülin yıkımını ve diyabetlilerde insülin gereksinimini artırır. Hipertiroidizm'li hastalarda insüline duyarlık genellikle azalır, hipotiroidizmde ise duyarlık artar(14)(8).

Yağ metabolizması: Tiroid hormonlarının etkisiyle yağ metabolizması hemen her yönüyle artar. Özellikle lipidlerin hızla yağ dokusundan metabolize edilmesi, vücuttaki yağ depolarının azalmasına yol açar. Bu durum, plazma serbest yağ asidi düzeyini de artırır ve hücrelerde serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu önemli ölçüde hızlandırır. Buna karşın tiroid hormonları plazma kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerini azaltır. Tiroid salgısının azalması, kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin plazma düzeyinin büyük oranda artmasına ve karaciğerde aşırı yağ depolanmasına yol açar. Uzun süreli hipotiroidizmde, plazma kolesterolündeki artış genellikle ileri derecede aterosklerozla ilişkilidir.

Tiroid hormonları karaciğer hücrelerinde kolesterol sentezini artırır, fakat sentezlenen kolesterolün safraya salgılanma hızını belirgin şekilde artırması ve safra asitlerine dönüşümünü hızlandırması ile plazma kolesterol düzeyinde azalmaya neden olur. Tiroid hormonunun kolesterol salgısını artırmasındaki olası mekanizma, karaciğer hücrelerindeki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerini artırması, bunun da LDL'lerin karaciğer tarafından plazmadan hızla uzaklaşmasına yol açması ve sonunda karaciğer hücreleri tarafından bu lipoproteinlerdeki kolesterolün safraya salgılanmasıdır. Böylece tiroid hormon fazlalığı belirgin hipokolesterolemi oluşturur(14)(8).

Vitamin metabolizması: Tiroid hormonu birçok enzimin miktarını artırdığından ve vitaminler bazı enzim ve koenzimlerin gerekli parçaları olduklarından, tiroid hormonu vitamin gereksinimini artırır. Hipertiroidizm olgularında suda çözünen vitaminlerin (tiamin, riboflavin, B12 ve C vitamini gibi) kullanımı artar ve düzeyleri düşer. Bazı vitaminlerin koenzim şeklinde dönüşümü azalabilir. Piridoksin'in piridoksal-5-fosfat'a ve nikotinamidin NAD ve NADP'ye dönüşümü hipertiroidizm halinde azalır; fakat riboflavin'in flavin nükleotidlerine dönüşümü hızlanır. Bu yüzden hipertiroidizmde, fazla miktarda vitamin alınmazsa göreceli bir vitamin yetersizliği oluşabilir. Hipertiroidizm'de A vitamini gereksinimi de artar ve doku düzeyi düşer. Hipotiroidizm halinde karoten metabolize edilemez ve vücut sıvılarında biriktiğinden cilt rengi sarıya döner(14)(8).

Sempatik sinir sistemi üzerine etkileri: Tiroid hormonlarının fazlalığı sempatik sinirlerin deşarj frekansında gerçekte bir artış oluşturmaz, fakat dokuların sempatik uyarılara duyarlılığını artırır. Deney hayvanlarında oluşturulan deneysel hipertiroidizm, kalpte β 1-adrenerjik reseptörlerin ekspresyonunu artırır; tiroidektomi ise bu reseptörlerin sayısını azaltır. Damar düz kaslarında β 2 reseptörlerin sayısını değiştirmez. Hipertiroidizmli olgularda β adrenerjik reseptör blokerleri, kalpteki hiperaktiviteyi ve göz kapağı retraksiyonunu düzeltir. İlginç olarak, hipertiroidizmde α adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında belirgin bir artış olmaz ve periferik damar rezistansı artmaz(14).

Kalp-damar sistemine üzerine etkileri: Tiroid hormonları kalpte β 1-adrenerjik reseptörlerin ekspresyonunu artırır. Aynı zamanda myokard hücrelerinde α myozin ağır zincirinin ve Ca^{+2} -ATPaz'ın ekspresyonunu artırır(14).

Dokularda metabolizmanın artışı, oksijenin normalden daha fazla kullanımına ve dokulardan metabolik son ürünlerin daha fazla miktarda serbestleşmesine yol açar. Bu etkiler, birçok dokuda vazodilatasyona ve böylece kan akımında artışa neden olur. Vücuttan ısı kaybı gereksiniminin artması nedeniyle, özellikle deri kan akımının hızı ve buna bağlı olarak kalp debisi artar. Tiroid hormonunun etkisiyle kalp hızı, kalp debisine göre beklenenden daha fazla artar. Kalp hızı, klinisyenler için bir hastada tiroid hormonunun aşırı olup olmadığını saptamada kullandıkları duyarlı bir fiziksel bulgudur.

Tiroid hormon yapımında artış nedeniyle enzimatik aktivitenin artması, tiroid hormonları hafifçe yüksek olduğunda bile kardiyak kontrantiliteyi belirgin şekilde artırır. Bununla birlikte, tiroid hormonu belirgin olarak arttığında, uzun süreli aşırı protein

katabolizması bağı kalp kasının gücü baskılanır(8). Hipertiroidizm olgularında veya aşırı doz tiroid hormonu verilenlerde hiperdinamik kalp sendromu oluşur. Kalbin metabolizması, oksijen tüketimi, kontraktilitesi, atış hızı, atış hacmi ve debisi artmıştır. Atrial fibrilasyon eğilimi artar; ektopik vurular olabilir(14).

Hipertiroidizmde α adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında belirgin bir artış olmaz ve ortalama arteriyel basınç değişmez. Fakat bazı olgularda kalp debisinin artışına bağlı hipertansiyon oluşabilir. Öte yandan, hipertiroidizmde sistolik basıncın 10-15 mmHg artması ve diyastolik basıncın ise benzer düşmesiyle nabız basıncı sıklıkla artar(8)(14).

Hematolojik etkileri: Tiroid hormonları olasılıkla dokuların oksijen utilizasyonunu artırmaları sonucu, eritropoezi artırılır. Ayrıca eritrositlerin 2,3-difosfogliserat konsantrasyonlarını yükselterek O₂'nin hemoglobinden ayrılmasını artırır ve dokulara O₂ verilmesini kolaylaştırır(14).

Gastrointestinal sistem üzerine etkileri: İştah artışına ek olarak, tiroid hormonları hem sindirim sıvılarının salgılanma hızını hem de mide-barsak motilitesini artırır. Bu nedenle, hipertiroidizmde ishal gözlenirken, hipotiroidizm kabızlığa yol açabilir(8).

Kas fonksiyonları üzerine etkisi: Tiroid hormonunun hafif artışı kasların canlılığını artırır. Ancak hormon miktarı çok yüksek olduğunda, protein katabolizması nedeniyle kaslar güçsüzeleşir. Diğer taraftan, tiroid hormonunun eksikliği kasların tembelleşmesine yol açar ve tendon reflekslerinin gevşeme dönemi uzar.

Hipertiroidizmin en tipik belirtilerinden birisi ince kas tremorudur. Bu ince bir tremordur, çünkü 10-15/saniye kadar bir frekansla oluşur. Tremor, merkezi sinir sistemi üzerinde tiroid hormonunun etki derecesini değerlendirmede önemli bir göstergedir(8).

Uyku üzerine etkisi: Tiroid hormonunun kas ve merkezi sinir sistemi üzerindeki aşırı yorucu etkisi nedeniyle, hipertiroidli kişiler sıklıkla sürekli bir yorgunluk hissederler. Ancak tiroid hormonlarının sinapslardaki uyarıcı etkileri nedeniyle uyumakta güçlük çekerler. Bunun aksine, bazen günde 12-14 saat kadar süren uykuyla birlikte, somnolans hipotiroidizmin bir özelliğidir(8).

Cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi: Erkeklerde tiroid hormon eksikliğinin libido kaybına yol açması olasıdır, bununla birlikte hormon fazlalığı iktidarsızlığa yol açar. Kadınlarda tiroid hormon eksikliği sıklıkla menoraji ve polimenoreye neden olur. Ancak

bazı kadınlarda tiroid yetmezliği düzensiz adet görmeye ve hatta bazen amenoreye yol açabilir. Hipotiroidili bir kadında da libidonun azalmış olması olasıdır(8).

Diğer endokrin bezler üzerine etkisi: Tiroid hormonunun artması, diğer endokrin bezlerin çoğunda salgı hızını artırır, ancak aynı zamanda da dokuların hormonlara gereksinimini artırır. Tiroid hormonları kemiklerin hem yapımını hem de rezorpsiyonunu artırır ve kemik turnover'ını hızlandırır. Buna bağlı olarak paratiroid hormon gereksinimini artırır. Bu nedenle hipertiroidizmde bazen hiperkalsemi ve osteoporoz eğilimi ortaya çıkar. Adrenal glikokortikoidlerin karaciğerde inaktivasyon hızını da artırır. Bu da, ön hipofizden feedback mekanizmayla ACTH yapımında artışa ve sonuçta adrenal bezlerden glikokortikoid salgılanma hızının artmasına yol açar(8)(14).

7.2 TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

TSH: Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede ilk basamağı TSH ölçümü oluşturur. Günümüzde yeni teknikler ile yüksek duyarlılıkta TSH ölçümü yapılabilmektedir(2). Serum TSH düzeyleri primer hipotiroidinin son derece sensitif bir göstergesidir. Normal sınırların altındaki TSH'nın tam supresyonunu ölçebilen 3.kuşak assaylar (kemiluminesan assaylar) standart hale gelmiştir(11).

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

Serum sT4 ve TSH düzeyleri arasında negatif bir ilişki vardır. Hipofiz bezi tiroid hormon düzeyine çok duyarlı olup minimal azalma veya artmada TSH düzeylerinde logaritmik değişiklikler olur. Bu ters ilişkinin korunmadığı durumlarda (tiroid hormonları azalırken, TSH artmaz ise) santral hipotiroidizm, ilaç alımının yanı sıra TSH reseptör mutasyonları ve biyolojik aktivitesi düşük, immünreaktif TSH varlığı düşünölmelidir(2).

Total T4 ve Total T3: Serum total T4 ve total T3 düzeyleri hipotiroidizmde düşer, hipertiroidizmde ise yükselir. Tiroid disfonksiyonu olmadığı halde total T4 ve total T3 düzeylerindeki yükseklik ve düşöklükler dolaşımdaki taşıyıcı proteinler ile ilgilidir.

Gebelik veya östrojen içeren ilaçların kullanılması ve daha nadir olarak herediter TBG artışı TBG düzeyini yükselterek total T4 düzeyini artırır.

Tiroid disfonksiyonlarında T3/T4 oranında değişiklikler olabilir. T3/T4 oranı, hipotiroidizm, hipertiroidizm ve iyod eksikliğinde yükselir. Hipertiroidizmde T3 düzeyi T4'e göre daha fazla artarken, hipotiroidizmde T3, T4'e göre daha az düşer. Hipotiroidizmin çok ağır olmadığı durumlarda T3 normal sınırlarda kalır. Bu nedenle T3 düzeyi hipertiroidizm, T4 düzeyi ise hipotiroidizm tanısında daha duyarlıdır(2).

Serbest Tiroid Hormonları (sT3, sT4): Dolaşımda tiroid hormonlarının çok az bir kısmı serbest halde bulunur. Metabolik olarak aktif olan serbest tiroid hormonları olduğundan, değerlendirmede sT4 ve sT3 ölçümleri en önemli parametre kabul edilir. Serbest tiroid hormonları hipertiroidizmde artar, hipotiroidizmde azalır. Dolaşımdaki düzeyleri TBG'deki değişikliklerden etkilenmez(2).

Reverse T3 (rT3): rT3, T4'ün yıkımı sırasında elde edilen inaktif bir tiroid hormonudur. Tiroid bezinden az miktarda salgılanmakta olup, asıl kaynağı periferel dokularda T4'ün dönüşümünden gelir. Bu nedenle rT3 ölçümü, T4'ün hem metabolizması hem de periferel dokudaki düzeyleri hakkında indirekt fikir verir. Hipotiroidizmde düşük bulunur ancak LT4 tedavisi alanlarda düzeyi normaldir. Hipertiroidizmde ise yüksektir(2).

Tiroglobulin (TG): TG'nin normalde çok az bir miktarı dolaşıma kaçar ve serumda ölçülebilir. TSH stimülasyonu ile düzeyleri artarken, supresyonu ile azalır(11). Hipertiroidizm, inflamasyon, travma (ince iğne aspirasyonu, cerrahi gibi), differansiye tiroid kanserleri, endemik guatr ve otoimmün tiroid hastalıklarında serum TG düzeyi artar. Tiroid bezinde aktivitenin veya doku miktarının azaldığı durumlarda (tiroid aplazisi veya hipoplazisi), supresif dozda tiroid hormon alımlarında ve TG sentez bozukluklarında ise TG düzeyi düşüktür. Radyoaktif ablasyon veya cerrahi ile total tiroidektomi yapılan tiroid kanserli hastalarda rezidüel doku varlığını veya rekürensi göstermede iyi bir yöntemdir(2).

Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG): T4'ün yaklaşık %70'ini ve T3'ün %50'si, karaciğerde sentezlenen bir glikoprotein olan TBG'e bağlanır. TBG düzeyi gebelikte ve yenidoğanda, östrojen (oral kontraseptif), perfenazin ve eroin verilmesinde artarken, androjenler, anabolik steroidler, glukokortikoidler ve L-asparaginaz verilmesinde azalır. Hepatik enzimleri uyaran fenitoin, fenobarbital ve karbamezapin T4'ün hepatik

degradasyonunu uyararak T4'ün dokulara transportunu hızlandırır. TBG düzeyleri, konjenital nefrotik sendromda idrarda kayıp ile ya da karaciğer hastalığına bağlı yapım azlığı nedeniyle belirgin olarak azalabilir(11).

Tiroid Otoantikoları: Anti-tiroglobulin (anti-TG) ve anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikoları otoimmün tiroid hastalıklarının tanı ve izleminde kullanılır. Graves hastalığı tiroid otoantikolarının yüksek saptandığı diğer bir otoimmün tiroid hastalığıdır. Subakut tiroiditte de düşük düzeylerde otoantikör pozitifliği görülebilir(2)(15).

TSH reseptör antikoları (anti-TSHr) stimulan ve blokan olmak üzere iki çeşittir. Laboratuvarlarda en sık kullanılan ölçüm metodu (radioreceptor assay) ile TSH reseptörlerine bağlanma ölçülmekte olup bu metod stimulan ve blokan antikoları ayıramaz. Stimulan ve blokan antikoların ölçümü ise dokudaki cAMP üretimini ölçmeye dayanan bir metod olan bioassay ile yapılır. Anti-TSHr'ları özellikle hipertiroidizmin ayırıcı tanısında Graves hastalığı tanısını desteklemek için kullanılır(16).

Perklorat Deşarj Testi: Bu test intratiroidal iyod organifikasyon defektlerinin tanısında kullanılır. Normalde aktif transport ile tiroid içine alınan iyodür kısa süre içinde TG'e bağlanır. Perklorat (ClO_4^-), aktif iyod transportunu inhibe ederek TG'e bağlanmayan iyodürlerin tiroidden kaçışına neden olur(9). Dolayısıyla perklorat sonrası tiroid bezinden radyoiyod kaçığının olması iyod bağlanma veya organifikasyon defektinin göstergesidir.

Tetkik için önce bazal iyod tutulum testi yapıldıktan sonra hastaya potasyum ya da sodyum perklorat içirilir. 60-90 dakika sonra ikinci bir iyod tutulumu yapılır. Normal kişilerde bu iki ölçüm arasında önemli bir değişiklik beklenmez. %10'un üzerinde bir azalma olduğu takdirde organifikasyon defektinden şüphe edilir(2).

Tiroid Ultrasonografisi (USG): Tiroid USG'si ile tiroid bezinin lokalizasyonu, boyutu ve şekli belirlenebilir ve solid veya kistik özellikteki nodüller değerlendirilebilir. USG, başta ektopik gland olmak üzere tiroid disgenезisini değerlendirmede radyonüklid tetkikler kadar güvenilir değildir. Otoimmün tiroiditi olan çocuklarda, USG ile dağınık hipoekojenite değerlendirilebilir(11).

Radyonüklid Tetkikler: Tiroid fonksiyon testlerindeki ilerleme nedeniyle radyonüklid tetkiklerin kullanımı azaldı. Radyoaktif izotop ^{123}I ile iyod yakalama veya tiroidin konsantrasyon mekanizmaları değerlendirilebilir. Teknesyum ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) çocuklarda özellikle

tercih edilen bir radyoizotoptur, çünkü iyoddan farklı olarak, tiroid tarafından yakalanır, ancak organifiye edilmez ve yarı ömrü sadece 6 saattir. Tiroid agenezisi şüphesinde, ektopik tiroid dokusunu araştırmada veya “sıcak” tiroid nodülü şüphesinde, tiroid sintigrafisi ile değerlendirme gerekebilir. Bu tetkikler ^{99m}Tc perteknetat ile yapılmalıdır, çünkü daha düşük radyasyon teması ve yüksek kalitede sintigrafi avantajı vardır(11).

Tablo 2. Klinikte sık kullanılan ilaçların tiroid fonksiyonlarına etkisi(2)

Östrojen;	TBG’i artırarak total tiroid hormon düzeyini yükseltir.
Androjen;	TBG’i azaltarak total tiroid hormon düzeyini düşürür.
Salisilatlar;	TBG’e bağlanmada tiroid hormonları ile yarışarak serbest tiroid hormonlarında artışa neden olur.
Glikokortikoidler;	TBG’i azaltarak total tiroid hormon düzeyini düşürür. Periferel dokularda T4’ün T3’e dönüşümünü engeller. TSH salınımını azaltır. İyodürün renal klirensini artırır.
Fenitoin;	TBG’e bağlanmada tiroid hormonları ile yarışır. T4 ve T3’ün karaciğerden atılımını hızlandırır. T4’ün T3’e dönüşümünü artırır.
Fenobarbital;	Tiroid hormonlarının karaciğerde metabolizmasını hızlandırır.
Dopamin;	TSH salınımını azaltır. TSH’nın TRH’ya yanıtını baskılar.
İnterferon ve İnterlökin;	Otoantikorları uyatarak hipotiroidizm veya tirotoksikozaya neden olur.

7.3 TİROİD İLAÇLARI

7.3.1 TİROİD HORMON PREPARATLARI

Hipotiroidizm tedavisinde replasman için ilaç olarak saf sentetik tiroid hormonları veya hormon karışımı kullanılır. Tiroksin'in levo izomerinin hormonal etkinliği destro izomerinkinden 10-20 kat daha fazladır. İlaç olarak bu izomer kullanılır ve adı levotiroksin'dir (L-Tiroksin, LT4). T3'ün ilaç olarak adı liyodironin'dir.

Levotiroksin sodyum: L-tiroksin'in sodyum tuzudur. Amorf veya kristal toz halindedir; tablet şeklinde hazırlanır. Etkinliğinin uzunluğu ve plazma düzeyinin kararlılığı nedeniyle liyodironine tercih edilir. Gastrointestinal kanaldan %50-80 oranında emilir. Aç karna alınması emilimini artırır. Birlikte adsorban veya metal bileşiği ilaç (sukralfat ve demir gibi) alınması absorpsiyonunu azaltır. Etkisi geç başlar ve uzun sürer. Eliminasyon yarılanma ömrü uzun olduğu için vücutta birikir; tek bir dozdan sonra etkisi, 10-12 gün sonra belirginleşir, yinelenen dozlar halinde verildiğinde kümülatif etkinin maksimuma erişmesi (plato çizmesi) için en az dört hafta geçmesi gerekir. Birikmesi nedeniyle tedavi sırasında doz artırılması ve plazma TSH ölçümleri 4-6 haftalık aralıklarla yapılmalıdır.

Liyodironin sodyum: T3'ün sodyum tuzudur. 10 µg'ının terapötik etkinliği, yaklaşık 50 µg levotiroksin sodyum'unkine eşdeğerdir. Tablet şeklinde veya enjeksiyonluk kuru toz şeklinde formları vardır. Ağızdan alındığında gastrointestinal kanaldan LT4'e oranla daha fazla emilir. Etkisi çabuk başlar, 2 günde maksimuma erişir ve tedavi kesilince çabuk (1-2 gün içinde) kaybolur. Bazal metabolizma üzerinden değerlendirildiğinde, gravimetrik etki gücü LT4'ünkine göre ortalama beş kat daha yüksektir. Öte yandan eliminasyon yarılanma ömrü, LT4'ünkinden çok daha kısadır (yaklaşık 1 gün). Miksödem koması gibi çabuk etki istenilen acil durumlarda veya tiroid kanseri olan hastanın ¹³¹I tedavisine hazırlanmasında LT4'e tercih edilir. Erişkinlerde başlangıç dozu günde 10-20 µg'dır, giderek günde 60 µg'a kadar (2-3 doza bölünerek) yavaş olarak artırılır. Çocuklarda günlük doz vücut ağırlığı ile orantılı olarak saptanır(14).

7.3.2 ANTİTİROİD İLAÇLAR

Bu gruptaki ilaçlar tiroid follikül hücrelerinde, hormon sentezi ile ilgili olan basamaklardan birini veya birkaçını bozmak suretiyle hormon biyosentezini inhibe eder ya da radyoaktif iyod gibi tiroid dokusunda konsantre olan ve ışınla follikül hücrelerini tahrip eden ilaçlardır. Genellikle hipertiroidizm tedavisinde kullanılırlar.

7.3.2.1 Tiyöüre Türevleri

Tiyöüre, ürenin oksijen atomu yerine kükürt atomunun girmesi ile elde edilen bir bileşiktir. Antitiroid ilaçların önemli bir bölümü tiyöüre türevleridir; bunlar moleküllerinde, bir kısmını tiyöürenin oluşturduğu beş üyeli (imidazol) veya altı üyeli (tiyourasil) heterosiklik halka içerirler. Bu bileşiklere tiyoamid türevleri denir. Propiltiourasil (PTU), metimazol (MMI) ve karbimazol bunlara örneklerdir.

T3 ve T4 sentezini inhibe ederek plazmada bu hormonların düzeyini düşürürler. Bunun sonucunda TSH salgılanmasını artırır ve tiroidin aşırı derecede uyarılmasına neden olurlar. Tiroid bezinin aktivitesinin artmasına karşın, tiroid hormon sentezi azalmış olarak kalır. Bu nedenle sözü edilen ilaçlara guatrojen ilaçlar da denir.

Tiyöüre türevi ilaçların tiroid salgısını azaltmaları, uzunca bir latent periyoddan sonra ortaya çıkar. Bunun nedeni, daha önce sentezlenip depolanmış hormonların salınımının bir süre daha devam etmesidir. Yeterli dozda ilaçla tedaviye başlandıktan 2 hafta sonra hipertiroidizmli hastada genellikle sinirlilik ve taşikardi azalmaya ve vücut ağırlığı artmaya başlar. Bazal metabolizmanın normale dönmesi 1.5-2 ay sonra olur.

Farmakolojik etkileri: Hipertiroidizm tedavisinde kullanılan başlıca üç tiyöüre türevi vardır: PTU, MMI ve karbimazol. Bu ilaçlar ağız yoluyla alınır ve gastrointestinal kanaldan tamamiyle emilir. PTU çabuk emilir ve plazma düzeyi yaklaşık 60 dakikada maksimuma ulaşır ve etkisi 3-4 saat kadar sürer. MMI'ün gravimetrik etki gücü, PTU'e göre 10 kez daha yüksektir. MMI de çabuk absorbe edilir, fakat plazma eliminasyon yarılanma ömrü 6 saat kadardır ve etkisi PTU'e göre daha uzun (8 saat kadar) sürer. MMI

idame tedavisi için günde 1 doz halinde kullanılabilir. Karbimazol bir ön ilaçtır ve vücutta hidrolizle MMI'e dönüşür.

Yan etkileri: En sık görülen yan etkileri cültte döküntüler, hafif gastrointestinal bozukluklar, başağrısı, kaşıntı ve eklem ağrısıdır. Nadiren ilaç ateşi ve agranülositoz oluşur. Bunlardan en ciddi olanı agranülositozdur ve ilaç alanların yaklaşık %1'inde gözlenir. Agranülositoz sıklığı MMI alanlarda daha seyrek bulunmuştur(14).

7.3.2.2 İyodür

Yüksek miktarda alınan iyodür tiroid aktivitesinin bütün safhalarını azalttığından, tiroid bezinin büyüklüğünü, aktivitesini ve özellikle kanlanmasını azaltır. Yüksek dozlarda verilen iyodürün, tiroid bezindeki en belirgin etkisi tiroid hormonu sentez ve salınımını, tiyoüre ilaçların yaptığı aksine, hızlı bir şekilde azaltmasıdır. Bu nedenle iyodür tuzları, hipertiroidizm olgularında, tirotoksikoz krizinde ve tirotoksikozla bağlı kalp komplikasyonlarının tedavisinde antitiroid ilaç olarak kullanılabilir. Aynı zamanda, tiroid bezinin cerrahi olarak çıkarılmasından 2-3 hafta önce gerekli cerrahi miktarını ve özellikle kanamayı azaltmak için sıklıkla hastalara iyodür verilir(8)(14).

Kanda iyodürler yüksek düzeyde (normalin 100 katı) bulunduğu zaman tiroid bezinin birçok aktivitesi azalır. Bu etki, iyodür tutulma hızını ve aynı zamanda tirozinin iyodlanma hızını azaltır. Daha da önemlisi, yüksek iyodür konsantrasyonu nedeniyle folliküler hücreler tarafından kolloidin normal endositozu da engellenmiştir. Bu olay depolanmış kolloidden tiroid hormonlarının serbestlenmesindeki ilk adım olduğundan, tiroid hormonunun kana salgılanmasında ani bir kesilme olur(8). Nadir gözlenen bir durum olarak, yüksek dozdaki iyodürlerin, eğilimi olan kişilerde hipertiroidizm yapmasıdır; bu duruma iyod Basedow'u veya iyodla indüklenen hipertiroidizm denir(14).

İyodür tedavisi için ya doymuş potasyum iyodür solüsyonu (1 gr/ml) veya lugol solüsyonu (%5 iyod ve %10 potasyum iyodür içeren bir solüsyon) kullanılır(8).

7.4 ÇOCUKLARDA OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI

Otoimmün tiroid hastalığı (OTH) kadın nüfusun yaklaşık %2'sini ve erkek nüfusun ise %0.2'sini etkileyen, en yaygın otoimmün bozukluktur(15). Genel prevalansı yetişkinlerde en yüksektir; ayrıca pediatriye, edinsel tiroid disfonksiyonunun en yaygın nedenidir. Kadınlarda daha yaygındır ve genellikle ergenlik döneminin başından ortalarına kadar olan dönemde ortaya çıkar(4).

Etiyoloji: OTH çevresel ve genetik faktörler arasındaki kompleks etkileşimler sonucu ortaya çıkmaktadır. Çevresel risk faktörlerine genetik yatkınlığın eşlik etmesi hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştırdığından, OTH multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülür.

OTH'li hastalarda yapılan çeşitli çalışmalar, tiroid otoimmünitesinde ailesel bir genetik eğilim olduğunu göstermiştir(17). Dizigotik ikizlere kıyasla, monozigotik ikizlerde hastalığın uyum oranı daha yüksektir. Ancak, özdeş ikizlerde bile hastalığın uyum oranının sadece %50 civarında olması çevresel faktörlerin patogeneze rol oynadığını göstermektedir(18)(4). Tespit edilen OTH'na eğilimi artıran genler iki gruba ayrılabilir:

- (1) İmmünmodülatör genler,
- (2) Tiroide spesifik genler

Şimdiye kadar tespit edilen immünmodülatör genler HLA-DR, CTLA-4, CD40 ve PTPN22'dir. Sitotoksik T lenfosit ilişkili gen 4 (CTLA-4), T hücresi aktivasyonunun en önemli negatif regülatörlerinden biridir(19). CTLA-4 aktivasyonunun çeşitli deneysel otoimmün hastalıkları baskıladığı kanıtlanmıştır. CD40 öncelikle B hücrelerinde ve diğer antijen sunan hücrelerde (APC'ler) sunulur ve yüzeye bağlanma, B hücresi proliferasyonu, immüoglobulin (Ig) sınıf değiştirme (Ig "class switching"), antikor sekresyonu ve bellek hücresi oluşumu gibi olayları tetikleyerek B hücresi aktivasyonunda temel bir rol oynar(4). Protein tirozin fosfataz-22 (PTPN22) geni ile kodlanan lenfoid tirozin fosfataz da, CTLA-4 gibi, güçlü bir T hücresi aktivasyon inhibitörüdür(20). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, OTH'na eğilimi yaratan lokuslar haritalandı ve OTH'nda immün yanıtın ana hedeflerini oluşturan ve iki tiroid spesifik gen olan tiroglobulin (TG) ve TSH reseptör (TSHr) genleri belirlendi(4)(21).

Bahsedilen tüm genlerin polimorfik varyasyonları tespit edilmiş ve OTH yatkınlığı ile bağlantısı gösterilmiştir, ancak mevcut çalışmalar çoğunlukla birbiriyle tutarsız sonuçlar vermiştir. Bu genetik çalışmaların beklenmeyen sonuçlarından biri, tespit edilen genlerin çoğunun çok küçük etkileri olduğudur. Diğer taraftan, OTH'li hastaların yaklaşık %50'sinde aile öyküsü pozitifdir(22). Hastalık üzerindeki güçlü genetik etkinin, genellikle birçok genin küçük etkilerinin kalıtımıyla ilgili olduğu düşünülür(4).

Yakın zamanda yapılan bir ikiz çalışmasında, Graves Hastalığı (GH) gelişiminde nedenlerin %79'u genetik faktörlere bağlanabilirken, nedenlerin yaklaşık %20'sinden genetik dışı faktörler sorumlu tutulmuştur. OTH'lere neden olduğu varsayılan genetik dışı faktörler arasında iyod, amiodaron ve interferon α gibi ilaçlar, enfeksiyonlar, sigara tüketimi ve stres vardır(4)(23). Amiodaron, taşiaritmi tedavisinde yaygın olarak kullanılan benzofuranik türevi zengin iyod içerikli bir ilaçtır. Genellikle tip 1 iyodotironin 5'-deiyodinaz inhibisyonuna yol açarak tiroid fonksiyon testlerinde değişikliklere neden olur (tipik etkisi serum T4 ve rT3'te artış ve serum T3 düzeyinde azalma). Amiodaron tedavisi gören hastaların %14-18'inde, hem amiodarona bağlı tirotoksikoz (AIT), hem de amiodarona bağlı hipotiroidi (AIH) şeklinde, belirgin tiroid disfonksiyonu vardır. AIT ve AIH'in her ikisi, hem görünüşte normal olan tiroid bezinde; hem de klinik olarak sessiz bozukluklar içeren bezde gelişebilir. Mevcut HT, AIH oluşumu için önemli bir risk faktörüdür. AIT, öncelikle anormal bir tiroid bezinde aşırı iyoda bağlı tiroid homonu sentezi (tip I AIT) veya amiodarona bağlı destrüktif tiroidit (tip II AIT) ile ilişkilidir; ancak karışık formlar da sıklıkla görülür(4)(24).

Birkaç çalışmada, GH sıklığında mevsimsel ve coğrafi farklılıklar olduğu gösterilmiş ve enfeksiyöz ajanların OTH'leri tetikleyebileceğine ilişkin kanıtlar bulunmuştur. Yersinia enterocolitica, Cocksackie B virüsü, retrovirüsler ve Helikobakter pilori gibi çeşitli enfeksiyöz ajanların ilişkili olduğu gösterilmiştir(4)(25).

Şu ana kadar, OTH'lerin enfeksiyöz bir ajanla bulunan en güçlü ilişkisi, hepatit C virüsü (HCV) ile olan ilişkisidir(26). Hepatit C hastalarında tiroid hastalıklarının sıklığını inceleyen çalışmaların çoğunda, hastaların yaklaşık %10'unda interferon tedavisine başlanmadan önce otoantikolar pozitif bulunmuştur. Konuyla ilgili tüm çalışmalardan elde edilen veriler birleştirildiğinde, HCV'li hastalarda OTH riskinde önemli bir artış olduğu görülmektedir(4)(27).

7.5 GRAVES HASTALIĞI (GH)

1835 yılında, Robert Graves, guatr, çarpıntı ve ekzoftalmus'tan oluşan bir klinik sendrom bildirmiştir. Yetişkinlerde GH, hipertiroidizmi tüm hastaların %60-80'ini oluşturmaktadır. Hipertiroidizm, çocuklarda nispeten daha nadirdir, ancak GH açık farkla en yaygın görülen etiyolojidir. Kızlar erkeklere oranla 4-5 kat daha fazla etkilenmekle birlikte, 4 yaş altında cinsiyetler arasında fark bulunmamıştır(28).

7.5.1 PATOFİZYOLOJİ

GH'nin anti-TG antikorları, anti-TPO antikorları ve sodyum-iyodür symporter'a (NIS) karşı antikorlar gibi birçok özelliği otoimmün tiroidit (OT) ile ortaktır. TSH reseptörlerine (TSHr) bağlanan ve bu reseptörleri aktive ederek foliküler hücre hiperplazisine ve tiroid hormonu hipersekresyonuna neden olan tiroid uyarıcı antikorlar hipertiroidizme neden olur. Tiroid bezinde lenfositik infiltrasyon vardır. Bazı durumlarda germinal merkezler, tiroid içi otoantikorların ana kaynakları olarak ortaya çıkarlar. Orbital bağ dokusu ve ciltte glikozaminoglikanların birikimi ve lenfositik infiltrasyon sırasıyla, GH'nin ekstratiroidal bulguları olan oftalmopati ve dermopatiye neden olur(4).

7.5.2 KLİNİK BULGULAR

Çocukluk döneminde GH'nin başlangıcı sinsi olabilir ve dikkatli bir öykü progresif semptomların birkaç aylık öyküsünü ortaya çıkarır. Yetişkinlerde gözlenen hipertiroidizmin belirti ve semptomlarının aynısı, çocuklarda da bulunabilir, ancak çocukların büyük çoğunluğunda davranış bozuklukları gözlenir; bunlar dikkat bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü (okul performansında düşüşe neden olabilir), duygusal değişkenlikler, hiperaktivite, uyuma güçlüğü ve sinirliliktir. Tipik kardiyovasküler bulgular taşikardi, çarpıntı, yüksek nabız basıncı ve artmış prekordiyal vuru dur. Dirençli taşikardisi

olan tüm çocuklar hipertiroidizm yönünden değerlendirilmelidir. Tremor, derin tendon refleksi relaksasyon fazında kısılma, yorgunluk ve proksimal kas zayıflığı, tirotoksikozun olası nöromusküler bulgularıdır. İştahda artış olmasına rağmen, etkilenen çocuklar çoğunlukla kilo kaybederler ve bazılarında diyare gözlenir, ancak genellikle intestinal motilite ile ilişkili olarak bağırsak hareketlerinde artış gözlenir (Tablo 3). Artmış terleme, hararet ve sıcak intoleransı geç bulgular olabilir. Postpubertal kızlarda sıklıkla adet düzensizlikleri görülür. Diffüz büyüme ile karakterize guatr vakaların büyük çoğunluğunda palpabldir. Büyümüş guatr düzgün yüzeyli ve serttir, ancak hassas değildir. Yetişkinlerdeki GH'nin yaygın bir özelliği olan pretibial miksödem çocuklarda nadir görülür(4).

Oftalmopati ve dermopati gibi ekstratiroidal bulgular, çocuklarda daha nadir olup daha hafif şiddette olma eğilimindedir. Oküler bulguların çocuklarda görülme sıklığı %25-60 olarak tahmin edilmiştir. Ötiroidi sağlandıktan sonra bu bulgular çoğu hastada iyileşme gösterir(29). Uzamış hipertiroidizme bağlı kemik matürasyonunun ve boy büyümesinin hızlanması, pediatrik GH'ye özgüdür(4).

Tablo 3. Çocuklarda hipertiroidizmin klinik bulguları ve semptomları(4)

➤ Guatr	➤ Taşikardi
➤ Ekzoftalmus	➤ Sistolik hipertansiyon
➤ Boy büyümesinde hızlanma	➤ Polifaji
➤ İrritabilite	➤ Daire, barsak hareketlerinde artış
➤ Okul performansının bozulması	➤ Tartı kaybı
➤ Baş ağrısı	➤ Sıcak intoleransı
➤ Hiperaktivite	➤ Aşırı terleme
➤ Yorgunluk	➤ Tremor
➤ Çarpıntı	➤ Poliüri ve polidipsi

7.5.3 TANI

Terminolojide ülkeler arası farklılıklar olmakla birlikte tirotoksikoz terimi, dolaşımda tiroid hormonlarının aşırı miktarda bulunmasına bağlı gözlenen belirti ve bulguları ifade eder. Buna karşılık, hipertiroidizm ise sadece tiroid bezinde aşırı hormon üretimine neden olan hastalıkları ifade eder. Antitiroid ilaçların hipertiroidizmsiz tirotoksikoz tedavisinde hiçbir rolü olmaması nedeniyle, GH tanısını doğru koymak kritik öneme sahiptir. Tirotoksikoz, serum sT4 artışına eşlik eden serum TSH düşüklüğü (tipik olarak < 0.1 mikro IU/mL) ile tanınır. TSH baskılanmış ve sT4 düzeyi normal ise serum sT3 düzeyi de bakılmalıdır. Hastalığın erken dönemlerinde veya iyod eksikliği bulunan hastalarda, sT3 düzeylerinde artış görülmesine rağmen sT4 düzeyleri normal veya düşük olabilir. Biyokimyasal bozukluk kanıtlandıktan sonra, GH'nin diğer tirotoksikoz nedenlerinden ayırt edilmesini kolaylaştırmak için tirotoksikoz süresinin değerlendirilmesi gerekir. Tirotoksikozun ayırıcı tanıları geçici tiroidit, hiperfonksiyona neden olan nodüller ve tirotoksikoz factitia'yı kapsar. Vakaların büyük çoğunluğunda semptomların kronikliği ile birlikte simetrik büyüme gösteren tiroid bezi varlığı tanı koymak için yeterli olacaktır (Tablo 4). Tirotoksikoz 8 haftadan uzun süre varsa GH en muhtemel etiyolojidir. Tirotoksikoz, guatr ve orbitopatinin birlikteliği bu hastalık için patognomonik olup tanıyı teyit etmek için başka hiçbir laboratuvar testi ya da görüntüleme gerekmez. Eğer tiromegali hafif ise ve göz bulguları yoksa tiroid ekografisi yapılmalıdır. Nodülleri palpabl veya USG'de görünür olan hastalarda RAIU'yi planlanmalıdır. Toksik bir nodülü olan hastalarda, iyodür uptake'i nodülde lokalize olacak ve TSH supresyonuna bağlı çevre dokulardaki sinyal düşük olacaktır. Tirotoksikozis factitia, baskılanmış TSH düzeyleri ve tirotoksikoz varlığında, düşük serum TG düzeyi ve RAIU'nin azalmasıyla tanınabilir. Eğer tirotoksikoz 8 haftadan daha kısa bir süredir varsa, subakut tiroidite sekonder geçici tirotoksikoz ya da OT'in tirotoksik fazı düşünülmelidir. Sedimentasyon oranındaki artış subakut tiroiditi desteklerken, anti-TSHr antikor titrelerinde artış olmaksızın anti-TPO ve anti-TG antikorlarında görülen artış OT'in tirotoksikoz fazını destekler.

Geçmiş yıllarda RAIU, tiroiditin farklı formlarına bağlı gelişen tirotoksikozu (tiroid hormonu salgısında artış – düşük RAIU) daha yaygın görülen GH'den ayırt etmek amacıyla kullanılırdı, ancak günümüzde anti-TSHr antikorlarının ölçümü ayırıcı tanıda

yeterlidir. GH'de anti-TSHr antikorları sıklıkla vardır, oysa bunlar OT'de ve tirotoksikozun diğer formlarında bulunmaz. Tedavi görmeyen GH hastalarında sık kullanılan iki serum anti-TSHr antikor testinin duyarlılığı, TBII (TSH ile kompetitif binding test) için %75-96 olarak, TSAb ölçümü için ise (TSH reseptörü aktivasyonunun biyoanalizi) %85-100 olarak belirlenmiştir(4).

Uygulamada, RAIU'dan kaçınmak için çocuklarda rutin olarak anti-TSHr antikorlarının ölçümü kullanılır. Ayrıca, USG'de nodül yokluğunda, tirotoksikoz semptomları, klinik bulgular ve pozitif antikorların birlikteliği GH için hemen hemen tanısaldir. TSH düzeylerinde ciddi bir düşüşün gözlenmediği, fakat normalin altında olduğu (genellikle 0.1-3 mikro IU/mL) ve serum tiroid hormonu düzeyleri normal olan hastalardan oluşan bir subgrup vardır. Bu hastalar genellikle asemptomatiktir ve tıbbi durumları için "subklinik hipertiroidizm" terimi kullanılmaktadır. Daha yaşlı bireylerde, serum TSH düzeylerinin düşüklüğüne atrial fibrilasyon riskinde artış eşlik eder, ancak çocuk hasta grubunda benzer bir risk tespit edilmemiştir(4)(30). Ayrıca, çeşitli çalışmalar subklinik tirotoksikozlu hastaların yaklaşık yarısının spontan olarak düzeldiğini göstermektedir(31).

Tablo 4. Çocuklarda Tirotoksikozisin Ayırıcı Tanısı (4)

-
- Sürekli aşırı hormon üretimi ile ilişkili tirotoksikoz (hipertiroidizm). Yüksek RAIU
 - Graves Hastalığı
 - Toksik multinodüler guatr
 - Toksik adenom
 - Artmış TSH sekresyonu (TSH sekrete eden adenom)
 - Hipertiroidizm ile ilişkili olmayan tirotoksikoz. Düşük RAIU
 - Tirotoksikozis factisia
 - Subakut tiroidit
 - Kronik otoimmün tiroidit (HT)
 - Ektopik tiroid dokusu (struma ovarii, deferansiye tiroid kanserlerinin fonksiyonel metastazları)
-

7.5.4 TEDAVİ

7.5.4.1 Antitiroid İlaç Tedavisi

GH'ye bağılı hipertiroidizm tedavisi antitiroid ilaç uygulaması ve kesin tedavi olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir. Tiyoamid türevleri olan propiltiourasil (PTU) ve metimazol (MMI) en sık kullanılan antitiroid ilaçlardır(4). Her iki tiyoamid türevi de, tiroid hormonu biyosentezini bloke eder. PTU'ün, günlük 450-600 mg'ın üzerinde dozlarla kullanıldığında, ek olarak periferde T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe edici etkisi de vardır. Tavsiye edilen başlangıç dozu MMI için günlük 0.5-1.0 mg/kg, PTU için ise günlük 5-10 mg/kg'dır. Her iki ilaç da plasentayı geçer, ancak PTU'nun bu özelliği daha azdır ve gebelik sürecinde tercih edilir. Her ikisi de insan sütünde bulunmakla birlikte, düzeyleri düşüktür ve emzirmeye devam edilebilir. Uzun yarılanma ömrüne bağılı olarak MMI günde bir ya da iki kez uygulanabilirken, PTU günde üç kez uygulanmalıdır. PTU, çocuklarda GH'nın tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kullanılmamalı, mevcut PTU kullanımı ise alternatif tedaviler tercih edilerek kesilmelidir(32)(33).

Şiddetli hipertiroidizm ya da tiroid fırtınası gibi özel durumlarda, tip I iyodotironin 5'-deiyodinaz inhibisyonuyla T4'ün T3'e dönüşümünü bloke eden PTU, MMI'e tercih edilir. Bu tür hastalarda, yüksek doz PTU (günde 1200 mg'a kadar ve 4 doza bölünmüş olarak) ve inorganik iyod (SSKI: 5-10 gün boyunca günde iki kez oral olarak üç damla) kombinasyonu dolaşımdaki tiroid hormonlarının düşüşünü hızlandıracaktır. sT4 düzeyi üst normal değerlere düştükten sonra antitiroid ilaç dozu yarı yarıya ya da üçte bir oranında azaltılmalıdır. Daha sonraki doz ayarlamaları, öncelikle sT4 seviyesi esas alınarak, tiroid fonksiyon testleri tekrarına göre yapılmalıdır. TSH salgısı supresyondan kurtulduktan sonra, tedaviyi sürdürmenin amacı TSH'yı normalleştirmektir. Çok küçük dozlar bile hipotiroidizme neden olabilir, ancak yüksek tekrarlama riskinden dolayı tedavi çok erken kesilmemelidir. Tedaviye ilk klinik yanıt genellikle 2-4 hafta sonra ortaya çıkar. Kilo kaybı durur veya kilo artışı gözlenir. Hipertiroidizmin kardiyovasküler belirtileri çocuklarda genellikle iyi tolere edildiğinden, ek olarak beta adrenerjik antagonistlerle tedavi semptomatik olarak belirgin çarpıntılara saklanmalıdır. Antitiroid ilaçlar genellikle iyi tolere edilir, ancak yan etkiler yetişkinlere kıyasla çocuklarda daha sık görülür.

Agranülositoz (granülosit sayımının 500/mikroL'nin altında olması ile tanımlanır) hem MMI, hem de PTU'da oluşabilecek ciddi bir idiyosenkratik reaksiyondur. Bu nedenle, tedavi öncesi GH hastalarında hafif nötropeni olabileceğinden, antitiroid tedaviye başlamadan önce bazal lökosit sayımı yapılmalı ve bu işlem 7-10 gün sonra tekrarlanmalıdır. Ateş, boğaz ağrısı ve diğer ciddi enfeksiyonlar agranülositozun belirtisi olabilir. Böyle bir durumda antitiroid ilaçların derhal kesilmesi, doktorun bilgilendirilmesi ve lökosit sayısının belirlenmesi gerektiği konusunda aileler bilgilendirilmelidir.

Çocuklarda uzun süreli remisyon oranları %30-60 arasındadır. Remisyon oranları pubertal çocuklara (%30) kıyasla prepubertal çocuklarda (%17) önemli ölçüde daha düşüktür. Ötiroidizmi muhafaza etmek için gereken ilaç dozu 6 ay ila 1 yıl boyunca günlük 5 mg MMI (veya daha küçük çocuklarda daha az) ise ve TSH düzeyi normal ise tedaviyi kesme denenebilir ve TSH düzeyi aylık aralarla izlenir. Hipertiroidizm nüksettiği takdirde, antitiroid ilaçlara yeniden başlanmalı ya da kesin tedavi uygulanmalıdır(4).

7.5.4.2 Kesin Tedavi

Kesin GH tedavisinin iki seçeneği I-131 ve tiroidektomidir. Her ikisi de genellikle ömür boyu hipotiroidizme yol açar ve endikasyonlarına dair bir fikir birliği yoktur. Bazı merkezler bu yöntemleri, pediatrik hipertiroidizmin başlangıç tedavisi olarak düşünmektedir(34). Ancak, çocukların önemli bir yüzdesinde GH remisyonu görüldüğü için, hastalığın başlangıcında antitiroid ilaçların denenmesi (en az 2 yıl kesintisiz tedavi) tavsiye edilir. Tedavi kesildikten sonra hastalık nüksettiği takdirde, kesin tedavi seçeneklerinden biri düşünülmelidir. Hastanın tedaviye uymaması tedavi başarısına engel ise ya da her iki antitiroid ilacın da ciddi yan etkileri varsa kesin tedavinin tercih edilmesi uygun olur. I-131 ile tiroid ablasyonu yetişkinlerde ilk tercih edilen kesin tedavidir, ancak çocuklarda radyasyon maruziyetinin potansiyel komplikasyonlarına ilişkin endişeler endokrinologları, çocuklarda bu yöntemi uygularken daha dikkatli olmaya sevk etmiştir (35). I-131 uygulamasından 3 gün önce antitiroid ilaç tedavisi kesilmelidir.

Pediatric hastalar sıklıkla kusmadan yakınmakla birlikte, akut yan etki sıklığı düşüktür. Oftalmopati hızlı progresyon gösteriyorsa ya da önceden şiddetli oftalmopatisi olan çocuklarda radyoyod uygulamadan önce profilaktik olarak, kısa süreli glikokortikoid tedavisi uygundur(4).

Masif tiromegali (normalin sekiz katından büyük ya da tiroid ağırlığı > 80 gr) ya da İİA'unda karsinom şüphesi taşıyan nodül bulunan hastalar dışında, kesin GH tedavisinde tiroidektomi nadiren kullanılır. Pediatric literatürde yapılan bir meta-analizde, subtotal tiroidektomi hastaların %80'inde hipertiroidizmi tedavi etmiş, ancak hastaların %60'ı ise hipotiroid hale gelmiştir. Total tiroidektomi hastaların %97'den fazlasında hipertiroidizmi tedavi etmiştir ve neredeyse tamamında hipotiroidizme neden olmuştur. Postoperatif hipotiroidizm beklenen bir durumdur ve kolayca tedavi edilir ve tüm GH hastalarının ömür boyu izlemi gerekmektedir. Tiroidektomi sadece, tıbbi kontrolü sürekli olarak başarısızlığa uğrayan hastalarda ya da ebeveynlerin veya doktorların radyoyod tedavisini istemediği durumlarda düşünülmelidir. Cerrahi tedavi istenmiyorsa I-131tedavisi kabul edilebilir bir alternatiftir. Sekonder tiroidektominin yüksek komplikasyon oranı nedeniyle, ameliyat sonrası tekrarlayan tüm hastalar için I-131 tavsiye edilmektedir(36).

7.6 HASHİMOTO TİROİDİTİ (OTOİMMÜN TİROİDİT, KRONİK LENFOSİTİK TİROİDİT)

7.6.1 TARİHÇE

1912 yılında Hashimoto (Şekil 11), kronik tiroid hastalığı ve guatrı olan 4 hasta tanımladı ve bu hastalığı ilk defa struma lenfomatoza olarak adlandırdı. Bu hastaların tiroid bezleri diffüz lenfositik infiltrasyon, fibrozis, parankimal atrofi ve bazı asiner hücrelerde eozinofilik değişikliklerle karakterize idi(37)(38). Hashimoto'nun bu tanımlamasından kısa bir süre sonra hastalığın klinik ve laboratuvar çalışmaları yapıldı. Hastalık Hashimoto tiroiditi (HT), kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son olarak da otoimmün tiroidit (OT) olarak adlandırıldı. Uzun yıllar hastalığın çok nadir olduğu düşünüldü ve tanı genellikle ameliyat esnasında cerrah tarafından veya tiroidektomi sonrası patolog tarafından konuldu. İnce iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) ve antikör seroloji testlerinin kullanımının artması, hastalığın tanısında belirgin bir artışa imkan sağladı(39).



Şekil 11. Dr. Hakaru Hashimoto(1).

Fromm ve arkadaşları tarafından plasma gamma globulin fraksiyonunda artış saptanması, bu hastalığın immünolojik bir bozukluğa bağlı geliştiğinin ilk işareti idi(1)(40). Bu bulgu, serum flokülasyon testi sonuçlarındaki bozukluklarla birlikte, hastalığın uzun süren otoimmün reaksiyon olabileceğine işaret etti. Rose ve Witebsky, tavşan tiroid ekstreleri ile tavşan immünizasyonunun tiroid bezlerinde, HT’inde gözlenen değişikliklere benzeyen histolojik değişikliklere neden olduğunu gösterdi(41). Aynı zamanda hayvanların kanında anti-TG antikorlarını buldular. Daha sonra, Roitt ve arkadaşları, HT’li hastanın tiroid bezinin kalıntılarının seruma eklendiğinde bir çökelti oluştuğunu gözledi. Böylece, insan tiroid bezi bileşenlerine karşı antikorlar içeren serumun ve bu antikorların hastalığın gelişiminden sorumlu olabileceği ortaya çıktı(1).

Terminoloji, Tanımlar ve Sınıflama

Tiroidit terimi, foliküler hasar olsun veya olmasın, “intratiroidal lenfositik infiltrasyon”un bir kanıtı olarak kabul edilir(4). Kronik OT’lerin iki formu vardır. Tiroid volümünün arttığı guatröz form ve tiroid dokusunda atrofinin izlendiği atrofik formdur. Guatr ile beraber izlenen form daha sık gözlenir(42). HT genellikle her iki tipi birden tanımlamakta kullanılmakla birlikte bazı otörler sadece guatröz tipi bu başlık altında incelemektedir. Her iki tipte de tiroid otoantikorlarının varlığı ve değişik derecelerde tiroid disfonksiyonu söz konusudur. Sadece guatr varlığı veya yokluğuna bakılarak ayırım yapılmaktadır(2).

Dr.Amino ve arkadaşları, Hashimoto hastalığını klinik evresine göre 4 alt grupta toplamışlardır(43).

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

Sessiz tiroidit, OT'nin prezentasyonunun bir varyantı olarak görünmektedir. Tiroid bezinde otoimmün kaynaklı lenfositik inflamasyonun neden olduğu, tiroid hormonlarının serbestleşmesine ve geçici hipertiroidizme yol açan destrüktif tiroidit ile karakterizedir(4). Postpartum tiroidit sessiz tiroidit ile aynı olduğu kabul edilir ve bu terim postpartum dönemde sessiz tiroidit geçiren hastalarda kullanılır(44). Hastalık özellikle doğum sonrası dönemde yaygındır, ancak çocuklarda da gözlenmiştir. OT terimi subakut (de Quervain) tiroiditi kapsamaz(4).

7.6.2 PATOLOJİ

Sıklıkla dikkati çeken bir piramidal lob ile birlikte, guatr genellikle bilateraldir. HT'li doku parçası açık sarımsı ve pembemsi renkte ve lastik kıvamında bir sertliktedir. Kapsüler yüzey genellikle hafifçe lobüledir ve çevresindeki yapılara yapışmaz(1).

HT'nde histolojik olarak epitelyal hücre yıkımı, diffüz lenfosit infiltrasyonu, nadir germinal merkezler, az kolloid içeren hacmi küçülmüş tiroid follikülleri ve fibrozis izlenmektedir (45). Tiroid hücreleri biraz daha büyük olma ve asidofilik karakterde boyanma eğilimindedir; bu nedenle Hurthle veya Askanazy hücreleri olarak adlandırılırlar ve bol miktarda mitokondri içerirler. Folliküler alanlar küçülmüştür, kolloid ise ya seyrek veya hiç yoktur(1). Germinal merkezler ile birlikte lenfoid follikül formasyonu daima vardır. Fibrozis ise ya yok veya hafif-orta derecededir(3). Buna karşın OT'in atrofik formunda fibrozis, Riedel tiroiditindeki gibi şiddetlidir ve buna bağlı olarak tiroid bezi küçülmüştür(1)(46). Çocuklarda oksifili ve fibrozis daha az, epitel hücrelerinin hiperplazisi daha belirgin olabilir. Elektron mikroskopunda, IgG'nin oluşturduğu yoğun bir materyal bazal membran boyunca bulunur.

Tiroiddeki lenfosit alt grupları kanda buldukları oranlara kıyasla farklılık gösterir. İnfiltrat lenfosit hücrelerinin %60'ı T hücre markerları ve %30'u ise B hücre markerları sunar(3). Tiroid bezini en fazla infiltrat eden T hücreleri alfa/beta T hücre reseptörlerine sahip iken, gama/delta T hücreleri nispeten nadirdir(47). Heuer ve arkadaşları HT'nde, T hücrelerinde sitokin mRNA ekspresyonunu araştırarak Th1 ile ilişkili sitokinler olan IFN-gama, IL-2 ve CD25'in ekspresyonunda artış saptadı(48).

Hashimoto hastalığında; fokal tiroidit, fibröz tiroidit, juvenil tiroidit ve atrofik tiroidit gibi histolojik varyantlar olabilir. Patolojik süreç, tipik olarak lobun tamamını veya tüm bezi kapsar. Çoğu vakada, biyopsi diffüz tiroiditten ziyade fokal tiroiditi gösterir. Mikroskopik açıdan benzer olan fokal tiroidit, lokal lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. GH'ndaki diffüz hiperplazi ile birlikte bulunabilir ve bu durumda tiroid tümörleri veya multinodüler tiroid bezi ile ilişkili olabilir. Fibröz tiroiditte, tiroid dokusu serttir ve fibröz doku ile kaplanmıştır. Patolojik olarak tiroid glandının yapısı bozulmuştur ve belirgin folliküler atrofi, yoğun fibrozis ve belirgin squamöz metaplazi vardır ve bu durum Riedel tiroiditi ile karıştırılmamalıdır. Riedel tiroiditinde, fibrozisin kapsül dışına uzandığı görülmektedir. Fibroze bağlı oluşan parankim harabiyeti nedeniyle, tiroid epitel hücrelerinde hiperplastik değişimler olabilir. Juvenil tiroiditte, askanazy hücrelerinin sayısı azdır. Atrofik varyantta ise, fibrozis ve lenfosit infiltrasyonu vardır(49) . Ağrısız (veya sessiz) tiroiditteki histolojik özellikler, HT'ndekilerle hemen hemen aynıdır. Tüm örnekler fokal veya diffüz tip kronik tiroiditi gösterir ve lenfoid folliküller örneklerin yaklaşık yarısında vardır. Folliküler yıkım, destrüktif tirotoksikoz sürecinde gözlenen karakteristik ve yaygın bir histolojik özelliktir, ancak hastalığın geç iyileşme döneminde kaybolur(50).

7.6.3 PATOGENEZ

HT'nde immünolojik saldırı tipik olarak agresif ve yıkıcıdır. GH'nda ise immünolojik atak daha ziyade uyarıcıdır. Farklılık büyük olasılıkla immünolojik yanıtın özelliklerinden kaynaklanır. OT'in HLA-DR3 ile ilişkili olduğu düşünülen atrofik tip ve HLA-DR5 ile ilişkili guatröz tip olmak üzere iki tipi vardır. HT'li hastalarda yapılan bir çalışmada, HT ve GH arasında, HLA sınıf II lokusunda açık farklılıklar gösterildi. HLA sınıf II genotipindeki bu farklılıklar, farklı immünopatolojik süreçlere ve ilişkili oldukları hastalıkların farklı klinik görünümüne katkıda bulunabilir. HT'ne yatkınlık oluşturan genlerden non-MHC sınıf II genleri incelenmiş ve elde edilen veriler sitotoksik T-cell antigen-4 (CTLA-4) ile OTH arasında ilişki olduğunu göstermiştir(1).

Patogeneze hücrel immünitenin rolü: OT patogenezinde sellüler ve hümorale immünite birlikte rol oynar. Tiroid antijenlerine spesifik CD4 (yardımcı) T lenfositlerin aktivasyonu, patogenezin ilk adımı olduğuna inanılır. Bunlar bir kez aktifleştikten sonra,

reaktif CD4 T hücreleri, sitotoksik CD8 T hücrelerinin yanı sıra otoreaktif B hücrelerini de tiroid içine toplar(4). CD4 (+) T hücrelerinin bu hastalıkta iki rolü bulunmaktadır. İlk görevi antikor üretimine yardımcı olmaktır (Th2 fonksiyonu). T hücreleri tiroid antijenleri ile reaksiyona girerek aktive olur ve tiroid antikor yapımını uyarır. Tiroid antikorların üç ana hedefi TG, TPO ve TSH reseptörüdür (TSHr). T hücrelerinin ikinci görevi tiroid hücrelerine sitotoksik etkileridir (Th1 fonksiyonu). Bu hücreler tiroid hücre apoptozisini direkt olarak uyarma özelliğine sahiptir. Supresör T hücreleri ise HT'nde çok azalmıştır. Bu hücrelerin azalması organizmanın kendi doku antijenlerine karşı toleransın azalmasına neden olur. CD8 T hücrelerinin direkt sitotoksitenin, hipotiroidizmin esas mekanizması olduğuna inanılmaktadır(2)(4).

HT'nde K (katil hücreler) ve NK (doğal öldürücüler) hücre fonksiyonlarında artış bildirilmiştir(51). Regülatör (veya supresör) T hücrelerinin disfonksiyonu, HT dahil olmak üzere, çeşitli organ spesifik otoimmün hastalıkların gelişimine yol açabilir(52). Tiroid otoimmünitesi tiroid dokusunda lenfosit birikimine ve tiroid epitel hücresi hasarından neden olur. Progresif tiroid hücre hasarı klinik tabloyu guatröz hipotiroidizmden, primer hipotiroidizme veya atrofik tiroidit tablosuna değiştirebilir. Primer hipotiroidi HT'nin son evresi olarak kabul edilir. GH'nın TSHr ile immünize fare modelinde, Treg azalması (özellikle CD25) tiroidin lenfositik infiltrasyonuna neden olmuştur(53). Lenfositik infiltrasyon, TSHr antikor yanıtının diğer self tiroid antijenlere, TPO'a ve TG'e intermoleküler yayılımıyla ilişkili bulunmuştur. Bu veriler, insanlarda hipertiroid GH'nın, HT'ne ve hipotiroidizme ilerleyişinde Treg'lerin rolü hakkında önemli fikirler veriyor(1).

Patogeneizde otoantikorların rolü: HT'li hastaların çoğunda TG ve TPO'a karşı yüksek titrede antikor bulunur. Yapılan çalışmalarda, anti-TG ve anti-TPO antikorlarının da patogeneizde rolü olduğunu ortaya koymuştur. Anti-TPO antikorları, TPO enziminin aktivitesini inhibe ederek ve NK hücre sitotoksitesini stimüle ederek hipotiroidiye neden olabilir(54)(3). Bu antikorlar kompleman bağlayıcı veya sitotoksik olabilir. Ancak, anti-TPO'nun plasentadan fetusa geçişinin fetusda genellikle tiroid hasarına yol açmaması, sitotoksikite için kanıtların yetersiz olduğunu gösterir. Bu nedenle, sitotoksik T hücreleri, K veya NK hücreleri, regülatör veya supresör T hücrelerinin patogeneizde önemli bir rol oynadığı düşünülür(1).

HT'li hastaların T hücreleri, TG ve TPO'ya maruz kaldığında çoğalırlar. Bu reaksiyonların, TPO molekülünün aa 110-129, 210-230, 420-439 ve 842-861 epitoplarnı içeren belirli dizilerine yönelik olduğu bilinmektedir(55). TPO ile immünize farelerin T hücreleri, TPO dizini 540-559'a karşı kuvvetli bir reaksiyon gösterir ve eğer T hücreleri bu peptid ile immünize olur ise hipotiroidizm ve tiroidit gelişir. Bu peptid, TPO'ya karşı immünitede merkezi bir rol oynuyor olabilir(56). Muixí ve arkadaşları otoimmün organlarda, peptide spesifik T hücrelerini bulmaya olanak sağlayacak HLA-DR ilişkili doğal peptidleri tespit etti. Peptidlerden bir kısmı folliküler kolloidin baskın olan moleküllele ile benzeşiyordu ve bunların 8 tanesi TG'den türetilmişti. "In vitro" bağlama testi, "in vivo" ortamda allel olarak HLA-DR3'ün bu peptidlerden olasılıkla hangisi ile ilişkili olduğunu gösterdi(1).

Atrofik hipotiroidizmin bir diğer nedeni de, tiroid stimulasyon blokan antikorların (TSBAb) gelişimidir. Bu antikorlar TSH'nın TSHr'e bağlanmasını önler, fakat tiroid hücrelerini uyaramaz ve hipotiroidiye neden olur. Amino ucundaki aa 40'a yakın epitoplara bağlanan tiroid stimulan antikorun (TSAb) aksine, TSBAb TSHr'nin ekstrasellüler parçasındaki karboksil ucuna yakın epitoplara bağlanır(57). Bu sendrom yenidoğanlarda, çocuklarda ve yetişkinlerde ortaya çıkar. Yetişkin hipotiroid hastalardaki TSBAb prevalansı %10 olarak bildirilmiştir(58). Bu antikorlar zamanla azalır ve hasta tekrar ötiroid hale gelebilir. Baskın bir TSAb yanıtından baskın bir TSBAb yanıtına değişim, hastalarda ardışık hiper-hipotiroidi ataklarına neden olabilir(1)(59).

Son yıllarda NIS'a karşı otoantikorların varlığı, OTH'larında gösterilmiştir. Bu antikorlar, tiroid follikülleri içine iyod transportunu inhibe eder. HT olan hastalarda NIS antikorları %15 oranında saptanmıştır(60).

Patogeneizde sitokin aracılı apoptoz'un rolü: HT'nde gözlenen tiroisit ölümünde infiltratif T lenfositlerin doğrudan bir etkisi olmayabileceği de düşünülür. Otoimmün hipotiroidizimli hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu, tiroid epitel hücrelerinin sitokin aracılı apoptozu tarafından indükleniyor olabilir. Apoptozun karakteristik bir özelliği olarak, parçalanmış DNA partikülleri HT'li hastaların tiroid folikül hücrelerinde sıklıkla bulunur. Tiroisit hücresinde temel olarak Fas ligand (Fas L) sunulduğu gösterilmiştir(61). Fas molekülü, tiroisit dışında birçok farklı hücre yüzeyinde de bulunmaktadır. Fas sunumunun, inflamatuvar sitokinler IFNgamma ve IL-1beta tarafından düzenlendiği

düşünülmektedir(62). Böylece tiroisit hücrelerindeki Fas-FasL etkileşimi apoptozu ve tiroid hücre yıkımını tetikleyebilir(63). Hipotiroidiye yol açan patolojik süreçlerde, apoptotik hücre ölümü hızlanmıştır(64) ve FasL HT'li hastaların tiroid hücrelerinde yüksek düzeyde bulunmuştur. IL-1, eğer normal tiroid hücrelerine ilave edilirse, Fas sunumunu arttırdığı ve hücrelerin çoğunda apoptozisi başlattığı ve hücre ölümüne yol açtığı da gösterilmiştir(65). Serum TSH düzeyinde artış, tiroisitlerdeki Fas ilişkili apoptozu inhibe edebilir. Buna karşılık TSBAb, TSH'nın Fas ilişkili apoptoza karşı inhibitör etkisini bloke eder(66).

Fas-Fas L sistemi ile ilgili olarak, Dong ve arkadaşları HT'li hastaların %38.1'inin tiroid lenfositlerinde, fonksiyon kaybına neden olan Fas mutasyonlarını bildirdi. Bu mutasyonlar, genellikle HT zemininde gelişen malign lenfoma hastalarının %65.4'ünde bulundu(67).

Patogeneze lenfokinlerin rolü: Hayvan deneylerinde ve insanlarda kanser tedavisi sırasında verilen IL-2 ve IFN-gamma'nın, tiroid dokusunda immüniteyi uyardığı gösterilmiştir(68)(69). IFN-gamma, tiroiddeki T lenfosit ve natural killer hücreler tarafından üretilmekte, tiroisit ve lenfositler üzerine etki göstermekte ve tiroisit yüzeyindeki HLA klas I ve II sunumunu artırmaktadır(70). Ayrıca, IFN-gamma'nın tiroisit hücre kültürlerinde, TPO ve TG salınımında artırdığı (71) ve tiroisitlerde morfolojik değişimlere de neden olduğu bildirilmiştir (69). Kronik aktif hepatit C tedavisinde kullanılan INF-alfa aynı zamanda tiroid otoimmünesini artırarak hipotiroidizme neden olabilir(1).

TNF-alfa, monositler tarafından salınmakta ve tiroisitlerde sitotoksik etki göstermektedir. Ayrıca tiroisit yüzeyinde HLA klas I salınımını artırabilir ve IFN-gamma ile beraber HLA klas II sunumunu uyarabilir(70). Lenfositlerden salınan IL-1 ve IL-6'nın da HT patogenezinde önemli bir rolü vardır. IL-1, T hücresinden lenfokin salınımını arttırmakta ve Fas Ligandının etkisini düzenlemektedir. IL-6 ise, B hücrelerini uyararak HT'nin patogenezinde rol alır(45).

7.6.3.1 Predispozan Faktörler

Genetik faktörler: OT'de ailesel vakalar sık görülür. Hastalığın, etkilenen çocukların kardeşlerinde veya ebeveynlerinde görülme sıklığı %25 kadar yüksek olabilir(3). OT'li hastaların birinci derece akrabalarının yaklaşık yarısında tiroid antikorları saptanmıştır(72). Danimarka'da yapılan bir çalışmada, monozigotik ikizlerde HT'nin görülme oranı %38 iken, dizigotik ikizlerde ise, bu oranın %10 olduğu bildirilmiştir(73). İngiltere'de yapılan benzer bir çalışmada, monozigotik ikizlerde bu oranın %23-55 arasında olduğu belirtilmiştir(74).

Yapılan çalışmalarda atrofik tiroidit ile HLA-DR3, guatröz tiroidit ile HLA-DR4 ve DR5 haplotiplerinin ilişkisi gösterilmiştir(3). DQA1*0102 ve DQB1*0602 gibi alellerin OT'lere karşı koruyucu etkiye sahip olduğu belirlenmiştir(75). Koreli hastalarda DR8 varlığının anti-TSHr antikorlara eşlik ettiği bildirilmektedir(76). Ayrıca T hücre aktivasyonunda görevli bir T hücre yüzey molekülü olan CTLA-4'ü kodlayan genin ailevi HT ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir(77). OT'lerin Down, Turner ve Klinefelter sendromu gibi kromozomal hastalıklarda da sık görüldüğü bilinmektedir(78).

Endojen faktörler: Altta yatan genetik eğilime ek olarak, cinsiyet hormonları, glukokortikoidler ve düşük doğum ağırlığı da tiroid otoimmünesinde rol oynayabilir. Kronik OT'lerin kadınlarda sık görülmesi seks hormonlarının etkisi ile olabileceğini düşündürmekle birlikte, yaşlı kadınlarda gençlere göre daha sık görülmesi östrojenin gerçek bir predispozan faktör olmadığını göstermektedir(5).

OT gelişiminde stresin rolü olabileceği öne sürülmüş, bununla birlikte hastalık uzun bir sürede oluştuğu için etiolojideki rolü tartışmalı bulunmuştur. Ancak strese bağlı artan kortizol düzeylerinin immünsüpresyona ve takiben immünhiperreaktivite ile bu hastalığa yatkınlık yaratabileceği düşünülmektedir(79).

İngiliz kadınlarında düşük doğum ağırlığı ile Anti-TPO antikorlarının varlığı arasında pozitif ilişki saptanmakla birlikte bu konuda ileri araştırmalar gerekmektedir(5).

Çevresel faktörler: Çevresel faktörler ile ilgili olarak, yüksek iyod alımı, selenyum eksikliği, tütün dumanı gibi kirleticiler, kronik hepatit C gibi bulaşıcı hastalıklar ve belli bazı ilaçlar (lityum, amiodarone gibi) OT gelişiminden sorumlu tutulmaktadır(80). Hastalık bu faktörlerin kombinasyonu ile ilişkili olabileceğinden ve uzun bir zaman sonra gelişebileceğinden, sıklıkla çevresel faktörlerle tiroid otoimmünitesi arasında direkt bir ilişki kurmak zordur(81).

Uzun süreli iyod maruziyeti TG'in iyodinasyonunda artışa neden olur ve böylece TG'nin antijenik özelliğini artırarak duyarlı kişilerde otoimmün süreci başlattığı düşünülür(1). Japonya ve A.B.D. gibi iyod alımı yüksek ülkelerde hastalık sıklığının arttığı saptanmış ve prevalansı iyod alımı ile doğru orantılı bulunmuştur. (82). Yunanistanda, HT çocuklardaki non-toksik guatrın en sık nedeni olarak bildirilmiş ve bunun iyodizasyon programının sonucu olduğu düşünülmüştür (83). İyod eksikliği olan bölgelere iyod desteği sağlanması ise, bu bölgelerde tiroidit sıklığının üç kat artmasına neden olmuştur(2). Diyetle fazla iyod alımının tiroide karşı gelişen otoimmüniteyi artırdığı, hafif iyod eksikliğinin ise OTH'lardan koruduğu saptanmıştır(77).

H₂O₂ düzeyini artırabilen glutatyon peroksidaz selenoproteinlerden bir tanesidir ve selenyum eksikliği selenoproteinlerin aktivitesini azaltır ve böylece inflamasyonu ve hastalık oluşumunu tetikler. Düşük kan selenyum düzeyi artmış tiroid volümü ve USG'de hipoekojenite ile ilişkili bulunmuştur. Selenyum desteği sağlanması, subklinik hipotiroidizm olgularında antikor titrelerinde düşüşe neden olmuştur(5).

Sigara dumanı, poliklorlu bifeniller, solventler ve metaller gibi çevresel kirleticiler otoimmün sürecin ve inflamasyonun başlamasından sorumlu tutulmuştur(81). Kanser ve kronik hepatit tedavisinde kullanılan IFN-alfa, IL-2 ve granülosit-makrofaj koloni uyaran faktör gibi maddelerin otoimmün olayı aktive ettiği saptanmıştır(84). Lityum'un T hücre üzerindeki direkt etkilerinden dolayı OT'i alevlendirdiği gösterilmiştir(46).

Çernobil kazasından 6-8 yıl sonra radyasyona maruz kalmış çocuk ve adolesanlarda, tiroid otoantikörlerinin prevalansında bir artış bildirildi. Belarus'ta orta düzeyde radyoaktif serpintiye maruz kalan çocuk ve adolesanlarda tiroid otoantikörlerinin prevalansında artış tespit edildi ve Çernobil kazasından 13-15 yıl sonra bile bu artış devam ettiği gözlemlendi(85). Düşük doz radyasyon maruziyetinin bile geçici bir otoimmün reaksiyona yol açarak OT gelişimini artırdığı düşünülmektedir(5).

7.6.4 İNSİDANS VE DAĞILIM

HT çocuk ve adolesanlarda tiroid hastalığının, edinsel hipotiroidizmin ve guatrın en sık nedenidir(3). Hastalık özellikle 30-50 yaşları arasında daha sık görülür, fakat çocuklar dahil herhangi bir yaş grubunda gözlenebilir. Klinik olarak tanı konulandan daha fazla sıklıkta olduğu açıktır ve sıklığı artıyor gözükmektedir(1). Serum TSH düzeyi tanı kriteri olarak kabul edildiğinde, tüm kadın toplumundaki prevalans %1.9 olarak rapor edilmiştir(86). A.B.D.'de 11-18 yaş arası çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada prevalans %1.2 olarak bildirilmiştir(2). Inoue ve arkadaşları 6-18 yaşları arasındaki Japon çocukların %3'ünün tiroiditi olduğunu tespit etti(87). Kronik OT'in çocukluk prevalansı ergenlik döneminin başlarından ortalarına kadar olan dönemde en yüksek olup kadınlarda 2:1 oranında daha yüksek olduğu tespit edildi (88), erişkinlerde ise bu oran 9/1 saptandı(2). 4 yaşın altında nadiren görülmektedir, ancak bebeklik döneminde bile bildirilen vakalar vardır (89). Adölesan dönemindeki guatrların %40'ını kronik OT oluşturmaktadır(90).

A.B.D.'de yapılan bir çalışmada aşikar bir tiroid hastalığı olmayan nüfusun %11'inde anti-TPO antikoru yüksek bulunmuştur(86). Okul çağındaki çocukların %1-2'sinde ve adolesanların %4-6'sında tiroid otoantikoru pozitifdir(3). Bir toplumun tamamında yapılan çalışmada, Tunbridge ve arkadaşları kadınların %1.9-2.7'sinin geçmişte veya çalışma sırasında tirotoksikozu olduğunu, %1.9'unin aşikar hipotiroidizmi olduğunu, %7.5'inin TSH düzeyinde artış olduğunu, %10.3'ünde anti-TPO antikorunun pozitif saptandığını ve yaklaşık %15'inin ise guatrı bulunduğunu tespit etti(91). Tiroid hastalığı öyküsü olan ebeveynlerin çocuklarında yapılan bir çalışmada, Carey ve arkadaşları, tiroid bozukluklarının toplam prevalansını %24 olarak tespit etti(92).

Hem antikor pozitifliği ve hem de artmış TSH düzeyleri olan kadınların her yıl %5'i hipotiroid hale gelir(93). Kadınlarda antikor pozitifliği prevalansının %10'dan daha fazla, klinik hastalığın prevalansı ise en az %2 olduğu tahmin edilir. Erkekler ise kadınlardaki bu oranların onda birine sahiptir(1).

7.6.5 KLİNİK BULGULAR VE KLİNİK SEYİR

Başlangıç öyküsünde enerji seviyesi, uyku düzeni, adet düzeni, soğuk intoleransı ve okul performansı sorgulanmalıdır. Tiroid palpasyonuna ilaveten, ekstra oküler göz hareketleri, sıvı durumu ve derin tendon reflekslerinin değerlendirilmesi fiziksel muayenede önemli unsurlardır. OT, bir otoimmün poliglandüler sendromun başlangıcı olabilir ve tip 1 diyabet, çölyak hastalığı, Addison hastalığı ve pernisiyöz anemi gibi eşlik etmesi muhtemel otoimmün hastalıklar tıbbi özgeçmişinde özellikle değerlendirilmelidir.

Büyüme ve pubertal gelişim bozulabilir. Büyüme yetersizliğinin diğer endokrin nedenlerine benzer şekilde, kilo artışından daha ziyade boy büyümesi daha çok etkilenir ve kemik yaşı gecikmiştir(94). Kemik yaşında gecikmenin fazla olması hipotiroidinin uzun süreli olduğunun göstergesidir. Adolesanlar tipik olarak puberteye geç girer, ancak daha küçük çocuklarda erkeklerde makroorşidi, kızlarda ise meme gelişimi ve galaktore ve/veya vajinal kanama ile kendini gösteren psödopuberta prekoks gözlenebilir. Galaktore, TRH uyarısına bağlı prolaktin sekresyonundaki artışın bir sonucudur. Daha küçük çocuklarda gözlenen erken pubertenin, yükselmiş TSH'nın folikül stimulan hormon (FSH) reseptörlerine bağlanmasından kaynaklandığı düşünülür(4)(95).

Deride miksödematöz değişiklikler, konstipasyon, soğuk intoleransı, azalmış enerji ve artmış uyku gereksinimi sinsi olarak gelişir. Şaşırtıcı olarak, ağır hipotiroidili çocuklarda bile okul performansı fazla etkilenmez. Uzun süren hipotiroididen sonra hastalarda suprasellar genişleme ile birlikte hipofiz bezinde hiperplastik büyüme oluşabilir ve bazı çocuklarda başağrısı ve görme problemleri ortaya çıkar. Bu durumun tirotrop hiperplazisi sonucunda geliştiği düşünülür ve bir hipofiz tümörü ile karıştırılabilir. Bu değişikliklerin tümü yeterli T4 tedavisi ile normale döner, ancak uzun süreli hipotiroidisi olan çocuklarda büyümeyi yakalama tam olarak gerçekleşmeyebilir(95).

HT'li hastaların büyük bir kısmı asemptomatiktir. Çoğu kez rutin fizik muayene veya ultrasonografik inceleme sırasında tanı alırlar. Özellikle büyük çocuklarda ve adolesanlarda, HT hastalarının en sık hekime başvuru nedeni asemptomatik guatrdir (5). Hastalar, genellikle TSH düzeyleri normal veya hafif bir artmış olması ile birlikte tiroid fonksiyonunun korunduğu başlangıç evresinde tespit edilir. Bu aşamada, tiroid hastalığının semptom ve bulguları genellikle yoktur, ancak tiroid fonksiyonunun bozulması muhtemel

olduğundan, hipotiroidizmin büyüme ve metabolik fonksiyonlar üzerine olumsuz etkilerini önlemek için tiroid disfonksiyonunun erken teşhis edilmesi gerekir(4). Başlangıçta ötiroid olan çoğu çocuk ötiroid kalabilmekle beraber, hastaların bir kısmında hastalık ilerledikçe önce subklinik, ardından klinik hipotiroidi gelişir. Yıllar içinde subklinik hipotiroidisi olan çocukların yaklaşık yarısı ötiroid olurken, diğer yarısında belirgin hipotiroidi gelişir(3). Belirgin biyokimyasal bozukluk varlığında bile, hipotiroidizmin semptomlarının fark edilmesi zor olabilir (Tablo 5)(4). Subklinik hipotiroidizmden (normal sT4, fakat artmış TSH) aşikar hipotiroidizme ilerleme, her yıl yaklaşık %4.3 oranında gerçekleşir(96). Sonunda tiroid atrofisi ve miksödem gelişebilir. Hastalık genç kadınlarda sıklıkla guatröz miksödeme neden olur. Guatröz hipotiroidizimli hastaların bazen tiroid atrofisine ilerledikleri gözlenmiştir(1).

Ötiroidizmden hipotiroidizme ilerlemenin, tiroid hücre hasarı ve tiroiddeki iyod depolarının kaybına bağlı geri dönüşsüz bir süreç olduğu düşünülmüştü. Ancak günümüzde, hipotiroid hastaların dörtte birinin birkaç yıl içinde spontan normale döndüğü bilinmektedir. Bu durum, zaman içinde azalan ve tiroid fonksiyonlarının geri kazanılmasına olanak sağlayan artmış TSBAb'larının ilk etkisini yansıtır olabilir(59).

HT'li ötiroid İtalyan çocukların 5 yıllık izlemi süresince, hastaların %50'den fazlası ötiroid kaldığı veya ötiroid hale geldiği gözlendi(97). Anti-TPO ve TSH'nin progresif artışına ek olarak, başvuru anında guatr varlığı ve artmış anti-TG antikoru varlığı ileride hipotiroidizm gelişiminde etkili faktörler olabilir(1).

Tablo 5. Aşikar Hipotiroidizmin Semptom ve Bulguları(4)

➤ Guatr	➤ Kabızlık
➤ Tartı artışı ve zayıf boy artışı	➤ Soğuk intoleransı
➤ Kemik maturasyonunda gecikme	➤ Hipotermi
➤ Pubertal bozukluklar (gecikmiş puberte veya psödopuberta prekoks)	➤ Sıvı retansiyonu ve tartı alımı
➤ Düzensiz menstrüal periyodlar	➤ Yüzde şişlik
➤ Letarji ve/veya kötü okul performansı	➤ Kuru cilt
➤ Yorgunluk	➤ Vücut kıllarında artış
➤ Bradikardi ve artmış kardiyak output	➤ Derin tendon reflekslerinde azalma

HT ve guatr: En sık klinik bulgu guatrdır ve etkilenmiş çocuk olguların çoğu klinik olarak ötiroid ve asemptomatik iken, az bir kısmında boyunda bası şikayeti olabilir. Guatrın büyüklüğü çok değişkendir; küçük veya çok büyük bir guatr olabilir. Genellikle palpasyonda lastik kıvamında, yüzeysel düzensiz ve ağrısızdır. Çoğu hastada tiroid bezi diffüz büyür, ancak hastaların üçte birinde lobülerdir ve tiroid dokusu içinde tek veya multipl nodüller saptanabilir. Bu nodüllerin tiroid içindeki lenfoid folliküllere ait olduğu düşünülmektedir(2)(3).

Bazı vakalarda tiroid bezi hızla büyüyebilir ve nadiren boyundaki yapılara basıdan dolayı disfaji, dispne, hafif ağrı ve hassasiyete neden olabilir. HT'nde guatr boyutu genellikle yavaş yavaş büyür, fakat küçülüp spontan kaybolabileceği gibi ötiroid durumda yıllarca değişmeden de kalabilir(1)(3). HT'nde guatr nedeni, tiroid bezinin lenfositlerle infiltrasyonuna ve bazı hastalarda hipotiroidizmde artan TSH düzeyine bağlı olabileceği düşünülür iken (2), çocukların çoğunda TSH düzeyinde artış olmaması nedeniyle, tiroidin lenfositlerle infiltrasyonu ile birlikte tiroid büyümesini uyaran immunoglobulinleri de guatr nedeni olarak suçlayan kaynaklar mevcuttur(3).

HT ve tirotoksikoz: Çok az çocukta hastalığın erken dönemlerinde sinirlilik, irritabilite, aşırı terleme gibi hafif tirotoksikoz bulguları gelişebilir(3). Bu durum çoğunlukla hasara uğramış tiroid bezinden T3 ve T4 deşarjı ile açıklanmaktadır. Hastalardaki tirotoksikoz bulguları GH'na göre daha hafif geçer ve kendiliğinden düzelmeye görülür. HT'de, GH olmadan da oftalmopati görülebilir ve bu durum hastaların %5-10'unda saptanır. Ayrıca Hashitoksikoz olarak adlandırılan, TSAb antikoru ile oluşan ve klinikte GH'na benzer bir tirotoksikoz tablosu da bu hastalarda görülebilir (Tablo 6)(2).

Tablo 6. HT'nin prezentasyonları(1).

-
- Ötiroidizm ve guatr
 - Subklinik hipotiroidizm ve guatr
 - Primer tiroid yetersizliği
 - Hipotiroidizm
 - Adolesan guatr
 - Ağrısız tiroidit veya sessiz tiroidit
 - Postpartum ağrısız tirotoksikoz
 - Değişken hipo ve hipertiroidizm
-

HT'nin koroner kalp hastalıkları ile ilişkisi: Tiroiditin damar hastalıkları ve koroner damarlarda daralma için bir predispozan faktör olduğu düşünülmektedir. Koroner arter hastalığı olan bireylerde, tiroid antikorları ve tiroiditte morfolojik değişiklikler artar. HT'de görülen kompanse hipotiroidizmin LDL, kolesterol ve buna bağlı ateroskleroz riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Yakın zamanda Rodondi ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde, kompanse hipotiroidizmin koroner kalp hastalığı riskinde artış ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır(98). Fakat, bunun tersini bildiren çalışmalarda vardır(1).

HT ve tiroid kanserleri arasındaki ilişki: Neoplastik dönüşüme yol açabilen kronik inflamasyon iyi tanımlanmış bir klinik durum olmakla birlikte, HT ile tiroid kanseri arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Yapılan son çalışmalarda, HT'li olgularda tiroid kanseri görülme sıklığının 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Bu da kronik inflamasyon ve kanser gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu düşündürür(99). Papiller tiroid kanserinde HT'nin risk faktörü olabileceği düşünülür. Papiller tiroid kanserli olgularda tiroid dokusu sert, nodüler ve çevre dokuya yapışiktır(100). PI3K/Akt ekspresyonu hem HT'nde hem de iyi diferansiye tiroid kanserlerinde artmıştır. Bu da, tiroid karsinogenezinde moleküler mekanizmanın varlığını düşündürür(1).

Hamilelikte HT'nin seyri: Hamilelik sürecinde HT remisyonu; Guatr'ın, hipotiroidizm'in ve otoantikorların kaybolması şeklinde gözlenir, fakat doğumla birlikte relaps görülür(101). Antikor düzeyleri hamilelik sürecinde genellikle düşer(102). Bu gözlemler, gebeliğin immünesupresif etkilerini destekler. Doğum sonrası tiroid antikor düzeyleri yükselir ve 2-6 ay sonra hipotiroidizm ve guatr'da hızlı bir ilerleme oluşabilir. Fetal nöral gelişim üzerine potansiyel zararları olduğundan ve ayrıca düşük insidansında artışa ve preterm doğuma neden olabileceği için, maternal (ve fetal) hipotiroidizmden kaçınmak çok önemlidir. OTH, artmış düşük riski ve postpartum tiroidit ile ilişkilidir. Gebelik sırasında saptanan dominant tiroid nodüllerine İİA sitolojisi yapılmalıdır. Gebelik ve laktasyon esnasında radyoaktif izotoplardan kaçınılmalıdır(1).

7.6.5.1 HT İle İlişkili Hastalıklar

Geçtiğimiz yıllarda, HT ile ilişkili olan veya klinik spektrumunun bir parçası olduğuna inanılan birkaç sendrom tarif edildi. Bazı hastaların tiroid bezlerinde amiloid birikimi gelişebilir(103). Shaw ve arkadaşları(104), yüksek CSF proteini ve anormal EEG olan, inme ve nöbet benzeri epizodlar içeren steroid cevaplı tekrarlayan ensefalopatisi olan 5 hasta tanımladı. Khardon ve arkadaşları(105) 4 hastada steroid cevaplı lenfositik interstisyel pnömonit tanımladı. Daha çok bir organa özgü hastalık olarak tanımlanan HT ile bu hastalıkların ilişkisi belirsiz durmaktadır.

HT ayrıca diğer birçok otoimmün hastalık ile birliktelik gösterebilir. Hipoparatiroidi, Addison hastalığı ve Mukokutanöz kandidiyazis ile karakterize tip 1 otoimmün poliglandüler sendromu (OPS) ('HAM' sendromu veya APECED) olan hastaların %10'unda OT gelişir. İnsülin bağımlı diabetes mellitus veya OTH ile birlikte Addison hastalığı ile karakterize tip 2 OPS (Schmidt sendromu) olan hastaların ise %70'inde OT gözlenir. OTH ayrıca pernisiyöz anemi, vitiligo veya alopesi ile de birlikte olma eğilimindedir. OTH insidansı konjenital rubella olan çocuklarda da artmıştır(3). Yapılan çalışmalarda, MEN-2'li hastalarda %70, Turner sendromunda %50, Addison hastalığında %20 ve Down sendromunda ise %20 oranında OTH ile birliktelik göstermiştir(106). Down sendromlu çocuklarda yapılan bir çalışmada, çocukların %28'inde tiroid otoantikörleri (özellikle anti-TPO) bulunduğunu, %7'sinde subklinik hipotiroidi, %7'sinin aşikar hipotiroidi ve %5'inde ise hipertiroidi olduğu saptandı. Turner sendromlu çocuklarda yapılan çalışmada ise, hastaların %41'inde tiroid otoantikörleri olduğu, %18'inin guatrı ve %8'inin ise subklinik veya aşikar hipotiroidisi olduğu saptandı. Klinefelter sendromlu çocuklarda OTH açısından risk altındadır(3).

Bazen hastalık görünürde HT olarak başlar ve zaman içinde Reidel tiroiditi tablosuna ilerler(107). HT ile beraber kas iskelet semptomları da beraber olabilir. Göğüs ağrısı, fibrozitis ve romatoid artrit %25 vakada oluşabilir(108).

Radetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, eşlik eden hastalıkların bulunmasının HT prognozunu kötüleştirmediği gösterilmiştir. Çünkü, eşlik eden hastalığı olan ve olmayan olgular arasında, TSH düzeyinde anormal artış sıklığında anlamlı fark saptanmamıştır(97).

7.6.5.1.1 Hashimoto Ensefalopatisi

Hashimoto ensefalopatisi (HE) OT seyrinde gözlenen çok nadir bir komplikasyondur. OT ile ilişkisi tam olarak açıklanamamakla birlikte otoimmün bir ensefalopati olduğu düşünülmektedir(2). Nörolojik komplikasyonlar bazen tiroid disfonksiyonu ile ilişkilidir, fakat hastalar genellikle ötiroiddir. Tedavi edilebilir, progresif veya relapslar gösteren ensefalopatidir. Yüksek doz steroid tedavisi ile nörolojik bulgular düzelme sağlanır. Tiroid otoantikoları ile artmış bir ilişki vardır(109). Bu durum ilk olarak 1966'da tanımlandı. Sıklıkla myoklonus ve tremor ile birlikte nöbet ve inme benzeri epizodlar içeren akut veya subakut bir ensefalopati olarak ortaya çıkar(110). Bu hastalarda, anormal EEG ve pleositoz olmaksızın yüksek CSF proteinleri vardır. Bazı hastalarda ciddi sekeller kalabilir(111). Spesifik beyin antijenlerine karşı antikorların bulunması gerçek patogenezi belki açıklayabilir. Son yıllarda, alfa-enolazın amino (NH₂) ucuna karşı gelişen otoantikolar, sınırlı sayıda HE hastalarından oluşan bir grupta oldukça spesifik olduğu bildirildi(1).

7.6.5.1.2 Ağrısız (Sessiz) ve Postpartum Tiroidit

Sessiz (ağrısız) tiroidit, subakut tiroiditteki tiroid disfonksiyonu klinik seyrine benzeyen, fakat boyunda ağrıya ve tiroide hassasiyete neden olmayan bir klinik sendromdur. Başlangıçta hastalarda bir tirotoksikoz tablosu gözlenir, sonra ötiroid durumdan hipotiroidiye geçerler ve son olarak tekrar ötiroid duruma dönerler. Postpartum tiroidit doğumdan sonraki 6 ay içinde ortaya çıkar. Postpartum tiroidit sessiz tiroidit ile aynı olduğu kabul edilir ve bu terim postpartum dönemde sessiz tiroidit geçiren hastalarda kullanılır(44). İnflamasyon nedeniyle tiroid epitel hücre hasarına bağlı tiroid içi hormonların dolaşıma sızmasıyla tirotoksikoz oluşur ve buna destrüktif tirotoksikoz denir. Bu nedenle tiroidin RAIU'ü düşüktür. RAIU ölçümü zor olduğunda, Graves tirotoksikozu ve destrüktif tirotoksikoz ayırıcı tanısında, anti-TSHr antikor ölçümü veya USG ile tiroid kan akımının ölçümü yararlı olabilir. Bu iki tip tirotoksikozun ayırıcı tanısında güçlü Doppler USG ile kantitatif ölçüm anti-TSHr antikor ölçümünden daha yararlı olabilir(1).

Pek çok kanıt bu bozukluğun otoimmün bir hastalık olduğunu gösterir(112) ve otoimmün hasarın tiroide aşırı hormon salınımına neden olduğuna inanılır. Bu nedenle

antitiroid ilaçlar, KI veya KCLO₄'e yanıtızsızdır ve eğer tedavi gerekli ise prednizona yanıt verir(113). Subklinik OT'li ve gebelik öncesi yüksek titrede anti-TPO antikor'a sahip tüm kadınlarda postpartum tiroidit gelişir(44). Sessiz tiroiditli hastaların önemli bir yüzdesinde OTH ailesel öyküsü vardır. Çoğu hastada tam remisyona sağlanır, fakat bazılarında kalıcı hipotiroidizm gelişir(114). Bazı hastalarda tipik yüksek uptake'li tirotoksikoz ve geçici düşük uptake'li tirotoksikoz arasında değişim atakları gözlenir. Hastalığın tekrarlaması sessiz tiroiditte sık, fakat subakut tiroiditte ise çok nadirdir. Tiroidit sık tekrarlar ve mevsimsel alerjik rinit tetikleyici bir faktör olabilir. Boyuna kuvvetli bir fiziksel masajın da sessiz tiroidite katkıda bulunan bir faktör olduğu bildirilmiştir. Postpartum tiroiditi de içeren sessiz tiroiditin prevalansı, tüm tirotoksikoz tiplerinin %5'i kadardır. Spontan sessiz tiroidit postpartum tiroiditten 3 kat daha sık görülür(1).

7.6.6 HASHİMOTO TİROİDİTİNDE İYOD METABOLİZMASI

HT'li çoğu hasta TSH'ya, RAIU'inde artış ve bezden hormon salınımı yanıtını veremez. Bu bulgular muhtemelen, bezin otoimmün saldırı ile tahrib olduğu ve iyod metabolizmasını artık artıramadığı anlamına gelir. Ayrıca, HT'li hastanın tiroid bezi normal organifikasyon yapamaz. İyodür verildikten 1 saat sonra verilen 400 mg potasyum perklorat glanduler radyoaktivitenin %20-60 kadarını serbest bırakır. Ayrıca, HT'li hastaların serumunda iyodlu bileşiklerin bir fraksiyonu butanol içinde çözülmez. Bu anormal iyodoprotein serum albumini olduğu düşünülür(1).

OTH'ında NIS'e karşı antikorlar bulundu(115). Bu antikor iyodür transportunda inhibitör etkiye sahiptir ve HT'nde tiroid fonksiyonlarını azaltabilir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, HT'nde anti-NİS antikor prevalansının nispeten daha az olduğu ve klinik öneminin hala bilinmediği bildirildi(116).

Japonya'da iyod tüketiminin fazla olduğu sahil kesimlerinde yapılan bir çalışmada, iyodun yeterli olduğu bölgelerde iyod tüketim miktarı ile hipotiroidizm prevalansı arasında bir ilişki olduğu, sürekli aşırı iyod tüketen olgularda hipotiroidizmin daha sık ve daha belirgin gözleendiği, ayrıca iyodun yeterli olduğu bölgelerde aşırı iyod tüketiminin HT'ne bağlı hipotiroidizmin bir etiyolojisi olarak düşünülebileceği sonucuna varılmıştır(117).

Tartışmalı olmasına rağmen, hafif iyod eksikliğinin OTH'na karşı kısmen koruyucu olduğu düşünülmektedir(118). Japonya gibi iyod içeren yiyeceklerin (deniz yosunu gibi) yaygın olduğu bir bölgede diyetle aşırı iyod alımı (1000 mikrogram/gün ve daha fazla), subklinik OT'li hastalarda geçici hipotiroidizme neden olabilir. Bu durum, iyod alımının azaltılması ile kolaylıkla geri döner(119). Japonya'da Yoon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, HT'ne bağlı hipotiroidi gelişen hastaların, iyod kısıtlaması ile %78.3'ünün ötiroid duruma geldikleri gösterilmiştir(120). İyod aynı zamanda tiroid otoimmünesinin indüksiyonu ve modülasyonunda da önemlidir. Genel olarak iyod fazlalığı, eğilimli bireylerde OT'i hızlandırırken, iyod eksikliği hafifletir(121). Hayvan deneyleri, TG'in artmış iyodinasyonunun, patojen peptidin selektif işlenmesini ve sunumunu kolaylaştırdığını ortaya çıkarmıştır. Dahası, iyod fazlalığının timus gelişimini uyardığı ve çeşitli bağışıklık hücrelerinin fonksiyonunu etkilediği öne sürülmektedir(122).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafında 1994 yılında "İyot Yetersizliği Hastalıklarının Önlenmesi ve Tuzun İyotlanması Programı" başlatılmış ve sofraya tuzlarının iyotlanması 1998 yılından sonra zorunlu hale getirilmiştir(7).

7.6.7 TANI

Tanıda guatr: Piramidal lob büyümesi ile birlikte diffüz, lastik kıvamında bir guatr varlığı ve tirotoksikoz belirtilerinin bulunmaması, HT tanısını düşündürülebilir. Trakea nadiren deviye olmuş veya basıya maruz kalmıştır. Böyle bir durumda, guatrın hipotiroidizm ile ilişkisi hemen hemen tanı koydurucudur. Ağrı ve hassasiyet olağan değildir, fakat bulunabilir. Hızlı bir başlangıç enderdir, fakat guatr nadiren birkaç hafta içinde normal boyutunun birkaç katına büyür. Bez sıklıkla normal boyutunun 2-4 katı büyür. İstmus üzerinde Delphian nodu olmak üzere, satellit lenf nodları bulunabilir(1).

Tanıda tiroid hormonları: Primer hipotiroidizmde artan TSH düzeyi tiroid disfonksiyonun saptanmasında uygun bir tarama testidir. Eğer ayırıcı tanıda santral hipotiroidizm varsa veya aşikar hipotiroidizm şüphesi yüksekse, sT4 endike olur. Hafif hipotiroidizmde, tip 2 iyodotironin 5'-deiyodinaz enzimi ile sT4'ün sT3'e dönüşümünün artması ve yüksek TSH düzeyinin etkisindeki rezidüel tiroid dokusundan öncelikle T3'ün salgılanması serum sT3 düzeyinin normal kalmasını sağlayabilir(123). Buna bağlı olarak,

bazı hastalar normal sT4 ve sT3 düzeyleri ve hafif artmış TSH düzeyi ile birlikte klinik olarak ötiroiddir(1). OT'ye sekonder hipotiroidizimli bir hastada, artmış TSH ("tipik olarak" >10 IU/mL), düşük sT4 ve pozitif anti-TPO antikoru olacaktır. Hastalığın erken dönemlerinde TSH normal olabilir ve guatrden bağımsız olarak anti-TPO antikoru pozitif olabilir. Daha sonra, normal sT4 seviyesi ile birlikte, TSH'da orta düzeyde bir artış (5-10 IU/mL) olur (subklinik hipotiroidizm)(4). Hastalığın ilk evrelerinde hasarlı tiroid bezinden T4 ve T3 deşarjı ile oluşan kısa süreli hipertiroidizm evresi görülebilir. Bu durumda TSH baskılanmış ve tiroid hormon düzeyleri artmıştır. Ancak çocukluk çağında, olguların çoğunda TSH ve tiroid hormon düzeyleri normaldir(46).

Tanıda tiroid otoantikoru: Guatr veya yüksek TSH düzeyleri varlığında anti-TPO antikoru ölçümü hemen yapılmalıdır. Anti-TPO antikoru, OT için en hassas tarama testidir. Anti-TPO titreleri negatif ise, anti-TG antikoru ölçümü önem kazanır(124). Yüksek düzeyler OTH için tanısaldır(1). Atrofik tiroidite antikoru düzeylerinin guatröz tiroidite göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(46). Tiroid antikoru serumda artması OTH için spesifik değildir, diğer tiroid hastalıklarında ve normal populasyonda da düşük konsantrasyonda pozitif bulunabilir. Ancak OTH'ında titreleri çok yüksektir. Hastalığın başlangıcında otoantikor pozitifliği saptanmayabilir, bu nedenle izlemde antikoru düzeylerini yinelemek antikoru pozitifliğini saptamak için gereklidir(77). Erişkinlere kıyasla genç hastalar daha düşük ve bazen negatif değerlere sahip olma eğilimindedir. Şüpheli durumlarda ölçümler tekrarlanmalıdır, çünkü otoantikor titreleri hastalık ilerledikçe sonradan artabilir(3). Çocuk yaş grubunda düşük titreler bile tiroid otoimmünesinin varlığı anlamına gelir(1).

OT'ye sekonder hipotiroidizimli hastaların yaklaşık %90'ında anti-TPO antikoru pozitifdir. Genel popülasyonun %10-15'inde anti-TPO antikoru pozitif olduğu unutulmamalıdır ve bu düşük titreler (aglutinasyon yöntemleri ile 1/100'den az ya da immunoassay'ler ile 100 IU/L'den az) OTH için daha az spesifik bir göstergedir(15). Anti-TG antikoru ise hastaların yaklaşık %50'sinde pozitifdir(3). Bu otoantikoru varlığının tiroid epitelinde hasarı ve lenfositik infiltrasyonu gösterir ancak sitotoksik etkilerinin olmadığı düşünülür(2).

Anti-TPO antikoru mevcut değilse, primer hipotiroidizmin daha ender etiyolojileri düşünülmalıdır: post-subakut tiroidite bağlı geçici hipotiroidizm, eksternal

ışınlamaya bağlı hipotiroidizm (125) ve çoğunlukla vasküler tümörlerde gözlenen tip 3 iyodotironin 5-deiyodinazın paraneoplastik ekspresyonu ile tiroid hormonlarının inaktivasyonuna bağlı tüketim hipotiroidizm (126).

OT'li olguların %10'unda anti-TSHr antikorları saptanmıştır(58). Bu antikorlar stimulan ve blokan olmak üzere iki türdür. TSAb varlığında hipertiroidizm kliniği ortaya çıkar. TSBAb varlığında guatr olmaksızın gelişen hipotiroidizm tablosu görülebilir(2). OT'li hastalarda anti-TSHr antikorları GH'ndaki kadar şiddetli pozitif değildir. OT'de saptanan bir başka antikor da anti-NIS antikorudur ve olguların %10'undan azında gösterilmiştir(1)(116).

Subklinik hipotiroidizm tanısı: Subklinik hipotiroidizm, dolaşımdaki serbest tiroid hormonları (sT4 ve sT3) normal ve TSH'nın ise artmış olması olarak tanımlanır. Serum TSH ve sT4 arasındaki logaritmik-doğrusal ilişki, serum sT4'teki küçük azalmaların TSH'de nasıl büyük değişikliklere yol açtığını gösterir. Bu hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir, ancak yetişkin popülasyonda yapılan çalışmalarda, TSH düzeyinin normalin üstünde ve tiroid antikorlarının pozitif olduğu, birleşik risk faktörlerine sahip bireylerin aşikar hipotiroidizme ilerlemesi bakımından yüksek risk altında olduğu öngörülmektedir. Bu nedenle, guatr ya da tiroid otoantikorları ile birlikte TSH değerleri > 5 IU/mL olan veya tek başına TSH değerleri > 10 IU/mL olan tüm hastalarda tiroid hormonu replasmanı önerilir (127).

Tanıda USG'nin yeri: Tiroid bezinin ultrasonografisinde, seyrek germinal merkezler (psödonodüller) ile birlikte inflamasyon ve diffüz lenfositik infiltrasyona bağlı ekojenitede genel bir azalma (hipoekojenite) ve homogen görünümün bozulması (heterojenite) gibi karakteristik yapısal bozukluklar görülür(3)(128). OT tanısını doğrulamak ve izlemde tiroid nodüllerinin görünümünü incelemek için tiroid USG önerilir(4).

Tanıda RAIU: RAIU değişkendir ve TSH düzeyine, iyodür kullanımının verimliliğine bağlı olarak normalin alt sınırında bulunabileceği gibi yükselmiş de olabilir(1).

Tanıda sintigrafinin yeri: USG incelemesinde nodüler bir görünüm saptanması durumunda sintigrafi önerilir, fakat genellikle gerek duyulmaz. OT'de sintigrafik bulgular çok değişken olabilir. Tiroid dokusunda güve yeniği manzarası gözlenebileceği gibi diffüz, nodüler veya multinodüler görünüm de tespit edilebilir(129).

Tanıda İİAB'nin yeri: Dolaşımdaki otoantikörlerin ölçümündeki gelişmeler ve USG, OT teşhisinde İİAB ihtiyacını önemli ölçüde azaltmıştır(4). Bezde gizli bir nodülü olduğu düşünülen hastalar dışında İİAB'ne nadiren gerek duyulur. İİAB tipik olarak, lenfositleri, makrofajları, yetersiz kolloidi ve birkaç epitel hücresinde Hurthle hücresine dönüşümü gösterir. Böyle bir durumda, Hurthle hücreleri farklı bir adenomu göstermemektedir. Biopsi sonuçları çocuklarda daha az sıklıkta tanısaldır(1).

Hashimoto Tiroiditinde Tanı Şeması:

1. Klinik bulgular; Başka bir neden olmaksızın tiroid glandında büyüme (guatr).
2. Laboratuvar bulgular:
 - Pozitif anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikör,
 - Pozitif antitiroglobulin (anti-TG) antikör,
 - Tiroid bezinde lenfositik infiltrasyon (sitolojik inceleme ile teyit edilmiş).

Eğer klinik kriter ve laboratuvar kriterlerden biri karşılanıyorsa, hastaya HT olduğu söylenmelidir. HT tanısından şüphe edilmesi gereken durumlar aşağıda belirtilmiştir;

- ✓ Eğer hipotiroidizme yol açacak hiçbir neden olmaksızın primer hipotiroidisi varsa, hastalarda HT olabileceğinden şüphelenilmelidir.
- ✓ Tiroid disfonksiyonu veya guatr formasyonu olmaksızın, eğer hastalarda Anti-TPO ve/veya Anti-TG pozitifliği varsa HT olabileceğinden şüphelenilmelidir.
- ✓ Eğer tiroid neoplazili bir hastada tesadüfen anti-tiroid antikörü saptanırsa, HT olduğu kabul edilmelidir.
- ✓ Eğer tiroid USG'de hipoekoik ve/veya heterojen patern gözlenirse, hastanın HT olması muhtemeldir(1).

7.6.8 AYIRICI TANI

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

Ergenlerde, orta derecede ve diffüz büyümüş tiroid bezleri genellikle tiroidite bağlı gözlenir, fakat bazıları gerçek adolesan guatrı olabilir; bunlardaki büyüme, hormon ihtiyacında geçici bir artışa yanıt olarak tiroid bezinde orta dereceli hiperplaziye bağlıdır. Tiroid fonksiyon testleri normaldir ve antikor testleri durumu aydınlatır. Kesin tanı ancak, tiroidit bulguları içermeyen, normal veya hiperplastik tiroid dokusunu gösteren bir biopsi ile konulabilir. Kolloid guatr ihtimalide ayırıcı tanıda düşünülebilir ve bu durum muhtemelen, tiroid hiperplazisinden bir süre sonra gözlenen dinlenme fazıdır(1). OT, akut tiroiditlerden ağrı, hassasiyet ve ateşin bulunmaması, lökositoz ve sedimentasyon yüksekliğinin izlenmemesi ile ayrılmaktadır (130).

Özellikle bezde hızlı büyüme veya inatçı ağrı varsa, tümör de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. OT'in diffüz doğası, karakteristik hipotiroidizm ve piramidal lob tutulumu ayırım için genellikle yeterlidir. Belirsizlik varsa İİAB endike olur. Ancak, tiroidde lenfoma veya küçük hücreli kanserin olabileceği ve bununda HT ile karışabileceği unutulmamalıdır. Papiller kanseri kuvvetle düşündüren ve özellikle üst pollerde gözlenen lenf bezi kümeleri tiroid hormon replasman tedavisi verildiği zaman kaybolabilir. Eğer HT'nde tiroid bezi, özellikle asimetrik büyümeye devam ederse veya ağrı, hassasiyet, ses kısıklığı veya nodül gelişimi artarsa tiroid lenfoması her zaman düşünülmelidir. İnsidansı çok düşük olmasına rağmen, tiroidit tiroid lenfoması için bir risk faktörüdür. Tiroid lenfoması çoğu vakada tiroiditli bezden gelişir ve bazen ayırıcı tanısı oldukça zordur. RT-PCR ile tespit edilen monoklonal bir Ig bu iki durumun ayırımında yararlıdır(1)(131).

Bazen HT tirotoksikoz tablosu içine belli belirsiz girer ve bazı hastalarda hafif tirotoksikoz semptomları görülür. Fakat daha sonra tipik HT gelişir. Aslında, GH ve HT'ni,

tiroid otoimmünitesine bağlı gelişen çok yakın ilişkili iki sendrom olarak düşünmek en doğrusudur. HT'nin tirotoksik fazının GH ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir. HT'nde klinik ve semptomlar genellikle 3 ayı geçmemektedir ve sT3 ve sT4 düzeylerinde ilerleyici artış gözükmez. GH'da ise, sT3 ve sT4 düzeyleri ve hipertiroidi kliniğinde ilerleyici artışın yanı sıra, T3/T4 oranı 20'nin üzerindedir ve tiroid sintigrafisinde RAIU'ü yüksektir. TSAb çoğu kez pozitifdir ve hastalığa oftalmopati eşlik edebilir(93).

7.6.8.1 OT'li Hastalarda Tiroid Nodülleri ve Kanser

Çocuk ve adolesanlarda nadir gözlenmekle birlikte, yetişkinlere kıyasla çocuklarda gözlenen tiroid nodülleri daha sık malign karakterlidir(132)(133). OT'li hastalar arasında tiroid kanseri prevalansı tartışmalı bir konudur. Dailey ve arkadaşlarının (134), malign tiroid kanserli 288 hasta arasından 35 OT'li vaka bildirerek, hastalığın prekanseröz bir lezyon olarak düşünülebileceğini bildirmişti. Bunun üzerine diğer araştırmacılar OT ile tiroid kanseri arasındaki ilişkinin boyutunu araştırmış ve %1 ila %30 arasında prevalans rapor edilmiştir(135)(136). Çocuklukta gözlenen tiroid nodülleri arasında tiroid kanserinin genel sıklığı, Niedziela tarafından yapılan bir incelemede %26.4 olarak bulunmuştur(136). Yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışmada, çok sayıda pediatrik hastada OT, kanser ve tiroid nodülleri arasındaki ilişki incelenmiştir. 365 OT'li hastanın 115'inde (%31.5) tiroid nodülü bulunmuştur; 69 vakada (%60.0) tek bir nodül görülürken 46 vakada (%40.0) birden çok nodül saptanmıştır. Total tiroidektomi sonrası yapılan histolojik değerlendirmede 11 papiller karsinom vakası saptanmıştı ve bunların 5 tanesinde lenf nodu metastazı bulunmaktaydı. Kanserli hastalar arasında erkek prevalansı OT'li hastalar arasındaki erkek prevalansından daha fazla idi(132). LT4 tedavisi esnasında nodül çapında progresif artış ve lenfadenopati bulgusu, benign lezyonlu hastalara kıyasla, tiroid kanserli hastalarda çok daha sık görülen iki faktördür. Tiroid USG'sinde hipoekojen görünüm, benign nodüllerde de yaygın olmakla birlikte, tiroid kanserli hastalarda diğer USG bulgularına kıyasla daha sık gözlenmiştir. Kanserli hastalarda multinodülerite tek nodülden daha sık görülür(4).

7.6.8.2 OT ile GH Arasındaki İlişki

OT'de, tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu, tiroid hücrelerinde apoptoza ve hipotiroidizme neden olur. Buna karşılık, GH'de, tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu, hipertiroidizmin nedeni TSAb'ları salgılayan TSHr-reaktif B hücrelerinin aktivasyonuna neden olur. OT ve GH'nin etiyolojisi, tiroid reaktif T hücrelerinin toleranstan kurtulması ve tiroidi infiltre etmesi şeklinde gerçekleşen ortak mekanizmaları kapsar; bu özgün mekanizmada, tiroid reaktif T hücreleri ya tiroid hücresi ölümüne (OT'de) ya da stimülasyonuna (GH'de) yol açar. GH ve OT hastalıklarının genel olarak birkaç ortak etiyolojik faktörü paylaştıklarına inanılmaktadır(4). İkizlerden birinde GH ve diğerinde ise OT olan, tek yumurta ikizlerinde yapılmış bir çalışma bildirilmiştir(73). Ayrıca, her iki hastalık aynı aile içinde bulunabilir, hatta aynı tiroid bezinde bir arada bulunabilir ve bazı bireylerde bir formdan diğerine geçiş görülebilir(137). OT'den GH gelişimi nadiren gözlenirken; GH'nin spontan bir şekilde OT'ye bağlı hipotiroidizm ile sonuçlanması daha sık görülür(138). Diğer taraftan, insanlarda tam genom taraması çalışmaları, bu iki OTH ile ilişkili bulunan spesifik loküsler arasındaki farkları açığa çıkarmıştır(139). OT geçmişi olmayan hastalarda serum TSHr antikörleri daha yüksek çıkmıştır. OT geçmişi olan hastalarda GH'nin klinik seyri, OT geçmişi olmayan hastalardan farklı olmuştur(4).

7.6.9 TEDAVİ

Guatr küçük boyutta ve hastalık sıklıkla asemptomatik olduğu için, çoğu hastada tedaviye gerek olmadığı düşünülür. Vickery and Hamlin, hem klinik hem de patolojik zeminde, hastalığın klinik durumunun uzun yıllar değişmeden kalabileceğini gösterdi. Aşık hipotiroidizm varsa, tam doz tiroid hormon replasmanı başlanması gerekir.(1) Erişkinlerde yapılan bir çalışmada, artmış TSH düzeyi ve beraberinde pozitif otoantikör testlerinin varlığının (Anti-TPO veya Anti-TG), aşık hipotiroidizm'e ilerlemede bir risk faktörü olduğu gösterildi. Bu nedenle, TSH düzeyi >10 IU/mL olan tüm olgularda veya TSH >5 IU/mL ile birlikte guatr veya otoantikör varlığında tiroid hormon replasmanı başlanması önerilir(140). Tiroid replasmanının devam eden tiroidit sürecini durdurduğuna

dair hiçbir kanıt yoktur, fakat tedavi alan bazı hastalarda antikor düzeylerinin yıllar içinde düştüğünü gösteren çalışmalar vardır(141).

L-Tiroksin tedavisi: Tercih edilen replasman tedavisi Levotiroksin (LT4)'dir. Bağırsak emiliminin iyi olması ve 5-7 günlük uzun bir yarılanma ömrü, günde bir kez oral uygulamaya imkan verir. Çok nadir olmakla birlikte, az sayıda okul çağında çocukta LT4 tedavisiyle ilişkili psödötümör serebri bildirilmiştir (142). Bazı vakalarda, tiroid bezi normalin altında çalışırken bile baskılanamayacağından, kısmi dozla tedaviye başlamak daha uygundur(1). Bu nedenle bazı yazarlar, LT4'ün kademeli olarak başlanması yaklaşımını savunmaktadır (143). Alternatif olarak, başlangıç dozu hastanın yaşına ve ideal vücut ağırlığına dayanarak tahmin edilebilir (88)(Tablo 7). İlacın uzun yarılanma ömrü 5-6 haftalık süreç içinde dengelenmeyi sağlar ve doz ayarı biyokimyasal izleme dayanılarak kişiye özgü yapılmalıdır(88). LT4 replasman tedavisinin amacı TSH'yı normal veya normalin alt sınırlarına çekmektir. Tiroid fonksiyon testleri, LT4 tedavisine başlandıktan veya doz ayarından yaklaşık 6-8 hafta sonra alınmalıdır(4)(144).

Tablo 7. Önerilen levotiroksin (LT4) tedavi dozu(4)

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

Tedaviye başlandıktan sonra çoğu hastada uzun süre devam edilir. Ancak, başlangıçta hipotiroid olan bireylerin %20 kadarının daha sonra iyileşeceği ve tedavi kesilse bile normal tiroid fonksiyonuna sahip olacakları saptandı. Bu durum sitotoksik antikörlerin durulmasına veya TSBAb modülasyonuna işaret eder(145). Tiroid iyileşmişse, T3 ve T4 düzeylerinde artış sağlayacak bir TRH testi ile bu hastalar tespit edilebilir(146).

LT4 gereksinimini artıran durumlar: Çeşitli rahatsızlıklar ve ilaçlar LT4 gereksinimde değişikliğe neden olabilir (Tablo 8). Kalsiyum ve demir ilaçları, sukralfat, potasyum bağlayan reçineler, alüminyum içeren antiasitler ve safra asidi bağlayan reçineler gibi, LT4'ün emilimini bozduğu bilinen herhangi bir ilaç kullanımından en az 20 dakika önce LT4 uygulanmalıdır. Özellikle antidepresanlar ve nöbet ilaçları başta olmak üzere diğer tüm ilaç etkileşimleri kontrol edilmelidir(4).

Tablo 8. LT4 gereksinimini artıran durumlar(4)

-
- Hamilelik
 - İnce barsaklarda mukozal hastalıklar
 - Jejuno-ileal bypass ve ince barsak rezeksiyonu
 - LT4 emilimini bozan ilaçlar (kolestiramin, sukralfat, alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat ve ferröz sülfat)
 - CYP3A4'ü uyarabilen 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 gözleendiği gibi diyetsel eksikliğe bağlı gelişen selenyum eksikliği)
 - Siroz
-

Proflaktik tedavi: HT'li ötiroid hastalarda L- T4 (1-2 µg/kg/gün) ile bir yıl uygulanan proflaktik tedavi denemesi, Anti-TPO antikörlerini ve tiroid B lenfositlerini azalttığı gösterildi(147). Bu durum, proflaktik LT4 tedavisinin hastalığın ilerlemesini durdurmada yararlı olabileceğini düşündürür. Subklinik hipotiroidizmin tedavi edilip edilemeyeceği halen tartışma konusudur(1). Bu hasta grubunun remisyona girerek

ötiroidizm gelişme olasılığı vardır. Ancak pek çok pediatrik endokrinolog normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak amacı ile çocukluk yaş grubunda subklinik hipotiroidizmi LT4 ile tedavi etme eğilimindedir(2). Çünkü çok hafif olsa bile, subklinik hipotiroidizm kardiyak disfonksiyon ile ilişkili olabilir ve bu bozukluklar LT4 replasman tedavisi ile geri dönebilir(148). Aksoy ve arkadaşları profilaktik tiroid hormon tedavisinin 15 aydan sonra, tiroid antikor düzeylerinde ve tiroid boyutlarında azalmayla ilişki oluşturduğunu gösterdi(149).

Ötiroidizmi ve guatrı olan hastalarda tedavi tartışmalıdır. Asemptomatik ve küçük guatrı olan olgularda tedavi gerekmez. Eğer guatr lokal bası semptomları nedeniyle veya kozmetik açıdan sorun oluşturuyorsa, TSH'yi suprese edecek dozlarda LT4 tedavisi denenebilir. Tedaviden birkaç ay sonra, tiroid hormonları guatr boyutlarında sıklıkla bir azalmaya neden olur. Altı aylık tiroid hormon tedavisi sonucu hastaların %50-90'ında guatr büyüklüğü yaklaşık 1/3 oranında küçüldüğü belirlenmiştir. Yaşlı hastalarda daha fazla fibrozis olabileceği ve bu yüzden tiroidin küçülmeye daha az eğilimli olduğu gözükmektedir. Genç hastalarda sıklıkla 2-4 hafta içinde yanıt oluşur(2)(1).

Glukokortikoidlerin tedavideki yeri: Hastalığın ağırlı ve akut başladığı bazı durumlar glukokortikoidler ile tedaviyi gerektirir. Bu tedavi semptomları hafifletir ve ilgili biyokimyasal bozuklukları düzeltir. Bazı çalışmalarda, otoimmün sürecin baskılanması ile T3 ve T4 plazma düzeylerinin arttığı gösterildi(150). Blizzard ve arkadaşları antikor üretimini baskılama ve kalıcı remisyon sağlama amacıyla, çocuklara birkaç ay süren steroid tedavisi verdi. Steroidler antikor titrelerini ve hastalığın klinik aktivitesini önemli ölçüde baskılar, fakat tedavi kesildiğinde hepsi tedavi öncesi düzeylere döner. Böyle bir durumda, istenmeyen yan etkileri nedeniyle steroid tedavisi önerilmez. Bir çalışmada, klorokinin antikor titrelerini azalttığı bildirilmiştir, fakat toksisitesi nedeniyle kullanımı tavsiye edilmez(1).

Selenyum'un tedavideki yeri: Selenyum, periferde T4'ün T3'e dönüşümünü artıran Tip 1 iyodotironin 5'-deiyodinaz ve H₂O₂ oluşumunu artıran Glutasyon peroksidaz enzimlerinin yapısında yer alır. Hashimoto hastalarında yapılan bir çalışmada, 200 µg Selenyum'un l-selenomethionine formunda ve oral olarak 6 ay verilmesi anti-TPO düzeylerinde anlamlı bir düşüşe ve tedaviyi bırakma ise anti-TPO düzeylerinde tekrar artışa neden oldu. Ancak hastalık aktivitesi yüksek ve orta olanlarda yapılan farklı bir

çalışmada, selenyumun immunolojik faydasının (TPOAb ve sitokin üretimi açısından) olmayabileceği bildirildi(151).

Beta adrenerjik tedavi: Postpartum tiroid disfonksiyonlu hastalıklar arasında en yaygın tip destrüktif tirotoksikozdur ve beta adrenerjik antagonistlerle yapılan basit semptomatik tedavi genellikle yeterlidir(152). Postpartum hipotiroidizm vakalarında, T3'ün submaksimal bir dozu ile yapılan replasman, semptomların daha hızlı iyileşmesinde ve T4 artışı ile saptanan spontan iyileşmenin öngörülmesinde yararlı olacaktır(1).

Multinodüler guatrda ayırımı yapılamayan hastaların tedavisi: Yapılan bir açık biyopsi ile HT'ni multinodüler guatrdan ayırt etmek sıklıkla mümkün değildir. Bu vakalarda, eğer kanser şüphesi yoksa, hastaya hormon replasmanı başlamak ve yakın gözlemek mantıklıdır. Tanı konulmamış olsa bile, guatr boyutlarında azalma tedavinin devamı için haklı bir gerekçedir(1).

Tedavinin tiroid boyutları ve nodüller üzerine etkileri: Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, OT tanılı ötiroid çocuk ve adolesan olgulara 24 ay boyunca 1.3 µg/kg/gün dozunda tiroksin tedavisi verilmiş ve bu tedavinin tiroid boyutlarında anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiş, fakat otoantikör düzeyleri ve tiroid fonksiyonları üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır(153).

Özellikle ergenlerde yapılan muayene ile bazı hastalarda, diffüz büyümüş tiroidin yanı sıra peritiroidal lenf nodları ve belirgin bir nodül açığa çıkarılabilir. Bu tür nodüller İİAB, USG ve gerekirse sintigrafi ile değerlendirilmelidir. Tiroid hormon tedavisi lenf nodlarında veya nodülde regresyona neden olabilir. Değerlendirme sonrası belirsizlik devam ederse, lenf nodları persiste ederse veya nodül büyürse, cerrahi eksplorasyon endike olur.

Cerrahi tedavi: Cerrahi, tiroid hormon tedavisine yanıt alınamayan, büyük ve bası semptomları olan guatrlarda bir tedavi seçeneğidir(2). Bu tedavi guatrı ortadan kaldırmasına karşın genellikle hipotiroidizme neden olur. Etkin bir hormon tedavisi veya bir steroid tedavisi sürecinden sonra ciddi ağrı, kozmetik problemler veya bası semptomları devam ederse cerrahi tedavinin endike olduğuna inanılır(1).

7.6.10 İZLEM

Büyüme ve cinsel gelişim herhangi bir çocuk hastadaki gibi sistematik olarak izlenmelidir. OT'li çocukların ebeveynleri, hipotiroidizmin büyük olasılıkla kalıcı olduğu ve tüm hastalarda tiroid fonksiyonlarının izleminin ömür boyu sürdürülmesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Biyokimyasal ötiroidi sağlandıktan sonra, büyüme çağındaki çocuklarda her 4-6 ayda bir ve nihai boya ulaşana kadar yılda bir kez TSH düzeyi bakılır. Tedavi başarısızlığında tedaviye uyumsuzluktan şüphelenilirse sT4 ölçümü yapılmalıdır. Eş zamanlı normal sT4 düzeyi ile birlikte serum TSH düzeyinin normalin iki katından fazla olması, ilaç tedavisinin arada atlandığını gösterir.

Kaybedilen boy büyümesinin geri kazanılması, tedavinin başlandığı yaşa ve hipotiroidizmin süresine bağlıdır. Eğer hipotiroidizm uzun süre mevcutsa, tiroid replasmanı kaybedilen boyun tümünü geri kazandırmayacaktır. Aynı şekilde, teşhis ergenlik dönemine yakın konulmuşsa, nihai boya ulaşmadan önce büyüme atağının yaşanacağı zaman dilimi sınırlı olabilir. Eğer çocukluk çağında hipotiroidizm 2-3 yaşından sonra meydana gelmişse, herhangi bir kalıcı zihinsel hasar ya da nörolojik bozukluk olması muhtemel değildir. Tip 1 diyabet, çölyak hastalığı, Down, Turner ve Williams sendromu bulunan çocuklarda, hipotiroidizmin belirgin hale gelmediğinden emin olmak için yıllık tiroid fonksiyon testleri uygulanmalıdır(4).

7.6.11 PROGNOZ

Çocuk ve ergenlerde OT'nin doğal seyri henüz tam olarak bilinmemektedir. İtalya'da yapılan retrospektif bir çalışmada, 160 OT'li çocuğun açıklanan sonuçlarında, TSH düzeyleri zaman içinde büyük dalgalanmalar göstermiş ve toplu analizde, tiroid fonksiyonlarında progresif bozulmaya eğilim olduğu görülmüştür(97). Ancak çalışmada, son değerlendirmede 84 hastanın (%52.5) tiroid fonksiyonları normaldi. Araştırmacılar TSH düzeyleri normal ve artmış olan gruplarda, hastalığın seyrini öngörebilmek için prognostik faktörleri analiz etmişler ve klinik ölçümleri, tiroid hacimleri ve otoantikör titrelerinin her iki grupta benzer olduğunu bulmuşlar. Eşlik eden hastalıkların prognozu

kötüleştirmedeği tespit edilmişti. Çünkü, izlem sonucunda eşlik eden hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında, TSH düzeylerinin artış sıklığında hiçbir fark olmadığı gösterildi(4). Çocuklardan elde edilen önceki bulgularla uyumlu olarak, bazal TSH düzeyleri hastalık seyrinin öngörülmesinde değerli bir gösterge değildi. Tiroid fonksiyonlarında bozulma olan grupta, son kontrolde her iki tiroid antikoru da önemli ölçüde yüksek bulunmuştu; ancak, anti-TG antikoru başlangıçta zaten yüksek iken, anti-TPO antikoru zaman içerisinde progresif artış göstermiştir(154)(155). Bu bulgular, anti-TPO antikoru tiroid disfonksiyonunun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Çocukların nihai değerlendirilmesi, başvuru anında belirgin yüksek anti-TG ve TSH düzeylerine ve büyük tiroid hacmine sahip olmalarının tiroid fonksiyonlarındaki bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan, 5 yıllık takip sürecinde, hastaların %50'sinden fazlasının ötiroid olarak kaldığı ya da ötiroid hale geldiği bilinmelidir(4).

Subklinik hipotiroidizmi olan hastaların izleminde, büyüme ve puberte tamamlandıktan sonra adolesanlarda LT4 tedavisini kesilmesi denenebilir. Hipotiroidizmin kalıcı olup olmadığını tespit etmek ve gerekiyorsa tedaviye yeniden başlamak için, ilaç tedavisi kesildikten 6-8 hafta sonra tiroid fonksiyonlarına yeniden bakılmalıdır(4). Subklinik hipotiroidizmi olan OT'li hastalar yavaş bir seyir göstererek zaman içinde aşikar hipotiroidizm geliştirebilir veya ötiroid hale dönebilirler. Hipotiroidizmi olan olguların %24'ünde remisyon görülmüştür; bununla beraber remisyon görülmeyen serilerde mevcuttur. Subklinik hipotiroidizmde remisyon şansı aşikar hipotiroidizme göre daha fazladır. Buna karşın atrofik tiroiditte remisyon guatröz hipotiroidizmden daha nadirdir. Guatrü büyük, TSH düzeyi yüksek olan ve ailede tiroid hastalığı öyküsü bulunan olgularda hipotiroidizmin remisyona girme şansı daha yüksek bulunmuştur(2).

Tiroid lenfoması OT'in nadir fakat çok ciddi bir komplikasyonudur. İntratiroidal B lenfositlerin uzun süre uyarılması ile malign dönüşüm gerçekleştiği düşünülür. Özellikle tiroid bezinde ani büyüme ve ağrı gelişmesi lenfoma oluştuğunu düşündürmelidir(2).

8 GEREÇ VE YÖNTEM

Olguların seçilmesi

Ocak 1995-Nisan 2011 tarihleri arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'na başvurarak Hashimoto Tiroidit'i (HT) tanısıyla izleme alınan çocuk hastaların dosyaları incelendi ve 379 olgu tespit edildi. Bu olgulardan HT tanı kriterlerine uymayan 3 olgu dışlandı. Böylece bu olgular içinden tanı kriterlerine uyan 376 olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri; Anti-TPO ve anti-TG antikorlarından en az birinin pozitif olduğu ve aşağıdaki 3 durumdan en az birinin eşlik ettiği olgular çalışmaya alındı.

- 1) Tiroid fonksiyon bozukluğu (subklinik hipotiroidi veya aşikar hipotiroidi),
- 2) Başka bir neden olmaksızın tiroid boyutlarında artış (guatr) saptanması,
- 3) USG'de tiroid bezinde morfolojik değişiklikler (hipoekojenite, heteroekojenite veya psödonodüler görünüm) bulunması(156).

Bunun dışında otoantikörleri negatif olup başka hiçbir neden olmaksızın primer hipotiroidisi veya subklinik hipotiroidisi saptanan ve tiroid USG'sinde HT ile uyumlu bulguları olan olgular; tiroid fonksiyon bozukluğu veya guatr olmaksızın Anti-TPO ve/veya Anti-TG pozitifliği saptanan olgular ve başka hiçbir neden olmaksızın tiroid USG'sinde HT ile uyumlu morfolojik değişiklikler gözlenen olgular da HT olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi(1).

Olguların değerlendirilmesi

Olguların dosyaları Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nın onayı ile geriye dönük olarak tarandı. Dosyalar ayrıntılı incelenerek, çalışmamızda kullanılacak tüm bilgiler "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 for Windows Data Editor" programında kayıt altına alındı. HT tanı kriterlerine uyan çocukların ilk başvuru ve son kontroldeki demografik özellikleri, 10 yıla kadar yıllık pubertal gelişimleri, eşlik eden semptomlar ve fizik muayene bulguları ve sıklıkları, eşlik eden hastalıklar ve sıklıkları, aile öyküsünün varlığı ve sıklığı, ilk yıl 3 ay aralarla olmak üzere 10 yıla kadar yıllık serbest T4 ve TSH düzeyleri, 10 yıla kadar yıllık otoantikör düzeyleri, tiroid USG'de

HT ile uyumlu bulgu varlığı ve sıklığı, nodül varlığı ve sıklığı, 10 yıla kadar USG ile tespit edilen tiroid volümleri dosyalar ayrıntılı incelenerek kayıt altına alındı. Ayrıca L-Tiroksin tedavisi alan olguların sıklığı ve tedavi alan olgularda 10 yıla kadar yıllık tedavi dozu ve tedaviye bağlı hipertiroidi gelişen olguların sıklığı da kayıt altında alındı.(**EK-1; Çalışma Formu Örneği**)

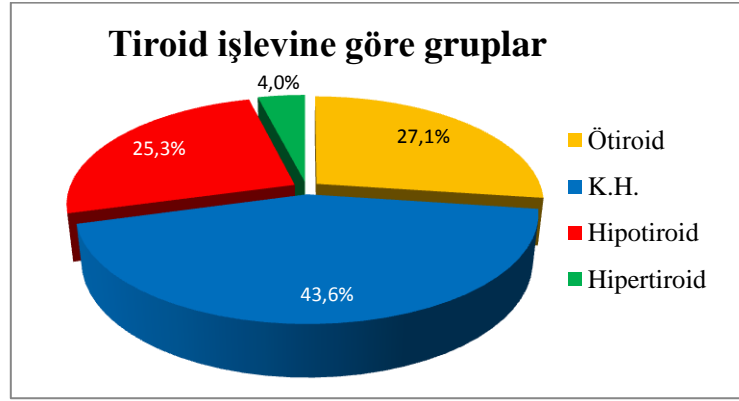
Verilerin analizi

Hastaların verilerinin değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Hastalar başvurudaki tiroid fonksiyonlarına göre ötiroid (sT4 ve TSH normal), kompanse hipotiroid (sT4 normal, TSH normal sınırların üstünde), hipotiroid (sT4 normal sınırların altında, TSH normal sınırların üstünde) ve hipertiroid (sT4 normal sınırların üstünde, TSH normal sınırların altında) olmak üzere 4 farklı gruba ayrıldı. Ayrıca olgular pubertal durumlarına göre prepubertal (kızlarda meme gelişimi evre 1, erkeklerde testis volümü ≤ 3 ml) ve pubertal (kızlarda meme gelişimi evre 2-5, erkeklerde testis volümü ≥ 4 ml) olmak üzere 2 farklı gruba ayrılarak karşılaştırmalı analizler planlandı. Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocukları için belirledikleri boy ve tartı standartları (Neyzi Standartları) ve Bundak ve arkadaşlarının ise yine Türk çocukları için belirledikleri VKI standartları esas alınarak, olguların antropometrik ölçümlerinin Standart Deviasyon Skorları hesaplandı(157)(158). Tanımlayıcı istatistikler, ortalama \pm standart sapma, bazen ortanca (25.-75.persantil) ve yüzdeler olarak sunuldu. Normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerin analizinde non-parametrik testler kullanıldı. İki bağımsız grubun karşılaştırılması için Mann Whitney U, ikiden fazla grubun karşılaştırılması amacıyla ise Kruskal Wallis kullanıldı. Bağımlı grupların değerlendirilmesinde ise iki ölçümün söz konusu olduğu durumlarda Wilcoxon, ikiden fazla ölçümün değerlendirildiği analizlerde ise Friedman testleri uygulandı. Kategorik verilerin değerlendirilmesi amacıyla ise Ki-kare ve gereğinde Fisher testleri kullanıldı. $p < 0.05$ istatistik anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi yerel Etik Kurulu 29.06.2011 tarihli ve 09 sayılı toplantı değerlendirme sonucunda etik açıdan bir sakıncası olmadığına ve çalışmanın yürütülebileceğine karar verildi (Etik kurul dosya no: 2011/1142-624).(E**K-2; Etik Kurul Kararı**)

9 BULGULAR

Ocak 1994-Nisan 2011 tarihleri arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'na başvurarak Hashimoto Tiroiditi (HT) tanısıyla izleme alınan 376 olgu çalışmamızın genel grubunu oluşturdu. Olgular ilk başvuruındaki tiroid işlevlerine göre kategorize edildi. Olguların 102'si (%27.1) başvuruda ötiroid iken, 164'ü (%43.6) kompanse hipotiroid (KH), 95'i (%25.3) hipotiroid ve 15'i (%4) ise hipertiroid idi. KH olgular anlamlı düzeyde daha fazla iken, hipertiroid olgular daha az saptandı ($p=0.000$)(Şekil 12).



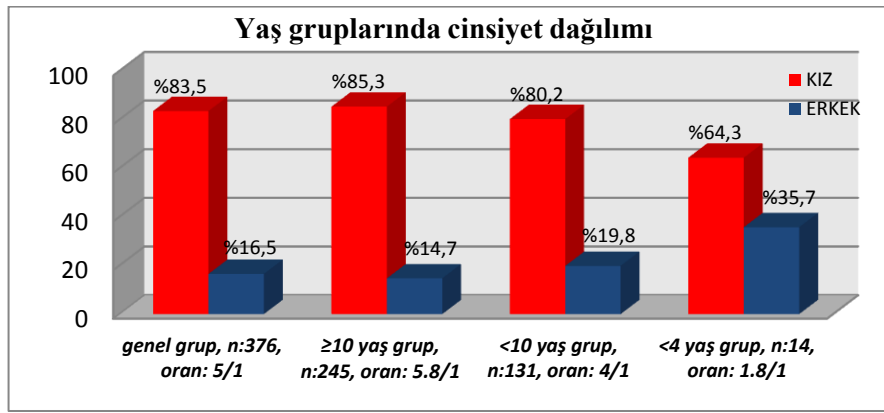
Şekil 12. Olguların başvurudaki tiroid işlevlerine göre dağılımı

9.1 GENEL GRUBUN BAŞVURU ÖZELLİKLERİ

9.1.1 Genel ölçümler:

Tüm olguların (376 olgu) ilk başvuruındaki yaş aralıkları 0.39-18.41 yıl, yaş ortalaması 10.89 ± 3.25 yıl saptandı. Tiroid işlev gruplarındaki yaş ortalamaları incelendiğinde; başvuruda ötiroid olan 102 olguda 11.59 ± 3.18 yıl, KH 164 olguda 10.45 ± 3.38 yıl, hipotiroid 95 olguda 10.79 ± 3.06 yıl ve hipertiroid 15 olguda 11.76 ± 3.02 yıl idi. Tiroid işlevine göre oluşan grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.030$)(Tablo 9). Başvuruda ötiroid ve hipertiroid olan olguların yaş ortalaması, hipotiroid (kompanse ve aşikar) olgulardan daha yüksekti.

Olguların 314'ü kız (%84) ve 62'si erkek (%16) olup, kız/erkek oranı 5/1 idi ($p=0.000$). 10 yaş ve üzerindeki olgu sayısı 245 (%65) iken, bu grubun 209'u kız (%85.3) ve 36'sı erkek (%14.7) olup, kız/erkek oranı 5.8/1 idi ($p=0.000$). 10 yaş altı olguların sayısı 131 (%35) iken, bunların da 105'i kız (%80.2), 26'sı erkek (%19.8) olup, kız/erkek oranı 4/1 idi ($p=0.000$). 4 yaş altı olgu sayısı ise 14 (%3.7) olup, bunların 9'u kız, 5'i erkek idi ve kız/erkek oranı 1.8/1 idi ($p=0.285$)(Şekil 13). Yaş küçüldükçe kız/erkek oranı azalmakla birlikte, yaş gruplarında cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.109$).



Şekil 13. Olguların yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Down sendromlu olgular hariç, diğer 361 olgunun ilk başvuru ortalaması tartıları 39.42 ± 14.67 kg, ortalama boyları 141.95 ± 17.05 cm ve ortalama vücut kitle indeksleri (VKI) 18.88 ± 3.85 kg/m² saptandı. Yine bu olguların ortalama tartı-SD'leri -0.18 ± 1.35 , ortalama boy-SD'leri -0.37 ± 1.27 ve ortalama VKI-SD'leri 0.01 ± 1.23 saptandı(Tablo 9). Boy-SD'si <-1 olan 107 olgu (%29.6) var iken, <-2 olan 35 olgu (%9.7) vardı. VKI-SD'si >1 olan 81 olgu (%22.5) var iken, >2 olan 15 olgu (%4.2) vardı.

Down sendromlu olgular hariç, tiroid işlevine göre oluşan gruplarda Tartı-SD ortalamalarına bakıldığında; ötiroid 99 olguda -0.14 ± 1.40 , KH 155 olguda -0.03 ± 1.34 , hipotiroid 93 olguda -0.43 ± 1.31 ve hipertiroid 14 olguda -0.54 ± 1.30 idi. Bu grupların Tartı-SD'leri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.106$)(Tablo 9).

Down sendromlu olgular hariç, tiroid işlevine göre oluşan grupların boy-SD ortalamalarına bakıldığında; ötiroid 99 olguda -0.21 ± 1.11 , KH 155 olguda -0.27 ± 1.17 , hipotiroid 93 olguda -0.75 ± 1.46 ve hipertiroid 14 olguda -0.10 ± 1.63 idi. Grupların boy-SD'leri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.049$). Hipotiroid grubun boy-SD'leri anlamlı olarak daha düşük bulundu(Tablo 9). Ayrıca boy-SD değeri <-2 olan olguların sayısı ötiroid grupta 5 (%5.1), KH grupta 10 (%6.5), hipotiroid grupta 18 (%19.4) iken, hipertiroid grupta 2 (%14.3) idi. Boy-SD'si <-2 olan olgular, başvuruda hipotiroid olan grupta anlamlı düzeyde daha fazla idi ($p=0.002$).

Down sendromlu olgular hariç, tiroid işlevine göre oluşan grupların VKI-SD ortalamalarına bakıldığında; ötiroid 99 olguda -0.08 ± 1.26 , KH 155 olguda 0.14 ± 1.24 , hipotiroid 93 olguda -0.03 ± 1.18 ve hipertiroid 14 olguda -0.59 ± 1.20 idi. Grupların VKI-SD'leri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.106$)(Tablo 9). Başvuruda genel grubun 81'inde (%22.5) VKI-SD >1 ve 15'inde (%4.2) VKI-SD >2 iken, hipotiroid olan olguların 20'sinde (%21.5) VKI-SD >1 ve 4'ünde (%4.3) VKI-SD >2 idi ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0.650$).

Down sendromlu olgular da dahil olmak üzere 268 olguda başvuruda bakılan kemik yaşı ortalaması 10.52 ± 3.49 yıl, eş zamanlı kronolojik yaş ortalaması 10.62 ± 2.96 yıl idi. Bu olgularda kemik yaşı 0.09 ± 1.47 yıl geri saptandı. Tiroid işlevine göre oluşan gruplarda yapılan kemik yaşı değerlendirmesinde; ötiroid 58 olgunun kemik yaşları ortalama 0.19 ± 1.36 yıl ve hipertiroid 12 olgunun kemik yaşları ise ortalama 0.20 ± 1.40 yıl ileri saptanmış iken, KH 124 olgunun kemik yaşları ortalama 0.19 ± 1.24 yıl ve hipotiroid 74 olgunun kemik yaşları ortalama 0.20 ± 1.86 yıl geri saptandı, fakat aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.307$)(Tablo 9). Kemik yaşı ≥ 1 yıl geri olan olgu sayısı ötiroid grupta 13 (%22.4), KH grupta 29 (%23.4), hipotiroid grupta 23 (%31.1) ve hipertiroid grupta 2 (%16.7) saptandı, fakat aralarındaki fark anlamlı değildi ($p=0.516$).

Tablo 9. Genel grubun ve tiroid işlevine göre oluşan grupların demografik özellikleri

İLK BAŞVURU	GENEL	TİROİD İŞLEV GRUPLARI				p değeri	
		Ötiroid	K.H.	Hipotiroid	Hipertiroid		
Cinsiyet n (%)	N (%)	376	102 (27.1)	164 (43.6)	95 (25.3)	15 (4)	0.000
	Kız	314	89 (87.3)	133 (81.1)	78 (82.1)	14 (93.3)	0.404
	Erkek	62	13 (12.7)	31 (18.9)	12 (17.9)	1 (6.7)	
	Kız/Erkek	5/1	6.85/1	4.29/1	6.5/1	14/1	
Yaş (yıl)	Ort. ± SD	10.89 ±3.26	11.59 ±3.18	10.45 ± 3.38	10.79 ±3.06	11.76 ± 3.02	0.030
	Min-maks	0.39-18.41	2.26-17.50	0.39-18.41	1.41-16.11	4.75-15.40	
Tartı-SD (Down hariç)	N (%)	361	99 (27.4)	155 (42.9)	93 (25.8)	14 (3.9)	0.106
	Ort ± SD	-0.18 ±1.35	-0.14 ±1.40	-0.03 ±1.34	-0.43 ±1.31	-0.54 ±1.30	
	Min-maks	-4.94-5.04	-2.65-5.04	-4.94-3.30	-3.95-2.45	-3.19-1.80	
Boy-SD (Down hariç)	N (%)	361	99 (27.4)	155 (42.9)	93 (25.8)	14 (3.9)	0.049
	Ort ± SD	-0.37 ±1.27	-0.21 ±1.11	-0.27 ±1.17	-0.75 ±1.46	-0.10 ±1.63	
	Min-maks	-5.83-3.40	-2.56-2.25	-5.83-3.22	-4.41-1.85	-2.64-3.40	
VKI-SD (Down hariç)	N (%)	361	99 (27.4)	155 (42.9)	93 (25.8)	14 (3.9)	0.106
	Ort ± SD	0.01 ±1.23	-0.08 ±1.26	0.14 ±1.24	-0.03 ±1.18	-0.59 ±1.20	
	Min-maks	-4.65-3.53	-2.93-3.53	-4.65-2.96	-3.15-2.75	-2.96-1.89	
Kemik yaşı – kronolojik yaş (yıl)	N (%)	268	58 (21.6)	124 (46.3)	74 (27.6)	12 (4.5)	0.307
	Ort ± SD	-0.09 ±1,47	0.19 ±1.36	-0,19 ±1.24	-0.20 ±1.86	0.20 ±1.40	
Guatr (%)	Var	208 (55.5)	61 (59.8)	77 (47)	59 (62.8)	11 (73.3)	0.023
	Yok	167 (44.5)	41 (40.2)	87 (53)	35 (37.2)	4 (26.7)	

9.1.2 Puberte değerlendirmesi

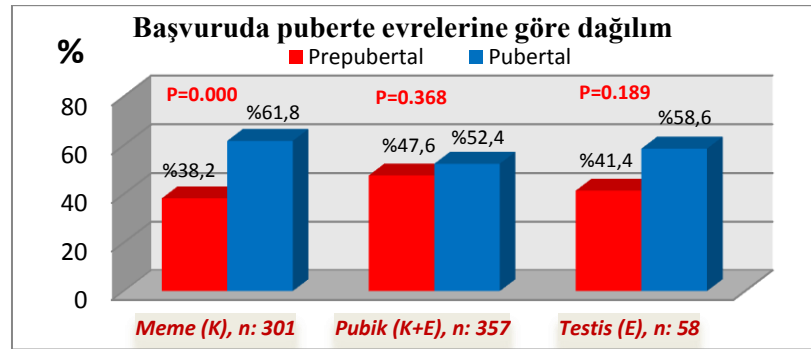
Down sendromlu hastalar hariç, 301 kız olguda yapılan değerlendirmede Tanner evreleme sistemine göre meme gelişimi evre 1 (prepubertal) olgu sayısı 115 (%38.2) iken, evre 2-5 (pubertal) olan olgu sayısı 186 (%61.8) idi ve pubertal olguların sayısı anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0.000$)(Tablo 10, Şekil 14).

Down sendromlu olgular hariç, toplam 357 olguda (kız ve erkek) yapılan değerlendirmede, Tanner evreleme sistemine göre pubik kıllanması evre 1 (prepubertal) olan olgu sayısı 170 (%47.6), evre 2-5 (pubertal) olan olgu sayısı 187 (%52.4) idi ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0.368$)(Tablo 10, Şekil 14).

Down sendromlu olgular hariç, toplam 58 erkek hastanın başvuruda testis volümleri orşimetri ile ölçülmüştü. Testis volümü 1-3 ml olan olgu sayısı 24 (%41.4), testis volümü 4-25 ml olan olgu sayısı 34 (%58.6) idi ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0.189$)(Tablo 10, Şekil 14).

Tablo 10. Başvuruda pubertal gelişim evrelerine göre olguların dağılımı

İLK BAŞVURU (Down hariç)		TANNER EVRELEMESİNE GÖRE PUBERTE EVRESİ	
		Prepubertal (Evre1)	Pubertal (Evre 2-5)
Meme Evresi (K, n: 301)	N (%)	115 (38.2)	186 (61.8)
	Yaş Ort.± SD	8.40 ±2.06	12.88 ±1.97
	Min-maks	2.26-12.67	8.32-18.41
Pubik kılınma Evresi (K+E, n: 357)	N (%)	170 (47.6)	187 (52.4)
	Yaş Ort.± SD	8.90 ±2.38	13.08 ±1.99
	Min-maks	1.39-13.40	6.52-18.41
		TESTİS VOLÜMÜ (ML)	
		Prepubertal (≤ 3 ml)	Pubertal (≥ 4 ml)
Testis volümü (E, n: 58)	N (%)	24 (41.4)	34 (58.6)
	Yaş Ort.± SD	8.17 ±3.21	12.64 ±1.99
	Min-maks	1.39-13.25	8.75-16.50



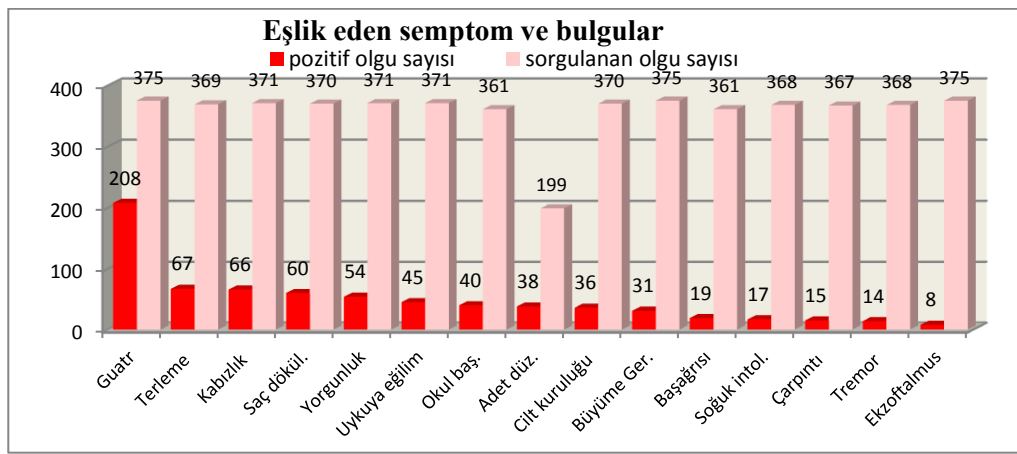
Şekil 14. Olguların başvurudaki pubertal gelişimlerine göre dağılımı

Down sendromlu olgular hariç, 175 kız olgunun ortalama menarş yaşı 12.7 ±0.97 yıl ve sorgulanan 169 annenin ortalama menarş yaşı 13.2 ±1.32 yıl saptandı. 66 olgunun menarş yaşları ile annelerinin menarş yaşları arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı ($r=0.324$, $p=0.008$). Tiroid işlev gruplarında menarş yaşları ortalamalarına bakıldığında; ötiroid 50 olguda 12.66 ±0.98 yıl, KH 68 olguda 12.68 ±0.92 yıl, hipotiroid 46 olguda 12.74 ±1.03 yıl, hipertiroid 10 olguda 13.14 ±0.91 yıl idi. Tiroid işlev gruplarında, menarş yaşları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.521$).

Boy-SD >-2 olan 161 kız olgunun menarş yaşı ortalaması 12.6 ±0.91 yıl iken, Boy-SD <-2 olan 14 olgunun ise 13.5 ±1.29 yıl saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.011$). Başvuruda Boy-SD >-2 olan 39 hipotiroid olgunun menarş yaşı ortalaması 12.5 ±0.85 yıl iken, Boy-SD <-2 olan 7 hipotiroid olgunun ise 14.03 ±1.04 yıl idi ve aralarındaki fark anlamlı saptandı ($p=0.003$). Hipotiroidiye bağlı boyu geri kalan kız olguların pubertal gelişimlerinin de geri kaldığı gözlemlendi.

9.1.3 Eşlik eden semptom ve bulgular:

Fizik muayenede 375 olgunun 208'inde (%55.5) guatr, 14'ünde (%3.8) tremor ve 8'inde (%2.1) ekzoftalmus saptandı. Başvuru şikayetleri sorgulanan olguların 67'sinde (%18.2) terleme, 66'sında (%17.8) kabızlık, 60'ında (%16.2) saç dökülmesi, 54'ünde (%14.6) yorgunluk, 45'inde (%12.1) uykuya eğilim, 40'ında (%11.1) okul başarısızlığı, 36'sında (%9.7) cilt kuruluğu, 31'inde (%8.3) büyüme geriliği, 19'unda (%5.3) baş ağrısı, 17'sinde (%4.6) soğuk intoleransı, 15'inde (%4.1) çarpıntı ve sorgulanan 199 olgunun 38'inde (%19.1) adet düzensizliği şikayeti olduğu öğrenildi(Şekil 15).



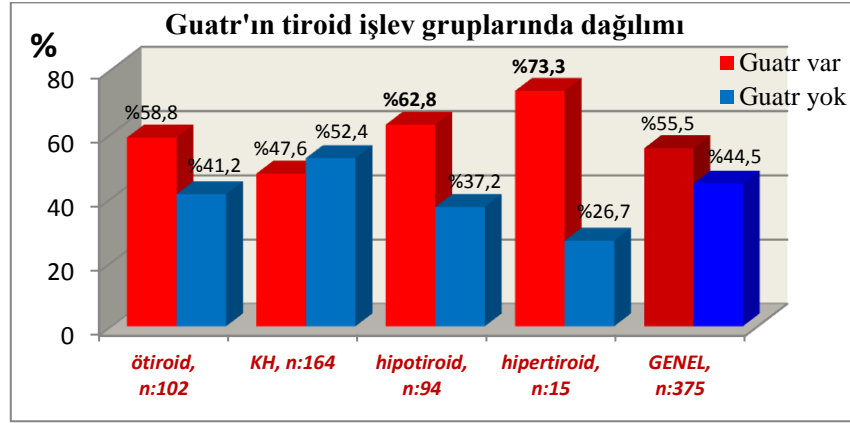
Şekil 15. Olgularda eşlik eden semptom ve bulguların sıklıkları

Tüm hastaların 90'ında (%23.9), başvuruda aşikar hipotiroidisi olan olguların 37'sinde (%39), başvuruda KH saptanan olguların ise 37'sinde (%22.5) hipotiroidi semptom veya bulguları gözlemlendi. Tüm olgular içinde 15 olguda (%4) hipertiroidi semptom veya bulguları saptandı. Başvuruda hipertiroidisi olan olguların ise 7'sinde (%46.7) hipertiroidi semptom veya bulgusu saptandı. Olguların 114'ünde (%30) ise hipotiroidi veya hipertiroidi ile ilgili semptom veya bulgu tespit edilmedi.

Olguların 208'inde (%55.5) fizik muayenede guatr var iken, tiroid işlevine göre oluşan gruplarda; ötiroid olguların 61'inde (%59.8), KH olguların 77'inde (%47), hipotiroid olguların 59'unda (%62.8) ve hipertiroid olguların ise 11'inde (%73.3) guatr vardı. Tiroid işlev gruplarında guatr dağılım oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.023$). KH olgularda, guatr anlamlı düzeyde daha düşük gözlemlendi(Şekil 16).

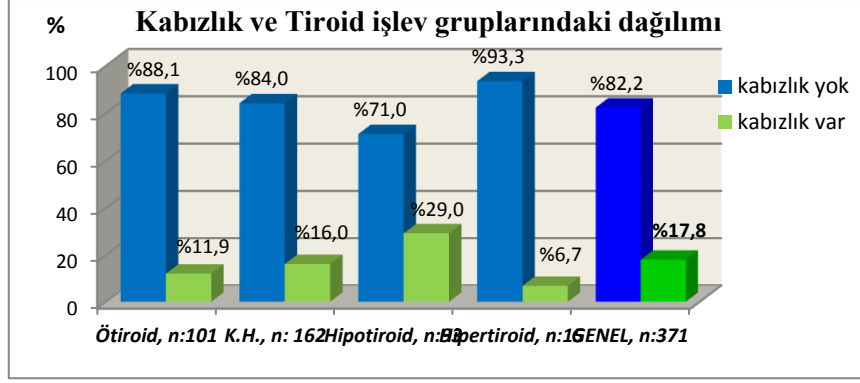
Kız olguların 182'sinde (%58), erkek olguların ise 26'sında (%42) guatr saptandı ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p=0.025$). Down sendromlu 14 olgunun sadece 2'sinde (%14.3) guatr gözlemlendi. Down sendromlu olgularda guatr, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az idi ($p=0.002$).

Ailede guatr öyküsü olmayan 170 olgunun 79'unda (%46.5) guatr var iken, ailede guatr öyküsü olan 202 olgunun 127'sinde (%62.9) guatr vardı. Guatrı olmayan 166 olgunun 75'inde (%45.2) ailede guatr öyküsü var iken, guatrı olan 206 olgunun 127'sinde (%61.6) ailede de guatr öyküsü bulunuyordu. Ailede guatr öyküsü ile guatr sıklığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0.007$). Ailesinde guatr öyküsü olan olgularda guatr gözlenme oranı daha yüksek bulundu.



Şekil 16. Guatr'ın tiroid işlevine göre oluşan gruplarda dağılımı

Sorgulanan 371 olgunun 66'sında (%17.8) kabızlık şikayeti var iken, tiroid işlevine göre oluşan gruplardaki dağılımına baktığımızda; ötiroid 101 olgunun 12'sinde (%11.9), KH 162 olgunun 26'sında (%16), hipotiroid 93 olgunun 27'sinde (%29) ve hipertiroid 15 olgunun ise sadece bir tanesinde (%6.7) kabızlık şikayeti vardı. Tiroid işlev grupları ile kabızlık arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0.007$). Hipotiroid grupta kabızlık daha sık gözlenir iken, hipertiroid grupta ise daha seyrek gözlemlendiği saptandı(Şekil 17).



Şekil 17. Kabızlık şikayetinin tiroid işlevine göre oluşan gruplardaki dağılımı

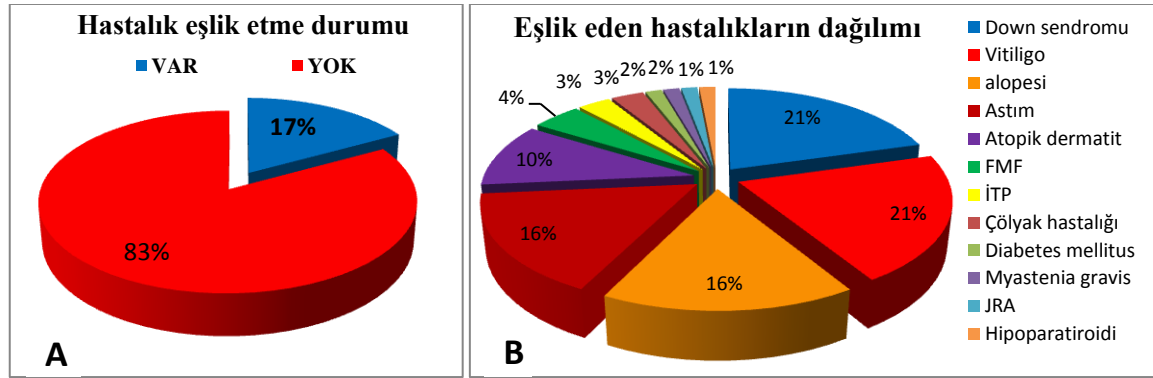
Sorgulanan 370 hastanın 60'ında (%16.2) saç dökülmesi şikayeti vardı. Tiroid işlev gruplarındaki dağılımına baktığımızda; ötiroid 101 olgunun 15'inde (%14.9), KH 161 olgunun 35'inde (%21.7), hipotiroid 93 olgunun 9'unda (%9.7) ve hipertiroid 15 olgunun ise sadece bir tanesinde (%6.7) saç dökülmesi şikayeti vardı. Tiroid işlev grupları ile saç dökülmesi şikayeti arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı ilişki saptandı ($p=0.053$). Saç dökülmesi şikayeti hipotiroid ve hipertiroid gruplarda daha az, KH grupta ise daha sık gözlemlendi.

Sorgulanan 370 olgunun 36'sında (%9.7) cilt kuruluğu şikayeti vardı. Tiroid işlev gruplarındaki dağılımına bakıldığında; ötiroid 101 olgunun 7'sinde (%6.9), KH 161 olgunun 13'ünde (%8.1) ve hipotiroid 93 olgunun 16'sında (%17.2) cilt kuruluğu şikayeti vardı. Tiroid işlev grupları ile cilt kuruluğu şikayeti arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0.030$). Cilt kuruluğu şikayeti hipotiroid grupta daha sık iken, hipertiroid grupta ise bu şikayet hiç gözlenmedi.

Okul başarısızlığı şikayeti 361 olgunun 40'ında (%11.1) var iken, sorgulanan Down sendromlu 11 olgunun 10'unda (%90.9) okul başarısızlığı öyküsü vardı. Okul başarısızlığı şikayeti ile down sendromu arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.000$).

9.1.4 Eşlik eden hastalıklar:

Olguların 64'ünde (%17) eşlik eden bir veya birden çok hastalık vardı. Eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından yapılan değerlendirmede; olguların 14'ünde (3.7) vitiligo, 11'inde (%2.9) alopesi, 11'inde (%2.9) astım, 7'sinde (%1.9) atopik dermatit veya ürtiker, 3 olguda (%0.8) FMF, 2 olguda (%0.5) İTP, 2 olguda (%0.5) çölyak hastalığı, 1 olguda (%0.3) diabetes mellitus, 1 olguda (%0.3) myastenia gravis, 1 olguda (%0.3) hipoparatiroidi ve 1 olguda da (%0.3) JRA saptandı. Diğer otoimmün hastalıklardan Pernisiyöz anemi, Sjögren ve Addison hastalığı hiçbir olguda saptanmadı. Olguların 14'ünde (%3.7) Down sendromu saptandı(Şekil 18).



Şekil 18.A.Hastalık eşlik eden olguların sıklığı, B.Eşlik eden hastalıkların dağılımı.

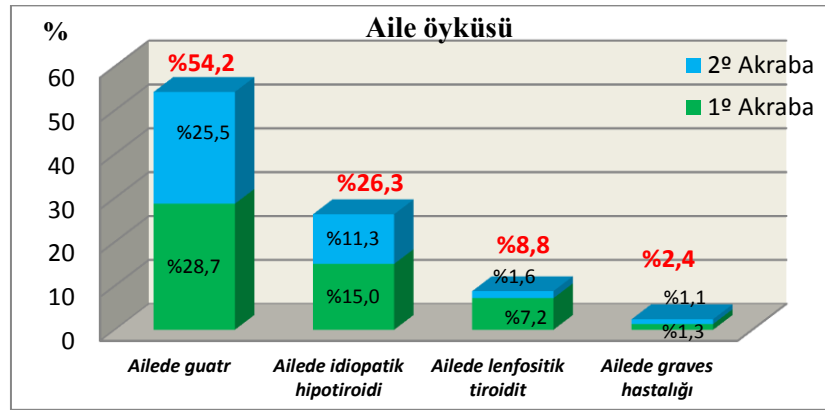
9.1.5 Aile öyküsü:

Ailede lenfositik tiroidit öyküsü; 27 olguda (%7.2) 1.derece akrabada, 6 olguda ise (%1.6) 2.derece akrabada ve toplamda olguların %8.8'inde vardı. Ailede idiopatik hipotiroidi öyküsü; 56 olguda (%15) 1.derece akrabada, 42 olguda (%11.3) 2.derece akrabada ve toplamda olguların %26.3'ünde vardı. Ailede Graves hastalığı öyküsü 9 olguda (%2.4) vardı. Ailede guatr öyküsü; 107 olguda (%28.7) 1.derece akrabada, 95 olguda (%25.5) 2.derece akrabada ve toplamda olguların %54.2'sinde vardı. Ailede tiroid kanseri öyküsü 4 olguda (%1) vardı(Tablo 11,Şekil 19).

Ailede lenfositik tiroidit ve/veya ailede idiopatik hipotiroidi ve/veya ailede Graves hastalığı öyküsü sorgulanan olguların 135'inde (%36) bu hastalıkların en az birinin öyküsü vardı. Ailede guatr öyküsü sorgulananlar da eklendiğinde, bu hastalıklardan en az birinin öyküsüne sahip olgu sayısı 233 (%62.3) saptandı.

Tablo 11. Aile öyküsü olan olguların 1° ve 2° akrabalarda dağılımı

	Sorgulanan olgu sayısı, n	1° akraba, n(%)	2° akraba, n(%)	Toplam, n (%)
Ailede Lenfositik Tiroidit	374	27 (%7.2)	6 (% 1.6)	33 (%8.8)
Ailede İdiopatik Hipotiroidi	373	56 (%15)	42 (% 11.3)	98 (%26.3)
Ailede Graves Hastalığı	374	5 (%1.3)	4 (% 1.1)	9 (%2.4)
Ailede Guatr	373	107 (%28.7)	95 (%25.5)	202 (%54.2)
Ailede Tiroid Kanseri	374	2 (%0.5)	2 (0.5)	4 (%1)



Şekil 19. Aile öyküsüne sahip olguların dağılımı.

9.1.6 Laboratuvar Bulgular:

sT4: 355 olguda sT4 düzeyi ortalaması 14.08 ± 7.66 pmol/L (0.13-77.22 pmol/L) idi. Tiroid işlev gruplarında sT4 ortalamasına bakıldığında ise; ötiroid grupta 15.19 ± 3.26 pmol/L, KH grupta 14.82 ± 2.45 pmol/L, hipotiroid grupta 7.68 ± 3.81 pmol/L ve hipertiroid grupta 37.36 ± 20.00 pmol/L idi. Tiroid işlev gruplarında, ilk başvurudaki sT4 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.000$). sT4 düzeyleri beklenildiği gibi hipotiroid grupta düşük iken, hipertiroid grupta belirgin yüksek saptandı (Tablo 12).

TSH: 376 olguda TSH düzeyi ortalaması 37.76 ± 115 mIU/L (ortanca: 6.20 mIU/L, min-maks: 0.01-1000 mIU/L) idi. Tiroid işlev gruplarında TSH ortalamasına bakıldığında ise; ötiroid grupta 2.58 ± 2.26 mIU/L (0.49-4.76 mIU/L), KH grupta 9.15 ± 8.02 mIU/L

(3.65-67.01 mIU/L), hipotiroid grupta 130.8 ± 202 mIU/L (1.85-1000 mIU/L) ve hipertiroid grupta 0.07 ± 0.01 mIU/L (0.01-0.49 mIU/L) idi. Tiroid işlev gruplarında, ilk başvurudaki TSH düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.000$). TSH düzeyi, beklenildiği gibi ötiroid grupta normal, KH grupta hafif yüksek, hipotiroid grupta belirgin yüksek iken, hipertiroid grupta baskılanmış saptandı(Tablo 12).

Anti-TPO: Toplam 354 olguda, ilk başvuruda bakılan Anti-TPO düzeyi ortalaması 428.9 ± 743 IU/ml idi. Tiroid işlev gruplarında Anti-TPO ortalamasına bakıldığında ise; ötiroid 93 olguda 275.8 ± 490 IU/ml, KH 155 olguda 353.9 ± 204 IU/ml, hipotiroid 92 olguda 720.3 ± 1152 IU/ml ve hipertiroid 14 olguda ise 362.5 ± 250 IU/ml idi. Tiroid işlev gruplarında, ilk başvurudaki Anti-TPO düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.000$). Hipotiroid grupta Anti-TPO düzeyi, diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek idi(Tablo 12).

Anti-TG: Toplam 348 olguda, ilk başvuruda bakılan Anti-TG düzey ortalaması 638.4 ± 2281 IU/ml idi. Tiroid işlev gruplarında Anti-TG düzeyi ortalamasına bakıldığında ise; ötiroid 92 olguda 482.3 ± 861 IU/ml, KH 152 olguda 481.6 ± 813 IU/ml, hipotiroid 90 olguda 1083.3 ± 4248 IU/ml ve hipertiroid 14 olguda ise 507.4 ± 771 IU/ml idi. Tiroid işlev gruplarında, ilk bakılan Anti-TG düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.019$). Hipotiroid grupta Anti-TG düzeyi, diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek idi(Tablo 12).

Anti-TPO için 34 IU/ml üzeri ve Anti-TG için ise 115 IU/ml üzeri değerler pozitif kabul edildi. İlk başvuruda toplam 354 olguda bakılan Anti-TPO antikoru 269 olguda (%76) pozitif saptandı. Toplam 348 olguda bakılan Anti-TG antikoru ise 223 olguda (%64.1) pozitif saptandı. Her iki antikorun da bakıldığı 344 olguda, hem Anti-TPO ve hem de Anti-TG'nin pozitif saptandığı olgu sayısı 175 (%50.8) idi. İki antikordan en az birinin bakıldığı 358 olgunun 319'unda (%89.1) iki antikordan en az biri pozitif saptandı.

Tiroid Volümü: Başvuruda olguların 296'sına (%78.7) tiroid USG yapıldı ve bunların 272'sinde (%92) HT ile uyumlu bulgular gözlemlendi.

USG ile tiroid volümü bakılan 296 olgunun ilk başvurudaki sağ tiroid volümü ortalaması 4.64 ± 3.37 ml (0.25-22.18 ml), sol tiroid volümü ortalaması ise 4.40 ± 4.22 ml

(0-48.64 ml) saptandı. Tiroid işlevine göre grupların sağ tiroid volümü ortalamasına bakıldığında; ötiroid 84 olguda 5.22 ± 3.75 ml, KH 129 olguda 3.77 ± 2.38 ml, hipotiroid 73 olguda 5.3 ± 4.14 ml ve hipertiroid 10 olguda 6.23 ± 2.23 ml idi. tiroid işlevine göre oluşan gruplarda, sağ tiroid volümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.001$). Tiroid işlevine göre gruplarda sol tiroid volümü ortalamalarına bakıldığında; ötiroid 84 olguda 5.17 ± 6.14 ml, KH 129 olguda 3.39 ± 2.26 ml, hipotiroid 73 olguda 5.04 ± 4 ml ve hipertiroid 10 olguda 6.09 ± 2.6 ml idi. Tiroid işlevine göre gruplarda, sol tiroid volümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.001$). Sağ ve sol tiroid volümleri KH grupta daha düşük iken, hipertiroid grupta ise daha yüksek saptandı(Tablo 12).

Tablo 12. Genel grubun ve tiroid işlevine göre oluşan grupların laboratuvar değerleri

İLK BAŞVURU	GENEL	TİROİD İŞLEV GRUPLARI				p değeri	
		Ötiroid	K.H.	Hipotiroid	Hipertiroid		
sT4 (pmol/L)	N (%)	355	94 (26.5)	157 (44.2)	89 (25.1)	15 (4.2)	0.000
	Ort. \pm SD	14.08 \pm 7.66	15.19 \pm 3.26	14.82 \pm 2.45	7.68 \pm 3.81	37.36 \pm 20.00	
	Min-maks	0.13-77.2	10.3-21.2	9.52-21.40	0.13-11.88	16.9-77.2	
TSH (mIU/L)	N (%)	376	102 (27.1)	164 (43.6)	95 (25.3)	15 (4)	0.000
	Ort. \pm SD	37.76 \pm 115	2.58 \pm 2.26	9.15 \pm 8.02	130.9 \pm 202	0.07 \pm 0.01	
	Ortanca 25-75.p	6.20 3.04-16.11	2.41 1.67-3.07	6.6 5.28-9.88	63.2 24.3-124.1	0.01 0.01-0.07	
Anti-TPO (IU/ml)	N (%)	354	93 (26.3)	155 (43.8)	92 (26)	14 (3.9)	0.000
	Ort. \pm SD	428.9 \pm 743	275.8 \pm 490	353.9 \pm 204	720.3 \pm 1152	362.5 \pm 250	
	Ortanca 25-75.p	251.5 36.6-579	86.1 15-321	204 22-531	475.8 240-977	360.4 145-600	
Anti-TG (IU/ml)	N (%)	348	92 (26.4)	152 (43.7)	90 (25.9)	14 (4)	0.019
	Ort. \pm SD	638.5 \pm 2281	482.3 \pm 861	481.6 \pm 813	1083 \pm 4248	507.4 \pm 771	
	Ortanca 25-75.p	239.8 69.5-542	158.5 39-463	201.19 70 -500	372.95 102-676	363.65 79-535	
Sağ Tiroid Volümü (ml)	N (%)	296	84 (28.4)	129 (43.6)	73 (24.6)	10 (3.4)	0.001
	Ort. \pm SD	4.64 \pm 3.37	5.22 \pm 3.75	3.77 \pm 2.38	5.31 \pm 4.14	6.23 \pm 2.23	
	Min-maks	0.25-22.18	0.48-19.90	0.25-11.60	0.68-22.18	3.20-9.70	
Sol Tiroid Volümü (ml)	N (%)	296	84 (28.4)	129 (43.6)	73 (24.6)	10 (3.4)	0.001
	Ort. \pm SD	4.40 \pm 4.22	5.17 \pm 6.14	3.39 \pm 2.26	5.04 \pm 4.03	6.09 \pm 2.61	
	Min-maks	0-48.64	0.56-48.64	0.40-14.00	0-20.06	2.76-11.00	

HT tanısı ile izlenen 376 olgunun başvuruındaki bütün klinik karakteristikleri **Tablo 13**'te özetlenmiştir.

Tablo 13: HT tanısı ile izlenen 376 çocuk olgunun genel özellikleri

Değişken	Değer
Cinsiyet dağılımı	
Kız	314 (%84)
Erkek	62 (%16)
Kız/Erkek (K/E)	5/1
≥10 yaş K/E	5.8/1
≤10 yaş K/E	4/1
≤4 yaş K/E	1.8/1
Yaş (yıl)	
Range	0.4-18.4
Ortalama ±SD	10.9 ±3.25
≥10 yaş	245 (%65)
≤10 yaş	131 (%35)
≤4 yaş	14 (%3.7)
Puberte (Tanner evrelemesi) ¶	
Prepubertal	139 (%39)
Pubertal	220 (%61)
Semptomlar ve Bulgular	
Guatr	208 (%55.5)
Terleme	67 (%18.2)
Kabızlık	66 (%17.8)
Saç dökülmesi	60 (%16.2)
Yorgunluk	54 (%14.6)
Uykuya eğilim	45 (%12.1)
Okul başarısızlığı	40 (%11.1)
Cilt kuruluğu	36 (%9.7)
Büyüme geriliği	31 (%8.3)
Baş ağrısı	19 (%5.3)
Soğuk intoleransı	17 (%4.6)
Çarpıntı	15 (%4.1)
Tremor	14 (%3.8)
Adet düzensizliği	38 (%19.1)*
Eşlik eden hastalıklar (otoimmün ve genetik)	
Down sendromu	14 (%3.7)
Vitiligo	14 (%3.7)
Alopesi	11 (%2.9)
Astım	11 (%2.9)
Atopik dermatit/ürtiker	7 (%1.9)
FMF	3 (%0.8)
Çölyak hastalığı	2 (%0.5)
Aile öyküsü (1° ve 2° akraba)	
Ailede otoimmüne tiroidit (OIT)	33 (%8.8)
Ailede idiopatik hipotiroidi (İHT)	98 (%26.3)
Ailede graves hastalığı (GH)	9 (%2.4)
Ailede guatr öyküsü (G)	202 (%54.2)
Ailede OIT ±İHT ±GH	135 (%36)
Ailede OIT ±İHT ±GH ±G	233 (%62.3)
Otoantikör testleri	
Anti-TPO	269 (%76) †
Anti-TG	223 (%64.1) ‡
Anti-TPO ve Anti-TG	175 (%50.8) †‡
Anti-TPO veya Anti-TG	319 (%89.1) †‡
VKI-SD ¶	0.01 ±1.23
>1.0	81 (%22.5)
>2.0	15 (%4.2)
Boy-SD ¶	-0.37 ±1.27
<-1.0	107 (%29.6)
<-2.0	35 (%9.7)
Kemik yaşı-Kronolojik yaş (yıl) **	-0.09 ±1.47
<-1.0	69 (%25.7)
<-2.0	26 (%9.7)

* Sorgulanan 199 pubertal kız olguda.

† Başvuruda 354 olguda bakılan Anti-TPO düzeyi içinde.

‡ Başvuruda 348 olguda bakılan Anti-TG düzeyi içinde.

†‡ Başvuruda hem Anti-TPO hem de Anti-TG bakılan 344 olguda.

¶ Başvuruda Anti-TPO veya Anti-TG bakılan 358 olguda.

¶ Down sendromlu 14 olgu hariç toplam 361 olguda.

** Kemik yaşı hesaplanan toplam 268 olguda.

OIT: Otoimmün tiroidit, İHT: İdiopatik hipotiroidi, GH: Graves hastalığı, G: Guatr.

VKI-SD: Vücut kitle indeksi standart deviasyonu.

9.2 PUBERTAL DURUMA GÖRE BAŞVURU ÖZELLİKLERİ

Olgular başvurudaki cinsel gelişim evrelerine göre sınıflandırılarak prepubertal ve pubertal olmak üzere iki farklı gruba ayrıldı. Buna göre, tanner evreleme sistemine göre meme gelişimi evre 1 olan kız olgular ve testis volümü 3 ml ve altında olan erkek olgular prepubertal grubu oluştururken, meme gelişimi evre 2-5 olan kız olgular ve testis volümü 4 ml ve üzerinde olan erkek olgular pubertal grubu oluşturdu. Prepubertal grupta olgu sayısı 152 (%40) iken, pubertal grupta olgu sayısı 224 (%60) idi.

9.2.1 Genel ölçümlerin karşılaştırması:

Prepubertal grupta 152 olgunun 126'sı (%82.9) kız ve 26'sı (%17.1) erkek iken, pubertal grupta 224 olgunun 188'i (%83.9) kız ve 36'sı (%16.1) erkek idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.887$). Genel grupta 5/1 olan kız/erkek oranı, prepubertal grupta 4.8/1 iken, pubertal grupta 5.2/1 idi. Prepubertal grupta yaş ortalaması 8.03 ± 2.62 yıl iken, pubertal grupta 12.84 ± 1.95 yıl idi ($p=0.000$)(Tablo 14).

Down sendromlu olgular hariç, prepubertal grupta 140 olgunun başvuruda tartı-SD ortalaması -0.20 ± 1.38 , boy-SD ortalaması -0.40 ± 1.32 ve VKI-SD ortalaması 0.02 ± 1.25 iken, pubertal grupta 221 olguda ise tartı-SD ortalaması -0.17 ± 1.33 , boy-SD ortalaması -0.35 ± 1.24 ve VKI-SD ortalaması 0.00 ± 1.22 idi. Prepubertal ve pubertal gruplar arasında tartı, boy ve VKI SD değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (tartı-SD için $p=0.828$, boy-SD için $p=0.686$, VKI-SD için $p=0.776$)(Tablo 14).

Prepubertal grupta, 129 olguda kemik yaşı kronolojik yaştan ortalama -0.51 ± 1.23 yıl geri saptanmış iken, pubertal grupta, 139 olguda kemik yaşı kronolojik yaştan ortalama 0.30 ± 1.56 yıl ileri tespit edildi. Pubertal grupta kemik yaşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha ileri bulundu ($p=0.000$)(Tablo 14).

Prepubertal grupta 70 olguda (%46.1) guatr var iken, pubertal grupta 138 olguda (%61.9) guatr vardı. Guatr, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pubertal grupta daha fazla idi ($p=0.003$)(Tablo 14).

Tablo 14. Başvuruda pubertal duruma göre demografik özelliklerin karşılaştırması

		GENEL	PUBERTE		p değeri
			Prepubertal	Pubertal	
<i>Cinsiyet</i> <i>n (%)</i>	N (%)	376	152 (40)	224 (60)	0.000
	Kız	314	126 (82.9)	188 (83.9)	0.000
	Erkek	62	26 (17.1)	36 (16.1)	0.204
	Kız/Erkek	5/1	4.8/1	5.2/1	0.887
<i>Yaş</i> <i>(yıl)</i>	Ort. ± SD	10.89 ±3.26	8.03 ±2.62	12.84 ±1.95	0.000
	Min-maks	0.39-18.41	0.39-13.25	8.32-18.41	
<i>Tartı-SD</i> <i>(Down hariç)</i>	N (%)	361	140 (38.8)	221 (61.2)	0.828
	Ort ± SD	-0.18 ±1.35	-0.20 ±1.38	-0.17 ±1.33	
	Min-maks	-4.94-5.04	-4.94-3.30	-3.56-5.04	
<i>Boy-SD</i> <i>(Down hariç)</i>	N (%)	361	140 (38.8)	221 (61.2)	0.686
	Ort ± SD	-0.37 ±1.27	-0.40 ±1.32	-0.35 ±1.24	
	Min-maks	-5.83-3.40	-5.83-3.40	-4.4-3.22	
<i>VKI-SD</i> <i>(Down hariç)</i>	N (%)	361	140 (38.8)	221 (61.2)	0.776
	Ort ± SD	0.01 ±1.23	0.02 ±1.25	0.00 ±1.22	
	Min-maks	-4.65-3.53	-3.15-2.75	-4.65-3.53	
<i>Kemik yaşı –</i> <i>kronolojik yaş (yıl)</i>	N (%)	268	129 (48)	139 (52)	0.000
	Ort ± SD	-0.09 ±1.47	-0.51 ±1.23	0.30 ±1.56	
	Min-maks	-5.91-4.50	-3.83-3.87	-5.91-4.50	
<i>Guatr</i> <i>n (%)</i>	var	208 (55.5)	70 (46.1)	138 (61.9)	0.003
	yok	167 (44.5)	82 (53.9)	85 (38.1)	

9.2.2 Laboratuvar bulguların karşılaştırması:

Tiroid işlevlerine göre, başvuruda prepubertal olguların 38'i (%25) ötiroid, 71'i (%46.7) KH, 38'i (%25) hipotiroid ve 5'i (%3.3) hipertiroid idi. Başvuruda pubertal olguların ise 64'ü (%28.6) ötiroid, 93'ü (%41.5) KH, 57'si (%25.4) hipotiroid ve 10'u (%4.5) hipertiroid idi. Prepubertal ve pubertal gruplarda, tiroid fonksiyon testlerine göre oluşan tiroid işlevine göre oluşan gruplarındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.728$).(Tablo 15)

sT4: Prepubertal 143 olgunun başvuruda sT4 düzeyi ortalaması 14.51 ± 8.41 pmol/L iken, pubertal 212 olguda ise 13.79 ± 7.12 pmol/L idi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.066$)(Tablo 15).

TSH: Prepubertal 152 olgunun başvuruda TSH düzeyi ortalaması 45.32 ± 131.9 mIU/L iken, pubertal 224 olguda ise 32.64 ± 102 mIU/L idi. Pubertal grupta TSH düzeyi ortalaması anlamlı düzeyde daha düşük tespit edildi ($p=0.026$)(Tablo 15).

Anti-TPO: Prepubertal 138 olgunun başvuru Anti-TPO düzeyi ortalaması 463.2 ±997 IU/ml iken, pubertal 216 olguda ise 407.1 ±522 IU/ml idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.281).(Tablo 15)

Anti-TG: Prepubertal 134 olgunun başvuru Anti-TG düzeyi ortalaması 575.9 ±948 IU/ml iken, pubertal 214 olguda ise 677.6 ±2,812 IU/ml (Minimum-Maksimum: 0-40,000) idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.630).(Tablo 15)

Sağ ve sol Tiroid Volümleri: Yaş ortalaması 8.03 yıl olan prepubertal 121 olgunun başvuru sağ tiroid volümü 3.15 ±2.21 ml ve sol tiroid volümü 2.90 ±2.19 ml iken, yaş ortalaması 12.84 yıl olan pubertal 175 olguda ise sağ tiroid volümü 5.68 ±3.65 ml ve sol tiroid volümü 5.43 ±4.92 ml idi (Tablo 15).

LT4: Başvuruda prepubertal olan 136 olguya uygulanan LT4 dozu ortalaması 1.86 ±1.52 mcg/kg/gün iken, pubertal olan 189 olguya uygulanan ise 1.17 ±0.8 mcg/kg/gün idi. Pubertal olgulara uygulanan LT4 dozu anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.000).

Tablo 15. Başvuruda pubertal duruma göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırması

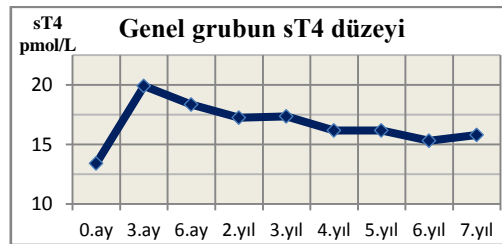
		GENEL	PUBERTE		P değeri
			Prepubertal	Pubertal	
Tiroid işlev grupları n (%)	Ötiroid	102 (27.1)	38 (25)	64 (28.6)	0.728
	K.H.	164 (43.6)	71 (46.7)	93 (41.5)	
	Hipotiroid	95 (25.3)	38 (25)	57 (25.4)	
	Hipertiroid	15 (4)	5 (3.3)	10 (4.5)	
sT4 (pmol/L)	N (%)	355	143 (40)	212 (60)	0.066
	Ort ± SD	14.08 ±7.66	14.51 ±8.41	13.79 ±7.12	
	Min-maks	0.13-77.22	0.13-72.50	1.21-77.22	
TSH (mIU/L)	N (%)	376	152 (40)	224 (60)	0.026
	Ort ± SD	37.76 ±115	45.32 ±131.9	32.64 ±102	
	Min-maks	0.01-1,000	0.01-1,000	0.1-925	
Anti-TPO (IU/ml)	N (%)	354	138 (39)	216 (61)	0.281
	Ort ± SD	428.9 ±743	463.2 ±997	407.1 ±522	
	Min-maks	0-10,000	0-10,000	0-3,105	
Anti-TG (IU/ml)	N (%)	348	134 (38.5)	214 (61.5)	0.630
	Ort ± SD	638.5 ±2281	575.9 ±948	677.6 ±2,812	
	Min-maks	0-40,000	0-4000	0-40,000	
Sağ Tiroid Volümü (ml)	N (%)	296	121 (40.9)	175 (59.1)	0.000
	Ort ± SD	4.64 ±3.37	3.15 ±2.21	5.68 ±3.65	
	Min-maks	0.25-22.18	0.25-13.86	0.68-22.18	
Sol Tiroid Volümü (ml)	N (%)	296	121 (40.9)	175 (59.1)	0.000
	Ort ± SD	4.40 ±4.22	2.90 ±2.19	5.43 ±4.92	
	Min-maks	0-48.64	0-11.88	0.56-48.64	
LT4 (mcg/kg/g)	N (%)	325	136 (42)	189(58)	0.000
	Ort ± SD	1.45 ±1.20	1.86 ±1.52	1.17 ±0.8	
	Min-maks	0-11.10	0-11.10	0-4.65	

9.3 TİROİD İŞLEVİNE GÖRE 0-7 YIL İZLEM BULGULARI

9.3.1 Genel grubun laboratuvar bulguları

sT4: Başvuruda 355 olgunun sT4 düzeyi ortalaması 14.08 ± 7.66 pmol/L iken, 3.ayda 287 olguda bakılan sT4 düzeyi ortalaması 16.63 ± 4.16 pmol/L, 6.ayda 267 olguda 16.43 ± 3.75 pmol/L, 2.yılda 258 olguda 15.91 ± 3.52 pmol/L, 3.yılda 210 olguda 16.17 ± 3.52 pmol/L, 4.yılda 151 olguda 15.68 ± 3.68 pmol/L, 5.yılda 105 olguda 16.20 ± 4.43 pmol/L, 6.yılda 78 olguda 15.93 ± 3.11 pmol/L ve 7.yılda 51 olguda 15.87 ± 2.83 pmol/L idi(Tablo 16).

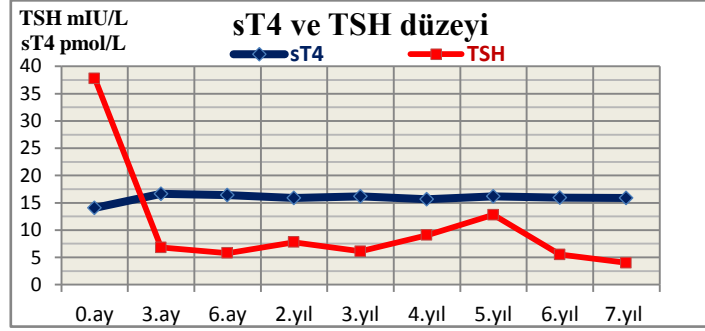
7 yıl düzenli izlemi olan 28 olgunun sT4 düzeyleri yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.000$)(Tablo 16). Bu olgularda yapılan ikili karşılaştırmalarda; başvuruda bakılan sT4 düzeyi takip eden yıllarda bakılan sT4 düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük saptandı (0.ay-3.ay; $p=0.001$, 0.ay-6.ay; $p=0.001$, 0.ay-2.yıl; $p=0.020$, 0.ay-3.yıl; $p=0.004$, 0.ay-4.yıl; $p=0.034$, 0.ay-5.yıl; 0.036 , 0.ay-6.yıl; $p=0.040$, 0.ay-7.yıl; $p=0.030$). 3.ayda bakılan sT4 düzeyi ise takip eden diğer yıllarda bakılan sT4 düzeylerinden anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (3.ay-6.ay; $p=0.050$, 3.ay-2.yıl; $p=0.007$, 3.ay-3.yıl; $p=0.011$, 3.ay-4.yıl; $p=0.000$, 3.ay-5.yıl; $p=0.000$, 3.ay-6.yıl; $p=0.000$, 3.ay-7.yıl; $p=0.000$)(Şekil 20). Dolayısıyla başvuruda bakılan sT4 düzeyi ortalaması, takip eden yıllarda bakılan sT4 düzeylerine nazaran daha düşük iken, 3.aydaki sT4 düzeyi takip eden yıllardaki sT4 düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksek idi.



Şekil 20. 7 yıl düzenli izlenen 28 olgunun sT4 düzeyleri

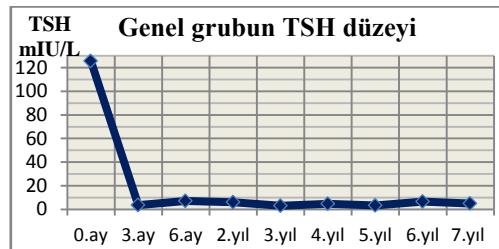
TSH: Başvuruda 376 olguda bakılan TSH düzeyi ortalaması 37.76 ± 115 mIU/L iken, 3.ayda 295 olguda 6.80 ± 24.50 mIU/L, 6.ayda 272 olguda 5.77 ± 13.50 mIU/L,

2.yılda 259 olguda 7.77 ± 22.30 mIU/L, 3.yılda 212 olguda 6.10 ± 17.00 mIU/L, 4.yılda 151 olguda 9.07 ± 46.90 mIU/L, 5.yılda 105 olguda 12.79 ± 66.40 mIU/L, 6.yılda 80 olguda 5.51 ± 11.40 mIU/L ve 7.yılda 51 olguda 4.95 ± 4.97 mIU/L idi(Tablo 16). 0-7 yıl arası izlenen olguların sT4 ve TSH düzeylerindeki değişimi gösteren grafik Şekil 21’de özetlenmiştir.



Şekil 21. 0-7 yıl izlemde sT4 ve TSH'nın değişimini gösteren grafik

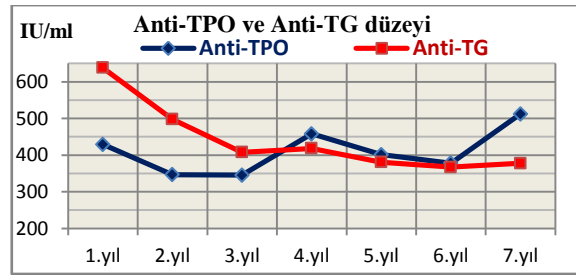
7 yıl düzenli izlenen 31 olgunun TSH düzeyleri yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.000$)(Tablo 16). Bu olgularda yapılan ikili karşılaştırmalarda; başvuruda bakılan TSH düzeyi takip eden yıllarda bakılan TSH düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksek saptandı (0.ay-3.ay; $p=0.000$, 0.ay-6.ay; $p=0.000$, 0.ay-2.yıl; $P=0.000$, 0.ay-3.yıl; $p=0.000$, 0.ay-4.yıl; $p=0.000$, 0.ay-5.yıl; 0.000 , 0.ay-6.yıl; $P=0.000$, 0.ay-7.yıl; $p=0.000$)(Şekil 22). Dolayısıyla, başvurudaki TSH düzeyi ortalaması, takip eden yıllarda bakılan TSH düzeylerine nazaran belirgin yüksek iken, 3.aydan sonra normal seyir izledi.



Şekil 22. 7 yıl düzenli izlenen 31 olgunun TSH düzeyleri

Anti-TPO: Başvuruda 354 olguda bakılan Anti-TPO düzeyi ortalaması 428.9 ± 743 IU/ml iken, 2.yılda 208 olguda 346.3 ± 743 IU/ml, 3.yılda 134 olguda 345.1 ± 381 IU/ml, 4.yılda 83 olguda 457.8 ± 401 IU/ml, 5.yılda 57 olguda 401.2 ± 757 IU/ml, 6.yılda 47 olguda 378.1 ± 528 IU/ml ve 7.yılda 29 olguda 512.1 ± 576 IU/ml idi.(Şekil 23) 5 yıl düzenli izlenen 17 olgunun Anti-TPO düzeyleri, yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.419$)(Tablo 16).

Anti-TG: Başvuruda 348 olguda bakılan Anti-TG düzeyi ortalaması $638.4 \pm 2,281$ IU/ml iken, 2.yılda 205 olguda 497.8 ± 767 IU/ml, 3.yılda 133 olguda 407.6 ± 632 IU/ml, 4.yılda 81 olguda 417.9 ± 858 IU/ml, 5.yılda 55 olguda 380.5 ± 620 IU/ml, 6.yılda 47 olguda 367.0 ± 660 IU/ml ve 7.yılda 29 olguda $377.7 \pm 1,001$ IU/ml idi.(Şekil 23) 5 yıl düzenli izlenen 16 olgunun Anti-TG düzeyleri yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.478$)(Tablo 16). 0-7 yıl izlenen olguların otoantikör düzeylerindeki değişimi gösteren grafik Şekil 23’de özetlenmiştir.

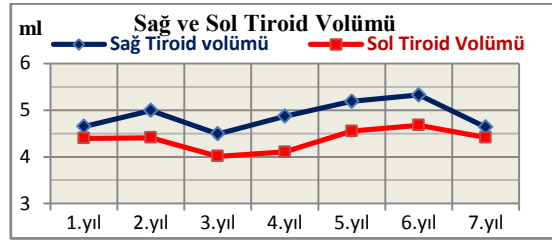


Şekil 23. 0-7 yıl izlemde otoantikör düzeylerindeki değişimi gösteren grafik.

Sağ ve sol tiroid volümü: İzlem süresi içinde olguların 359’una (%95.5) tiroid USG yapıldı ve bunların 331’inde (%92.2) HT ile uyumlu bulgular saptandı.

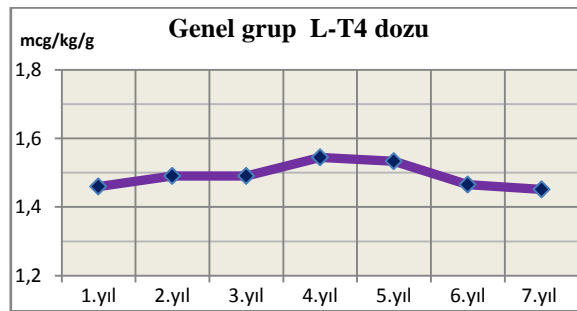
Başvuruda 296 olguda bakılan sağ tiroid volümü ortalaması 4.64 ± 3.37 ml iken, 2.yılda 168 olguda 4.99 ± 2.90 ml, 3.yılda 117 olguda 4.49 ± 2.87 ml, 4.yılda 75 olguda 4.86 ± 3.29 ml, 5.yılda 50 olguda 5.18 ± 2.76 ml, 6.yılda 41 olguda 5.32 ± 2.98 ml ve 7.yılda 31 olguda 4.63 ± 1.89 ml idi. 5 yıl düzenli izlenen 13 olgunun sağ tiroid volümleri yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.210$)(Tablo 16).

Başvuruda 296 olguda bakılan sol tiroid volümü ortalaması 4.39 ± 4.21 ml iken, 2.yılda 168 olguda 4.41 ± 2.49 ml, 3.yılda 117 olguda 4.01 ± 2.44 ml, 4.yılda 75 olguda 4.10 ± 2.53 ml, 5.yılda 50 olguda 4.55 ± 2.50 ml, 6.yılda 41 olguda 4.67 ± 2.98 ml ve 7.yılda 31 olguda 4.41 ± 1.81 ml idi. 5 yıl düzenli izlenen 13 olgunun sol tiroid volümleri yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.468$)(Tablo 16). 0-7 yıl izlenen olguların tiroid volümlerinin değişim grafiği Şekil 24’da gösterilmiştir.



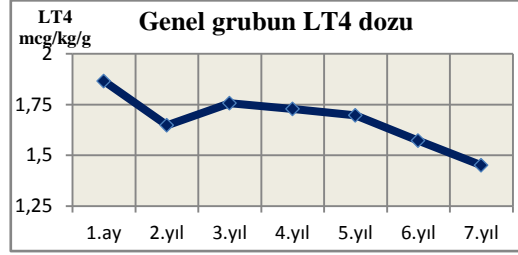
Şekil 24. 0-7 yıl izlemde tiroid volümlerindeki değişimi gösteren grafik

LT4 dozu: Başvuruda 325 olguya başlanan LT4 tedavi dozu ortalaması 1.45 ± 1.20 mcg/kg/gün iken, 2.yılda 272 olguda 1.49 ± 0.95 mcg/kg/gün, 3.yılda 200 olguda 1.49 ± 0.90 mcg/kg/gün, 4.yılda 140 olguda 1.54 ± 0.93 mcg/kg/gün, 5.yılda 101 olguda 1.53 ± 0.97 mcg/kg/gün, 6.yılda 77 olguda 1.46 ± 0.92 mcg/kg/gün ve 7.yılda 43 olguda 1.45 ± 0.83 mcg/kg/gün idi(Tablo 16). 0-7 yıl izlenen olgulara uygulanan LT4 tedavi dozları Şekil 25’de özetlenmiştir.



Şekil 25. 0-7 yıl izlenen olgulara uygulanan LT4 dozu.

7 yıl düzenli izlenen 43 olgunun LT4 tedavi dozları ortalaması yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.002$)(Tablo 16). Bu olgularda yapılan ikili karşılaştırmalarda; 7.yılda uygulanan LT4 dozu 1.yıl, 3.yıl, 4.yıl ve 5.yıllarda uygulananla kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük saptandı (1.yıl-7.yıl; $p=0.059$, 3.yıl-7.yıl; $p=0.006$, 4.yıl-7.yıl; $p=0.003$, 5.yıl-7.yıl; $p=0.007$)(Şekil 26).



Şekil 26. 7 yıl düzenli izlenen 43 olguya uygulanan LT4 dozu.

Tablo 16. 0-7 yıl izlenen genel grubun laboratuvar değerleri ve tedavi dozları

GENEL GRUP (N:376)	1.yıl			2.yıl	3.yıl	4.yıl	5.yıl	6.yıl	7.yıl	Olgu S. (İzlem) P değeri	
	0.ay	3.ay	6.ay								
<i>sT4</i> (pmol/L)	N	355	287	267	258	210	151	105	78	51	28 (7)
	Ort	14.08	16.63	16.43	15.91	16.17	15.68	16.20	15.93	15.87	0.000
	SD	7.66	4.16	3.75	3.52	3.52	3.68	4.43	3.11	2.83	
<i>TSH</i> (mIU/L)	N	376	295	272	259	212	151	105	80	51	31 (7)
	Ort	37.76	6.80	5.77	7.77	6.10	9.07	12.79	5.51	4.00	0.000
	SD	115.0	24.5	13.5	22.3	17.0	46.9	66.4	11.4	4.2	
<i>Anti-TPO</i> (IU/ml)	N	354			208	134	83	57	47	29	17 (5)
	Ort	428.9			346.3	345.1	457.8	401.2	378.1	512.1	0.419
	SD	743			743	381	401	757	528	576	
<i>Anti-TG</i> (IU/ml)	N	348			205	133	81	55	47	29	16 (5)
	Ort	638.4			497.8	407.6	417.9	380.5	367.0	377.7	0.478
	SD	2281			767	632	858	620	660	1001	
<i>Sağ Tiroid</i> <i>Volümü (ml)</i>	N	296			168	117	75	50	41	31	13 (5)
	Ort	4.64			4.99	4.49	4.86	5.18	5.32	4.63	0.210
	SD	3.37			2.90	2.87	3.29	2.76	2.98	1.89	
<i>Sol Tiroid</i> <i>Volümü (ml)</i>	N	296			168	117	75	50	41	31	13 (5)
	Ort	4.39			4.41	4.01	4.10	4.55	4.67	4.41	0.468
	SD	4.21			2.49	2.44	2.53	2.50	2.98	1.81	
<i>LT4</i> (mcg/kg/g)	N	325			272	200	140	101	77	43	43 (7)
	Ort	1.45			1.49	1.49	1.54	1.53	1.46	1.45	0.002
	SD	1.20			0.95	0.90	0.93	0.97	0.92	0.83	

9.3.2 Ötiroid Grubun Laboratuvar Bulguları:

sT4: Başvuruda 94 ötiroid olgunun sT4 düzeyi ortalaması 15.20 ± 3.27 pmol/L iken, 3.ayda 61 olguda bakılan sT4 düzeyi ortalaması 15.96 ± 3.72 pmol/L, 6.ayda 58 olguda 16.06 ± 3.24 pmol/L, 2.yılda 61 olguda 15.58 ± 2.65 pmol/L, 3.yılda 52 olguda 16.45 ± 4.05 pmol/L, 4.yılda 37 olguda 15.48 ± 4.63 pmol/L, 5.yılda 22 olguda 15.50 ± 2.69 pmol/L, 6.yılda 19 olguda 16.64 ± 3.85 pmol/L ve 7.yılda 15 olguda 15.58 ± 2.71 pmol/L idi. 5 yıl düzenli izlemi olan 9 olgunun sT4 düzeyleri yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.670$)(Tablo 17).

TSH: Başvuruda 102 ötiroid olguda bakılan TSH ortalaması 2.36 ± 0.94 mIU/L iken, 3.ayda 62 olguda 3.00 ± 2.26 mIU/L, 6.ayda 60 olguda 2.85 ± 2.96 mIU/L, 2.yılda 62 olguda 2.77 ± 1.71 mIU/L, 3.yılda 52 olguda 4.88 ± 15.68 mIU/L, 4.yılda 37 olguda 19.58 ± 93.17 mIU/L, 5.yılda 23 olguda 9.26 ± 30.49 mIU/L, 6.yılda 19 olguda 2.13 ± 1.62 mIU/L ve 7.yılda 14 olguda 2.29 ± 1.60 mIU/L idi. 5 yıl düzenli izlenen 8 olgunun TSH düzeyleri yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.984$)(Tablo 17).

Anti-TPO: Başvuruda 93 ötiroid olguda bakılan Anti-TPO düzeyi ortalaması 282 ± 490 IU/ml iken, 2.yılda 56 olguda 283 ± 409 IU/ml, 3.yılda 36 olguda 275 ± 342 IU/ml, 4.yılda 19 olguda 429 ± 580 IU/ml, 5.yılda 10 olguda 149 ± 201 IU/ml, 6.yılda 12 olguda 404 ± 838 IU/ml ve 7.yılda 6 olguda $900 \pm 1,267$ IU/ml idi. 4 yıl düzenli izlenen 8 olgunun Anti-TPO düzeyleri, yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.315$)(Tablo 17).

Anti-TG: Başvuruda 92 ötiroid olguda bakılan Anti-TG düzeyi ortalaması 483 ± 861 IU/ml iken, 2.yılda 57 olguda $679 \pm 1,027$ IU/ml, 3.yılda 36 olguda 494 ± 808 IU/ml, 4.yılda 19 olguda 291 ± 673 IU/ml, 5.yılda 10 olguda 305 ± 352 IU/ml, 6.yılda 12 olguda 251 ± 297 IU/ml ve 7.yılda 6 olguda 108 ± 104 IU/ml idi. 4 yıl düzenli izlenen 7 olgunun Anti-TG düzeyleri yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.585$)(Tablo 17).

Sağ ve sol tiroid volümü: Başvuruda 84 ötiroid olguda bakılan sağ tiroid volümü ortalaması 5.22 ± 3.75 ml iken, 2.yılda 44 olguda 5.11 ± 2.58 ml, 3.yılda 36 olguda 4.70 ± 2.27 ml, 4.yılda 22 olguda 5.28 ± 3.29 ml, 5.yılda 9 olguda 6.03 ± 2.19 ml, 6.yılda 6 olguda 4.88 ± 2.27 ml ve 7.yılda 8 olguda 5.21 ± 1.58 ml idi. 4 yıl düzenli izlenen 11 olgunun sağ tiroid volümleri yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.344$)(Tablo 17).

Başvuruda 84 ötiroid olguda bakılan sol tiroid volümü ortalaması 5.17±6.14 ml iken, 2.yılda 44 olguda 4.46 ±2.25 ml, 3.yılda 36 olguda 4.34 ±2.14 ml, 4.yılda 22 olguda 4.47 ±2.77 ml, 5.yılda 9 olguda 5.20 ±2.03 ml, 6.yılda 6 olguda 4.29 ±1.99 ml ve 7.yılda 8 olguda 4.62 ±1.08 ml idi. 4 yıl düzenli izlenen 11 olgunun sol tiroid volümleri yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi (p=0.240)(Tablo 17).

LT4 dozu: Başvuruda 68 ötiroid olguya başlanan LT4 tedavi dozu ortalaması 0.77 ±0.74 mcg/kg/gün iken, 2.yılda 59 olguda 0.86 ±0.66 mcg/kg/gün, 3.yılda 45 olguda 0.87 ±0.64 mcg/kg/gün, 4.yılda 32 olguda 1.04 ±0.77 mcg/kg/gün, 5.yılda 19 olguda 1.15 ±0.94 mcg/kg/gün, 6.yılda 16 olguda 1.00 ±0.89 mcg/kg/gün ve 7.yılda 12 olguda 0.98 ±0.89 mcg/kg/gün idi. 7 yıl düzenli izlenen 12 ötiroid olgunun LT4 tedavi dozları yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi (p=0.444)(Tablo 17).

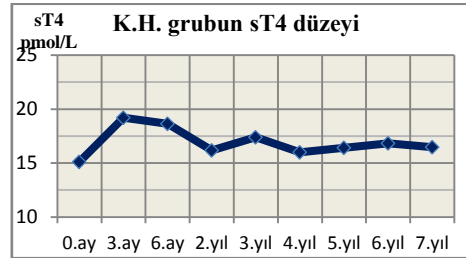
Tablo 17. 0-7 yıl izlenen ötiroid grubun laboratuvar değerleri ve tedavi dozları

ÖTİROİD GRUP (N:102)	1.yıl			2.yıl	3.yıl	4.yıl	5.yıl	6.yıl	7.yıl	Olgu S. (İzlem) P değeri	
	0.ay	3.ay	6.ay								
<i>sT4</i> (pmol/L)	N	94	61	58	61	52	37	22	19	15	9 (5) 0.670
	Ort	15.20	15.96	16.06	15.58	16.45	15.48	15.50	16.64	15.58	
	SD	3.27	3.72	3.24	2.65	4.05	4.63	2.69	3.85	2.71	
<i>TSH</i> (mIU/L)	N	102	62	60	62	52	37	23	19	14	8 (5) 0.984
	Ort	2.36	3.00	2.85	2.77	4.88	19.58	9.26	2.13	2.29	
	SD	0.94	2.26	2.96	1.71	15.68	93.19	30.49	1.62	1.60	
<i>Anti-TPO</i> (IU/ml)	N	93			56	36	19	10	12	6	8 (4) 0.315
	Ort	282.1			283.0	275.2	429.3	149.2	404.1	900.9	
	SD	490			409	342	580	201	838	1267	
<i>Anti-TG</i> (IU/ml)	N	92			57	36	19	10	12	6	7 (4) 0.585
	Ort	483.2			679.8	494.7	291.9	305.2	251.0	108.8	
	SD	861			1027	808	673	352	297	104	
<i>Sağ Tiroid Volümü (ml)</i>	N	84			44	36	22	9	6	8	11 (4) 0.344
	Ort	5.22			5.11	4.70	5.28	6.03	4.88	5.21	
	SD	3.75			2.58	2.27	3.29	2.19	2.27	1.58	
<i>Sol Tiroid Volümü (ml)</i>	N	84			44	36	22	9	6	8	11 (4) 0.240
	Ort	5.17			4.46	4.34	4.47	5.20	4.29	4.62	
	SD	6.14			2.25	2.14	2.77	2.03	1.99	1.08	
<i>LT4</i> (mcg/kg/g)	N	68			59	45	32	19	16	12	12 (7) 0.444
	Ort	0.77			0.86	0.87	1.04	1.15	1.00	0.98	
	SD	0.74			0.66	0.64	0.77	0.94	0.89	0.89	

9.3.3 Kompanse Hipotiroid (KH) grubun Laboratuvar Bulguları

sT4: Başvuruda 157 KH olgunun sT4 düzeyi ortalaması 14.81 ± 2.43 pmol/L iken, 3.ayda 136 olguda bakılan sT4 düzeyi ortalaması 16.82 ± 3.66 pmol/L, 6.ayda 120 olguda 16.46 ± 3.73 pmol/L, 2.yılda 109 olguda 16.01 ± 3.06 pmol/L, 3.yılda 88 olguda 16.30 ± 2.80 pmol/L, 4.yılda 59 olguda 16.02 ± 2.34 pmol/L, 5.yılda 43 olguda 16.25 ± 3.91 pmol/L, 6.yılda 30 olguda 16.68 ± 3.85 pmol/L ve 7.yılda 20 olguda 16.11 ± 3.17 pmol/L idi(Tablo 18).

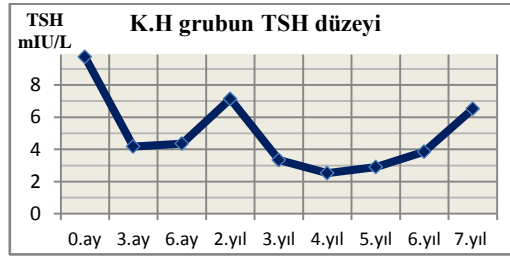
7 yıl düzenli izlemi olan 13 olgunun sT4 düzeyleri yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.013$)(Tablo 18). Bu olgularda yapılan ikili karşılaştırmalarda; başvuruda bakılan sT4 düzeyi 3.ay ve 6.ayda bakılan sT4 düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük saptandı (0.ay-3.ay; $p=0.028$, 0.ay-6.ay; $p=0.009$). 3.ayda bakılan sT4 düzeyi ise takip eden diğer yıllarda bakılan sT4 düzeylerinden (6.ay ve 3.yıl hariç) anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (3.ay-6.ay; $p=0.182$, 3.ay-2.yıl; $p=0.023$, 3.ay-3.yıl; $p=0.173$, 3.ay-4.yıl; $p=0.028$, 3.ay-5.yıl; $p=0.046$, 3.ay-6.yıl; $p=0.046$, 3.ay-7.yıl; $p=0.019$)(Şekil 27). Dolayısıyla başvuruda bakılan sT4 düzeyi ortalaması nispeten daha düşük iken, 3.ayda bakılan düzey ise nispeten daha yüksek idi.



Şekil 27. 7 yıl düzenli izlenen 13 K.H. olgunun sT4 düzeyleri

TSH: Başvuruda 164 KH olguda bakılan TSH düzeyi ortalaması 9.28 ± 8.07 mIU/L iken, 3.ayda 138 olguda 5.94 ± 16.82 mIU/L, 6.ayda 121 olguda 4.49 ± 4.08 mIU/L, 2.yılda 109 olguda 5.37 ± 7.69 mIU/L, 3.yılda 88 olguda 5.92 ± 17.90 mIU/L, 4.yılda 59 olguda 3.98 ± 6.20 mIU/L, 5.yılda 42 olguda 5.27 ± 15.74 mIU/L, 6.yılda 31 olguda 3.72 ± 3.33 mIU/L ve 7.yılda 21 olguda 5.47 ± 5.08 mIU/L idi(Tablo 18).

7 yıl düzenli izlenen 15 olgunun TSH düzeyleri yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.000$)(Tablo 18). Bu olgularda yapılan ikili karşılaştırmalarda; başvuruda bakılan TSH düzeyi takip eden yıllarda bakılan TSH düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksek saptandı (0.ay-3.ay; $p=0.005$, 0.ay-6.ay; $p=0.002$, 0.ay-2.yıl; $P=0.017$, 0.ay-3.yıl; $p=0.001$, 0.ay-4.yıl; $p=0.001$, 0.ay-5.yıl; 0.001 , 0.ay-6.yıl; $P=0.005$, 0.ay-7.yıl; $p=0.023$). Ayrıca 2.yılda bakılan sT4 düzeyi 3.yıl, 4.yıl ve 5.yıldaki sT4 düzeylerinden anlamlı düzeyde daha yüksek iken, 7.yılda bakılan sT4 düzeyi de 3.yıl, 4.yıl, 5.yıl ve 6.yıldaki düzeylerden anlamlı düzeyde daha yüksek idi (2.yıl-3.yıl; $p=0.023$, 2.yıl-4.yıl; $p=0.017$, 2.yıl-5.yıl; $p=0.008$ ve 3.yıl-7.yıl; $p=0.027$, 4.yıl-7.yıl; $p=0.017$, 5.yıl-7.yıl; $p=0.012$, 6.yıl-7.yıl; $p=0.023$)(Şekil 28). Dolayısıyla, özellikle başvurudaki TSH düzeyi olmak üzere, 2.yıl ve 7.yıldaki TSH düzeyleri nispeten daha yüksek idi.



Şekil 28. 7 yıl düzenli izlenen 15 KH olgunun TSH düzeyleri

Anti-TPO: Başvuruda 155 KH olguda bakılan Anti-TPO düzeyi ortalaması 350 ± 513 IU/ml iken, 2.yılda 90 olguda 300 ± 378 IU/ml, 3.yılda 51 olguda 312 ± 290 IU/ml, 4.yılda 34 olguda 382 ± 918 IU/ml, 5.yılda 25 olguda 525 ± 687 IU/ml, 6.yılda 17 olguda 260 ± 226 IU/ml ve 7.yılda 11 olguda 315 ± 263 IU/ml idi. 4 yıl düzenli izlenen 17 olgunun Anti-TPO düzeyleri, yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.680$)(Tablo 18).

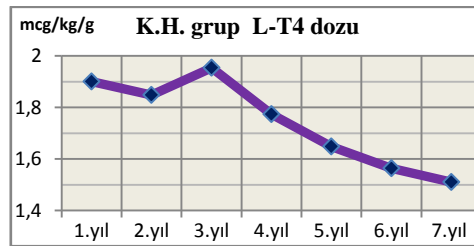
Anti-TG: Başvuruda 152 KH olguda bakılan Anti-TG düzeyi ortalaması 481 ± 813 IU/ml iken, 2.yılda 87 olguda 395 ± 653 IU/ml, 3.yılda 51 olguda 391 ± 629 IU/ml, 4.yılda 32 olguda 240 ± 285 IU/ml, 5.yılda 24 olguda 335 ± 446 IU/ml, 6.yılda 17 olguda 281 ± 273 IU/ml ve 7.yılda 11 olguda 292 ± 248 IU/ml idi. 4 yıl düzenli izlenen 17 olgunun Anti-TG düzeyleri yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.830$)(Tablo 18).

Sağ ve sol tiroid volümü: Başvuruda 129 KH olguda bakılan sağ tiroid volümü ortalaması 3.77 ± 2.38 ml iken, 2.yılda 62 olguda 5.15 ± 3.2 ml, 3.yılda 46 olguda 4.38 ± 3.46 ml, 4.yılda 25 olguda 4.43 ± 2.6 ml, 5.yılda 22 olguda 5.43 ± 3.2 ml, 6.yılda 19 olguda 6.15 ± 3.4 ml ve 7.yılda 13 olguda 4.74 ± 2.14 ml idi. 4 yıl düzenli izlenen 9 olgunun sağ tiroid volümleri yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi($p=0.269$)(Tablo 18).

Başvuruda 129 kompanse hipotiorid olguda bakılan sol tiroid volümü ortalaması 3.39 ± 2.25 ml iken, 2.yılda 62 olguda 4.57 ± 2.77 ml, 3.yılda 46 olguda 3.98 ± 2.94 ml, 4.yılda 25 olguda 4.26 ± 2.63 ml, 5.yılda 22 olguda 5.08 ± 2.94 ml, 6.yılda 19 olguda 5.11 ± 3.55 ml ve 7.yılda 13 olguda 4.24 ± 2.03 ml idi. 4 yıl düzenli izlenen 9 olgunun sol tiroid volümleri yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.145$)(Tablo 18).

LT4 dozu: Başvuruda 149 KH olguya başlanan LT4 tedavi dozu ortalaması 1.38 ± 1.19 mcg/kg/gün iken, 2.yılda 117 olguda 1.45 ± 0.79 mcg/kg/gün, 3.yılda 82 olguda 1.48 ± 0.83 mcg/kg/gün, 4.yılda 55 olguda 1.51 ± 0.76 mcg/kg/gün, 5.yılda 43 olguda 1.41 ± 0.75 mcg/kg/gün, 6.yılda 34 olguda 1.38 ± 0.72 mcg/kg/gün ve 7.yılda 18 olguda 1.51 ± 0.72 mcg/kg/gün idi(Tablo 18).

7 yıl düzenli izlenen 18 KH olgunun LT4 tedavi dozları yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.020$)(Tablo 18). Bu olgularda yapılan ikili karşılaştırmalarda; 3.yılda uygulanan LT4 dozu 5.yıl, 6.yıl ve 7.yıllarda uygulanana kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (3.yıl-5.yıl; $p=0.049$, 3.yıl-6.yıl; $p=0.008$, 3.yıl-7.yıl; $p=0.017$)(Şekil 29). Dolayısıyla, bu grupta, 3.yıldan sonra tedavi dozunun azaltılarak uygulandığı görülmektedir.



Şekil 29. 7 yıl düzenli izlenen 18 K.H. olguya uygulanan LT4 dozları.

Tablo 18.0-7 yıl izlenen KH grubun laboratuvar değerleri ve tedavi dozları

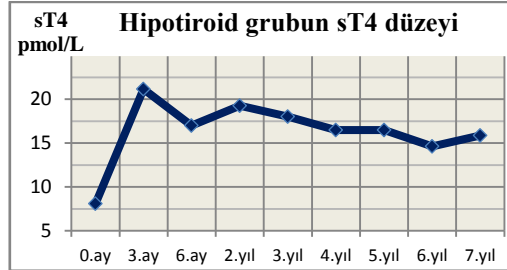
KOMPANSE HİPOTİROİD (N:164)		1.yıl			2.yıl	3.yıl	4.yıl	5.yıl	6.yıl	7.yıl	Olgu S. (izlem) P değeri
		0.ay	3.ay	6.ay							
<i>sT4</i> (pmol/L)	N	157	136	120	109	88	59	43	30	20	13 (7)
	Ort	14.81	16.82	16.46	16.01	16.30	16.02	16.25	16.68	16.11	0.013
	SD	2.43	3.66	3.73	3.06	2.80	2.34	3.91	2.37	3.17	
<i>TSH</i> (mIU/L)	N	164	138	121	109	88	59	42	31	21	15 (7)
	Ort	9.28	5.94	4.49	5.37	5.92	3.98	5.27	3.72	5.47	0.000
	SD	8.07	16.82	4.08	7.69	17.90	6.20	15.74	3.33	5.08	
<i>Anti-TPO</i> (IU/ml)	N	155			90	51	34	25	17	11	17 (4)
	Ort	350.1			300.0	312.7	382.5	525.4	260.9	315.0	0.680
	SD	513			378	290	918	687	226	263	
<i>Anti-TG</i> (IU/ml)	N	152			87	51	32	24	17	11	17 (4)
	Ort	481.0			395.2	391.1	240.8	335.7	281.9	292.6	0.830
	SD	813			653	629	285	446	273	248	
<i>Sağ Tiroid Volümü (ml)</i>	N	129			62	46	25	22	19	13	9 (4)
	Ort	3.77			5.15	4.38	4.43	5.43	6.15	4.74	0.269
	SD	2.38			3.21	3.46	2.65	3.21	3.47	2.14	
<i>Sol Tiroid Volümü (ml)</i>	N	129			62	46	25	22	19	13	9 (4)
	Ort	3.39			4.57	3.98	4.26	5.08	5.11	4.24	0.145
	SD	2.25			2.77	2.94	2.63	2.94	3.55	2.03	
<i>LT4</i> (mcg/kg/g)	N	149			117	82	55	43	34	18	18 (7)
	Ort	1.38			1.45	1.48	1.51	1.41	1.38	1.51	0.020
	SD	1.19			0.79	0.83	0.76	0.75	0.72	0.72	

9.3.4 Hipotiroid grubun Laboratuvar Bulguları

sT4: Başvuruda 89 hipotiroid olgunun sT4 düzeyi ortalaması 7.6 ± 3.8 pmol/L iken, 3.ayda 78 olguda bakılan sT4 düzeyi ortalaması 16.8 ± 5.1 pmol/L, 6.ayda 76 olguda 16.4 ± 4.0 pmol/L, 2.yılda 74 olguda 16.0 ± 4.3 pmol/L, 3.yılda 59 olguda 15.9 ± 3.9 pmol/L, 4.yılda 45 olguda 15.2 ± 4.2 pmol/L, 5.yılda 31 olguda 15.9 ± 5.2 pmol/L, 6.yılda 23 olguda 14.7 ± 3.1 pmol/L ve 7.yılda 13 olguda 15.7 ± 2.5 pmol/L idi(Tablo 19).

7 yıl düzenli izlemi olan 10 olgunun sT4 düzeyleri yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.000$)(Tablo 19). Bu olgularda yapılan ikili karşılaştırmalarda; başvuruda bakılan sT4 düzeyi takip eden yıllarda bakılan sT4 düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük saptandı (0.ay-3.ay; $p=0.007$, 0.ay-6.ay; $p=0.017$, 0.ay-2.yıl; $p=0.009$, 0.ay-3.yıl; $p=0.009$, 0.ay-4.yıl; $p=0.022$, 0.ay-5.yıl; $p=0.009$, 0.ay-6.yıl; $p=0.017$, 0.ay-7.yıl; $p=0.007$). 3.ayda ve 2.yılda bakılan sT4 düzeyi ise 4.yıl ve sonrası bakılan sT4 düzeylerinden anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (3.ay-3.yıl; $p=0.074$, 3.ay-4.yıl; $p=0.028$, 3.ay-5.yıl; $p=0.005$, 3.ay-6.yıl; $p=0.005$, 3.ay-7.yıl; $p=0.028$,

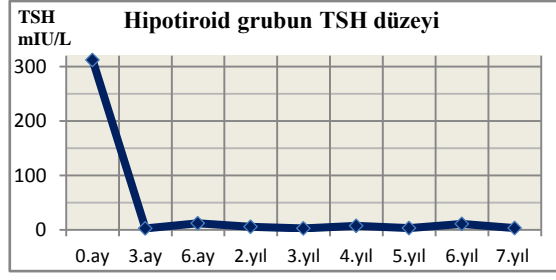
2.yıl-4.yıl; $p=0.041$, 2.yıl-5.yıl; $p=0.017$, 2.yıl-6.yıl; $p=0.022$, 2.yıl-7.yıl; $p=0.047$)(Şekil 30). Dolayısıyla başvuruda bakılan sT4 düzeyi ortalaması belirgin daha düşük iken, 3.ayda ve 2.yılda bakılan düzey ise nispeten daha yüksek idi.



Şekil 30. 7 yıl düzenli izlenen 10 hipotiroid olgunun sT4 düzeyleri

TSH: Başvuruda 95 hipotiroid olguda bakılan TSH düzeyi ortalaması 130 ± 202 mIU/L iken, 3.ayda 83 olguda 11.7 ± 40 mIU/L, 6.ayda 78 olguda 10.5 ± 24 mIU/L, 2.yılda 74 olguda 14.6 ± 36 mIU/L, 3.yılda 60 olguda 7.6 ± 18.7 mIU/L, 4.yılda 45 olguda 8.7 ± 14 mIU/L, 5.yılda 31 olguda 28.4 ± 117 mIU/L, 6.yılda 24 olguda 11 ± 19.6 mIU/L ve 7.yılda 13 olguda 3.4 ± 4.2 mIU/L idi(Tablo 19).

7 yıl düzenli izlenen 12 olgunun TSH düzeyleri yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.000$)(Tablo 19). Başvuruda bakılan TSH düzeyi takip eden yıllarda bakılan TSH düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksek saptandı (0.ay-3.ay; $p=0.002$, 0.ay-6.ay; $p=0.002$, 0.ay-2.yıl; $P=0.002$, 0.ay-3.yıl; $p=0.002$, 0.ay-4.yıl; $p=0.002$, 0.ay-5.yıl; 0.002 , 0.ay-6.yıl; $P=0.002$, 0.ay-7.yıl; $p=0.002$). Ayrıca 6.ayda bakılan TSH düzeyi takip eden yıllarda bakılan düzeylerden (4.yıl ve 6.yıl hariç) anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (6.ay-2.yıl; $p=0.050$, 6.ay-3.yıl; $p=0.050$, 6.ay-4.yıl; $p=0.209$, 6.ay-5.yıl; $p=0.028$, 6.ay-6.yıl; $p=0.638$, 6.ay-7.yıl; $p=0.034$)(Şekil 31). Dolayısıyla, başvurudaki TSH düzeyi takip eden yıllarda bakılan düzeylerden belirgin yüksek iken, 6.ayda bakılan TSH düzeyleri de takip eden yıllarda bakılana kıyasla nispeten daha yüksek idi.



Şekil 31. 7 yıl düzenli izlenen 12 hipotiroid olgunun TSH düzeyleri

Anti-TPO: Başvuruda 92 hipotiroid olgunun Anti-TPO düzeyi ortalaması $720 \pm 1,152$ IU/ml iken, 2.yılda 54 olguda 468 ± 324 IU/ml, 3.yılda 36 olguda 359 ± 317 IU/ml, 4.yılda 22 olguda 428 ± 464 IU/ml, 5.yılda 17 olguda 305 ± 296 IU/ml, 6.yılda 16 olguda 395 ± 502 IU/ml ve 7.yılda 9 olguda 338 ± 523 IU/ml idi. 4 yıl düzenli izlenen 12 olgunun Anti-TPO düzeyleri, yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.440$)(Tablo 19).

Anti-TG: Başvuruda 90 hipotiroid olguda bakılan Anti-TG düzeyi ortalaması $1,083 \pm 4,248$ IU/ml iken, 2.yılda 53 olguda 420 ± 467 IU/ml, 3.yılda 35 olguda 358 ± 492 IU/ml, 4.yılda 22 olguda 439 ± 830 IU/ml, 5.yılda 17 olguda 468 ± 952 IU/ml, 6.yılda 16 olguda 447 ± 995 IU/ml ve 7.yılda 9 olguda 125 ± 204 IU/ml idi. 4 yıl düzenli izlenen 12 olgunun Anti-TG düzeyleri yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.682$)(Tablo 19).

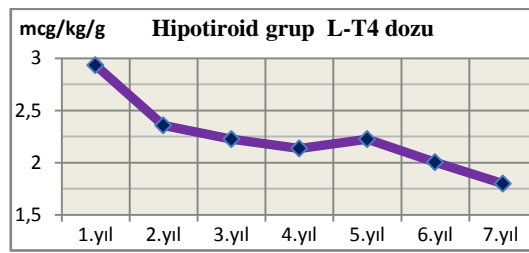
Sağ ve sol tiroid volümü: Başvuruda 73 hipotiroid olguda bakılan sağ tiroid volümü ortalaması 5.31 ± 4.14 ml iken, 2.yılda 51 olguda 4.45 ± 2.82 ml, 3.yılda 28 olguda 3.93 ± 2.10 ml, 4.yılda 22 olguda 4.8 ± 4.1 ml, 5.yılda 15 olguda 4.35 ± 2.48 ml, 6.yılda 12 olguda 4.60 ± 2.68 ml ve 7.yılda 9 olguda 4.22 ± 1.79 ml idi. 4 yıl düzenli izlenen 8 olgunun sağ tiroid volümleri yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.072$)(Tablo 19).

Başvuruda 73 hipotiroid olguda bakılan sol tiroid volümü ortalaması 5.04 ± 4.02 ml iken, 2.yılda 51 olguda 4.04 ± 2.42 ml, 3.yılda 28 olguda 3.58 ± 1.97 ml, 4.yılda 22 olguda 3.34 ± 2.28 ml, 5.yılda 15 olguda 3.48 ± 1.97 ml, 6.yılda 12 olguda 4.52 ± 2.96 ml ve 7.yılda 9 olguda 4.65 ± 2.16 ml idi. 4 yıl düzenli izlenen 8 olgunun sol tiroid volümleri yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.070$)(Tablo 19).

LT4 dozu: Başvuruda 95 hipotiroid olguya başlanan LT4 tedavi dozu ortalaması 2.17 ± 1.13 mcg/kg/gün iken, 2.yılda 83 olguda 2.08 ± 1.00 mcg/kg/gün, 3.yılda 61 olguda 1.97 ± 0.88 mcg/kg/gün, 4.yılda 43 olguda 2.06 ± 0.97 mcg/kg/gün, 5.yılda 32 olguda 2.05

± 1.07 mcg/kg/gün, 6.yılda 21 olguda 1.93 ± 0.99 mcg/kg/gün ve 7.yılda 12 olguda 1.79 ± 0.80 mcg/kg/gün idi(Tablo 19).

7 yıl düzenli izlenen 12 hipotiroid olgunun LT4 tedavi dozları yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.009$)(Tablo 19). Bu olgularda yapılan ikili karşılaştırmalarda; 7.yılda uygulanan LT4 dozu 1.yıl, 4.yıl ve 5.yıllarda uygulananına kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük saptandı (1.yıl-7.yıl; $p=0.023$, 2.yıl-7.yıl; $p=0.060$, 3.yıl-7.yıl; $p=0.084$, 4.yıl-7.yıl; $p=0.023$, 5.yıl-7.yıl; $p=0.033$, 6.yıl-7.yıl; $p=0.182$)(Şekil 32). Dolayısıyla, bu grupta, 7.yılda tedavi dozunda anlamlı düzeyde azaltmaya gidildi.



Şekil 32. 7 yıl düzenli izlenen 12 hipotiroid olguya uygulanan LT4 dozları.

Tablo 19. 0-7 yıl izlenen hipotiroid grubun laboratuvar değerleri ve tedavi dozları

HİPOTİROİD (N:95)	1.yıl			2.yıl	3.yıl	4.yıl	5.yıl	6.yıl	7.yıl	Olgu S. (İzlem) P değeri	
	0.ay	3.ay	6.ay								
<i>sT4</i> (pmol/L)	N	89	78	76	74	59	45	31	23	13	10 (7)
	Ort	7.67	16.86	16.46	16.03	15.94	15.23	15.94	14.74	15.76	0.000
	SD	3.81	5.13	4.08	4.36	3.90	4.23	5.24	3.18	2.51	
<i>TSH</i> (mIU/L)	N	95	83	78	74	60	45	31	24	13	12 (7)
	Ort	130.8	11.74	10.58	14.60	7.65	8.76	28.41	11.00	3.39	0.000
	SD	202.3	40.51	24.11	36.77	18.70	14.68	117.9	19.66	4.21	
<i>Anti-TPO</i> (IU/ml)	N	92			54	36	22	17	16	9	12 (4)
	Ort	720.3			468.4	359.3	428.3	305.1	395.0	338.3	0.440
	SD	1152			324	317	464	296	502	523	
<i>Anti-TG</i> (IU/ml)	N	90			53	35	22	17	16	9	12 (4)
	Ort	1083			420.9	358.5	439.3	468.7	447.6	125.9	0.682
	SD	4248			467	492	830	952	995	204	
<i>Sağ Tiroid</i> <i>Volümü (ml)</i>	N	73			51	28	22	15	12	9	8 (4)
	Ort	5.31			4.45	3.93	4.85	4.35	4.60	4.22	0.072
	SD	4.14			2.82	2.10	4.18	2.48	2.68	1.79	
<i>Sol Tiroid</i> <i>Volümü (ml)</i>	N	73			51	28	22	15	12	9	8 (4)
	Ort	5.04			4.04	3.53	3.34	3.48	4.52	4.65	0.070
	SD	4.02			2.42	1.97	2.28	1.97	2.96	2.16	
<i>LT4</i> (mcg/kg/g)	N	95			83	61	43	32	21	12	12 (7)
	Ort	2.17			2.08	1.97	2.06	2.05	1.93	1.79	0.009
	SD	1.13			1.00	0.88	0.97	1.07	0.99	0.80	

9.3.5 Hipertiroid Grubun Laboratuvar Bulguları

sT4: Başvuruda 15 hipertiroid olgunun sT4 düzeyi ortalaması 37.36 ± 20.00 pmol/L iken, 3.ayda 12 olguda bakılan sT4 düzeyi ortalaması 16.35 ± 4.63 pmol/L, 6.ayda 13 olguda 17.48 ± 4.24 pmol/L, 2.yılda 14 olguda 15.79 ± 5.21 pmol/L, 3.yılda 11 olguda 15.02 ± 3.95 pmol/L, 4.yılda 10 olguda 16.29 ± 3.78 pmol/L, 5.yılda 9 olguda 18.49 ± 6.73 pmol/L, 6.yılda 6 olguda 14.49 ± 2.10 pmol/L ve 7.yılda 3 olguda 16.15 ± 3.73 pmol/L idi.

5 yıl düzenli izlemi olan 5 olgunun sT4 düzeyleri yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.004$)(Tablo 20). Bu olgularda yapılan ikili karşılaştırmalarda; başvuruda bakılan sT4 düzeyi takip eden yıllarda bakılan sT4 düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksek saptandı (0.ay-3.ay; $p=0.043$, 0.ay-6.ay; $p=0.138$, 0.ay-2.yıl; $p=0.043$, 0.ay-3.yıl; $p=0.043$, 0.ay-4.yıl; $p=0.043$, 0.ay-5.yıl; $p=0.043$).

TSH: Başvuruda 15 hipertiroid olguda bakılan TSH düzeyi ortalaması 0.06 ± 0.12 mIU/L iken, 3.ayda 12 olguda 2.10 ± 2.48 mIU/L, 6.ayda 13 olguda 2.20 ± 3.18 mIU/L, 2.yılda 14 olguda 12.48 ± 36.84 mIU/L, 3.yılda 12 olguda 4.96 ± 4.28 mIU/L, 4.yılda 10 olguda 1.56 ± 0.98 mIU/L, 5.yılda 9 olguda 3.03 ± 2.37 mIU/L, 6.yılda 6 olguda 3.42 ± 1.91 mIU/L ve 7.yılda 3 olguda 4.33 ± 3.70 mIU/L idi.

5 yıl düzenli izlenen 6 olgunun TSH düzeyleri yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.022$)(Tablo 20). Bu olgularda yapılan ikili karşılaştırmalarda; başvuruda bakılan TSH düzeyi takip eden yıllarda bakılan TSH düzeylerinden belirgin olarak daha düşük saptandı (0.ay-3.ay; $p=0.046$, 0.ay-6.ay; $p=0.043$, 0.ay-2.yıl; $p=0.058$, 0.ay-3.yıl; $p=0.028$, 0.ay-4.yıl; $p=0.028$, 0.ay-5.yıl; $p=0.046$).

Anti-TPO: Başvuruda 14 hipertiroid olguda bakılan Anti-TPO düzeyi ortalaması 362 ± 250 IU/ml iken, 2.yılda 8 olguda 486 ± 408 IU/ml, 3.yılda 11 olguda 677 ± 900 IU/ml, 4.yılda 8 olguda 926 ± 974 IU/ml, 5.yılda 5 olguda 611 ± 522 IU/ml, 6.yılda 2 olguda $1,083 \pm 1,296$ IU/ml ve 7.yılda 3 olguda 978 ± 887 IU/ml idi. 4 yıl düzenli izlenen 4 olgunun Anti-TPO düzeyleri, yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.308$)(Tablo 20).

Anti-TG: Başvuruda 14 hipertiroid olgunun Anti-TG düzeyi ortalaması 507 ± 770 IU/ml iken, 2.yılda 8 olguda $826 \pm 1,131$ IU/ml, 3.yılda 11 olguda 356 ± 388 IU/ml, 4.yılda 8 olguda $1,366 \pm 1,899$ IU/ml, 5.yılda 4 olguda 462 ± 326 IU/ml, 6.yılda 2 olguda $1,142 \pm 1,213$ IU/ml ve 7.yılda 3 olguda $1,983 \pm 3,020$ IU/ml idi. 4 yıl düzenli izlenen 4 olgunun Anti-TG düzeyleri yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.682$)(Tablo 20).

Sağ ve sol tiroid volümü: Başvuruda 10 hipertiorid olguda bakılan sağ tiroid volümü ortalaması 6.23 ± 2.22 ml iken, 2.yılda 11 olguda 6.07 ± 2.44 ml, 3.yılda 7 olguda 6.34 ± 3.65 ml, 4.yılda 6 olguda 5.17 ± 2.35 ml, 5.yılda 4 olguda 5.05 ± 2.20 ml, 6.yılda 4 olguda 4.17 ± 1.60 ml ve 7.yılda 1 olguda 2.36 ml idi. 3 yıl düzenli izlenen 3 olgunun sağ tiroid volümleri yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.529$)(Tablo 20).

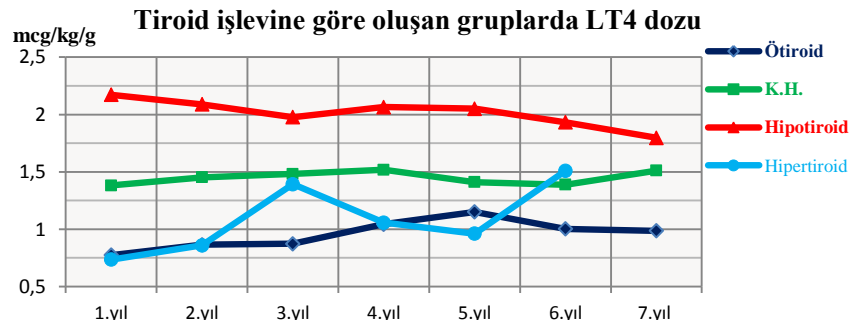
Başvuruda 10 hipertiorid olguda bakılan sol tiroid volümü ortalaması 6.09 ± 2.60 ml iken, 2.yılda 11 olguda 4.97 ± 2.13 ml, 3.yılda 7 olguda 4.43 ± 2.20 ml, 4.yılda 6 olguda 4.89 ± 1.70 ml, 5.yılda 4 olguda 4.12 ± 1.75 ml, 6.yılda 4 olguda 3.62 ± 1.06 ml ve 7.yılda 1 olguda 2.79 ml idi. 3 yıl düzenli izlenen 3 olgunun sol tiroid volümleri yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.717$)(Tablo 20).

LT4 dozu: Başvuruda 13 hipertiroid olguya başlanan LT4 tedavi dozu ortalaması 0.73 ± 1.04 mcg/kg/gün iken, 2.yılda 13 olguda 0.85 ± 0.89 mcg/kg/gün, 3.yılda 12 olguda 1.39 ± 0.93 mcg/kg/gün, 4.yılda 10 olguda 1.05 ± 0.97 mcg/kg/gün, 5.yılda 7 olguda 0.96 ± 0.93 mcg/kg/gün, 6.yılda 6 olguda 1.51 ± 1.24 mcg/kg/gün ve 7.yılda 1 olguda 1.82 mcg/kg/gün idi. 5 yıl düzenli izlenen 7 hipertiroid olgunun LT4 tedavi dozları yıllar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.120$)(Tablo 20).

Tablo 20. 0-7 yıl izlenen hipertiroid grubun laboratuvar bulguları ve tedavi dozları

HİPERTİROİD (N:15)		1.yıl			2.yıl	3.yıl	4.yıl	5.yıl	6.yıl	7.yıl	Olgu S. (İzlem)
		0.ay	3.ay	6.ay							P değeri
<i>sT4</i> (pmol/L)	N	15	12	13	14	11	10	9	6	3	5 (5)
	Ort	37.36	16.35	17.48	15.79	15.02	16.29	18.49	14.49	16.15	0.004
	SD	20.00	4.63	4.24	5.21	3.95	3.78	6.73	2.10	3.73	
TSH (mIU/L)	N	15	12	13	14	12	10	9	6	3	6 (5)
	Ort	0.06	2.10	2.20	12.48	4.96	1.56	3.03	3.42	4.33	0.022
	SD	0.12	2.48	3.18	36.84	4.28	0.98	2.37	1.91	3.70	
Anti-TPO (IU/ml)	N	14			8	11	8	5	2	3	4 (4)
	Ort	362.5			486.9	677.8	926.3	611.3	1083	978.6	0.308
	SD	250			408	900	974	522	1296	887	
Anti-TG (IU/ml)	N	14			8	11	8	4	2	3	4 (4)
	Ort	507.4			826.6	356.2	1366	462.3	1142	1983	0.682
	SD	770			1131	388	1899	326	1213	3020	
Sağ Tiroid Volümü (ml)	N	10			11	7	6	4	4	1	3 (3)
	Ort	6.23			6.07	6.34	5.17	5.05	4.17	2.36	0.529
	SD	2.22			2.44	3.65	2.35	2.20	1.60		
Sol Tiroid Volümü (ml)	N	10			11	7	6	4	4	1	3 (3)
	Ort	6.09			4.97	4.43	4.89	4.12	3.62	2.79	0.717
	SD	2.60			2.13	2.20	1.70	1.75	1.06		
LT4 (mcg/kg/g)	N	13			13	12	10	7	6	1	7 (5)
	Ort	0.73			0.85	1.39	1.05	0.96	1.51	1.82	0.120
	SD	1.04			0.89	0.93	0.97	0.93	1.24		

Başvurudaki tiroid işlevine göre oluşan gruplarda, 0-7 yıl arası izlem süresinde, gruplara uygulanan tedavi dozlarının değişimini gösteren grafik Şekil 33'de özetlenmiştir.



Şekil 33. 0-7 yıl izlemde, tiroid işlevine göre oluşan gruplarda uygulanan LT4 dozu.

9.3.6 En az 1 yıl izlenen olguların başvuru ve izlem sonrası tiroid işlevleri

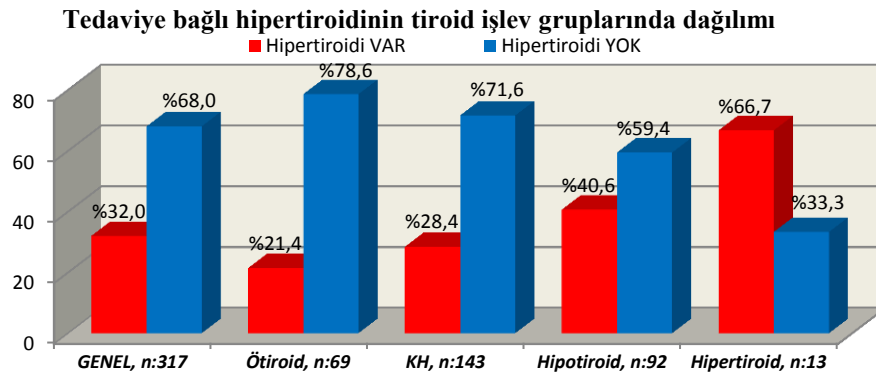
En az 1 yıl izlenen 252 olgunun ortalama izlem süresi 3.78 ± 2.33 yıl idi. Bu olgularda, başvuruda tiroid işlevine göre yapılan sınıflandırmada, olguların 66'sı (26.2) ötiroid, 104'ü (%41.3) KH, 69'u (%27.4) hipotiroid ve 13'ü (%5.2) hipertiroid iken, ortalama 3.78 ± 2.33 yıl izlem süresi ve 239 olguda ortalama 1.50 ± 1.25 mcg/kg/gün tedavi dozu ve 3.44 ± 2.12 yıl tedavi süresinden sonra, son kontrolde tedavi altında olguların 164'ü (%65.1) ötiroid, 75'i (%29.8) KH, 3'ü (%1.2) hipotiroid ve 10'u (%4) hipertiroid hale geldi. Ortalama 3.61 ± 2.37 yıl izlem süresinden sonra, ötiroid 66 olgunun 51'i (%77.3) ötiroid, 13'ü (%19.7) KH ve 2'si (%3) hipertiroid hale geldi. Ortalama 3.75 ± 2.41 yıl izlem süresinden sonra, KH 104 olgunun 64'ü (%61.5) ötiroid, 38'i (%36.5) KH, 1 olgu hipotiroid ve 1 olgu da hipertiroid hale geldi. Ortalama 3.94 ± 2.19 yıl izlem süresinden sonra, 69 hipotiroid olgunun 41'i (%59.4) ötiroid, 22'si (%31.9) KH, 2 olgu (%2.9) hipotiroid ve 4 olgu da (%5.8) hipertiroid hale geldi. Ortalama 4.09 ± 2.32 yıl izlem süresinden sonra, hipertiroid olan 13 olgunun 8'i (%61.5) ötiroid, 2'si (%15.4) KH ve 3'ü (%23.1) hipertiroid hale geldi(Tablo 21).

En az 1 yıl izlenen ve tedavi uygulanan 239 olgunun ortalama tedavi süresi 3.44 ± 2.12 yıl idi. Bu olgulara başvuruda uygulanan LT4 ortalaması 1.50 ± 1.25 mcg/kg/gün iken, 235 olguya son kontrolde uygulanan LT4 ortalaması 1.36 ± 0.87 mcg/kg/gün idi. Başvuruda uygulanan LT4 dozları ile son kontrolde uygulanan LT4 dozları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.164$). Tiroid işlevine göre oluşturulan gruplarda, ötiroid 66 olgunun 56'sına (%85), KH 104 olgunun 102'sine (%98), hipotiroid 69 olgunun tamamına (%100) ve hipertiroid 13 olgunun 12'sine (%92.3) tedavi uygulandı. Tedavi uygulanmayan 13 olgunun tamamı izlemde ötiroid hale geldi(Tablo 21). Tiroid işlevine göre oluşan gruplarda, başvuruda uygulanan LT4 dozları incelendiğinde; ötiroid grupta 0.75 ± 0.78 mcg/kg/gün, KH grupta 1.51 ± 1.28 mcg/kg/gün, hipotiroid grupta 2.23 ± 1.10 mcg/kg/gün ve hipertiroid grupta ise 0.66 ± 1.06 mcg/kg/gün idi. Bu gruplarda, başvuruda uygulanan LT4 tedavi dozları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.000$). Ötiroid ve hipertiroid grupta uygulanan LT4 dozu nispeten daha düşük iken, hipotiroid grupta uygulanan doz daha yüksek idi.

Tablo 21. ≥ 1 yıl izlenen olguların başvuru ve izlem sonrası tiroid işlevleri

BAŞVURU N (%)	Tedavi	n (%)	İzlem S. Tedavi S. Ort \pm SD (yıl)	SON KONTROL			
				Ötiroid	K.H.	Hipotiroid	Hipertiroid
Ötiroid 66 (26.2)	Tedavili	56 (84.8)	3.87 \pm 2.41 3.01 \pm 1.99	41 (73.2)	13 (23.2)	0	2 (3.6)
	Tedavisiz	10 (15.2)	2.19 \pm 1.55	10	0	0	0
	Toplam	66	3.61 \pm2.37	51 (77.3)	13 (19.7)	0	2 (3)
K.H. 104 (41.3)	Tedavili	102 (98.1)	3.72 \pm 2.43 3.43 \pm 2.13	62 (60.8)	38 (37.3)	1 (1)	1 (1)
	Tedavisiz	2 (1.9)	5.08 \pm 0.59	2	0	0	0
	Toplam	104	3.75 \pm2.41	64 (61.5)	38 (36.5)	1 (1)	1 (1)
Hipotiroid 69 (27.4)	Tedavili	69 (100)	3.94 \pm 2.19 3.76 \pm 2.19	41 (59.4)	22 (31.9)	2 (2.9)	4 (5.8)
	Tedavisiz	0 (0)	-	0	0	0	0
	Toplam	69	3.94 \pm2.19	41 (59.4)	22 (31.9)	2 (2.9)	4 (5.8)
Hipertiroid 13 (5.2)	Tedavili	12 (92.3)	4.34 \pm 2.25 3.62 \pm 2.10	7 (58.3)	2 (16.7)	0	3 (25)
	Tedavisiz	1 (7.7)	1.18	1	0	0	0
	Toplam	13	4.09 \pm2.32	8 (61.5)	2 (15.4)	0	3 (23.1)
GENEL	Tedavili	239 (94.8)	3.85 \pm 2.34 3.44 \pm 2.12	151	75	3	10
	Tedavisiz	13 (5.2)		13	0	0	0
	Toplam	252	3.78 \pm2.33	164 (65)	75 (29.8)	3 (1.2)	10 (4)

Tedavi uygulanan 239 olgunun 77'sinde (%32) izlem süresi içinde tedaviye bağlı hipertiroidi gözlemlendi. Tedavi uygulanan 56 ötiroid olgunun 12'sinde (%21.4), 102 KH olgunun 29'unda (%28.4), 69 hipotiroid olgunun 28'inde (%40.6) ve 12 hipertiroid olgunun 8'inde (%66.7) tedaviye bağlı hipertiroidi gözlemlendi. Tiroid işlevine göre oluşturulan gruplarda, tedaviye bağlı hipertiroidi oranları arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.006), hipotiroid ve hipertiroid gruplarda nispeten daha yüksek gözlemlendi.



Şekil 34. ≥ 1 yıl izlenen olgularda, tedaviye bağlı hipertiroidin gruplarda dağılımı.

10 TARTIŞMA

Hashimoto Tiroiditi (HT) (Otoimmün Tiroidit [OT], Kronik Lenfositik Tiroidit), dünyanın iyot desteği sağlanan bölgelerinde, çocuk ve adolesanlardaki edinsel tiroid hastalığı, guatr ve edinsel hipotiroidizmin en sık nedenidir (3)(46)(159). 1954 yılında 6 kız olgudan oluşan bir çalışma yayınlanana kadar, HT'nin çocuklarda çok nadir gözleendiği sanılıyordu(160). İğne biopsisinin kullanıldığı başka bir çalışmada, çocuklarda guatr nedeni olarak HT'nin zannedilenden daha sık olduğu anlaşıldı(161). İnce iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) ve dolaşımdaki otoantikorların ölçümünde yaşanan gelişmeler, HT tanısı sıklığında artışa imkan sağlamıştır. Takip eden çalışmalar da çocuk ve adolesanlarda HT'nin artan prevalansını göstermiştir(5).

10.1 BAŞVURU ÖZELLİKLERİ

10.1.1 Başvuruda Demografik Özellikler:

HT'nde prevalans ve insidans çalışmaları, olgu seçiminde kullanılan kriterlere ve çalışılan popülasyonun yaş, cinsiyet, etnik köken ve iyot durumuna bağlı olarak değişmektedir(5). Serum TSH düzeyi tanı kriteri olarak alındığında, Tunbridge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bir toplumun tamamında kadın popülasyonunun %1.9'unun aşikar hipotiroidizmi olduğu, %7.5'inde TSH düzeyinde artış olduğu saptanmıştır(2)(162). Yine aynı çalışmada, kadın olguların %10.3'ünün pozitif Anti-TPO antikor testine sahip olduğu ve yaklaşık %15'inin ise guatrı bulunduğu tespit edilmiştir (162). A.B.D.'de 11-18 yaş arası çocuklar üzerinde yapılan başka bir çalışmada HT prevalansı %1.2 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, taranan her 1,000 adolesanda 5 yeni vaka tespit edilmiştir (163). Inoue ve arkadaşlarının 6-18 yaş arası Japon çocuklarında yaptığı araştırmada, HT prevalansı %3 olarak tespit edilmiştir (87). Dolayısıyla, tüm kadın popülasyonunda antikor pozitifliği prevalansı %10'dan fazla, klinik hastalık prevalansı ise en az %2 olarak tahmin edilmektedir.

HT'nin çocukluk yaş grubundaki prevalansı pubertenin erken ve orta dönemlerinde en yüksektir ve bu dönemde kız çocuklarında 2-4 kat daha yaygın olduğu bildirilmiştir(3) (88). Coğrafik bölgeye bağlı olarak, kız erkek oranını 2.1-9.7 gibi değişen oranlarda bildiren çalışmalar da bulunmaktadır(163) (6)(7). Erişkinlerde ise 10/1'den 20/1'e kadar değişen oranlar bildirilmektedir(2)(6). Otoimmün tiroid hastalığının bir kanıtı olarak, okul çağındaki çocukların %1-2'sinde ve adolesanların %5-6'sında otoantikör pozitifliği bulunmaktadır (3). HT, çocuklarda özellikle 6 yaşından sonra gözlenmekle birlikte, en sık 12-14 yaşları arasında görüldüğü belirtilmektedir (7; 163). 4 yaş altındaki çocuklarda hastalığa daha nadir rastlanmakla birlikte süt çocuklarında bile rapor edilmiş vakalar vardır (8)(89)(164). Ülkemizde tüm toplumu kapsayan prevalans çalışması bulunmamaktadır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, ortalama tanı yaşını De Vries ve ark.(156) 11.8 ±3.5 yıl ve kız erkek (K/E) oranını ise 4.2 olarak bulmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise, Demirbilek ve ark.(7) hastalığın ortalama tanı yaşını 11.4 ±2.9 yıl ve K/E oranını 6.4 olarak saptamış iken, Yeşilkaya ve ark. (165) ortalama tanı yaşını 12.4 ±2.9 yıl ve K/E oranını 8.7, Özsu ve ark. (166) ise ortalama tanı yaşını 11.5 ±2.8 yıl ve K/E oranını 3.6 olarak saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak, ortalama tanı yaşı 10.9 ±3.25 yıl ve K/E oranı ise 5 olarak saptandı. Başvuruda, 376 olgumuzun %65'i (n:245) 10 yaş üzerinde iken, yalnızca %3.7'si (n:14) 4 yaşın altında idi. Çalışmamızda HT, kızlarda 4 yaş altı olgularda 1.8 kat, 10 yaş altı olgularda 4 kat, 10 yaş üstü olgularda ise 5.8 kat daha sık gözlemlendiği saptandı ve literatürle uyumlu olarak (156), yaş arttıkça hastalığın kızlarda görülme oranının arttığı gözlemlendi, fakat yaş grupları arasındaki bu farklılık anlamlı değildi.

10.1.2 Başvuruda Antropometrik Ölçümler:

Edinsel hipotiroidide kilo artışından ziyade boy büyümesi daha çok etkilenir ve büyüme hızında azalma genellikle ilk klinik bulgudur, ancak bu bulgu sıklıkla atlanır. Kemik maturasyonu gecikir ve bu gecikmenin fazla olması hipotiroidinin uzun süreli olduğunun göstergesidir(95). Rivkees ve arkadaşlarının ağır edinsel hipotiroidili 24 hastada (18 kız, 6 erkek) yaptığı çalışmada, Levotiroksin tedavisi ile normal tiroid işlevleri sağlandıktan sonra erişkin boya ulaşana kadar olgular izlenmiş ve bu olguların erişkin boyları normalden yaklaşık 2 standart deviasyon daha düşük sonlanmıştır. Erişkin boy potansiyelindeki bu kayıp, tedavi öncesi maruz kalınan hipotiroidinin süresi ile ilişkili

bulunmuştur. Sonuçta, tedaviye rağmen uzamış hipotiroidizmin boy potansiyelinde kalıcı kayıplara yol açtığı ve bu kaybın tedavi öncesi hipotiroidi süresiyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (167). Jaruratanasirikul ve ark. çalışmasında ise, ortalama 5.9 yıl izlenen 46 olgunun büyümesi ve pubertal gelişimi ötiroid ve hipotiroid gruplarda normaldi(154). Çalışmamızda başvuruda olguların ortalama boy-SD'si -0.37 ± 1.27 olup normal aralıktaydı. Ancak, aşikar hipotiroid olan olguların ortalama boy-SD'si anlamlı düzeyde daha düşük iken, boy-SD < -2 olan olgu sayısı da (%19.4) yine bu grupta anlamlı düzeyde yüksekti. Başvuruda hipotiroid (kompanse ve aşikar) olan olguların kemik yaşı nispeten daha geri bulunmasına rağmen anlamlı farklılık saptanmadı. Bu bulgular olgularımızın önemli bir kısmının uzun süre hipotiroidiye maruz kalmadıklarını, ancak başvuruda hipotiroid olan olguların büyüme hızında azalmaya ve kısmen kemik yaşının geri kalmasına neden olacak düzeyde etkilendiklerini desteklemektedir. Edinsel hipotiroidiye bağlı boyu geri kalan çocuk olgularda, kaybedilen boyun geri kazanılması hipotiroidinin süresine, LT4 tedavisinin başlandığı yaşa ve ayrıca ergenlik döneminde büyüme atağının yaşanacağı zaman dilimine bağlıdır. Dolayısıyla, HT'ye bağlı hipotiroidizmin erken teşhisi ve tedavisi, büyüme potansiyelinde oluşabilecek kalıcı kayıpların önüne geçilmesi açısından oldukça önemlidir.

Edinsel hipotiroidide büyüme geriliği ile birlikte obezite, edinsel hipotiroidizmin genellikle çocuklukta klinik özelliği olarak düşünülür. Çalışmamızda olguların ortalama VKI-SD'leri 0.01 ± 1.23 olup, normal aralıktaydı. Ayrıca, VKI-SD ortalamaları tiroid işlev gruplarında anlamlı farklılık göstermedi. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasında göre obezite, VKI-SD'nin aynı yaş ve cinsiyet için olanının + 2 standart sapma üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır. Tüm olguların %22.5'inde VKI-SD > 1 ve %4.2'sinde VKI-SD > 2 iken, başvuruda hipotiroid olan olguların ise %21.5'inde VKI-SD > 1 ve %4.3'ünde VKI-SD > 2 saptandı. 2001'de Jaruratanasirikul ve ark. ve 2009'da ise De Vries ve ark. çalışmasında da, tiroid işlev gruplarında VKI-SD ortalamaları farklılık göstermedi. Bu bulgular, sanılanın aksine çocuklarda gözlenen edinsel hipotiroidizmin obezite ile ilişkisinin zayıf olduğunu gösterir. Ayrıca, büyüme geriliğine kıyasla, obezitenin daha geç gelişebilen ve daha nadir gözlenen bir bulgu olduğunu düşündürür.

Edinsel hipotiroidide büyüme hızında azalma ile birlikte pubertal gelişim de bozulabilir. Adolesanlar tipik olarak puberteye geç girerler(95). Çalışmamızda, başvuruda boy-SD'si <-2 olan hipotiroid kız olguların menarş yaşı, başvuruda boy-SD değeri >-2 olan hipotiroid kız olguların menarş yaşından anlamlı düzeyde daha yüksekti. Bulgular, hipotiroidizme bağlı büyüme geriliği gelişen olgularda pubertal gelişimin de sıklıkla geri kaldığını göstermektedir.

10.1.3 Semptomlar ve Bulgular:

Guatr: Özellikle büyük çocuklarda ve adolesanlarda, HT hastalarının en sık hekime başvuru nedeni asemptomatik guatrdir(5). HT'inde guatrın asıl nedeni olarak, tiroid bezinin lenfositlerle infiltrasyonu, bazı hastalarda artan TSH düzeyi veya tiroid büyümesini uyaran immunglobulinler olduğunu belirten çeşitli yayınlar vardır (2) (3). Asemptomatik guatr sıklığı değişik çalışmalarda %40-90 arasında bildirilmektedir (168) (165) (166)(169). Markovic ve ark. çalışmasında olguların %44.3'ünde guatr saptanmıştır(169). İsrailde De Vries ve ark. yaptığı çalışmada ise guatr %39 ile en sık başvuru şikayeti olarak saptanmış, fakat fizik muayenede guatrın gerçek prevalansı yaklaşık iki kat daha yüksek (%77) bulunmuştur (156). Ülkemizde yapılan çalışmada, Demirbilek ve ark. olguların %55'inde guatr tespit etmiştir(7). Çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak olguların %55.5'inde muayenede guatr saptanmıştır. Bu oran başvuruda pubertal olan grupta (%62) prepubertal gruba (%46) kıyasla ve kız olgularda (%58) erkek olgulara (%42) kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksekti. Bu durum fizik muayenenin guatr tespitinde ve dolayısıyla HT tanısında ne kadar önemli olduğunu göstermekte ve ayrıca guatrın pubertal kız olgularda daha sık gözlemlendiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, başvuruda KH olan olgularda guatr anlamlı düzeyde daha az gözlenmiş iken, De Vries ve ark. çalışmasında ise ötiroid olgularda anlamlı düzeyde daha fazla gözlenmiştir.

Diğer semptomlar ve bulgular: HT'li olgularda en sık klinik bulgu guatr ve hipotiroidizm ile ilgili bulgulardır (6). Hipotiroidizm'in klinik bulguları, hastalığın çocuklukta başlangıç yaşına bağlı olarak değişmektedir. 3 yaşın altında hipotiroidizm gelişen çocuklar kaba yüz hatları, kesik sesle ağlama ve boy büyümesinde yavaşlama ile bulgu verirken, büyük çocuklarda ise büyüme geriliği, kabızlık, yorgunluk, uykuya eğilim,

cilt kuruluğu, tartı alımı ve nadiren erken puberte gibi bulgular gözlenir. Daha büyük çocuklarda ve adolesanlarda ise okul başarısızlığı, iskelet matürasyonunda gecikme, pubertal gelişimde gecikme veya adet düzensizliği ve miksödematöz görünüm diğer bulgularla birlikte gözlenebilir (5).

HT'ye sekonder hipotiroidizm semptomlarını araştıran çalışmalarda; De Vries ve ark.(156) olguların %28.9'unun hipotiroidizmin klinik semptomları nedeniyle hekime başvurduğunu (%21.6'sında yorgunluk, %9.8'inde tartı alımı, %7.9'unda gelişme geriliği, %6.9'unda soğuk intoleransı ve %5.9'unda kabızlık) tespit etmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Demirbilek ve ark.(7) olguların toplamda %18.6'sında (%7.4 büyüme geriliği, %4.9 tartı alımı ve %6.3 diğer), Yeşilkaya ve ark. (165) ise olguların ancak %16'sında hipotiroidizmin semptom ve bulgularını saptamıştır. Bizim alışmamızda ise olguların %17.8'inde kabızlık, %16.2'sinde saç dökülmesi, %14.6'sında yorgunluk, %12.1'inde uykuya eğilim, %11.1'inde okul başarısızlığı, %9.7'sinde cilt kuruluğu, %8.3'ünde büyüme geriliği, %4.6'sında soğuk intoleransı ve pubertal kız olguların ise %19.1'inde adet düzensizliği şikayeti vardı. De Vries ve ark. (156) alışmasında ise pubertal kız olguların %14.2'sinde adet düzensizliği vardı. Başvuruda aşıkar hipotiroidisi olan olguların %39'unda hipotiroidi ile ilgili semptom veya bulgular saptanmış iken, tüm olgular içinde bu oran %23.9 olarak saptandı. Görüldüğü gibi değişik çalışmalarda, aşıkar hipotiroidizm gelişen olguların %16 ila %29'u kadarında semptom veya bulgular gözlenir iken, bizim çalışmamızda bu oran yaklaşık iki kat fazla (%39) bulundu.

Tiroid işlev gruplarında hipotiroidi semptomlarının dağılımına bakıldığında, başvuruda hipotiroid olan olgularda kabızlık ve cilt kuruluğu şikayetleri daha yüksek iken, saç dökülmesi ise KH grupta anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Diğer hipotiroidi semptom ve bulgularının tiroid işlev gruplarında dağılımında farklılık yoktu.

Uzun süren hipotiroidi sonrasında, hipofiz bezinin hiperplastik büyümesi ve buna eşlik eden suprasellar genişlemenin bazı çocuk olgularda baş ağrısı ve görme problemlerinin ortaya çıkmasına neden olabileceği belirtilmektedir(3). Çalışmamızda olgularımızın %5.3'ünde baş ağrısı şikayetinin gözlenmesi ve bu olguların %74'ünün başvuruda hipotiroid (kompanse veya aşıkar) olması bu mekanizma ile açıklanabilir.

Çok az çocuk olguda hastalığın erken dönemlerinde sinirlilik, iritabilite, aşırı terleme, çarpıntı ve tremor gibi tirotoksikoz bulguları gelişebilir(3). Tirotoksikoz bulguları Graves hastalığına göre daha hafif geçer ve kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Hastaların %5-10'unda oftalmopati saptanır(2). Çalışmamızda, tüm olguların yalnızca %4'ünde tirotoksikoz bulguları, yalnızca %2.1'inde ekzoftalmus saptandı. Başvuruda hipertiroidisi olan olguların ise yaklaşık yarısında (%46.7) tirotoksikoz semptom veya bulguları vardı. De Vries ve ark. çalışmasında ise olguların yalnızca %1.8'inin hipertiroidi semptomları ile hekime başvurdukları saptanmıştır(156).

HT hastaları sıklıkla klinik semptom olmaksızın, büyümüş bir tiroid bezi ile hekime başvururlar. De Vries ve ark. çalışmasında, başvuruda olguların 1/3'ünde hiçbir klinik semptom saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise, literatür uyumlu olarak, başvuruda olguların %30'unda hiçbir klinik semptom ve bulgu yoktu.

10.1.4 Eşlik eden hastalıklar:

HT otoimmün bir hastalık olup diğer birçok otoimmün hastalık ile birlikte görülebilmektedir. Kronik mukokutanöz kandidiyazis, edinsel hipoparatiroidi ve Addison hastalığı ile karakterize tip 1 otoimmün poliglandüler sendromu (OPS) olan hastaların %10'unda otoimmün tiroidit (OT) görülür(3)(170). Tip 1 diabetes mellitus veya otoimmün tiroid hastalığı ile birlikte Addison hastalığının birlikteliği ile karakterize tip 2 OPS hastalarının ise %70-75'inde otoimmün tiroid hastalığı gözlenir(170). HT ayrıca çölyak hastalığı, pernisiyöz anemi, vitiligo, alopesi ve immün trombositopenik purpura (ITP) gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olma eğilimindedir(4) (3) (170). Almanya'da Mainz Üniversitesinin endokrin merkezinde izlenen 360 erişkin OPS olgusunda gözlenen otoimmün hastalıkları araştırılmış ve olguların %61'inde tip 1 DM, %33'ünde Graves hastalığı, %32.5'inde HT, %18.5'inde Addison hastalığı, %19.9'unda vitiligo, %6'sında alopesi areata, %5.3'ünde gonadal yetmezlik ve %5.3'ünde ise pernisiyöz anemi saptanmıştır(170). Olguların yaklaşık yarısında OPS'nin ilk gözlenen hastalığı tip1 DM iken, %19'unda Graves hastalığı, %17'sinde HT, %14.6'sında Addison hastalığı ve %12.6'sında ise vitiligo saptanmıştı. OPS'de en sık hastalık kombinasyonu ise tip 1 DM ve otoimmün tiroid hastalığı birlikteliği idi (yaklaşık %40)(170). Sırbistanda Markovic ve ark. çalışmasında, olguların %13.9'unda eşlik eden başka otoimmün hastalık tespit edildi. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Yeşilkaya ve ark.(165) olguların %10'unda (%6 tip 1

DM, %4 Çölyak), Özsu ve ark.(166) ise olguların %26.4'ünde (%21.7 tip 1 DM) eşlik eden bir veya birden fazla hastalık tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda ise olguların %17'sinde eşlik eden bir veya birden fazla hastalık vardı. Eşlik eden otoimmün hastalıkların dağılımına bakıldığında; olguların %3.7'sinde vitiligo, %2.9'unda alopesi, %2.9'unda astım, %1.9'unda ürtiker saptanmış iken, çölyak hastalığı yalnızca iki olguda, tip 1 DM bir olguda, myastenia gravis bir olguda, hipoparatiroidi bir olguda ve JRA bir olguda gözlemlendi. Pernisiyöz anemi, Addison hastalığı ve sjögren gibi eşlik etmesi muhtemel diğer otoimmün hastalıklar hiçbir olguda gözlenmedi. Tüm olguların toplamda %14'ünde eşlik eden otoimmün bir hastalık vardı. Özellikle çocukluk yaşlarında gözlenen tip 1 OPS'ye kıyasla, tip 2 OPS'nin daha sık ve özellikle erişkinlerde gözlemlendiği ve HT'nin özellikle tip 2 OPS'nin bir komponenti olduğu göz önünde bulundurulacak olursa, çocuk olguların ilerleyen yaşlarda diğer otoimmün hastalıkların ortaya çıkışı açısından yakından izlenmesi gerektiği anlaşılır.

HT'nin otoimmün hastalıklarla birlikteliğini gösteren, A.B.D.'de yapılan geniş çaplı bir çalışmada, 1419 tip 1 DM'li çocuk olguda normal popülasyona göre anlamlı düzeyde artmış HT sıklığı saptanmıştır (A.B.D'de normal toplumdaki sıklık %1.2, Tip1 DM'li popülasyonda ise %3.9) (171). Almanya'da 471 tip 1 DM'li hastada OPS varlığını araştıran bir çalışmada, olguların %17.6'sında tip 2 OPS saptanmış ve eşlik eden otoimmün hastalıkların %6.8'i HT bulunmuştur. Eşlik eden diğer otoimmün hastalıkların %4.2'si adrenal yetmezlik, %3.4'ü Graves hastalığı ve %4.3 vitiligo idi(170). OT ile diabet arasındaki birlikteliği ve ayrıca tip 1 DM'li hastaların yakınlarında HT sıklığının arttığını gösteren birkaç çalışma vardır (6)(170). Son zamanlarda, OT ile diabet arasındaki genetik ilişkiyi araştıran bir çalışmada, üç farklı kromozomda lokuslar tespit edilmiştir(6) (172). Ülkemizde Yeşilkaya ve ark.(165) çalışmasında, HT olgularının %6.2'sinde, Özsu ve ark.(166) ise olguların %21'inde tip 1 DM saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise, literatürle ve bu çalışmalarla uyumsuz olarak, yalnızca bir olguda (%0.3) tip 1 DM hastalığı eşlik etmekteydi. Ancak, İran'da yapılan bir çalışmada, diabetik hastalardaki OT'nin histolojik bulguları yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (6) (173). Dolayısıyla, özellikle tip 1 DM hastalığı olmak üzere otoimmün hastalığı bulunan olgularda ilerleyen yaşlarda HT bulgularının gelişebileceği öngörülmeli ve bu hastalarda guatr muayenesi ve otoantikör testleri belli aralıklarla kontrol edilmelidir.

HT özellikle Down sendromu veya Turner sendromu gibi bazı kromozomal hastalıklarla da ilişkilidir(3). Turner sendromlu olguların yarısında, Down sendromlu olguların ise %20'sinde OTH ile birliktelik gözlenmektedir(106). Çalışmamızda olgularımızın %3.7'si Down sendromlu iken, hiçbir olgumuzda Turner sendromu veya Klinefelter sendromu yoktu. Turner sendromlu olgularda yapılan bir çalışmada, HT hastalığının yaşla birlikte sıklığının arttığı ve otoimmün hastalıkların normal topluma göre iki kat artmış olduğu gösterilmiştir (174). Popova ve ark.(175) İskoçya'da Down sendromlu 38 HT hastasında yaptıkları çalışmada, olguların yalnızca 6'sında (%15.8) guatr saptanmış iken, %95'inde otoantikör pozitif tespit edilmişti. Çalışmamızda ise Down sendromlu olguların yalnızca 2'sinde (%14) guatr var iken, otoantikör testleri 10 olguda (%72) pozitif saptandı. Bu bulgular Down ve Turner sendromu gibi kromozomal hastalıkları olan olguların OTH açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini gösterir. Ayrıca, Down sendromlu olgularda HT tanısı için, otoantikör testlerinin guatr muayenesinden daha değerli olduğunu düşündürmektedir.

10.1.5 Aile öyküsü:

HT'nin çevresel ve genetik faktörler arasında kompleks etkileşimler sonucu gelişen multifaktöriyal bir hastalık olduğu düşünülür. Hastaların ailelerinde lenfositik tiroidit, idiyopatik hipotiroidi ve Graves hastalığı öyküsüne %30-40 oranında rastlanır(176). HT'nde ailesel bir genetik yatkınlığın olduğunu gösteren aile ve ikiz çalışmaları vardır. Dittmar ve ark. 179 alman ailede 1229 akraba olgu içinden, 86 OTH olgusu ve bunların 139 çocuğunu, 106 OTH olgusu ve bunların 157 kardeşini çalışmaya dahil etmiş ve çocuk olguların %14'inde, kardeş olguların ise %15'inde OTH saptanmıştır. HT'li hastaların çocuklarında HT gelişme riskinin 32 kat, kardeşlerinde ise 21 kat artmış olduğu bulunmuştur(177). Son yıllarda De Vries ve ark. (156) çalışmasında olguların %52'sinde aile öyküsü saptamış iken, Markovic ve ark.(169) olguların %37'sinde, Sengi ve ark. (178) ise olguların %58'inin annelerinde ve %26'sının ise babalarında OTH öyküsü olduğunu saptamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Yeşilkaya ve ark.(165) olguların %25'inde birinci derece akrabalarında ve %15.6'sında ise ikinci derece akrabalarında OTH öyküsü olduğunu saptamış iken, Özsu ve ark.(166) ise olguların %21'inde OTH öyküsü tespit etmiştir.

Çalışmamızda aile öyküsü sorgulanan olguların %23.5'inde birinci derece akrabalarında, %14'ünde ise ikinci derece akrabalarında ve toplamda olguların %36'sının ailesinde OTH öyküsü (OT, GH veya idiopatik hipotiroidi) vardı. Olguların %54.2'sinin akrabalarında (%28.7'sinin 1° akrabalarında, %25.5'inin 2° akrabalarında) guatr öyküsü var iken, ailesinde guatr öyküsü bulunan vakaların %62.9'unda başvuruda guatr saptandı ve bu vakalarda guatr sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ailede guatr öyküsü ve OTH öyküsü beraber değerlendirildiğinde olguların %62.3'ünde bu öykülerin en az biri vardı. Erişkinlerde guatrın ve edinsel hipotiroidizmin en önemli nedeninin HT olduğu düşünülecek olursa, çalışmamızda ailede OTH öyküsünü %36-62 arasında değerlendirmek daha doğru olacaktır. Ayrıca, tespit ettiğimiz bu oranlar literatürle uyumluluk göstermektedir. OTH olgularının birinci derece akrabalarındaki (özellikle kız olgularda) yüksek OTH prevalansı, OTH patogeneğinde immunolojik mekanizmalarla birlikte genetik bir eğilimin olduğunu gösterir. Bu nedenle, OTH olgularının birinci derece akrabaları da OT açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca HT'nin klinik seyrinin öngörülebilmesi için olguların aile öyküsünün bilinmesi gerekmektedir.

10.1.6 Başvuruda Laboratuvar Bulguları:

Otoantikolar: HT olan hastaların çoğunda (yaklaşık %90) tiroid peroksidaza karşı otoantikör gelişirken, anti-TG antikoru ise %50'den daha azında pozitifdir. Her iki test kullanıldığında ise olguların %95'inde tiroid otoimmünitesi saptanabilir(3). Ülkemizde Yeşilkaya ve ark.(165) çalışmasında, olguların %79.4'ünde Anti-TPO, %73.2'sinde ise Anti-TG antikoru pozitif saptamıştır. Çalışmamızda hastaların %76'sında Anti-TPO, %64.1'inde ise Anti-TG antikoru pozitif bulunmuştur. Olguların %89.1'inde ise Anti-TPO ve Anti-TG antikörlerinden en az biri pozitif saptanmıştır. Genellikle çocuk ve adolesanlarda otoantikör düzeyleri erişkinlere kıyasla daha düşük, hatta negatif olma eğilimindedir ve şüpheli durumlarda ölçümler tekrarlanmalıdır.

Anti-TPO antikörlerinin in vitro ortamda enzim aktivitesini engellediği gösterilmiş olmakla birlikte, HT'nde hipotiroidinin asıl mekanizmasının T hücrelerinin direkt sitotoksitesi olduğuna inanılır. Tiroid peroksidaz majör antijendir ve buna karşı gelişen otoantikörler hastalığın aktivitesi ile yakından ilişkilidir(6). Ayrıca, anti-TPO antikör düzeyi ile tiroidin lenfositik infiltrasyonu arasında önemli bir korelasyon olduğunu

gösteren çalışmalar mevcuttur(179). Yakın zamanda İtalya'da Radetti ve ark. çalışmasında, tiroid fonksiyonları bozulan olguların son kontrolde her iki otoantikör düzeyi de önemli ölçüde yüksek bulunmuştur, ancak Anti-TG antikoru başlangıçta zaten yüksek iken, anti-TPO antikoru ise progresif bir artış göstermişti. Bu bulgu anti-TPO antikörünün tiroid fonksiyonlarında bozulmayı veya hastalık aktivitesini gösteren bir gösterge olabileceğini işaret etmişti(97). Ülkemizde hem Yeşilkaya ve ark. ve hem de Özsu ve ark. çalışmalarında, hipotiroidizmi ve ötiroidizmi hastalar arasında otoantikör pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı(165)(166). Bizim çalışmamızda ise her iki antikör düzeyi başvuruda hipotiroid olan olgularda anlamlı düzeyde daha yüksekti ve bu ilişki anti-TPO antikoru için daha kuvvetli idi. Bu bulgular, literatürle uyumlu olarak, özellikle anti-TPO antikörünün hastalığın aktivitesi ile yakın ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Tiroid USG kontrolü: Tiroid USG'si, HT tanısı için gerekli olmamakla birlikte, tanıyı desteklemek ve tiroid nodüllerinin varlığını göstermede faydalı bir tetkiktir ve daha çok hastaların izleminde kullanılır(6)(156). USG'de büyümüş tiroid bezi, heterojenite, hipoekoik görünüm veya psödonodüler bir görünüm HT ile uyumlu bulgulardır(3). HT'nde klasik USG bulguları değişik çalışmalarda hastaların %20-95'i arasında gözlenir(180). Guatr, hipotiroidizm ve her iki otoantikörün pozitif bulunmasının, tiroid USG'sinde sonografik değişiklikleri hızlandıran önemli faktörler olduğu gösterilmiştir(181). Ülkemizde Yeşilkaya ve ark.(165) çalışmasında, tiroid USG'sinde olguların %80.4'ünde tiromegali, %92.8'inde ise HT ile uyumlu bulgular saptamış iken, Özsu ve ark.(166) ise olguların %61'inde HT ile uyumlu bulgular saptamıştır. Çalışmamızda, başvuruda hastaların %78.7'sinde tiroid USG'si yapıldı ve bunların %92'sinde HT ile uyumlu bulgular bulundu. İzlem süresi içinde ise hastaların %95.5'sine USG kontrolü yapıldı ve bunların da %92.2'sinde HT ile uyumlu bulgular saptandı. Tiroid işlevine göre oluşan grupların tiroid volümü ortalaması KH olgularda anlamlı düzeyde daha düşük saptanmış iken, aşikar hipotiroid ve ötiroid olgular arasında anlamlı fark yoktu.

İzlemde tiroid nodülü gelişen vakalarda, boyunda açıklanamayan lenfadenomegali varlığında ve tedaviye rağmen tiroid bezinde büyümenin devam ettiği olgularda USG, sintigrafi ve gerekiyorsa İİAB yapılarak malignitenin ekarte edilmesi gerekir(176). Çocuk ve adolesanlarda nadir gözlenmekle birlikte, yetişkinlere kıyasla çocuklarda gözlenen tiroid nodülleri daha sık malign karakterlidir(4) (132). Çocuklukta gözlenen tiroid

nodülleri arasında tiroid kanserinin genel sıklığı, Niedziela tarafından yapılan bir incelemede %26.4 olarak bulunmuştur(136). Yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışmada, çocuk hastalarda OT, kanser ve tiroid nodülleri arasındaki ilişki incelenmiş ve 365 OT'li hastanın 115'inde (%31.5) tiroid nodülü bulunmuştur(132). Nodüllerin yalnızca %33'ü muayenede palpabl iken, tamamının varlığı USG ile teyit edilmişti. Total tiroidektomi sonrası yapılan histolojik değerlendirmede 11 papiller karsinom vakası (OT'li olguların %3'ü, tiroid nodüllü olguların %9.6) saptanmıştı. Tedaviye rağmen nodül çapında progresif artış ve lenfadenopati bulgusu, benign lezyonlu olgulara kıyasla tiroid kanserli olgularda daha sık gözlenen iki faktördür. Tiroid USG, bu olguların teşhisine yönelik faydalı bilgiler sunmuştur. Tiroid kanserli olgularda, hipoekoik görünüm diğer USG görünümüne nazaran daha baskın bir bulgudur(4). Çalışmamızda tiroid USG'si yapılan olguların %11'inde gerçek bir tiroid nodülü varlığı düşünülerek, ileri değerlendirme için İİAB yapıldı. Bu olguların önemli bir kısmında benign karakterde tiroid nodülü saptanmış iken, üç olguda (2 kız ve 1 erkek olgu) (OT'li olguların %0.8'i, tiroid nodüllü olguların %7.5'i) papiller tiroid kanseri tespit edildi ve bu olguların ikisine cerrahi uygulandı.

HT tanısı için tiroid USG'sinin rutin uygulamada yeri olmamasına karşın, şüpheli olgularda tanıyı desteklemek için sıklıkla başvuru alan yararlı bir tetkiktir. Ayrıca guatr'ın boyutunu belirlemede ve tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde fizik muayeneye göre daha değerli sonuçlar verir. Çocuklardaki tiroid nodüllerinin daha sık malign karakterde olma özelliği vardır (4), ayrıca Larson ve ark. HT'li olgularda tiroid kanseri riskinin 3 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir (99). HT'nin nadir ve fakat ağır bir komplikasyonu olan tiroid kanseri göz önünde bulundurulacak olursa, tiroid USG'sinin uygulamadaki asıl öneminin HT zemininde gelişen tiroid nodüllerinin tespitinde ve izleminde olduğu anlaşılır.

10.2 PUBERTAL DURUMA GÖRE OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

10.2.1 Başvuruda Genel Özellikler:

HT'nin çocukluk prevalansının ergenlik döneminde en yüksek olduğu bilinmektedir(2). De Vries ve ark.(156) çalışmasında, başvuruda olguların %72'sini, ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Yeşilkaya ve ark.(165) olguların %88.7'sini, Özsu ve ark. (166) ise olguların %72'sini pubertal evrede saptadı. Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak başvuruda olguların %60'ı pubertal evrede saptandı.

Prepubertal ve pubertal gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve antropometrik ölçümler açısından anlamlı fark yoktu. Fakat pubertal dönemde artan seks hormonlarının etkisine bağlı olarak, pubertal olgularda kemik yaşı anlamlı düzeyde daha ileri saptandı. Ayrıca, prepubertal olgulara kıyasla, pubertal olgularda guatr anlamlı düzeyde daha sık gözlendi (sırasıyla %46.1, %61.9). HT'nin kızlarda daha sık gözlenmesi ve yaşla birlikte sıklığının artması ve pubertal kız olgularda guatr sıklığının daha yüksek olması, HT patogenezinde seks hormonlarının önemli bir katkısının olduğunu düşündürür.

10.2.2 Başvuruda Laboratuvar Değerler:

Prepubertal ve pubertal grupların başvurudaki tiroid işlevlerine göre dağılımı anlamlı farklılık göstermedi. Pubertal olgularda TSH düzeyi anlamlı düzeyde daha düşük iken, sT4 için böyle bir durum söz konusu değildi. Puberte gruplarına göre otoantikör düzeyleri de anlamlı farklılık göstermedi. Tiroid volümleri pubertal olgularda anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmasına karşın, bu farklılık ön planda gruplar arasındaki yaş farkına bağlandı (yaş ort.: prepubertal grupta 8 ± 2.6 yıl, pubertal grupta 12.8 ± 1.9 yıl).

10.3 TİROİD İŞLEVİNE GÖRE OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

Başvuruda, HT hastalarının önemli bir bölümünde tiroid işlev testleri ötiroidizm veya hipotiroidizmi (aşıkâr veya subklinik) gösterir iken, nadiren de hipertiroidizmi gösterir(7). De Vries ve ark. çalışmasında, başvuruda olguların %21'i ötiroid, %42'si KH ve %37'si ise aşıkâr hipotiroid idi (156). Hacettepe üniversitesinde Demirbilek ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise farklı olarak, başvuruda olguların %43'ü ötiroid, %45'i hipotiroid (subklinik veya aşikar) ve %12'si ise hipertiroid idi (182). Yeşilkaya ve ark. çalışmasında, başvuruda olguların %55.6'sı biyokimyasal hipotiroid, %44.3'ü ise ötiroid idi(165). Görüldüğü gibi çeşitli çalışmalarda farklı oranlar belirtilmekle birlikte, bizim çalışmamızda ise başvuruda olguların %27.1'i ötiroid, %43.6'sı KH, %25.3'ü hipotiroid ve %4'ü ise hipertiroid olarak saptanmış ve De Vries ve arkadaşlarının çalışması ile nispeten daha uyumlu bulunmuştur. Yeşilkaya ve ark.(165) çalışmasında, hipotiroidizm sıklığını kızlarda anlamlı olarak daha yüksek bulmasına karşın, bizim çalışmamızda böyle bir farklılık tespit edilmedi. De Vries ve ark. (156) çalışmasında, KH olguların başvuru yaşını anlamlı olarak daha düşük saptamış iken, Demirbilek ve ark.(182) ise aşikar hipotiroid olguların başvuru yaşını anlamlı düzeyde düşük bulmuştur. Bizim çalışmamızda ise ötiroid olguların başvuru yaşı hipotiroid (kompanse ve aşikar) olguların başvuru yaşından anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgular, HT'ye bağlı hipotiroidi gelişen olgularda, hipotiroidinin semptom ve bulgularının hastalığın daha erken yaşta tanınmasına imkan sağladığını düşündürmektedir.

10.3.1 İzlemede Tiroid İşlev Grupları:

Ötiroid Olgular: Çocuk ve adolesanlarda HT'nin doğal seyri tam olarak bilinmemektedir ve uzun dönem izlem sonuçlarını gösteren çalışmalar oldukça az sayıdadır. Tiroid işlevlerinde başvuruda ötiroidizm, kompanse hipotiroidizm veya aşikar hipotiroidizm gözlenirken, nadiren de hipertiroidizm gözlenir. Başvuruda ötiroid olan çocuk olguların çoğu izlemede ötiroid kalabilmekle birlikte, bir kısmında hipotiroidi gelişir(3). Çocuklarda HT'nin doğal seyrini belirlemek için Radetti ve arkadaşlarının 160 HT'li çocukta yaptığı çalışmada, tiroid fonksiyonlarında progresif bozulmaya eğilim olduğu, ancak 5 yıllık takip sonunda olguların %52.5'inin ötiroid kaldığı veya izlemede ötiroid hale geldiği gözlemlendi. Aynı çalışmada, başvuruda ötiroid olan olguların 5 yıllık izlem sonunda %64.8'inin ötiroid kaldığı, %22.8'inde subklinik hipotiroidi ve %8.5'inde aşikar hipotiroidi geliştiği tespit edildi (183). Wang ve arkadaşlarının 47 HT'li çocukta yaptığı çalışmada ise, başvuruda ötiroid olan 25 olgunun 22'sinin (%88) ötiroid kaldığı, 3'ünde (%12) ise hipotiroidi geliştiği tespit edildi(184). Daha eski bir çalışmada Marinovic ve ark. en az bir yıl izlenen ötiroid olguların yalnızca %10'unda hipotiroidi

geliştiğini bildirdi(185). İzlem ve tedavi sonrasında tiroid işlevlerindeki değişimi belirlemek için, Ülkemiz'de yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Demirbilek ve ark. en az bir yıl izlenen 129 HT tanılı çocuk olguyu değerlendirmiş ve 57 ötiroid olgunun izlem sonunda 44'ünün (%77.2) ötiroid kaldığını, 12'sinde (%21) ise hipotiroidi (kompanse ve aşikar) geliştiği tespit edilmiştir(182). Çalışmamızda, %85'i LT4 tedavisi alan 66 olguda ortalama 3.6 ±2.3 yıl izlem sonrası yapılan değerlendirmede, olguların %77'sinde ötiroidinin devam ettiği, ancak %20'sinde ise KH geliştiği görüldü. Görüldüğü gibi değişik oranlar belirtilmekle birlikte, başvuruda ötiroid olan HT'li çocukların çoğunluğu ötiroid kalmakta, fakat az bir kısmında aşikar hipotiroidiye ilerleme gözlenmektedir.

Kompansasyon Hipotiroid Olgular: Kompansasyon hipotiroidisi olan OT'li çocukların yaklaşık yarısında zaman içinde çok yavaş bir seyirle aşikar hipotiroidizm gelişebilirken, diğer yarısı ise ötiroid kalır(3). Kompansasyon hipotiroidizmin remisyon şansı aşikar hipotiroidizme göre daha yüksektir(186)(187). HT'li çocuklarda kompansasyon hipotiroidizmin doğal seyrini belirlemek için Moore ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ortalama 5.8 yıl tedavisiz izlenen 18 olgunun 10'unda (%55) tiroid işlevleri değişmezken, 7'sinde (%39) düzelmiş ve bir olguda da hipotiroidi gelişmiş ve kompansasyon hipotiroidin çocuklarda selim karakterli bir durum olduğu düşünölmüştü(187). Oysa 2006 yılında Radetti ve arkadaşlarının HT'li çocuklarda yaptığı çalışmada, başlangıçta KH olan 55 olgunun izlem sonunda 16'sı (%29) ötiroid hale gelmiş iken, 16'sı (%29) aynı kalmış ve 23'ünün ise (%42) TSH düzeylerinde anlamlı artış gösterdiği tespit edilmişti(183). Demirbilek ve arkadaşlarının çalışmasında ise, 29 KH olgunun izlem sonunda 9'u (%31) ötiroid hale gelmiş iken, 11'inde (%38) aşikar hipotiroidi gelişmiş ve kalan 9'u ise KH kalmıştı(182). Çalışmamızda ise, 104 KH olgunun ortalama 3.7 ±2.4 yıl izlem süresinden sonra %61.5'inin tiroid işlevleri düzelmiş iken, LT4 tedavisi altında %36.5'inde KH devam etmekteydi. Tedavi altında olgularımızın üçte birinden fazlasının KH olması ve aşikar hipotiroidizme ilerleme açısından KH olguların ötiroid olgulara kıyasla daha fazla riske sahip olduklarını destekleyen çalışmaların bulunması, bu olguların aşikar hipotiroidi açısından daha yakın ve dikkatli izlenmeleri gerektiğini düşündürür.

Hipotiroid Olgular: Erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, HT'ye bağlı hipotiroidizmin geçici olabileceği vurgulanmaktadır. Hipotiroidizmi olduğu halde tedavi sonrası ötiroidi gelişen çocukluk yaş grubunda olgular bildirilmiştir(2). HT'ye bağlı hipotiroidinin tedavi ve izlem sonuçlarının değerlendirildiği eski bir çalışmada, 79 olguya 1 yıl boyunca L-tiroksin uygulanmış ve sonrasında olguların %25.3'ünün tiroid işlevlerinin daha kötüleştiği, %50.5'inin aynı kaldığı ve %24'ünde ise iyileşme gözlemlendiği saptanmıştır (188). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında ise, başlangıçta hipotiroid (kompanse veya aşikar) olan olgunun izlemde yarısının ötiroid hale geldiği, yarısının ise hipotiroid kaldığı görülmüştür(184). İkemoto ve arkadaşlarının erişkin HT olgularında yaptığı bir çalışmada, başlangıçta aşikar hipotiroid olan olguların %40'ının ötiroid hale döndüğünü tespit etmiştir(189). Ülkemizde Demirbilek ve arkadaşlarının çalışmasında ise, aşikar hipotiroidisi olan 30 olgunun izlem sonunda 9'unda (%30) ötiroidi gelişmiş iken, 18'inde (%60) aşikar hipotiroidi devam etmişti(182). Çalışmamızda ise, tamamı LT4 tedavisi alan 69 hipotiroid olgunun ortalama 3.9 ± 2.2 yıl izlem sonrasında bakılan tiroid işlevlerinde; %59.4'ünün ötiroid hale geldiği ve %32'sinin ise KH olduğu saptandı. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandığından, tedavi altındaki tiroid işlevleri esas alınmıştır. Tiroid işlevleri bozulan olgularda tedaviye bağlı iyileşme gözlenebileceğinden, olgularımızın tedavi ve izlem sonrası tiroid işlevlerinin ne ölçüde düzeldiği, ancak tedavi kesildikten bir süre sonra tiroid işlevleri değerlendirilerek ortaya çıkarılabilir. Birçok çalışmada değişik oranlarla gösterildiği üzere, HT'li çocukların tiroid işlevleri zaman içinde düzelebileceği gibi hipotiroidizme ilerleme de görülebilmektedir. Bulgular, çocuklarda HT'nin dinamik bir seyir izlediğini ve tiroid işlevlerini belli aralıklarla izlemenin önemini göstermektedir.

Hipertiroid Olgular: Başvuruda, olguların az bir kısmında tiroid işlevleri hipertiroidiyi gösterir(7). Demirbilek ve arkadaşlarının çalışmasında, olguların %12'si başvuruda hipertiroid iken, izlemde değerlendirilen 13 olgunun 12'si (%92.3) ötiroid hale gelmiş ve 1 olguda ise hipotiroidi geliştiği gözlenmişti(182). Çalışmamızda ise başvuruda olguların %4'ünün hipertiroid olduğu saptandı. En az 1 yıl izlenen 13 olgunun 4.3 ± 2.2 yıl izlem sonunda 8'inin (%61.5) ötiroid olduğu, 2'sinin (%15.4) kompanse hipotiroid olduğu ve 3 olguda ise (%23) hipertiroidinin devam ettiği gözlemlendi. Bulgular hipertiroidinin çoğu olduda geçici olduğunu, izlemde ötiroidi ve hatta hipotiroidiye ilerleyebileceğini gösterir.

10.3.2 İzlem ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Bulguları:

sT4 ve TSH: Son kontrolde olgularımızın %65'inde ötiroidi sağlanmış iken, %30'unda tiroid işlevleri kompanse hipotiroidiyi gösteriyordu. Başvuruda ötiroid olan olgularımızın izlemde tiroid işlevlerinde anlamlı değişim gözlenmedi. KH olguların ise sT4 düzeyleri başvuruda normalin alt sınırına yakın ve izleyen yıllara kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük iken, tedavi başladıktan 3 ay sonra bakılan sT4 ortalaması takip eden yıllara kıyasla nispeten daha yüksek bulundu. TSH ortalaması ise izleyen yıllara kıyasla başvuruda anlamlı düzeyde daha yüksek iken, sonrasında üst sınır ve hemen üzerinde bir seyir izledi. Hipotiroid olgularda tiroid işlevlerindeki değişim incelendiğinde; başvuruda bakılan sT4 ortalaması normalin altında ve izleyen yıllarda bakılana kıyasla anlamlı düzeyde düşük iken, tedavi sonrası 3.ayda bakılan değerler izleyen yıllara kıyasla anlamlı derecede yüksekti. Başvuruda bakılan TSH ortalaması çok yüksek iken, 6.ayda bakılan TSH ortalaması da izleyen yıllara kıyasla anlamlı yüksekti ve izleyen yıllarda hipotiroid grupta TSH ortalaması normalin üstünde seyretti. Hipertiroid olgularda beklenildiği gibi sT4 ortalaması başvuruda normalin üstünde iken, izlemde 3.aydan sonra normal sınırlarda seyrettiği gözlemlendi. TSH ortalaması ise başvuruda baskılanmış ve 3.aydan sonra normal aralıkta saptandı.

Olgularımızın önemli bir kısmının tiroid işlevlerinde tedavi ile düzelme sağlanmasına karşın, kompanse ve aşikar hipotiroid olgularda, 3.ayda bakılan sT4 ortalamasının izleyen yıllara kıyasla daha yüksek olması, bu olguların çoğuna ilk başlanan LT4 dozunun ihtiyaç duyulandan fazla olabileceğini düşündürür. Dolayısıyla, HT'li çocukların ilk yıl yakın aralarla izlenmesi ve tedavi dozunun daha sık değerlendirilmesi gerektiği görülmektedir.

Otoantikör düzeyleri: OT'li olgularda tedavinin otoantikör düzeylerini azalttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, bu bilgiyi desteklemeyen çalışmalar da vardır. Dolayısıyla, bu durum halen tartışmalı bir konudur. Mariotti ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, Anti-TPO düzeyinin tedavisiz hipotiroidizmli HT olgularında en yüksek olduğunu, fakat tiroid işlevleri ile Anti-TPO düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını belirtti(190). Hegedüs ve arkadaşlarının 1991 yılında 13 guatrlı HT hastasında yaptığı çalışmada, 2 yıl LT4 tedavisi uygulandıktan sonra tüm olgularda yüksek

olan Anti-TPO düzeyinde anlamlı bir değişim gözlenmediği saptanmıştı(191). Buna karşın, 1996'da Romaldini ve arkadaşlarının guatröz HT'li 23 hastada yaptıkları bir çalışmada, 10'u aşıkar hipotiroid ve 13'ü ise KH olan iki gruba 6 ay LT4 tedavisi uygulandıktan sonra yapılan değerlendirmede serum Anti-TPO ve Anti-TG düzeyleri aşıkar hipotiroid olgularda anlamlı dūřuř gösterir iken, KH olgularda ise anlamlı dūřuř göstermediği tespit edilmişti(192). Wang ve arkadaşlarının 47 guatröz HT'li çocukta yaptığı çalışmada ise L-tiroksin tedavisinin otoantikör titreleri üzerine etkisinin anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştı(184). Yakın zamanda Schmidt ve arkadaşlarının 38 HT'li erişkin hastada yaptıkları çalışmada, 5 yıl LT4 tedavi sonucunda olguların çoğunda Anti-TPO düzeyinde anlamlı bir dūřuř gözlendiği, fakat çok az bir kısmında negatifleştiği saptanmıştı(193). Ülkemizde bu konuyla ilgili Özen ve arkadaşlarının 2011 yılında 96 HT'li hastada yaptığı retrospektif bir çalışmada, tedavi uygulanan 80 olgunun yalnızca Anti-TG düzeylerinde anlamlı dūřuř gözlenmiş, tedavisiz izlenen 16 olguda ise her iki otoantikör düzeyinde de anlamlı değişim gözlenmemişti(194). Çalışmamızda her iki otoantikör düzeyi aşıkar hipotiroid olan olgularda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. LT4 tedavisinin otoantikör düzeylerine etkisi değerlendirildiğinde; 5 yıl izlenen 17 olgunun otoantikör düzeylerinde anlamlı değişim gözlenmedi. Hipotiroid olguların Anti-TPO ve Anti-TG düzeyleri başvuruda yüksek iken, izlemde kısmen azalma göstermekle birlikte, LT4 tedavisinin otoantikör düzeyleri üzerine etkisi anlamlı bulunmadı. Dięer tiroid işlev gruplarında da LT4 tedavisinin otoantikör düzeyleri üzerinde anlamlı etkisi yoktu. Fakat, bu konuyu aydınlatmak için seçilmiş vakalarda yapılacak geniş çaplı prospektif çalışma sonuçları daha değerli olacaktır.

Tiroid volümü: Guatröz HT'li çocuklarda guatr boyutlarını azaltmak için L-tiroksin kullanımı ve tedavinin tiroid boyutlarına etkisi halen tartışma konusudur. Hegedüs ve arkadaşlarının 13 guatröz HT'li hastada yaptığı çalışmada, 2 yıl LT4 tedavisi sonrasında USG'de tiroid boyutlarında anlamlı dūřuř saptanmıştı(191). Romaldini ve arkadaşlarının 1996 yılında 23 guatröz HT'li olguda yaptıkları çalışmada ise tiroid volümü aşıkar hipotiroid olguların tamamında, KH olguların ise çoğunda anlamlı dūřuř göstermişti(192). Buna karşın, ötiroid HT'li hastalarda L-tiroksin tedavisinin faydalarının araştırıldığı bir çalışmada, 21 ötiroid olgunun 10'una 1 yıl LT4 uygulanmış, 11'i ise tedavisiz izlenmiş ve her iki grubun tiroid volümlerinde anlamlı değişim gözlenmemişti(147). Jaruratanasirikul

ve arkadaşlarının 2001 yılında 46 HT'li hastada yaptıkları çalışmada, yaklaşık 6 yıl izlem sonunda tedavisiz izlenen ötiroid olguların tiroid volümleri değişmemiş iken, tedavi uygulanan hipotiroid olguların tiroid volümlerinde ise anlamlı düzeyde küçülme saptanmıştı(154). Yakın zamanda Svensson ve arkadaşlarının 90 HT'li çocukta yaptığı bir çalışmada, LT4 tedavisinin çocuk hastalarda tiroid volümünü düşürmede etkili olduğu sonucuna varılmıştı. Özellikle hipotiroid vakalarda, hatta ötiroid vakalarda bile, HT'ye bağlı guatrın LT4 ile tedavisi önerilmişti(195). Görüldüğü gibi yapılan çalışmaların çoğunda tedavi ile tiroid volümlerinde küçülme gözlenmesine karşın, çalışmamızda literatürle uyumsuz olarak, LT4 tedavisinin tiroid volümü üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı. Ancak, seçilmiş guatröz HT'li olgularda yapılan prospektif çalışmalar bu konunun aydınlatılmasında daha değerli bilgiler sunmaktadır.

10.3.3 L-tiroksin tedavisi:

L-tiroksin tedavisinin çocuklarda hastalığın seyri üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, KH ve ötiroid olguların tedavisi halen tartışmalı bir konudur. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, proflaktik L-tiroksin tedavisinin HT'de lenfositik infiltrasyonu azaltabileceği gösterilmiştir. Proflaktik LT4 tedavisini değerlendirmek için Pedberg ve arkadaşlarının 21 ötiroid HT'li hastada yaptığı çalışmada, yalnızca tedavi alan ötiroid olgularda Anti-TPO ve B lenfositlerinin azaldığı gösterilmiş ve proflaktik tedavinin hastalığın progresyonunda faydalı etkilerinin olabileceği sonucuna varılmıştı(147). Buna karşın, LT4 tedavisinin HT progresyonunda etkisinin olmadığını destekleyen çalışmalar da vardır(90). Ülkemizde Demirbilek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tedavi alan ve almayan ötiroid olguların kompanse ve aşikar hipotiroidizme ilerleme oranları arasında anlamlı fark bulunmamış ve LT4 tedavisinin hastalığın seyrini değiştirmedeği düşünülmüştür(182). Çoğu KH ve hatta ötiroid olguların guatr nedeniyle tedavi edilmesi gerektiğini savunan birçok çalışma vardır(156). Genel olarak, asemptomatik ve küçük guatrı olan ötiroid olgularda tedavinin gerekmediği düşünülür. Ancak, bası semptomları ve kozmetik sorun oluşturan büyük guatr'a sahip ötiroid hastalarda, TSH'yı baskılayacak dozlarda LT4 tedavisi önerilir.

KH olguların önemli bir kısmının remisyona girme olasılığı bulunmakla birlikte, normal büyüme ve gelişmenin sağlanması için KH olan çocuklarda LT4 tedavisi önerilmektedir (2). Ülkemizde Çetinkaya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, boy kısalığının muhtemel nedenleri arasında kompanse hipotirodizmin de düşünülmesi gerektiğini ve tedavinin büyüme hızında anlamlı artış sağladığı göstermiştir(196). Ayrıca, kompanse hipotirodizmde tedavinin hastalığın progresyonunu baskılayabileceği(147), tiroid boyutlarını azaltabileceği(192)(147)(195), koroner kalp hastalıkları riskini azaltabileceği(98) ve serum lipid profilini iyileştirebileceği(197) gösterilmiştir.

Tedavinin amacı TSH düzeyini normal veya normalin alt sınırlarına getirmektir. Önerilen başlangıç LT4 dozu 1-3 yaş arası olgularda 4-6 mcg/kg/gün, 3-15 yaş olgularda 2-4 mcg/kg/gün ve 15 yaş üstü olgularda ise 1.6-3 mcg/kg/gündür. Birçok yazar kısmi dozla tedaviye başlamayı önermektedir. Daha sonra biyokimyasal izleme dayanılarak kişiye özgü doz ayarı yapılmalıdır(4).

Çalışmamızda ötiroid olguların %85'ine, KH olguların tamamına yakınına ve hipotiroid olguların tamamına LT4 tedavisi uygulandı. LT4 dozu başvuruda prepubertal olan olgularda anlamlı düzeyde daha yüksekti (Prepubertal olgularda 1.86 ± 1.5 mcg/kg/g, Pubertal olgularda 1.17 ± 0.8 mcg/kg/g). Başvuruda ötiroid olgulara uygulanan LT4 dozu ortalaması 0.75 ± 0.8 mcg/kg/gün iken, izlemde uygulanan dozda anlamlı bir değişim olmadı. KH grupta uygulanan LT4 dozu ortalaması ise 1.5 ± 1.3 mcg/kg/gün idi ve 3.yıldan sonra LT4 ihtiyacında anlamlı azalma gözlemlendi. Hipotiroid olgulara başvuruda 2.2 ± 1.1 mcg/kg/gün dozunda LT4 uygulandı ve bu olguların LT4 ihtiyacında da kademeli bir azalma görüldü. Tedavi dozu ötiroid olgularda anlamlı düzeyde düşük iken, hipotiroid olgularda anlamlı düzeyde yüksekti. Bulgular, yaşla ve pubertal gelişimle birlikte olguların LT4 ihtiyacının azalabileceğini göstermektedir. Ayrıca, HT'nin dinamik bir seyir izlediği ve olguların bir kısmında tiroid bezinin işlevsel kapasitesinin zamanla düzelebileceği anlaşılmaktadır. Bütün bunlar HT seyrinde tiroid işlevlerinin yakından izlenmesinin önemini açığa çıkarır.

11 ÖZET

Hashimoto tiroiditi (HT) tiroid dokusuna özgü otoimmün bir hastalıktır. İyot desteği sağlanan bölgelerde, çocuk ve adolesanlarda guatr, edinsel hipotiroidizm ve edinsel tiroid hastalığının en yaygın nedenidir. Kadınlarda daha sık gözlenir. Çocukluk yaş grubunda en sık pubertenin erken ve orta dönemlerinde görülür. HT'nin genetik, endojen ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu geliştiği düşünülür. Eğilimli bireylerde tiroide spesifik otoreaktif T hücrelerinin tiroid dokusuna duyarlılık kazanması ve daha sonra B hücrelerinin devreye girmesi hastalığın temel patogenezi oluşturur.

Bu çalışmada HT'li çocukların demografik ve antropometrik özellikleri ile birlikte izlem sonrası L-tiroksin tedavisinin tiroid işlevleri, otoantikorlar ve tiroid volümleri üzerine etkilerini ve ötiroidi sağlanabilmesi için gerekli L-tiroksin dozunu değerlendirmeyi planlandık. Bu amaçla, 1995-2011 tarihleri arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'na başvurarak HT tanısı alan 376 çocuk hastanın dosyaları incelenerek veriler kayıt altına alındı. Olgular, karşılaştırmalı analiz yapmak için, başvurudaki tiroid işlevlerine ve pubertal durumlarına göre gruplandırıldı.

Çalışmamızda başvuru yaşı ortalaması 10.9 ± 3.25 yıl iken, kız/erkek oranı ise 5/1 saptandı. Olguların 14'ü (%3.7) 4 yaşın altında, 245'i (%65) 10 yaşın üstünde idi. Başvuruda olguların %60'ı pubertal evrede iken, tiroid işlevine göre olguların 102'si (%27) ötiroid, 164'ü (%43.6) KH, 95'i (%25.3) hipotiroid ve 15'i (%4) ise hipertiroid idi.

Başvuruda ortalama boy-SD'si -0.37 ± 1.27 olup normal aralıktaydı. Ancak, aşikar hipotiroid olan olguların ortalama boy-SD'si anlamlı düzeyde daha düşüktü. Kemik yaşı ortalaması ise 0.09 ± 1.5 yıl geri saptandı ve tiroid işlevine göre gruplar arası fark yoktu. Tüm hastaların VKI-SD ortalaması 0.01 ± 1.23 idi. Hem tiroid işlevine ve hem de pubertal duruma göre gruplar arasında VKI-SD açısından anlamlı fark yoktu.

Hastaların %55.5'inde muayenede guatr saptanmıştı. Bu oran başvuruda pubertal grupta (%62) prepubertal gruba (%46) kıyasla ve kız olgularda (%58) erkek olgulara (%42) kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksekti. Tüm olguların ~%24'ünde hipotiroidi ile

İlgili semptom veya bulgular saptanmış iken, bu oran başvuruda aşikar hipotiroidi olan olgularda %39 idi. Olguların %17.8'inde kabızlık, %16.2'sinde saç dökülmesi, %14.6'sında yorgunluk, %12.1'inde uykuya eğilim ve pubertal kız olguların ise %19.1'inde adet düzensizliği şikayeti vardı. Yalnızca %4'ünde tirotoksikoz bulguları ve %2.1'inde ise ekzoftalmus vardı. %30'unda ise hiçbir klinik semptom ve bulgu yoktu.

Olguların 64'ünde (%17) eşlik eden bir veya birden fazla hastalık vardı. En sık eşlik eden hastalıklar ise %3.7 ile vitiligo idi. Toplamda 52 olguda (%14) ise eşlik eden otoimmün bir hastalık vardı. 14 hastada (%3.7) Down sendromu vardı ve bunların yalnızca 2'sinde (%14) guatr varken, otoantikör testleri 10 olguda (%72) pozitif idi. Hastaların %36'sının ailesinde OTH öyküsü ve %54.2'sinin ise guatr öyküsü vardı. Ailede guatr öyküsü ve OTH öyküsü beraber değerlendirildiğinde olguların %62.3'ünde bu öykülerin en az biri bulunuyordu.

Çalışmamızda hastaların %76'sında Anti-TPO, %64.1'inde ise Anti-TG antikoru pozitif bulundu. Olguların %89.1'inde ise Anti-TPO ve Anti-TG antikörlerinden en az biri pozitif saptandı. Her iki antikör düzeyi başvuruda hipotiroid olan olgularda daha yüksekti ve bu ilişki anti-TPO antikoru için daha kuvvetli idi (Anti-TPO için $p=0.000$, Anti-TG için $p=0.019$). İzlem süresi içinde hastaların %95.5'sine USG kontrolü yapıldı ve bunların %92.2'sinde HT ile uyumlu bulgular saptandı. KH olgularda tiroid volümleri anlamlı düzeyde daha düşük saptanmış iken, hipotiroid ve ötiroid gruplar arasında fark yoktu. İzlemede L-tiroksin tedavisinin otoantikörler ve tiroid volümleri üzerine etkisi hiçbir grupta anlamlı bulunmadı. Olguların %11'inde (40 olgu) gerçek bir tiroid nodülü varlığı düşünülmüş, ileri değerlendirme için İİAB yapıldı.

Ortalama 3.78 ± 2.3 yıl sonra tekrar değerlendirilen 252 olgunun 164'ü (%65) ötiroid iken, 75'i (~% 30) kompanse hipotiroid idi. Başvuruda 66 ötiroid olgunun izlem sonrası %77'si ötiroid kalmış iken, %20'sinde KH gelişti. 104 KH olgunun %61.5'inin tiroid işlevleri düzelmiş iken, LT4 tedavisi altında %36.5'inde KH devam etmekteydi. 69 hipotiroid olgunun ise ~%60'ı ötiroid hale geldiği ve %32'sinin ise KH olduğu saptandı. Hem hipotiroid hem de KH olguların sT4 düzeyleri tedavinin 3. ayında nispeten yüksekti. İzlemede TSH ortalaması ise KH grupta üst sınıra yakın iken, hipotiroid grupta ise normalin üzerinde seyretti.

Çalışmamızda ötiroid olguların %85'ine, KH olguların tamamına yakınına ve hipotiroid olguların tamamına LT4 tedavisi uygulandı. LT4 dozu başvuruda prepubertal olgularda anlamlı düzeyde daha yüksekti (Prepubertal olgularda 1.86 ± 1.5 mcg/kg/g, Pubertal olgularda 1.17 ± 0.8 mcg/kg/g). Tiroid işlevine göre LT4 dozu ötiroid olgularda anlamlı düzeyde düşük, hipotiroid olgularda ise yüksekti. Ötiroid grupta LT4 dozu ortalaması 0.75 ± 0.8 mcg/kg/gün iken, izlemde uygulanan dozda anlamlı bir değişim olmadı. KH grupta ise LT4 dozu 1.5 ± 1.3 mcg/kg/gün idi ve 3.yıldan sonra bu dozda anlamlı bir azalma gözlemlendi. Hipotiroid olgulara başvuruda 2.2 ± 1.1 mcg/kg/gün dozunda LT4 uygulandı ve bu olguların LT4 ihtiyacında da kademeli bir azalma gözlemlendi.

Sonuç olarak HT'ye bağlı hipotiroidizmin erken teşhisi ve tedavisi, büyüme potansiyelinde oluşabilecek kalıcı kayıpların önüne geçilmesi açısından oldukça önemlidir. Hipotiroidizme bağlı büyümesi geri kalan olgularda pubertal gelişim de sıklıkla geri kalmaktadır. HT'nin kızlarda daha sık gözlenmesi ve yaşla birlikte sıklığının artması ve pubertal kız olgularda guatr sıklığının daha yüksek olması, HT patogenezinde seks hormonlarının önemli bir katkısı olduğunu destekler. HT'li çocuk olguların ilerleyen yaşlarda diğer otoimmün hastalıkların ortaya çıkışı açısından yakından izlenmesi gerekir. Ayrıca bu olguların birinci derece akrabaları da OT açısından değerlendirilmelidir.

Bulgular, özellikle Anti-TPO antikörünün hastalığın aktivitesi ile yakın ilişkili olduğunu desteklemektedir. HT tanısı için rutin uygulamada yeri olmamasına rağmen, Tiroid USG'si guatr'ın boyutunu belirlemede ve tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde fizik muayeneye göre daha değerli sonuçlar verir. HT'nin nadir ve fakat ağır bir komplikasyonu ise tiroid kanseridir. Bu nedenle, tiroid USG'sinin uygulamadaki asıl yerinin, HT zemininde gelişen tiroid nodüllerinin tespiti ve izlemi olduğunu düşünüyoruz.

HT'li çocukların tiroid işlevleri zaman içinde düzelebileceği gibi hipotiroidizme ilerleme de görülebilmektedir. Dolayısıyla, çocuklarda HT dinamik bir seyir izler ve bu nedenle tiroid işlevleri belli aralıklarla kontrol edilmelidir. Olguların bir kısmında tiroid bezinin işlevsel kapasitesinde zamanla düzelmeye gözlenebilir. Yaşla ve pubertal gelişimle birlikte LT4 ihtiyacı azalabilir. Ayrıca, bulgular ilk başlanan LT4 dozunun nispeten yüksek olduğunu desteklediğinden, tiroid işlevleri ilk yıl yakın aralarla kontrol edilmeli ve tedavi dozu daha sık değerlendirilmelidir.

12 ABSTRACT

Hashimoto's thyroiditis (HT) is an autoimmune disease specific to thyroid tissue. It is the most common cause of goitre as well as acquired hypothyroidism and acquired thyroid disease in children and adolescents in iodine-replete areas of the world. HT is more prevalent in women and is most commonly seen in early and mid-puberty in children. It is thought to be caused by a combination of genetic, endogenic and environmental factors. The basic pathogenesis of the disease is comprised of thyroid-specific autoreactive T cells acquiring sensitivity to thyroid tissue in predisposed individuals and B cells entering the process.

In this study, we planned to evaluate demographic and anthropometric characteristics of HT patients, the post-follow-up effects of L-thyroxine treatment on thyroid function, autoantibodies and thyroid volume, and the dose of L-thyroxine necessary to achieve euthyroidism. To this end, we reviewed the files of 376 pediatric patients who applied to the Growth-Development and Pediatric Endocrinology Branch of the Children's Health and Diseases Department, Istanbul Medical Faculty between 1995 and 2011 and who were diagnosed with HT. In order to perform comparative analysis, the patients were grouped according to thyroid function and pubertal status at the time of admission.

Average patient age upon admission was 10.9 ± 3.25 years; the female to male ratio was 5:1. Upon admission, 14 patients (3.7%) were under 4 years of age, while 245 (65%) were over 10. In total, 60% of patients were in the pubertal stage. In terms of thyroid function, 102 (27%) patients were euthyroid, 164 (43.6%) had compensated hypothyroidism (CH), 95 (25.3%) were obvious hypothyroid and 15 (4%) – hyperthyroid.

The average height SD score upon admission was -0.37 ± 1.27 , i.e. within normal limits; however, it was significantly lower in patients with obvious hypothyroidism. Average bone age was delayed by 0.09 ± 1.5 years; there was no significant difference between the thyroid function groups in terms of bone age. The average BMI SD score was 0.01 ± 1.23 and did not vary significantly among the thyroid function and pubertal status groups.

A goitre was found in 55.5% of patients in the physical examination. It was significantly more common in the pubertal group (62%) as compared to the prepubertal group (46%), and in female patients (58%) as compared to male patients (42%). Approximately 24% of patients had symptoms or findings related to hypothyroidism; this rate was 39% in the group with obvious hypothyroidism upon admission. In terms of clinical symptoms and findings, 17.8% of patients had constipation, 16.2% - hair loss, 14.6% - fatigue, 12.1% - drowsiness, 4% - thyrotoxicosis findings, 2.1% - exophthalmos, 19.1% of pubertal females had irregular periods, and 30% of patients had no symptoms or findings.

There were one or several concomitant conditions in 64 (17%) patients, with the most common being vitiligo (3.7%). Concomitant autoimmune diseases were present in 52 patients (14%). Down syndrome was present in 14 patients (3.7%), and while only 2 of them (14%) had a goitre, autoantibody tests were positive in 10 (72%). In total, 62.3% of patients had family history of either autoimmune thyroid diseases or goitre (ATD - 36%, goitre - 54.2%).

Anti-TPO test was positive in 76% of patients, while anti-TG antibodies were detected in 64.1%. Overall, 89.1% of patients had either anti-TPO or anti-TG antibodies. Both levels were higher in patients who were hypothyroid upon admission, and this correlation was stronger for anti-TPO (anti-TPO - $p=0.000$, anti-TG - $p=0.019$). In the course of follow-up, control ultrasonography (USG) was performed in 95.5% of patients and revealed findings consistent with HT in 92.2%. Thyroid volume was significantly low in patients with CH, but there was no difference in thyroid volume between hypothyroid and euthyroid groups. The effect of L-thyroxine therapy on autoantibodies and thyroid volume during follow-up was not found to be significant in any group. Fine needle aspiration biopsy was performed in 40 patients (11%) with suspected true thyroid nodules.

When 252 patients were evaluated again after an average of 3.78 ± 2.3 years, 164 (65%) were euthyroid and 75 (~30%) showed compensated hypothyroidism. Out of 66 patients who were euthyroid upon admission, 77% remained so by the end of follow-up while 20% developed CH. Thyroid function normalized in 61.5% of 104 CH patients; CH persisted in 36.5% despite LT4 treatment. Approximately 60% of 69 hypothyroid patients

became euthyroid, while 32% were found to have CH. Both hypothyroid and CH patients had comparatively high levels of FT4 in the third month of treatment. The average TSH level was near the upper limit in the CH group and above normal in the hypothyroid group.

LT4 treatment was received by 85% of euthyroid patients, almost all CH patients and all hypothyroid patients. The LT4 dose was significantly higher upon admission in prepubertal patients (1.86 ± 1.5 mcg/kg/day) than in pubertal patients (1.17 ± 0.8 mcg/kg/day). It was significantly lower in the euthyroid group and higher in the hypothyroid group. The average LT4 dose in the euthyroid group was 0.75 ± 0.8 mcg/kg/day and the administered dose did not significantly change in the course of follow-up. In the CH group, the dose was 1.5 ± 1.3 mcg/kg/day and a significant decrease was seen after the 3rd year. In hypothyroid patients, LT4 was administered at 2.2 ± 1.1 mcg/kg/day upon admission and their dosage need was seen to gradually decrease.

In conclusion, early diagnosis and treatment of HT-related hypothyroidism is very important in preventing permanent losses in growth potential. Patients with hypothyroidism-related growth retardation can also often suffer from delayed pubertal development. The prevalence of HT in females, the increase of incidence with age and the high incidence of goitre in pubertal female patients all point to the important role of sex hormones in HT pathogenesis. Children with HT may later develop other autoimmune diseases and must be closely monitored, while their first-grade relatives must be monitored for autoimmune thyroiditis.

Our findings support the close link between anti-TPO antibodies and disease activity. While thyroid USG is not a routine procedure for diagnosis of HT, it yields more valuable results in determining goitre volume and evaluating thyroid nodules than physical examination. A rare but severe complication of HT is thyroid cancer. For this reason, we consider the main role of thyroid USG to be detection and follow-up of nodules that develop in HT.

While thyroid function can eventually normalize in children with HT, there can also be progression to hypothyroidism. As HT follows a dynamic course in children, thyroid function must be monitored at certain intervals. In some cases, functional capacity of the thyroid gland can improve over time. The need for LT4 can decrease with age and pubertal

development. As findings show that LT4 doses are comparatively high when it's first started, its dosage and thyroid function must be monitored at close intervals during the first year.

13 KAYNAKLAR

1. **Akamizu T, Amino N, DeGroot LJ.** Chapter 8. Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid Disease Manager*. [Online] August 11, 2008. [Cited: Ekim 13, 2011.] <http://www.thyroidmanager.org/>.
2. **Gönç EN, Yordam N.** Çocukluk ve Adölesanda Tiroid Hastalıkları. [yazan] Öcal G, Nurşen Y, Kurtoğlu S Günöz H. *Pediatric Endokrinoloji*. Ankara : Kalkan Matbacılık, 2003; 8, s. 261-70.
3. **S, LaFranchi.** Disorders of the Thyroid Gland; Chapter 567 Thyroiditis. [book auth.] Behrman RE, Jensen HB, Stanson BF Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18. Philadelphia : WB Saunders, 2007, Vol. 567, 25, pp. 2327-9.
4. **Cappa M, Bizzarri C, Crea F.** Autoimmune thyroid diseases in children. *Journal of Thyroid Research*. 2010, Vol. 2011, pp. 675-703.
5. **Gopalakrishnan S, Marwaha RK.** Juvenile Autoimmune Thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol and Metab*. 2007, Cilt 20, s. 961-70.
6. **Sarı E, Karaoglu A, Yeşilkaya E.** Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents,. [yazan] Fang-Ping Huang (ed.). *Autoimmune Disorders - Current Concepts and Advances from Bedside to Mechanistic Insights*. s.l. : InTech, 2011, s. 27-40.
7. **Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozan A, Alikasifoglu A.** Hashimoto's thyroiditis in children and adolescent: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol and Metab*. 2007, Cilt 20, s. 1195-205.
8. **Guyton AC, Hall JE.** Thyroid Metabolic Hormones. *Textbook of Medical Physiology*. 12. Philadelphia : Saunders, 2011; 76, 14, s. 907-15.

9. **JE, Pintar.** Normal Development of the hypothalamic-pituitary thyroid axis. [book auth.] Utiger RD Braverman LE. *The Thyroid: A fundamental and Clinical Text*. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2000, pp. 7-19.
10. **TW, Sadler.** Baş Boyun; Tiroid Bezi . [çev.] Başaklar AC. *Langman Medikal Embriyoloji*. 9. Ankara : Palme yayınları, 2005, Cilt 15, s. 375-6.
11. **S, LaFranchi.** Disorders of the Thyroid Gland; Chapter 564 Thyroid Development and Physiology. [book auth.] Behrman RE, Jensen HB, Stanson BF Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18. Philadelphia : WB Saunders, 2007, 25, pp. 2316-8.
12. [yazan] Sperling MA. *Pediatric Endocrinology*. 4. Philadelphia : Saunders, 2002; 2, s. 161-85.
13. **Di Laura R, De Felice M.** Thyroid gland: Anatomy and Development. [yazan] Jameson JL Degroot LJ. *Endocrinology*. 4. Philadelphia : Saunders, 2001; 2, s. 1268-89.
14. **Kayaalp SO, Gürlek A.** Tiroid ilaçları: Tiroid hormonları, Antitiroid ilaçlar, Tirotropin ve Tirotropin salıverici hormon. [yazan] Kayaalp SO. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 12. Ankara : Pelikan yayıncılık, 2009; 79, Cilt 2, s. 1108-25.
15. **Saravanan P, Dayan CM.** Thyroid Autoantibodies. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2001, Vol. 30, 2, pp. 315-37.
16. **Snyder PJ, Utiger RD.** Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* . 1972; 34 , s. 380-85.
17. **Y, Tomer.** Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. *Thyroid*. 2010, Vol. 20, pp. 715–25.
18. **Aust G, Krohn K, Morgenthaler NG.** Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis in monozygotic twins: case study as well as transcriptomic and immunohistological analysis of thyroid tissues. *European Journal of Endocrinology*. 2006, Vol. 154, 1, pp. 13-20.
19. **Tefft WA, Kirchhof MG, Madrenas J.** A molecular perspective of CTLA-4 function. *Annual Review of Immunology*. 2006, Vol. 24, pp. 65-97.

20. **Ban Y, Tozaki T, Taniyama M, et al.** The codon 620 single nucleotide polymorphism of the protein tyrosine phosphatase-22 gene does not contribute to autoimmune thyroid disease susceptibility in the Japanese. *Thyroid*. 2005, Vol. 15, 10, pp. 1115-8.
21. **Yin X, Latif R, Bahn R, Tomer Y, Davies TF.** Influence of the TSH receptor gene on susceptibility to Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2008, Vol. 18, 11, pp. 1201–1206.
22. **Ban Y, Davies TF, Greenberg DA, et al.** Arginine at position 74 of the HLA-DR β 1 chain is associated with Graves' disease. *Genes and Immunity*. 2004, Vol. 5, 3, pp. 203-8.
23. **Li HS, Jiang HY, G. Carayanniotis G.** Modifying effects of iodine on the immunogenicity of thyroglobulin peptides. *Journal of Autoimmunity*, vol. , no. , pp. , . 2007, Vol. 28, 4, pp. 171–6.
24. **Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E.** The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid*. 2001, Vol. 11, 5, pp. 511–9.
25. **Brix TH, Hansen PS, Heged us L, Wenzel BE.** Too early to dismiss *Yersinia enterocolitica* infection in the aetiology of Graves' disease: evidence from a twin casecontrol study. *Clinical Endocrinology*. 2008, Vol. 69, 3, pp. 491–6.
26. **Tomer Y, Villanueva R.** Hepatitis C and thyroid autoimmunity: is there a link? *American Journal of Medicine*. 2004, Vol. 117, 1, pp. 60–1.
27. **Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al.** Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection,". *Thyroid*. 2006, Vol. 16, 6, pp. 563–72.
28. **Zimmerman D, Lteif AN.** Thyrotoxicosis in children. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1998, Vol. 27, 1, pp. 109–26.
29. **A, Gr"uters.** Ocular manifestations in children and adolescents with thyrotoxicosis. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 1999, Vol. 107, 5, pp. 172–4.
30. **Marqusee E, Haden ST, Utiger RD.** Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1998, Vol. 27, 1, pp. 37-49.

31. **DA, Koutras.** Subclinical hyperthyroidism. *Thyroid.* 1999, Cilt 9, 3, s. 311–5.
32. **Rivkees SA, Szarfman A.** Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2010, Cilt 95, 7, s. 3260-7.
33. **SA, Rivkees.** 63 years and 715 days to the “boxed warning”: unmasking of the propylthiouracil problem. *International Journal of Pediatric Endocrinology.* 2010, Vol. 2010, Article ID 658267, p. 3 pages.
34. **Moll Jr. GW, Patel BR.** Pediatric graves’ disease: therapeutic options and experience with radioiodine at the University of Mississippi Medical Center. *Southern Medical Journal.* 1997, Vol. 90, 10, pp. 1017–22. *Journal of Thyroid Research* 13.
35. **Alexander EK, Larsen PR.** High dose 131I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves’ disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002, Vol. 87, 3, pp. 1073–77.
36. **JHT, Waldhausen.** Controversies related to the medical and surgical management of hyperthyroidism in children. *Seminars in Pediatric Surgery.* 1997, Vol. 6, 3, pp. 121–7.
37. **R, Volpe.** The life of Hashimoto, Hakaru. *Autoimmunity.* 1989, Vol. 3, 4, pp. 243-5.
38. **H, Hashimoto.** Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch. Klin. Chir.* 1912, Vol. 97, pp. 219-48.
39. **McConahey WM, Keating FR Jr, Beahrs OH, Woolner LB.** On the increasing occurrence of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Clinics Endocrinology and Metabolism.* 1962, Vol. 22, p. 542.
40. **Fromm GA, Lascano EF, Bur GE, Escalenta D.** Tiroiditis cronica inespecifica. *Rev Assoc Med Arg.* 1953, Cilt 67, s. 162.
41. **Rose NR, Witebsky E.** Studies on organ specificity. V. Changes in thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. *J Immunol.* 1956, Vol. 76, p. 417.

42. **Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al.** The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997, Vol. 7, pp. 481-93.
43. **Amino N, Tada H.** Autoimmune Thyroid Disease/Thyroiditis. [book auth.] DeGroot LJ. *Endocrinology*. Philadelphia : WB Saunders co, 1995, pp. 726-41.
44. **Amino N, Tada H, Hidaka Y.** Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid*. 1999, Vol. 9, pp. 705-13.
45. **Hammond LJ, Lowdell MW, Cerrano PG, et al.** Analysis of apoptosis in relation to tissue destruction associated with Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *J Pathol*. 1997, Cilt 182, s. 138-44.
46. **Dayan CM, Daniels GH.** Chronic autoimmune thyroiditis. *The New England Journal of Medicine*. 1996, Vol. 335, 2, pp. 99-107.
47. **Paolieri F, Pronzato C, Battifora M, et al.** Infiltrating gamma/delta T-cell receptor-positive lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis Graves' disease and papillary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 1995, Vol. 18, pp. 295-8.
48. **Heuer M, Aust G, Ode-Hakim S, Scherbaum WA.** Different cytokine mRNA profiles in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and nonautoimmune thyroid disorders determined by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). *Thyroid*. 1996, Vol. 6, pp. 97-106.
49. **R, Volpe.** Autoimmune thyroiditis. [book auth.] Utiger RD Braverman LE. *Werner and Ingbar's the Thyroiditis*. 6. Philadelphia : JB lippincott Co, 1991, pp. 921-3.
50. **Mizukami Y, Michigishi T, Hashimoto T, et al.** Silent thyroiditis: a histologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol*. 1988, Vol. 19, pp. 423-31.
51. **Hidaka Y, Amino N, Iwatani Y, et al.** Increase in peripheral natural killer cell activity in patients with autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*. 1992, Vol. 11, p. 239.

52. **Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N, et al.** Thymus and Autoimmunity: Production of CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T Cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance. *J Immunol.* 1999, Vol. 162, pp. 5317-26.
53. **McLachlan SM, Nagayama Y, Pichurin PN, et al.** The link between Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a role for regulatory T cell. *Endocrinology.* 2007, Vol. 148, 12, pp. 5724-33 .
54. **Rebuffat SA, Nguyen B, Robert B, et al.** Antithyroperoxidase antibodies-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec, Vol. 11.
55. **Kawakami Y, Fisfalen ME, DeGroot LJ.** Proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells from patients with autoimmune thyroid disease to synthetic peptide epitopes of human thyroid peroxidase. *Autoimmunity.* 1992, Vol. 13, pp. 17-26.
56. **Ng HP, Kung AW.** Induction of autoimmune thyroiditis and hypothyroidism by immunization of immunoactive T cell epitope of thyroid peroxidase. *Endocrinology.* 2006 Jun, Vol. 147, 6, pp. 3085-92 .
57. **Kosugi S, Ban T, Akamizu T, Kohn LD.** Identification of separate determinants on the TSH receptor reactive with Graves' thyroid-stimulating antibodies and with thyroid-stimulating blocking antibodies in idiopathic myxedema. *Molecul Endocrinol .* 1992, Vol. 6, pp. 168-80.
58. **Tamaki H, Amino N, Kimura M, et al.** Low prevalence of thyrotropin receptor antibody in primary hypothyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990, Vol. 71, p. 1382.
59. **Takasu N, Yamada T, Takasu M, et al.** Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med .* 1992, Vol. 326, pp. 513-8.
60. **Dohan O, De la Vieja A, Carrasco N.** Molecular study of the sodium-iodide symporter (NIS): A new field in thyroidology. *Trends Endocrinol Metab.* 2000 Apr, Vol. 11, 3, pp. 99-105.

61. **Kotani T, Aratake Y, Hirai K, et al.** Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity*. 1995, Vol. 20, p. 231.
62. **Mysliwiec J, Oklota M, Nikolajuk A, et al.** Serum CD40/CD40L system in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis related to soluble Fas, FasL and humoral markers of autoimmune response. *Immunol Invest*. 2007, Vol. 36, 3, pp. 247-57.
63. **Giordano C, Stassi G, Maria R, et al.** Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*. 1997, Vol. 275, p. 960.
64. **Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N, et al.** Modulation of Fas-mediated apoptosis of human thyroid epithelial cells by IgG from patients with Graves' disease (GD) and idiopathic myxoedema. *Clin Exp Immunol* . 1997, Vol. 110, pp. 434-39.
65. **Shimaoka Y, Hidaka Y, Okumura M, et al.** Serum concentration of soluble Fas in patients with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid*. Jan 1998, Vol. 8, 1, pp. 43-7.
66. **Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N, et al.** Thyroid-stimulating hormone inhibits Fas antigen-mediated apoptosis of human thyrocytes in vitro. *Endocrinology*. 1996, Vol. 137, p. 3163.
67. **Dong Z, Takakuwa T, Takayama H, et al.** Fas and Fas ligand gene mutations in Hashimoto's thyroiditis. *Lab Invest* ; . 2002, Vol. 82, pp. 1611-6.
68. **MM, Kaplan.** Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine activated killer cells. *N. Engl. J Med* . 1988, Vol. 318, p. 1157.
69. **Nagayama Y, Ohta K, Tsuruta M, et al.** Exacerbation of thyroid autoimmunity by interferon alpha treatment in patients with chronic viral hepatitis: our studies and review of the literature. *Endocr. J*. 1994, Vol. 41, p. 565.
70. **DeGroot L, Jameson L, Burger H, et al.** *Endocrinology*. 4. Philadelphia : WB Saunders, 2001, Vol. 2, pp. 1471-80.

71. **Asakawa H, Hanafusa T, Kobayashi T, et al.** Interferon-gamma reduces the thyroid peroxidase content of cultured human thyrocytes and inhibits its increase induced by thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992, Vol. 74, p. 1331.
72. **Phillips D, McLachlan S, Stephenson A, et al.** Autosomal dominant transmission of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990, Vol. 70, pp. 742-6.
73. **Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L.** A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, Vol. 85, pp. 536-9.
74. **Philips DI, Osmond C, Baird J, et al.** Is birthweight associated with thyroid autoimmunity? A study in twins. *Thyroid.* 2002, Vol. 12, pp. 377-80.
75. **Tamai H, Kimura A, Dong RP, et al.** Resistance to autoimmune thyroid disease is associated with HLA-DQ. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994, Vol. 78, pp. 94-7.
76. **Cho BY, Chung JH, Shong YK, et al.** A strong association between thyrotropin receptor blocking antibody positive atrophic autoimmune thyroiditis and HLA-DR8 in Koreans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993, Vol. 77, pp. 611-5.
77. **Pearce EN, Frawall AP, Braverman LE.** Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003, Vol. 348, pp. 2646-55.
78. **Barbesino G, Chiovato L.** The Genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000, Vol. 29, pp. 357-74.
79. **AP, Wheetman.** Chronic autoimmune thyroiditis. [book auth.] Utiger RD Braverman LE. *The Thyroid A Fundamental and Clinical Text.* s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp. 721-31.
80. **LH, Duntas.** Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* Jul 2008, Vol. 8.
81. **GA., Brent.** Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2010, Cilt 20, s. 755-61.

82. **P, Laurberg.** Iodin intake -what are we aiming at? *J Clin Endocrinol Metab.* 1994, Vol. 70, pp. 17-9.
83. **Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K.** High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in Northwestern Greece. *Thyroid.* 2003, Cilt 13, s. 485-9.
84. **Gisslinger H, Gilly B, Woloszczuk W, et al.** Thyroid autoimmunity and hypothyroidism during long term treatment with recombinant interferon-alpha. *Clin Exp Immunol.* 1992, Vol. 90, pp. 363-7.
85. **Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, Shavrova E, Agate L.** Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear accident. *Acta Paediatr.* 1999, Cilt 88, s. 23-7.
86. **Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al.** Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, Vol. 87, p. 489.
87. **Inoue M, Taketani N, Sato T, Nakajima H.** High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: Epidemiological and clinical study. *Endocrinol Jpn .* 1975, Vol. 22, p. 483.
88. **S, LaFranchi.** Thyroiditis and acquired hypothyroidism. *Pediatric Annals.* 1992, Vol. 21, 1, pp. 29–39.
89. **Foley TP, Abbassi V, Copeland KC, Draznin MB.** Brief raport: Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med.* 1994, Vol. 330, pp. 190–192.
90. **Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, et al.** Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med.* 1991, Vol. 91, pp. 363-70.
91. **Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al.** The spectrum of thyroid disease in a community. The Wickham Survey. *Clin Endocrinol .* 1977, Vol. 7, p. 481.

92. **Carey C, Skosey C, Pinnamaneni KM, et al.** Thyroid abnormalities in children of parents who have Graves' disease. Possible pre-Graves' disease. *Metabolism* . 1980, Vol. 29, p. 369.
93. **Tunbridge WMG, Brewis M, French JM, et al.** Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J* . 1981, Vol. 282, p. 258.
94. **Chiesa A, Gruñeiro de Papendieck L, Keselman A, et al.** Final height in long-term primary hypothyroid children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1998, Vol. 11, 1, pp. 51–8.
95. **S, LaFranchi.** Disorders of the Thyroid Gland; Chapter 566 Hypothyroidism. [book auth.] Jensen HB, Stanson BF Kliegman RM Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18. Philadelphia : WB Saunders, 2007, Vol. 566, 25, pp. 2319-27.
96. **Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al.** The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jul 1995, Vol. 43, 1, pp. 55-68.
97. **Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S.** Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED).The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *Journal of Pediatrics*. 2006, Vol. 149, 6, pp. 827-32.
98. **Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC.** Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006, Cilt 119(7), s. 541-51.
99. **Larson SD, Jackson LN, Riall TS, et al.** Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg May*. 2007, Vol. 204, 5, pp. 764-73.
100. **Baker J, Fosso CK.** Immunological aspect of cancer arising from thyroid follicular cells. *Endocr Rev*. 1993, Vol. 14, pp. 729-46.

101. **Amino N, Miyai K, Onishi T, et al.** Transient hypothyroidism after delivery in autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976, Vol. 42, p. 296.
102. **Amino N, Kuro R, Tanizawa O, et al.** Changes of serum antithyroid antibodies during and after pregnancy in autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol* . 1978, Vol. 31, p. 30.
103. **Moriuchi A, Yokoyama S, Kashima K, et al.** Localized primary amyloid tumor of the thyroid developing in the course of Hashimoto's thyroiditis. *Acta Pathologica Japonica.* 1992, Vol. 42, pp. 210-6.
104. **Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al.** Hashimoto's encephalopathy: A steroid-responsive disorder associated with high antithyroid antibody titers - report of five cases. *Neurology.* 1991, Vol. 41, pp. 228-33.
105. **Khardori R, Eagleton LE, Soler NG, McConnachie PR.** Lymphocytic interstitial pneumonitis in autoimmune thyroid disease. *Amer J Med.* 1991, Vol. 90, pp. 649-52.
106. **Biró E, Szekanecz Z, Czirják L, et al.** Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* Mar 2006, Vol. 25, 2, pp. 240-5.
107. **Best TB, Munro RE, Burwell S, Volpe R.** Riedel's thyroiditis associated with Hashimoto's thyroiditis, hypoparathyroidism, and retroperitoneal fibrosis. *J Endocrinol Invest* . 1991, Vol. 14, pp. 767- 72.
108. **Karsh J, Pavlidis N, Weintraub BD, et al.** Thyroid disease in Sjögren syndrome. *Arthritis Rheum* . 1980, Vol. 23, p. 1326.
109. **Peschen-rosin R, Schabet M, Dichgans J.** Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol* . 1999, Vol. 41, pp. 79-84.
110. **Pozo-Rosich P, Villoslada P, Canton A, et al.** Reversible white matter alterations in encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease. *J Neurol.* 2002, Vol. 249, pp. 1063-5.

111. **Canton A, De Fabregas O, Tintore M, et al.** Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition? *J Neurol Sci* . 2000, Vol. 176, pp. 65-9.
112. **Inada M, Nishikawa M, Naito K, et al.** Reversible changes of the histological abnormalities of the thyroid in patients with painless thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981, Vol. 52, p. 431.
113. **Nikolai TF, Coombs GJ, McKenzie AK, et al.** Treatment of lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). *Arch Intern Med* . 1982, Vol. 142, pp. 2281-3.
114. **Amino N, Tada H, Hidaka Y.** Autoimmune thyroid disease and pregnancy. *J Endocrinol Invest* . 1996, Vol. 19, p. 59.
115. **Endo T, Kaneshige M, Nakazato M, et al.** Autoantibody against thyroid iodide transporter in the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis possesses iodide transport inhibitory activity. *Bioch Bioph Res Com*. 1996, Vol. 228, p. 199.
116. **Chin HS, Chin DK, Morgenthaler NG, et al.** Rarity of anti- Na⁺/I-symporter (NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid diseases (AITD). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, Vol. 85, pp. 3937-3940.
117. **Konno N, Makita H, Yuri K, Iizuka N, Kawasaki K.** Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994, Cilt 78(2), s. 393-7.
118. **Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, et al.** Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: A comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, Vol. 83, pp. 765-9.
119. **Tajiri J, Higashi K, Morita M, et al.** Studies of hypothyroidism in patients with high iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986, Vol. 63, pp. 412-417.

120. **Yoon SJ, Choi SR, Kim DM, Kim KW, Ahn CW.** The effect of iodine restriction on thyroid function in patients with hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis. *Yonsei Med J.* 2003, Cilt 44(2), s. 227-35.
121. **Ruwhof C, Drexhage HA.** Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. *Thyroid.* 2001, Vol. 11, pp. 427-36.
122. **Dai YD, Rao VP, Carayanniois G.** Enhanced iodination of thyroglobulin facilitates processing and presentation of a cryptic pathogenic peptide. *J Immunol .* 2002, Vol. 168, pp. 5907-11.
123. **Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, et al.** Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Reviews.* 2002, Vol. 23, 1, pp. 38–89.
124. **TP, Foley Jr.** Mediators of thyroid diseases in children. *Journal of Pediatrics.* 1998, Vol. 132, 4, pp. 569–570.
125. **Hancock SL, McDougall IR, Constine LS.** Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 1995, Vol. 31, 5, pp. 1165–1170.
126. **Bessho K, Etani Y, Ichimori H, et al.** Increased type 3 iodothyronine deiodinase activity in a regrown hepatic hemangioma with consumptive hypothyroidism,”. *European Journal of Pediatrics.* 2010, Vol. 119, pp. 492–502.
127. **Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR.** “Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease,”. *Annals of Internal Medicine.* 1993, Vol. 119, 6, pp. 492–502.
128. **Enăchescu V, Popescu M, Bistriceanu M.** Conventional and Doppler ultrasound in thyroid disease diagnosis. *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași.* 2006, Vol. 110, 3, pp. 511–20.
129. **Yarman S, Mudun A, Alagol F, et al.** Scintigraphic varieties in Hashimoto's thyroiditis and comparison with ultrasonography. *Nucl Med Commun .* 1997, Vol. 18, pp. 951-6.

130. **R, Larsen.** [yazan] Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, et al. Larsen R. *Williams textbook of endocrinology*. 10 . U.S.A : s.n., 2002, s. 432-6.
131. **Takano T, Miyauchi A, Matsuzuka F, et al.** Diagnosis of thyroid malignant lymphoma by reverse transcription-polymerase chain reaction detecting the monoclonality of immunoglobulin heavy chain messenger ribonucleic acid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, Vols. 85:., pp. 671-5.
132. **Corrias A, Cassio A, Weber G, et al.** Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2008, Vol. 162, 6, pp. 526–31.
133. **Corrias A, Mussa A, Baronio F, et al.** Diagnostic features of thyroid nodules in pediatrics. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2010, Vol. 164, 8, pp. 714–9.
134. **Dailey ME, Lindsay S, Skahen R.** Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Archives of Surgery*. 1955, Vol. 70, pp. 291–7.
135. **Carson HJ, Castelli MJ, Gattuso P.** Incidence of neoplasia in Hashimoto's thyroiditis: a fine-needle aspiration study,". *Diagnostic Cytopathology*. 1996, Vol. 14, 1, pp. 38–42.
136. **M, Niedziela.** Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocrine-Related Cancer*. 2006, Vol. 13, 2, pp. 427–53.
137. **Desai MP, Karandikar S.** Autoimmune thyroid disease in childhood: a study of children and their families. *Indian Pediatrics*. 1999, Vol. 36, 7, pp. 659–68.
138. **Le Berre JP, Rousseau C, Dupuy O, et al.** Unusual evolution of autoimmune hypothyroidism: occurrence of Graves' disease. *Revue de Medecine Interne*. 2004, Vol. 25, pp. 841–3.
139. **Tomer Y, Ban Y, Conception E, et al.** Common and unique susceptibility loci in graves and hashimoto diseases: results of whole-genome screening in a data set of 102 multiplex families. *American Journal of Human Genetics*. 2003, Vol. 73, 4, pp. 736–47.

140. **Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR.** Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med.* 1993, Cilt 119, s. 492-502.
141. **Papapetrou PD, MacSween RNM, Lazarus JH, Harden R McG.** Long-term treatment of Hashimoto's thyroiditis with thyroxine. *Lancet* . 1972, Vol. 2, p. 7786.
142. **C. Van Dop, FConte A, Koch TK, Clark SJ, et al.** Pseudotumor cerebri associated with initiation of levothyroxine therapy for juvenile hypothyroidism. *The New England Journal of Medicine.* 1983, Vol. 308, 18, pp. 1076-80.
143. **Slyper AH, Swenerton P.** Experience with lowdose replacement therapy in the initial management of severe pediatric acquired primary hypothyroidism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 1998, Vol. 11, 4, pp. 543-7.
144. **Kuroiwa T, Okabe Y, Hasuo K, et al.** MR imaging of pituitary hypertrophy due to juvenile primary hypothyroidism: a case report,”. *Clinical Imaging.* 1991, Vol. 15, 3, pp. 202-5.
145. **Okamura K, Sato K, Yoshinari M, et al.** Recovery of the thyroid function in patients with atrophic hypothyroidism and blocking type TSH binding inhibitor immunoglobulin. *Acta Endocrinol.* 1990, Vol. 122, pp. 107-14.
146. **Takasu N, Komiya I, Asawa T, et al.** Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet* . 1990, Vol. 336, pp. 1084-6.
147. **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, Vol. 11, pp. 249-55.
148. **Mariotti S, Zoncu S, Pigliaru F, et al.** Cardiac effects of l-thyroxine administration in borderline hypothyroidism. *Int J Cardiol.* May 2007, Vol. 9.
149. **Aksoy DY, Kerimoglu U, Okur H, et al.** Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J.* Jun 2005, Vol. 52(3), pp. 337-43.

150. **Yamada T, Ikejiri K, Kotani M, Kusakabe T.** An increase of plasma triiodothyronine and thyroxine after administration of dexamethasone to hypothyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* . 1981, Vol. 46, p. 784.
151. **Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, et al.** Effects of 12 Months Treatment with l-Selenomethionine on Serum Anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. Aug 2007, Vol. 17, 7, pp. 609-12.
152. **Amino N, Tada H, Hidaka Y.** The spectrum of postpartum thyroid dysfunction: diagnosis, management, and long-term prognosis. *Endoc Prac* . 1996, Vol. 2, p. 406.
153. **Karges B, Mucbe R, Knerr I, et al.** Levothyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. May 2007, Vol. 92, 5, pp. 1647-52.
154. **Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Khuntigij P, Sriplung H.** The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up. *J Pediatric Endocrinol Metab*. 2001, Vol. 14(2), pp. 177-84.
155. **Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, et al.** Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *European Journal of Endocrinology*. 2009, Vol. 160, 3, pp. 417–21.
156. **de Vries L, Bulvik S, Phillip M.** Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescent: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child*. 2009, Cilt 94, s. 33-7.
157. **Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F.** Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr*. 2006 Dec;, Cilt 95(12), s. 1635-41.
158. **Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O.** Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr*. 2006 Feb;, Cilt 95(2), s. 194-8.
159. **Jaksic J, Dumic M, Filipovic B, Ille J, Gjuric G.** Thyroid diseases in a school population with thyromegaly. *Arch Dis Child*. 1994, Cilt 70, s. 103-6.

160. **Gribetz D, Talbot NB, Crawford JD.** Goitre due to lymphocytic thyroiditis (Hashimoto's struma); its occurrence in preadolescent and adolescent girls. *N Engl J Med.* 1954, Cilt 250, s. 555-7.
161. **Nilsson LR, doniach D.** Autoimmune thyroiditis in children and adolescents: I. Clinical studies. *Acta Paediatr.* 1964, Cilt 53, s. 255-68.
162. **Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M.** The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977, Cilt 7, s. 481-93.
163. **Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH.** Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr.* 1975, Cilt 86, s. 675-82.
164. **Ostergaard GZ, Jacobsen BB.** Atrophic, autoimmune thyroiditis in infancy. A case report. *Hormone Research.* 1989, Cilt 31, 4, s. 99-107.
165. *Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri.* **Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Camurdan O, Boyraz M.** Ankara : s.n., 2008, Gülhane Tıp Dergisi , Cilt 50, s. 147-50.
166. *Hashimoto tiroiditli hastalarımızın özellikleri.* **Ozsu E, Mutlu RGY, Cizmeci F, Hatun S.** Kocaeli : Galenos yayınevi, 2011, Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Cilt 46, s. 252-5.
167. **Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD.** Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med.* 1988, Cilt 318(10), s. 599-602.
168. **Greenberg AH, Czernichow P, Hung W, Shelley W, Winship T.** Juvenil chronic lymphocytic thyroiditis: clinical, laboratory and histological correlations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1970, Cilt 30, s. 293-301.
169. **Marcovic S, Kostic G, Igrutinovic Z, et al.** Hashimoto disease in children and adolescent. *Srp Arch Celok.* 2008, Cilt 136 (5-6), s. 262-6.

170. **Dittmar M, Kahaly G.** Polyglandular Autoimmune Syndromes: Immunogenetics and Long-Term Follow-up. *J Clin Endocrinol and Metab.* 2003, Cilt 88(7), s. 2983-92.
171. **Radetti, Gottardi E, Bona G, et al.** The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *Study Group of Thyroid Disease of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED).* 2006, Cilt 149, s. 827-32.
172. **Villano MJ, Huber AK, Greenberg DA, Golden BK, Conception E, Tomer Y.** Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, Cilt 94, s. 1458-66.
173. **Sharifi F, Ghasemi L, Mousavinasab N.** Thyroid function and antithyroid antibodies in Iranian patient with type 1 diabetes mellitus: influence of age and sex. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2008, Cilt 31, s. 6-10.
174. **Jorgensen KT, Rostgaard K, Bache I, et al.** Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010, Cilt 62, s. 658-66.
175. **Popova G, Paterson WF, Brown A, Donaldson MD.** Hashimoto's thyroiditis in Down's syndrome: clinical presentation and evolution. *Horm Res.* 2008, Cilt 70(5), s. 278-84.
176. **Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R, Neyzi O.** Endokrin sistem hastalıkları. [yazan] Ertuğrul T. Neyzi O. *Pediatrici.* 3. İstanbul. : Nobel tıp kitabevleri., 2002, Cilt 2, 19, s. 1239-41.
177. **Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly GJ.** Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Horm Metab Res.* 2011, Cilt 43(3), s. 200-4.
178. **Sengi M, Wood J, Pucarelli I, et al.** Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents: a study of 66 families. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001, Cilt 14, s. 1271-5.
179. **Yoshida H, Amino N, Yagawa K, et al.** Association of serum anti-thyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978, Cilt 46, 6, s. 859-62.

180. **Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE.** The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2000, Cilt 10, s. 251-9.
181. **Vlachopapadopoulou E, Thomas D, Karachaliou F, Chatzimarkou F, Memalari L.** Evolution of sonographic appearance of the thyroid gland in children with Hashimoto's Thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol and Metab*. 2009, Cilt 22, s. 339-44.
182. **Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A.** Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescent. *Clinical Endocrinology*. 2009, Cilt 71, s. 451-4.
183. **Radetti G, Gottardi E, Bona G, et al.** The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *Journal of Pediatrics*. 2006, Vol. 149, 6, pp. 827-32.
184. **Wang SY, Tung YC, Tsai WY, Lee JS, Hsiao PH.** Longterm outcome of hormonal status in Taiwanese children with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Pediatr*. 2006, Cilt 165, s. 481-3.
185. **Marinovic D, Leger J, Garel J, Czernichow P.** Chronic autoimmune thyroiditis in the child. *Arch Pediatr*. 2000, Cilt 7(12), s. 1284-92.
186. **Maenpaa J, Raatikka M, Rasanen J, Taskinen E, Wager O.** Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr*. 1985, Cilt 107(6), s. 898-904.
187. **DC., Moore.** Natural course of "subclinic" hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996, Cilt 150(3), s. 293-7.
188. **Comtois R, Faucher L, Lafleche L.** Outcome of hypothyroidism caused by Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med*. 1995, Cilt 155(13), s. 1404-8.
189. **K., Ikemoto.** A long-term follow-up study of patients with goitrous Hashimoto's disease: prognosis and its predictive factors. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1990, Cilt 66(6), s. 619-35.

190. **Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A.** Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990, Cilt 71(3), s. 661-9.
191. **Hegedüs L, Hansen JM, Feldt-Rasmussen U, Hansen BM, Hoier-Madsen M.** Influence of thyroxine treatment on thyroid size and antithyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991, Cilt 35(3), s. 235-8.
192. **Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, Farah CS, Mathias PC.** Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 1996, Cilt 6(3), s. 183-8.
193. **Schmidt M, Voell M, Rahlff I, Dietlein M, Kobe C.** Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. *Thyroid.* 2008, Cilt 18(7), s. 755-60.
194. **Özen S, Berk Ö, Şimşek DG, Darcan S.** Clinical course of Hashimoto's thyroiditis and effects of levothyroxine therapy on the clinical course of the disease in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011, Cilt 3(4), s. 192-7.
195. **Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson C, Jonsson B.** Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, Cilt 91(5), s. 1729-34.
196. **Cetinkaya E, Aslan A, Vidinlisan S, Ocal G.** Height improvement by L-thyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Pediatr Int.* 2003, Cilt 45(5), s. 534-7.
197. **Arem R, Escalante DA, Arem N, Morrisett JD, Patsch W.** Effect of L-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein (a). *Metabolism.* 1995, Cilt 44(12), s. 1559-63.

14 EKLER

14.1 EK-1: ÇALIŞMA FORMU ÖRNEĞİ

“HASHİMOTO TİROİDİTLİ ÇOCUKLARDA KLİNİK VE LABORATUVAR İNCELEME VE TEDAVİ İZLEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ” ADLI TEZİN ÇALIŞMA FORMU

KİMLİK BİLGİLERİ	
HASTANIN ADI, SOYADI:	DOĞUM TARİHİ:
BAŞVURU TARİHİ:	PROTOKOL NO:
TELEFON:	CİNSİYET : ERKEK (), KIZ ()

GENEL ÖLÇÜMLER	
İLK BAŞVURU TARİHİ, YAŞI:	SON BAŞVURU TARİHİ, YAŞI:
İLK TARTISI, TARTI SDS'Sİ:	SON TARTISI, TARTI SDS'Sİ:
İLK BOYU, BOY SDS'Sİ:	SON BOYU, BOY SDS'Sİ:
İLK KEMİK YAŞI:	SON KEMİK YAŞI:
İLK OY, İLK OY SDS'Sİ:	SON OY, SON OY SDS'Sİ:
İLK VKI, VKI SDS'Sİ:	SON VKI, VKI SDS'Sİ:
PUBERTE EVRESİ (İLK): P (), M () / TSAĞ (), TSOL ()	PUBERTE EVRE (1 YIL): P (), M () / TSAĞ (), TSOL ()
PUBERTE EVRESİ (2 YIL): P (), M () / TSAĞ (), TSOL ()	PUBERTE EVRESİ (3 YIL): P (), M () / TSAĞ (), TSOL ()
PUBERTE EVRESİ (4 YIL): P (), M () / TSAĞ (), TSOL ()	PUBERTE EVRESİ (5 YIL): P (), M () / TSAĞ (), TSOL ()
PUBERTE EVRESİ (6 YIL): P (), M () / TSAĞ (), TSOL ()	PUBERTE EVRESİ (7 YIL): P (), M () / TSAĞ (), TSOL ()
PUBERTE EVRESİ (8 YIL): P (), M () / TSAĞ (), TSOL ()	PUBERTE EVRESİ (SON): P (), M () / TSAĞ (), TSOL ()

EŞLİK EDEN SEMPTOM VE BULGULAR	
KABIZLIK: VAR (), YOK ()	MENTAL GERİLİK: VAR (), YOK ()
YORGUNLUK: VAR (), YOK ()	OKUL BAŞARISIZLIĞI: VAR (), YOK ()
UYKUYA EĞİLİM: VAR (), YOK ()	BÜYÜME YAVAŞLAMASI: VAR (), YOK ()
SOĞUK İNTOLEANSI: VAR (), YOK ()	BAŞ AĞRISI: VAR (), YOK ()
CİLT KURULUĞU: VAR (), YOK ()	ADET DÜZENSİZLİĞİ: VAR (), YOK ()
GUATR: VAR (), YOK ()	MİKSÖDEMATÖZ GÖRÜNÜM: VAR (), YOK ()

EŞLİK EDEN HASTALIKLAR	
DİĞER OTOİMMUN HASTALIKLAR: DİABETES MELLİTUS (), ÇÖLYAK HASTALIĞI (), ADDİSON HASTALIĞI (), VİTİLİGO (), ALOPEŞİ (), MYASTENİA GRAVİS (), SJÖGREN SENDROMU (), PERNİSİYÖZ ANEMİ (), ASTİM (), JRA (), DİĞER ()	
DOWN SENDORMU: VAR (), YOK ()	TURNER SENDORMU: VAR (), YOK ()
KLİNEFELTER SENDROMU: VAR (), YOK ()	DİĞER (WILLIAMS, vs): VAR (), YOK ()

SOYGEÇMİŞ	
AİLEDE LENFOSİTİK TİROİDİT: VAR (), YOK ()	VAR İSE; ANNE (), BABA (), KARDEŞ (), DİĞER ()
İDİOPATİK HİPOTİROİDİ: VAR (), YOK ()	VAR İSE; ANNE (), BABA (), KARDEŞ (), DİĞER ()
GRAVES HASTALIĞI: VAR (), YOK ()	VAR İSE; ANNE (), BABA (), KARDEŞ (), DİĞER ()
AİLEDE GUATR: VAR (), YOK ()	VAR İSE; ANNE (), BABA (), KARDEŞ (), DİĞER ()
AİLEDE TİROİD KANSERİ: VAR (), YOK ()	VAR İSE; ANNE (), BABA (), KARDEŞ (), DİĞER ()

TETKİKLER												
	İLK	3 AY	6 AY	2.YIL	3.YIL	4.YIL	5.YIL	6.YIL	7.YIL	8.YIL	9.YIL	SON
SERBEST T4												
TSH												
ANTİ-TPO												
ANTİ-TG												
USG İLE TİROİD VOLÜMÜ												

İZLEM VE TEDAVİ										
İLK TANI: ÖTİROİD ()	SON TANI: ÖTİROİD ()									
KOMPANSE HİPOTİROİD ()	KOMPANSE HİPOTİROİD ()									
HİPOTİROİD ()	HİPOTİROİD ()									
HİPERTİROİD ()	HİPERTİROİD ()									
İZLEM SÜRESİ:	L-TİROKSİN TEDAVİSİ: VAR (), YOK ()									
L-TİROKSİN TEDAVİSİNE BAĞLI HİPERTİROİDİ:	VAR (), YOK ()									
L-TİROKSİN TEDAVİ SÜRESİ:										
	1.YIL	2.YIL	3.YIL	4.YIL	5.YIL	6.YIL	7.YIL	8.YIL	9.YIL	SON
L-TİROKSİN DOZU:										

14.2 EK-2: ETİK KURUL KARARI



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




Sayı : 1376

Tarih : 29.06.2011

Konu : Prof.Dr. Rüveyde BUNDAK hk,

Sayın Prof.Dr. Rüveyde BUNDAK
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi
İlgi :27.07.2011 tarihli 2525 sayılı yazınız

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Tıp. Uzmanlık Öğrencisi Dr. Ali SATAN'ın yürüteceği 2011/1142-624 dosya numaralı "Hashimoto Tiroiditli Çocuklarda Klinik ve Laboratuvar İnceleme ve Tedavi İzlem Sonuçlarının Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması kurulumuzun 29.06.2011 tarihli 09 sayılı toplantısında etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.
Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.


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

Eki: Tutanak

	Belge Adı	X	Açıklama
	DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER		

Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Taahhutname, CV, CD

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 09	Tarih: 29.06.2011
İ.U. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Rüveyde BUNDAK'ın ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Ali SATAN'ın koordinatörlüğü ve sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen tez başvuru dosyası ve araştırma ile ilgili belgeler gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.		

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	İstanbul Üniversitesi İnsan Denekler Üzerinde Yürütülecek Bilimsel Araştırmalar ve Etik Değerlendirme Kurulları Yönergesi, 10 Aralık 2010 tarihli, T.C. Sağlık Bakanlığı İyi Klinik Uygulamaları Klavuzu
---------------	--

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
			E	K	E	H X	EX	H	
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	EX	K	E	H X	EX	H	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E	K X	E	H X	EX	H	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	EX	K	E	H X	E	H X	T. Katılmadı
Prof. Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul Tıp Fakültesi	E	K X	E	H X	E	H X	T. Katılmadı
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Noroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	EX	K	E	H X	EX	H	
Prof. Dr. Pınar SAIP	Onkoloji	İ.U. Onkoloji Enstitüsü	E	K X	E	H X	EX	H	
Uzm. Dr. Ahmet Rıza URAS	Biyokimya	Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araş. Hast. Biyokimya Emekli	EX	K	E	H X	EX	H	
Prof. Dr. Ayşen BÜLÜT	Halk Sağlığı	Emekli	E	K X	E	H X	EX	H	
Doç. Dr. Tufan TÜKEK	İç Hastalıkları	Okmeydanı Eğitim ve Araş. Hast. İç Hast. 1. Dahiliye Kliniği	EX	K	E	H X	EX	H	
Prof. Dr. Ünal KUZGUN	Ortopedi	Şişli Etfal E. ve Arş. Hst	EX	K	E	H X	EX	H	
Prof. Dr. Ahmet Ö. ARAMAN	Eczacılık	İ.U. Eczacılık Fakültesi	EX	K	E	H X	E	H X	T. Katılmadı
Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK	Hukukçu	İstanbul Üniversitesi	E	K X	E	H X	EX	H	
Prof. Dr. Demir TIRYAKI	Biyofizik	Emekli	EX	K	E	H X	EX	H	
M. Kerim AKMAN	İİBF İktisat bölümü	Özel (Ekonomist)	EX	K	E	H X	EX	H	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	İstanbul Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Hulusi Behçet Kütüphanesi Kat 3 Çapa Fatih/İstanbul 34380
TELEFON	0 212 414 20 00 – 313 46
FAKS	0 212 414 21 53
E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hashimoto Tiroiditli Çocuklarda Klinik ve Laboratuvar İnceleme ve Tedavi İzlem Sonuçlarının Değerlendirilmesi"		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU	-		
	EUDRACT NUMARASI	-		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Rüveyde BUNDAK		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Rüveyde BUNDAK		
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ÇAPA-İST.		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ (X)	AKADEMİK AMAÇLI	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1		
		FAZ 2		
	FAZ 3			
	FAZ 4			
	BE/BY			
	DIĞER	Diğer ise belirtiniz:		
	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA	Belirtiniz:		
ARAŐTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ X	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL X	ULUSLARARASI

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	24.05.2011	1	TürkçeX	İngilizce	Diğer
	ARAŞTIRMA BROŐURÜ	-		Türkçe	İngilizce	Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŐ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	24.05.2011	1	TürkçeX	İngilizce	Diğer
	OLGU RAPOR FORMU	-		Türkçe	İngilizce	Diğer

14.3 EK-3: AKADEMİK KURUL KARARI



T.C
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
34093, Çapa/İSTANBUL

Sayı: 2525

Tarih: 27.07.2011

Konu: Dr. Ali SATAN hakkında.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığına

Anabilim Dalımızda görevli Tıpta Uzmanlık Öğr. Dr. Ali SATAN'ın, "Hashimoto tiroiditli çocuklarda klinik ve laboratuvar inceleme ve tedavi izlem sonuçlarının değerlendirilmesi" konulu, tez danışmanı Büyüme-Gelişme ve Pediyatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Rüveyde BUNDAK tarafından yürütüldüğünde olup, 20.07.2011 tarihli anabilim dalımız akademik kurulumuzda görüşülerek oy birliği ile kabul edilmiştir.

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Komisyonunda değerlendirmek üzere gereğini saygılarımla arz ederim.

EK: 20.07.2011 tarihli Anabilim Dalımız Akademik Kurul Kararı

**Anabilim Dalı Başk.V.
Prof. Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU**