



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ – CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOİMMUN TİROİDİTLERİN KLİNİK, LABORATUVAR,
RADYOLOJİK BULGULARININ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARININ
GERİYE YÖNELİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İrem Ceren ERBAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Olcay EVLİYAOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ – CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOİMMUN TİROİDİTLERİN KLİNİK, LABORATUVAR,
RADYOLOJİK BULGULARININ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARININ
GERİYE YÖNELİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İrem Ceren ERBAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Olcay EVLİYAOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen, tecrübeleriyle yol gösteren, eğitimime büyük katkı sağlayan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Olcay Evliyaoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösterici olan, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Arvas başta olmak üzere tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Eğitim sürecinde gece gündüz beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve her daim yanımızda olan uzman doktorlarımıza,

Her türlü fedakarlık ve emek ile bugünlere ulaşmamı sağlayan sevgili anne ve babama,
Verdiği sonsuz destek ile her an yanımda olan değerli eşim Uzm. Dr. İbrahim Mert Erbaş'a teşekkür ederim.

Dr.İrem Ceren ERBAŞ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
RESİMLER VE ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tiroid Bezi ve İşlevleri.....	4
2.2. Tiroid Hormonu Genel Etkileri.....	5
2.3. Hashimoto Tiroiditi.....	6
2.3.1. Tanım	6
2.3.2. Tarihçe	7
2.3.3. Epidemiyoloji	7
2.3.4. Etiyopatogenez	8
2.3.5. Klinik Belirtiler	10
2.3.6. Laboratuvar	12
2.3.7. Görüntüleme	13
2.3.8. Tedavi	13
2.4. Graves Hastalığı	14
2.4.1. Tanım	14
2.4.2. Tarihçe	14
2.4.3. Epidemiyoloji	15
2.4.4. Etiyopatogenez	15
2.4.5. Klinik Belirtiler	16
2.4.6. Laboratuvar	17
2.4.7. Görüntüleme	18
2.4.8. Tedavi	19
2.4.8.1. Medikal Tedavi	19

2.4.8.2. Radyoaktif İyot Tedavisi	20
2.4.8.3. Cerrahi Tedavi	21
3. OLGULAR VE YÖNTEM	22
3.1. Çalışma Grupları	22
3.2. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	24
3.3. Etik Kurul Onayı	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	51



KISALTMALAR

Anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikor
Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz antikor
ATP: Adenozin trifosfat
CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit antijen-4
DIT: Diiyodotirozin
DM: Diabetes Mellitus
GH: Graves hastalığı
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA: İnsan lökosit antijeni
HT: Hashimoto tiroiditi
IDL: Orta dansiteli lipoprotein
IL: İnterlökin
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
MIT: Monoiyodotirozin
PTK: Papiller tiroid kanseri
PTU: Propiltiourasil
RAI: Radyoaktif iyot
RAIU: Radyoaktif iyot uptake
SDS: Standart deviasyon skoru
sT3: Serbest triiodotiroinin
sT4: Serbest tiroksin
T3: Triiodotiroinin
T4: Tiroksin
TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH: Tiroid stimulan hormon (Tirotropin)
TSHrAb: Tiroid stimulan hormon reseptör antikoru
USG: Ultrasonografi
VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların ilk ve son fizik inceleme bulgularının karşılaştırılması	26
Tablo 2. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların ilk ve son değerlendirmede bakılan laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	30
Tablo 3. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların başvuru tiroid işlevlerine göre cinsiyet, puberte, guatr varlığının ve antikor düzeylerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların cinsiyete göre antikor düzeylerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 5. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların puberte durumuna göre nodül varlığının Karşılaştırılması.....	31
Tablo 6. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların yaş gruplarına göre antikor düzeylerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 7. Hashimoto tiroiditi tanılı olgularda cinsiyete ve puberte durumuna göre nodül varlığının karşılaştırılması.....	34
Tablo 8. Graves hastalığı tanılı olguların ilk ve son fizik inceleme bulgularının karşılaştırılması	36
Tablo 9. Graves hastalığı tanılı olguların ilk ve son değerlendirmede bakılan laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Şekil 1. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların cinsiyete göre dağılımı	25
Şekil 2. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların pubertal gelişime göre dağılımı	26
Şekil 3. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların ilk başvuru yakınmalarına göre dağılımı	27
Şekil 4. Hashimoto tiroiditi tanılı olgularda guatr varlığına göre dağılım	27
Şekil 5. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların aile öyküsüne göre dağılımı	28
Şekil 6. Hashimoto tiroiditi tanılı olgularda ek hastalıkların dağılımı	28
Şekil 7. Hashimoto tiroiditi tanılı olgularda eşlik eden otoimmün hastalıkların dağılımı	29
Şekil 8. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların tiroid işlevlerine göre dağılımı	30
Şekil 9. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların tiroid bezi USG'de parankim ekojenitesine göre dağılımı	33
Şekil 10. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların tiroid bezi USG'de bez hacmine göre dağılımı..	33
Şekil 11. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların tiroid bezi USG'de nodül varlığına göre dağılımı	34
Şekil 12. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların tiroid bezi USG'de fibrozis varlığına göre dağılımı	34
Şekil 13. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların aldıkları tedaviye göre dağılımı	35
Şekil 14. Graves hastalığı tanılı olguların cinsiyete göre dağılımı	36
Şekil 15. Graves hastalığı tanılı olguların pubertal gelişime göre dağılımı	36
Şekil 16. Graves hastalığı tanılı olguların ilk başvuru yakınmalarına göre dağılımı	37
Şekil 17. Graves hastalığı tanılı olgularda guatr varlığına göre dağılım	37
Şekil 18. Graves hastalığı tanılı olguların aile öyküsüne göre dağılımı	38
Şekil 19. Graves hastalığı tanılı olgularda ek hastalıkların dağılımı	38
Şekil 20. Graves hastalığı tanılı olgularda eşlik eden otoimmün hastalıkların dağılımı	39
Şekil 21. Graves hastalığı tanılı olguların tiroid işlevlerine göre dağılımı	40
Şekil 22. Graves hastalığı tanılı olguların tiroid bezi USG'de parankim ekojenitesine göre dağılımı	41
Şekil 23. Graves hastalığı tanılı olguların tiroid bezi USG'de bez hacmine göre dağılımı	41
Şekil 24. Graves hastalığı tanılı olguların tiroid bezi USG'de nodül varlığına göre dağılımı..	42
Şekil 25. Graves hastalığı tanılı olguların aldıkları tedaviye göre dağılımı	42

ÖZET

Amaç

Çalışmamızda otoimmün tiroid hastalığı (Hashimoto tiroiditi (HT) ve Graves Hastalığı (GH)) tanısı alan olguların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile birlikte tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu yolla otoimmün tiroiditli olguların sağlıklı büyüme-gelişmesini gözeten en uygun yaklaşımların ortaya çıkmasına katkı sağlanması umulmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza 2012-2018 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen 224 HT, 17 GH olmak üzere 241 kronik otoimmün tiroidit tanılı olgu dahil edildi. Olguların klinik, laboratuvar, radyolojik bulguları ve tedavi yaklaşımları geriye yönelik değerlendirildi.

Bulgular

Kronik otoimmün tiroidit kız cinsiyette ve pubertal dönemde daha sık görüldü. En sık başvuru yakınması HT'de boyunda şişlik (%19,7), GH'da çarpıntı (%35,3) idi.

Hashimoto tiroiditi tanılı olguların %30,3'ünde sadece anti-tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO), %9,3'ünde sadece anti-tiroglobulin antikor (anti-Tg), %60,4'ünde her ikisi birlikte yüksek idi. Cinsiyete göre otoantikor düzeyleri değerlendirildiğinde kızlarda anti-Tg düzeyi anlamlı olarak yüksek iken anti-TPO düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Hashimoto tiroiditi tanılı olguların tiroid bezi ultrasonografik değerlendirmesinde, %11,2 oranında nodül saptandı. Nodülü olan olguların %72'sine biyopsi yapıldı ve %61,1'inde kronik lenfositik tiroidit, %22,2'sinde benign adenomatoid nodül, 16,7'sinde tiroid papiller karsinom saptandı.

Graves hastalığı tanısı alan olgularımızın hepsinde tiroid stimulan hormon reseptör antikorları (TSHrAb) yüksek idi. Olguların tümünde ek olarak anti-TPO, %64,7'sinde anti-Tg düzeyi de yüksek idi. İzlemde serum TSH anlamlı yükselerek normal sınırlara geldiği belirlendi.

Sonuç

Guatr ile başvuran olgularda otoimmün tiroiditler düşünülmelidir. Bu olgularda tiroid işlev bozukluğu olanlarda tedavi planlanmalı, tiroid ultrasonografisinde nodülü olan olgular değerlendirilmeli ve gerekli olanlara biyopsi yapıp malignite dışlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, otoantikorlar, tiroid nodülü

SUMMARY

Objective

Aim of our study was to evaluate the clinical, laboratory and radiological findings and treatment approaches of patients with autoimmune thyroid diseases (Hashimoto thyroiditis (HT) and Graves' Disease (GD)). We hoped that it will contribute to expose of the most appropriate approaches to healthy growth and development of autoimmune thyroiditis cases.

Material and Methods

Our study included 241 patients with autoimmune thyroiditis (224 HT, 17 GD), followed at the clinic of Pediatric Endocrinology Department of Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty between the years 2012-2018.

Results

Autoimmune thyroiditis was found more frequent in girls and in puberty. The most common complaint was swelling of the neck (19.7%) in HT and palpitation (35.3%) in GD.

Only anti-thyroid peroxidase antibody positivity was found in %30,3 of the cases with HT, and %9,3 had only anti-thyroglobulin antibodies (anti-Tg). And also %60,4 of them had both antibodies high together. Autoantibodies were evaluated in HT according to gender and anti-Tg level was found significantly higher in girls.

In the ultrasonographic evaluation, nodule was detected %11,2 of HT patients. A biopsy was performed in %72 of them and thyroid papillary carcinoma was found in %16,7.

Thyroid stimulating hormone receptor antibodies were high in all of our patients with GD. It was showed that serum TSH levels were increased significantly compared to the initial period, and reached normal limits.

Conclusion

Autoimmune thyroiditis should be considered in patients with goiter. Ultrasonographic examination should be performed, and biopsy should be made if necessary in order to diagnose any malignancies.

Key words: Hashimoto tiroiditis, Graves' disease, autoantibodies, thyroid nodules



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuklarda otoimmün tiroid hastalık spektrumu ötiroid guatr, hipotiroid guatr, Graves hastalığı (GH), hashitoksikozis, nodüler guatr ve çoklu endokrin hastalıkları içerir (1).

Hashimoto tiroiditi (HT) çocuk ve ergenlerde, özellikle endemik iyot eksikliği olmayan bölgelerde guatrın ve kazanılmış hipotiroidinin en sık sebebidir. Kronik otoimmün tiroidit ya da kronik lenfositik tiroidit olarak da adlandırılır. Tüm dünyada HT insidansı yıllık 1000'de 0,3-1,5 olgu olarak bildirilmiştir (2). Prevelansı çocuklarda % 1,2-3 olup sıklığı kızlarda 2-4 kat fazladır. Hashimoto tiroiditi, pediatrik yaş grubunda özellikle altı yaşından sonra edinsel tiroid işlev bozukluklarının en sık nedenidir. Ergenlik dönemi görülme sıklığının en yüksek olduğu dönemdir. Dört yaş altında nadir olmakla birlikte süt çocukluğu döneminde bildirilmiş olgular mevcuttur (2).

Hashimoto tiroiditi genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Otoimmüniteden tiroid antijenlerine karşı gelişen antikorlar sorumlu tutulmaktadır. En sık anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO), ve anti-troglobulin (anti-Tg), daha nadiren tiroid stimulan hormon (TSH) reseptör blokan antikorları saptanmaktadır (3).

Olgular çoğunlukla asemptomatik guatr ile başvururlar. Erken dönemde sık görülen yakınmalar halsizlik, yorgunluk, kabızlık, ağırlık artışı, kuru cilt, soğuğa tahammülsüzlük, saç dökülmesi olarak bilinmektedir. Diğer otoimmün hastalıklar ve kromozomal anomalilerin de eşlik ettiği gösterilmiştir (4,5).

Hashimoto tiroiditi tanısı alan olgularda tiroid bezinin fonksiyonlarına göre; ötiroidi, subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidi, aşikar hipertiroidi ve subklinik hipertiroidi görülebilir. Olguların büyük kısmı ilk değerlendirmede hipotiroid veya ötiroid olarak bildirilmiştir (4,5). Hashimoto tiroiditinde ultrasonografide (USG) parankim yapısı heterojendir (6).

Parankim yapısı yanında USG ile tiroid bezinin büyüklüğü, nodül varlığı ve malignite riski değerlendirilir. Tiroid USG'de parankim yapısında heterojen görünüm varlığı HT'ni düşündürür (6).

Hashimoto tiroiditinde tedavi diğer hipotiroidizme yol açan hastalıklar gibi tiroid hormonu yerine koyma tedavisidir. Sıklıkla yaşam boyu kullanmak üzere oral yoldan levotiroksin sodyum tedavisi verilir. Tedavinin amacı büyüme gelişme ve puberte sorunlarının düzeltilmesi ile ötiroidiyi sağlamaktır (2). Olguların düzenli poliklinik takibinde büyüme-gelişmenin değerlendirilmesi, fizik inceleme bulguları ile tiroid bezinin ultrasonografik

değerlendirilmesi ve laboratuvar tetkiklerinin takibi önemlidir. Saptanan patolojik sonuçlara yönelik tedavi başlanarak klinik kötüleşme ve ek morbiditeler önlenmelidir (4).

Çocukluk çağında nadir görülen bir hastalık olan hipertiroidi, dolaşımda yüksek miktarda bulunan serbest tiroid hormonlarının dokulardaki metabolizmayı arttırmasıyla karakterizedir. Çocuklarda hipertiroidiye yol açan nedenlerin %95'ini GH oluşturmaktadır (7).

Graves hastalığı 20-40 yaş arası genç erişkin hastalığıdır. Çocuk ve adölesan yaş grubunda insidansı yaklaşık 1/10.000'dir (8). Beş yaş altında nadiren görülür. En sık görüldüğü yaş aralığı ise 11-15 yaş arasındır. Kızlarda daha sık görülür ve kız/erkek oranı 5/1'dir (9,10,11).

Graves hastalığı immün ve genetik bileşenleri olan bir hastalıktır. Diffüz guatr, hipertiroidi ve bazı olgularda infiltratif oftalmopati ve pretibial miksödemin eşlik ettiği tiroid bezinin T hücre aracılı otoimmün bir hastalığıdır (7). TSH reseptörüne karşı stimulan ve blokan olmak üzere iki çeşit antikor gelişir. Stimulan antikorlar tiroid folliküllerinde büyüme ve tiroid hormon salınımında artışa neden olur. GH'da TSH stimulan antikorlar bulunur ve hipertiroidiye neden olur (12).

Graves hastalığı tanısı alan olgularda sinirlilik, çarpıntı, sıcağa tahammülsüzlük, terleme, tartı kaybı gibi klinik belirtiler ile hipertiroidi fizik inceleme bulguları olan taşikardi, nemli cilt, sistolik hipertansiyon, artmış nabız basıncı saptanabilir (9,11,13). Graves hastalığı tanısı alan çocuk ve adölesanların yarısından fazlasında oftalmik tutulum görülebilir. Olguların çoğunda oftalmik belirti ve bulgular göreceli olarak daha hafiftir (14).

Graves hastalığında, serum total ve serbest tiroid hormon düzeyleri artmış, TSH düzeyi baskılanmıştır [11]. TSH almaç antikorları (TSHrAb) GH'da genellikle tanıda pozitifdir ve tanı belirteçlerinden birisidir (15). Graves hastalığında bezini görüntülemek için tiroid ultrasonografisi yapılmalıdır. Tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi homojen ve diffüz olarak büyümüştür (12).

Graves hastalığında hipertiroidi tedavi edilmezse genellikle dirençli ve ilerleyici seyreder. Bundan dolayı GH tanısı alan tüm olgular tedavi edilmelidirler. Çocuk ve adölesanlarda görülen hipertiroidi tedavisinde üç yaklaşım vardır; medikal, cerrahi ve radyoaktif iyot tedavileri. Üç seçenek de GH'da hipertiroidi tedavisinde etkilidir ve tedavi planlanırken kişiye özgü karar verilmelidir (16,17).

Otoimmün tiroidit sıklığının son yıllarda diğer otoimmün hastalıklar gibi artmakta olduğu bilinmektedir. Genellikle özgün olmayan klinik bulgular ile karşımıza çıkan bu hastalığın akılda tutulması ve erken tanınması büyük önem kazanmaktadır. Ototimmün tiroidit

tanılı olguların özenli takibi ve etkin tedavisi, bu çocuklarda klinik iyileşmenin yanı sıra yaşam kalitesinde artış sağlamaktadır. Bu çalışma ile İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde otoimmün tiroid hastalığı tanısı ile takip edilen 241 olgunun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile birlikte tedavi yaklaşımlarının, geriye yönelik değerlendirilerek, bu olguların yönetiminde en doğru yaklaşımların bulunması amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.TİROİD BEZİ VE İŞLEVLERİ

Tiroid bezi, ön boyunun alt bölgesinde, tiroid kartilajının alt tarafı ile 3. veya 4.trakeal kartilajın arasında yerleşen, isthmusla birbirine bağlanan iki lobu olan endokrin bir organdır. Başlıca tiroksin (T4) ve triiodotiroinin (T3) hormonlarını salgılayarak organizmada çeşitli metabolik olaylara aracılık eder. Hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofizden TSH salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluştururlar. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diüurnal salınım gösterir (18). TSH; tiroid bezinde hormon üretimi, tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesinde rol oynar. Dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerinde değişiklik olursa, hipofiz TSH salınımını azaltarak veya arttırarak yanıt verir. TSH almaçları tiroid folikül hücre membranında bulunur (18).

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk basamak plazmadaki iyodun aktif taşımayla tiroid hücreleri içine alınmasıdır. Bu taşımada tiroid hücre membranında bulunan “Na/I symporter” adı verilen protein görev alır (19). Sentezin ikinci basamağında iyot, hücre içerisinde otokontrol mekanizmasıyla belli bir seviyeye ulaşmaya kadar oksitlenir. Elementer iyot tirozin aminoasidinin aromatik zincirine bağlanır. Bu olaya organifikasyon denir. Tirozine bir iyodun bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MIT), iki iyodun bağlanmasıyla diiyodotirozin (DIT) oluşur. MIT ve DIT hormonal olarak inaktiftir. Sentezin üçüncü ve son basamağı eşleşmedir. MIT ve DIT molekülü birleşerek triiyodotironini (T3), iki tane DIT molekülü birleşerek tiroksini (T4) oluşturur (20). Dolaşımdaki T4’ün tamamı ve T3’ün %20’si tiroid bezinde üretilir. T3’ün büyük bir kısmı karaciğer ve böbrek gibi periferik dokularda 5’-deiodinaz enzimi aracılığıyla T4’ün deiyodinyasyonu sonucu ortaya çıkar. T3, tiroid hormon almaçlarına T4’ten 4-10 kat daha güçlü bağlanır. Ayrıca tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmı T3’ün nükleer reseptörlerine bağlanması ve sonrasında tiroid hormonuna yanıtı gen dizilerinin ekspresyonunun düzenlenmesi ile oluşur. Tiroid hormonlarının yarı ömrü T4 için 1 hafta, T3 için 1-3 gündür (19,21). T3 ve T4 hormonlarının sentezi TSH uyarısı altında peroksidaz enzimlerine bağlıdır. Tiroid peroksidaz enzimleri foliküler hücrelerde iyodun oksidasyonu, organifikasyonu ve eşleşmesini sağlar. Peroksidaz enziminin eksikliği de hipotiroidizme yol açar (22).

2.2.TİROİD HORMONU GENEL ETKİLERİ

Tiroid hormonları enerji üretiminin ve termogenezin temel düzenleyicisidir. T3 direkt olarak mitokondriyal solunumu ve Adenozin trifosfat (ATP) üretimini artırır. Hipertiroidide termogenez artarken, hipotiroidide azalmaktadır (23).

Tiroid hormonları beta adrenerjik almaç sayısını artırır ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini güçlendirir (19). Hipertiroidili olgularda hiperadrenerjik durum benzeri klinik belirtiler gözlenirken, hipotiroidi bulguları azalmış sempatik aktiviteyi düşündürür (24).

Tiroid hormonları kemik iliğinin eritropoietik aktivitesini ve serum eritropoietin düzeyini artırır. Ayrıca eritrosit 2,3 difosfogliserat miktarını arttırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırır (25). Hipertiroidide kemik iliği aktivitesi artıp eritrositoz görülürken, hipotiroidide anemi sıklıdır. Hipotiroidide demir emiliminin azalması ve menorajiye bağılı olarak mikrositik, vitamin B12 ve folat malabsorbsiyonuna bağılı makrositik veya normositik anemi görülebilir. Pernisyöz anemi bu grupta genel popülasyona göre 20 kat daha sık görülür (26).

Tiroid hormonları gastrointestinal sistem motilitesini doğrudan ve katekolaminler aracılığı ile dolaylı olarak barsak kas hücre reseptörleri aracılığı ile etkiler. Bunun sonucunda hipertiroidide motilite artışına bağılı olarak ishal ve malabsorbsiyon ortaya çıkarken, hipotiroidide motilitenin azalmasına bağılı olarak kabızlık, şişkinlik, gaz, ileus, atoni ve dilatasyon sık olarak görülür (27,28).

Tiroid hormonları normal iskelet büyümesi ve kemik kütlesinin idamesi için gereklidir. Hipotiroidi büyüme geriliğı ve kemik olgunlaşmasında bozulmaya, hipertiroidi ise kemik kütlesinde azalma, kemik yaşında ilerleme, büyümede hızlanma ve osteoporotik kırık riskinde artışa neden olur (29).

Tiroid hormonları fizyolojik düzeylerde protein sentez ve yıkımını artırır. Ancak fizyolojik düzeyin üzerinde katabolizma daha belirgindir. Kas kontraksiyonu ve relaksasyonu hipertiroidide hızlanır, hipotiroidide yavaşlar (30). Tiroid hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Fetal dönemde tiroid hormon yetersizliğı mental retardasyona neden olur. Erişkinlerde hipertiroidi hiperaktiviteye, hipotiroidi hareketlerde yavaşlamaya yol açar (19).

Tiroid hormonları hepatic glukoneogenez, glikojenolizis ve barsak glukoz emilimini artırır (23). Tiroid hormonları çeşitli yollardan lipid metabolizmasını düzenler:

- a) HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril koenzimA) redüktaz üzerinden hepatik kolesterol sentezini arttırır. Bu durum hipertiroidide hücre içi kolesterol düzeyini arttırırken, hipotiroidide azaltır.
- b) Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör sayısını ve böylece LDL kolesterol katabolizmasını arttırır.
- c) Kolesterol ester transfer protein'ini (CETP) uyarır ve böylece kolesterol esterleri yüksek dansiteli lipoproteinden (HDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve orta dansiteli lipoproteine (IDL) taşınır
- d) Lipoprotein lipazı aktive ederek trigliseridden zengin lipoproteinlerin parçalanmasını sağlar.
- e) Hepatik lipazı uyarır ve HDL2 kolesterol HDL3 kolesterole, IDL kolesterol LDL kolesterole katabolize edilir.
- f) LDL kolesterolün oksidasyonunu inhibe eder. Bütün bunların sonucunda hipotiroidide total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve lipoprotein (a) düzeyi artmış, HDL kolesterol normal veya artmıştır. Hipertiroidide ise total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, apolipoprotein B ve lipoprotein (a) düzeyi azalmıştır (31).

Tiroid hormonları kardiyovasküler sistemin önemli bir düzenleyicisidir. Fizyolojik aktif form olan triiodotironin (T3), nükleer reseptör proteinlerine bağlandıktan sonra birkaç önemli kardiyak genin ekspresyonuna aracılık eder. Ayrıca alfa miyozin ağır zincir ve sarkoplazmik retikulum ATPaz geninin transkripsiyonunu arttırırken, beta miyozin ağır zinciri ve fosfolamban geninin transkripsiyonunu azaltır. T3 vasküler düz kasların gevşemesine yol açarak arteriyel direnci ve diyastolik kan basıncını azaltır. Hipertiroidide kardiyak kontraktilite ve kardiyak output artar, kardiyak hipertrofi gelişir, sistemik vasküler direnç düşer ve supraventriküler taşiaritmi (atriyal fibrilasyon) sıklığı artar. Hipotiroidide ise tam tersi durum ortaya çıkar (32).

2.3.HASHİMOTO TİROİDİTİ

2.3.1.TANIM

Çocuklarda otoimmün tiroid hastalık spektrumu HT, GH, hashitoksikozis, nodüler guatr ve çoklu endokrin hastalıkları içerir. Hashimoto tiroiditi, genetik ve çevresel etmenler ile tetiklenen otoimmün etkinleşme sonucunda tiroid bezine karşı oluşan otoantikörler nedeni ile gelişir. Kronik otoimmün tiroidit ya da kronik lenfositik tiroidit olarak da adlandırılır (1).

Değişik derecelerde hücrel ve hümoral immün yanıtın rol aldığı, tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu sonucunda; “apoptozun” aracılık ettiği tiroid hücre ölümü ile sonuçlanan organa özgül bir otoimmün hastalıktır (33,34). Lenfositik infiltrasyon ve hücre harabiyeti hipotiroidiye ve diğer klinik sorunlara neden olur (1).

Hashimoto tiroiditi çocuk ve ergenlerde, özellikle endemik iyot eksikliği olmayan bölgelerde guatrın ve kazanılmış hipotiroidinin en sık sebebidir (2).

2.3.2.TARİHÇE

Hashimoto tiroiditi ilk kez 1912 yılında Hakaru Hashimoto tarafından tiroid dokusunda; lenfositik infiltrasyon, fibrozis, epiteliyal hücrelerde atrofi ve bazı parankimal hücrelerde eozinofilik değişikliklerin olduğu 4 olguda ‘struma lymphomatosa’ adıyla tanımlanmıştır (35). Otoantikolar ile birlikteliği ise ilk kez 1956 yılında Roitt ve Doniach tarafından gösterilmiştir (36). Hastalığın gelişimindeki en kabul gören teori, bozulmuş immün yanıt teorisidir. Supresör-T lenfositlerin işlev bozukluğu, T-helper lenfositlerince uyarılan B lenfositlerinden tiroid dokusuna özgü otoantikoların yapımına neden olmakta ve tiroid hücrelerinin yıkımı ile olay devam etmektedir (35,36,37,38,39). Yıllar içerisinde sistemik immün yanıtınsızlığın da patogeneizde önemli olduğu belirtilmiştir. En son yapılan çalışmalarda da interlökin (IL)-8 ile karşılaşma sonucu tiroid hücrelerinde Fas-ligand bağımlı apoptozisin patogeneizdeki rolüne dikkat çekilmiştir (35,38).

2.3.3.EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada HT insidansı yıllık 1000’de 0,3-1,5 olgu olarak bildirilmiştir (2). Amerika Birleşik Devletleri’nde yaklaşık 15,000 tiroidektomi sonrası patoloji kayıtlarının değerlendirildiği bir çalışmada HT sıklığı % 6 saptanmıştır (40). Prevelansı çocuklarda % 1,2-3 olup sıklığı kızlarda 2-4 kat fazladır. Erişkin olgularda ise HT insidansı kadınlarda 10-15 kat fazladır. Hem erkekte hem kadınlarda yaşla insidans artmaktadır. Beyazlarda ve Asyalılarda, Afrikalı Amerikanlara göre daha sık saptanmaktadır (4,41,42).

Pediyatrik yaş grubunda özellikle altı yaşından sonra edinsel tiroid fonksiyon bozukluklarının en sık nedenidir. Ergenlik döneminde doruk yapmaktadır. Dört yaş altında nadir olmakla birlikte süt çocukluğu döneminde de bildirilmiştir (41).

2.3.4.ETİYOPATOGENEZ

Etiyolojik olarak genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Otoimmüniteden tiroid antijenlerine karşı gelişen antikorlar sorumlu tutulmaktadır. En sık anti-TPO, ve anti-Tg, daha nadiren TSH almaç engelleyici antikorlar saptanmaktadır [35]. Hashimoto tiroiditli olgularda kuvvetli bir genetik geçiş bulunmaktadır ve bu olguların birinci derece akrabalarının yaklaşık yarısında antikor pozitifliği saptanmıştır. Monozigotik ikizlerde görülme sıklığı % 30-60 olarak bildirilmiştir (40,41).

Çevresel faktörler; iyot alımı, amiodaron gibi ilaçlar, interferon alfa, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar (özellikle hepatit C, Epstein Barr Virus), cinsiyet hormonları, gebelik, stres ve sigaradır (42,43,44). Diyetsel iyodun rolü birçok epidemiyolojik çalışmada ve hayvan modellerinde gösterilmiş olup en önemli çevresel faktör gibi görünmektedir (45). İyot fazlalığı tiroglobulin (Tg) moleküllerini direkt olarak etkiler ve yeni epitoplara yaratır. Yapılan çalışmalarda yüksek iyotlu Tg moleküllerinin düşük iyotlu olanlara göre daha iyi bir immünojen olduğu gösterilmiştir (46). Yüksek iyotlu Tg molekülü antijen uptake'ini uyarır. Aynı zamanda direkt olarak makrofajları, dendritik hücreleri, B ve T lenfositlerini uyarır. Sonuçta makrofaj miyeloperoksidaz aktivitesinde artma, dendritik hücre olgunlaşmasında hızlanma dolaşımdaki T lenfositlerin sayısında ve B lenfositlerden immünglobulin üretiminde artma meydana gelir (47). Fakat iyot fazlalığı ile HT gelişimi arasında ilişki olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (48). Diğer bir faktör olan enfeksiyonların doku hasarı ya da moleküler benzerlik ile otoimmüniteyi başlattığı düşünülmektedir. Kronik otoimmün tiroiditlerin kadınlarda sık görülmesinin cinsiyet hormonlarının etkisi ile olabileceği bildirilmiştir (49).

Günümüzde çeşitli faktörler sonucunda otoimmün olayların sıklığının giderek arttığı bildirilmektedir. Bu faktörler arasında endokrin bozucular da yer almaktadır. Endokrin bozucular, hipotalamo-hipofizer-tiroid aksını etkileyerek tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Özellikle pestisidler ve dioksin gibi endokrin bozuculara maruz kalınması durumunda otoimmün hastalıkların ve HT sıklığının arttığı belirtilmektedir (50). Bunların dışında önemli çevresel faktörlerden birisi olarak sigara dumanının HT kliniğinde kötü prognoz faktörü olduğu ileri sürülmektedir (50). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, immüniteyi düzenleyici rolü olan D vitamini eksikliğinde de HT'nin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (51).

Hashimoto tiroiditinde karakteristik histopatolojik bulgular; tiroid bezinin lenfosit ve plazma hücreleri tarafından infiltrasyonu, foliküler yıkım, fibrozis ve kolloid eksikliğidir.

Bazı olgularda ise sadece izole alanlarda lenfositik infiltrasyon olabilir ki buna fokal tiroidit denir. Bu durum hastalığın erken evresini göstermektedir. Lenfositik infiltrasyon derecesi ile serumdaki antikor düzeyi doğru orantılıdır (3). Hashimoto tiroiditinde yardımcı T lenfositler baskılanamaz ve böylece hücrel immünite bozulur. Aktive olmuş yardımcı T lenfositler, (Th1 daha baskın olmak üzere hem Th1 hem Th2) B lenfositler ile etkileşerek IL-2, interferon- α , TNF- α , IL-4 ve IL-5 gibi sitokinler salgılar. Bu sitokinler tiroid epitel hücrelerindeki apoptozise neden olur ve tirositleri uyararak MHC-II yüzey antijenlerinin oluşmasını sağlar. Bu majör antijenler; tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO) ve tirotropin (TSH) reseptörüdür. Aktive olmuş B lenfositler tiroid antijenleri ile reaksiyona giren antikorları oluşturur. Aynı zamanda ekstratiroidal lenfoid dokularda antikor üretimini de sağlar (52). Ekstratiroidal lenfoid dokularda üretilen antikorlar genellikle immunglobulin G1 (IgG1), immunglobulin G3 (IgG3) ve immunglobulin G4 (IgG4) subtipinde olup plasentayı geçebilmektedirler (53). Birçok çalışmada immün ve inflamatuvar cevapların düzenlenmesinde rol oynayan sitokinlerin otoimmünitede, patojenik apoptotik olaylarda ve HT'nin gelişmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (54). Regülatuar supresör hücreler; CD4+, CD25+, Foxp3+ tür (55). T helper 17 hücreler (Th17) ve regülatuar T hücrelerinin (Treg) otoimmünitede önemli işlevleri bildirilmiştir (56). Hashimoto tiroiditi tanılı olgularda CD4+, CD25+ regülatuar hücre sayı ya da işlevlerinin yetersiz olabileceği öne sürülmektedir (55).

Hashimoto tiroiditi patogeneğinde rol alan diğer moleküler mekanizma apoptozistir ve tirosit yıkımında önemli rol oynar. Fas almasının Fas-L ligandı ile birleşmesi apoptozisi başlatır. Hashimoto tiroiditinde Fas alması ve Fas-L ligandı aşırı üretilir (54).

MHC molekülleri de HT ve otoimmün tiroid hastalıklarının gelişmesinde önemli rol oynar. Yapılan çalışmalarda HT ve GH olguların tiroid epitelyal hücrelerinde insan lökosit antijeni (HLA) class II molekülünün arttığı saptanmıştır (52). Genel popülasyona göre bazı HLA tipleri örneğin HLA-DR5 HT'de daha sık görülür. Primer miksödemi olan olgularda HLA-DR3 sıklığı artmışken, hem GH hem de HT'de HLA-AW30 sıklığı artmıştır (57,58). Sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4) geni; T hücre aracılı immün cevabı baskılayan ve periferal immünolojik 'self toleransın' devamında esas rol oynayan bir molekül kodlar (59). Sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4) geni HT, GH ve tip 1 diabetes mellitus (DM) gibi otoimmün hastalıkların patogeneğinde kritik rol oynamaktadır (60).

2.3.5.KLİNİK BELİRTİLER

Hashimoto tiroiditi tanısı alan olgularda sık görülen klinik belirtiler; erken dönemde halsizlik, yorgunluk, kabızlık, ağırlık artışı, kuru cilt, soğuğa tahammülsüzlük, saç dökülmesi iken; daha ileri aşamada boy kısalığı, tiroid bezinin büyüklüğüne bağlı gelişen boyunda baskı hissi, terlemede azalma, sinirsel tipte sağırlık, periferik nöropati, galaktore (artmış prolaktine bağlı), depresyon, demans, eklem ağrısı, kas krampları, menstrual düzensizlik (artmış prolaktin seviyesinin folikül stimulan hormon ve luteinizan hormon seviyesini azaltması, gonadotropin salgılatıcı hormona yanıtın azalması), obstruktif uyku apnesidir (üst solunum yolu kaslarında ve diyafragmada zayıflık nedeni ile). Çoğunlukla olgular asemptomatik guatr ile başvururlar. Diğer özgül olmayan bulgular araştırılırken ya da herhangi bir belirti yok iken rutin değerlendirmede guatr saptanması ya da tetkiklerinde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanmasıyla tanı alabilirler (19). Tiroid bezi genelde diffüz olarak büyümüştür, orta sertlikte ve lastik kıvamındadır, bazen multinodüler guatr olabilir ya da çok nadiren tek nodül görülebilir (61). Olgularda ötiroidi, subklinik hipotiroidi, aşık ar hipotiroidi, aşık ar hipertiroidi ve subklinik hipertiroidi görülebilir (4).

Fizik bakı bulguları yaşa ve hipotiroidizmin derecesine göre değişir. Tiroid bezi normal boyutta olabileceği gibi, yumuşak, lastik kıvamında ve diffüz boyutları artmış da olabilir. Dikkatli bir fizik inceleme ile nodül palpe edilebilir. Hastalığa servikal lenfadenopatiler eşlik edebilir (25). Perorbital ödem, soğuk ve kuru cilt, ciltte sarılık, ellerde ve ayaklarda periferik ödem, makroglossi, ince ve kırılğan tırnaklar, saçlarda, kaşların lateral kısımlarında dökülme, derin tendon reflekslerinde azalma, bradikardi, konuşmada yavaşlama, periferik nöropati ve ataksi görülebilir. Sıklıkla kan basıncı normal ya da düşüktür ancak diastolik hipertansiyon saptanabilir (25,62). Olguların %5'inden azında tipik hipotiroidi gelişimi öncesi hashitoksikoz olarak adlandırılan GH'na benzer bir tirotoksikoz kliniği görülebilir ve % 5-10'unda oftalmopati saptanabilir. Bu olgular TSH almaç antikor düzeylerinin düşük saptanması ve semptomatik tedaviye iyi yanıt vermeleri ile GH'dan ayırt edilebilmektedir (25).

Atrofik tiroiditlerde hipotiroidizme daha sık görülür. Hipotiroidizm yıllar içerisinde yavaş bir seyir gösterir. Uzun süredir devam eden ve ciddi hipotiroidisi olan olgular, stres veya enfeksiyonun tetikleyebileceği miksödem koması ile başvurabilirler, bu durum çocuklarda nadirdir (62). Hashimoto tiroiditinde nadiren antitiroid antikor titreleri ile ilişkili akut ya da subakut ensefalopati olan hashimoto ensefalopatisi gelişebilir. İlk kez 1966 yılında Brain ve arkadaşlarınca tarif edilen ve daha sonra da literatürde sıklıkla karşılaşılan

etyopatogenezi kesin olarak bilinmeyen ensefalopati tablosudur (63). Bu olgularda çok değişken bir nörolojik bulgu spektrumu izlenmektedir. Sıklıkla konvülsiyon ve myoklonusun eşlik ettiği mental durum değişikliği ile ortaya çıkar. Diğer ensefalopati nedenlerinin ekarte edilmesi ve anti-tiroid antikorların belirlenmesi ile tanı konur. Tiroid hastalığına bağlı olmayan otoimmün bir bozukluktur. Ancak ensefalopati nedenlerinin ayırıcı tanısı için manyetik rezonans görüntüleme, serobrospinal sıvı incelemesi ve elektroensefalografi yapılması gereklidir (63,64). Hashimoto ensefalopatisi tedavisinde birincil tedavide kortikosteroidler kullanılır. Diğer immunsupresif ajanlar ve plazmaferez, kortikosteroid tedavisine yanıtız olgularda kullanılabilir. Sıklıkla prognozu iyidir, nadiren kalıcı kognitif bozukluklara yol açabilir. Bu oran uzun süreli tedavi edilmemiş olgularda %25 olarak bildirilmiştir. Hastalık tekrarladığında uzun süreli immunsüpresif tedavi gerekmektedir (65).

Hashimoto tiroiditi olan olgularda papiller tiroid kanseri (PTK), lenfoma, pleositik astrositoma gibi malignite sıklığı artmıştır (66,67). Bu olgularda PTK'nin prognozu daha iyi, tekrarlar ve agresif tümör davranışı gösterme olasılıkları daha azdır (68). Ancak literatürde HT'nin tiroid kanser gelişiminde olduğu gibi kan yoluyla metastaz için de risk etmeni olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (69).

Tiroid lenfoması kronik otoimmün tiroiditin nadir ancak ciddi bir komplikasyonudur. Tiroid bezinde ani büyüme ve ağrı gelişmesi lenfoma ön tanısını düşündürmelidir. Tiroid nodülleri yakından izlenmeli, şüpheli nodüllere ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır (70).

Hashimoto tiroiditi, otoimmün bir hastalık olup diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte görülebilmektedir. Birliktelik gösteren başlıca otoimmün hastalıklar arasında en sık tip 1 DM'e eşlik eder (71,22). Tip 1 DM tanılı olguların yaklaşık % 20-25'inde tiroid otoantikorlarının pozitif olduğu, bu olguların tiroid fonksiyon testlerinin bozulduğu ve sıklıkla subklinik hipotiroidi eşlik ettiği bildirilmiştir (72). Bunun dışında romatoid artrit, myastenia gravis, multipl skleroz, vitiligo, addison hastalığı, çölyak hastalığı, pernisiyöz anemi, otoimmün trombositopeni, otoimmün poliglandüler sendromlar, alopesi, primer ovarian veya testikuler yetmezlik, romatoid artrit, sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, skleroderma eşlik edebilmektedir (4,5,61). Hashimoto tiroiditi, Tip 1 poliglandüler sendromlu olguların %10'unda, tip 2 poliglandüler sendromluların ise %65-70'inde gözlenebilmektedir (73).

Hashimoto tiroiditi hastalığının sıklığı bazı kromozomal hastalıklarda artar. Down sendromu, Klinefelter ve Turner sendromlu olguları bu açıdan değerlendirmek gerekir. Bu artmış sıklık; immün sistemdeki bozulmuş düzenleyici ve inhibitör mekanizmalara

bağlanmıştır (74). Turner sendromunda HT genel pediatrik toplumdan daha sık ve %10-21 oranında görülmektedir (75).

2.3.6.LABORATUVAR

Olguların büyük bir kısmı ilk değerlendirmede hipotiroid ya da ötiroiddir. Ancak nadiren tirotoksikoz ile gelirler. Hipotiroidisi olan olgularda serum T4 düzeyi azalmış, TSH düzeyi artmıştır (76). Subklinik hipotiroidide serbest T4 düzeyleri normalin alt sınırında ya da normal iken TSH düzeyi yüksek bulunur. T3 seviyesi hipotiroidili olgularda geç dönemlerde bile sıklıkla normal sınırlardadır. Bu nedenle hipotiroidi tanısında T3 düzeyi ölçümünün yararı sınırlıdır (4). Bu nedenle tiroid işlevleri, serum TSH ve sT4 düzeylerinin ölçülmesi ile taranmalıdır.

Hastaneye yatanların çoğunluğunda hasta ötiroid hastalığına bağlı T3 düzeyleri düşük saptanabilir. Özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan ciddi hastalıkları olan olgularda tanımlanan bu durumda, TSH normal veya düşük, T3 düşük ve rT3 yükselmiştir. Böyle olgularda tiroid hormon yerine koyma tedavisi vermenin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (49).

Subklinik hipotiroididen aşikar hipotiroidiye geçiş yaklaşık %3-5 oranında görülür (19). Aşikar hipotiroidizme ilerlemede en iyi gösterge tiroid otoantikorlarının varlığında artmış TSH düzeyleridir. TSH düzeyleri normal olan ancak tiroid antikorları pozitif olan olgular 6-12 aylık sürelerle takip edilmeli, hipotiroidi belirtilerinin gelişimi, TSH seviyesindeki yükselme ve serum lipid düzeylerindeki artış izlenmelidir (4,5,41,49). Tiroid antikorlarının varlığı (anti-TPO ve anti-Tg) HT tanısını koydurmaktadır. Ancak HT'li olguların %10-15'inde antikorlar negatif olabilir (5). Takipte tekrar antikor düzeyleri ölçülmelidir. Antitiroid antikorlar düşük titrelerde diğer tiroid hastalıklarında ve hatta normal kişilerde de bulunabilir (77). Amerika Birleşik Devletleri'nde tiroid hastalığı ya da guatrı olmayan 16533 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada 12-19 yaş arasında %6,3 oranında anti-Tg, %4,8 oranında anti-TPO pozitifliği olduğu, kızlarda antikor pozitifliğinin iki kat fazla olduğu bildirilmiştir (78).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi tanıda rutin olarak gerekli değildir. Şüpheli tiroid nodüllerinde (nodülü gerilemeyen veya nodül çapı 1 cm'nin üzerinde bulunan) maligniteyi ekarte etmek için ya da hızlı büyüyen lenfoma şüphesi olan olgularda ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. Tanıda zorlanılan olgularda da yardımcı olabilir (77). Her ne kadar HT tanısı, otoantikorların ve tiroid USG'de parankim heterojenitesinin belirlenmesi ile konulabilir

ise de kesin tanı histolojiktir. Tiroid bezinde diffüz lenfositik ve plazma hücre infiltrasyonu ile beraber lenfoid foliküller ve foliküler bazal membran hasarı gözlenir (4,41,49).

Hashimoto tiroiditi tanısı alan olguların %30-40'ında hipotiroididen kaynaklanan bozulmuş eritropoeze bağlı anemi saptanmaktadır. Hipokromik ya da normokromik anemi olabileceği gibi makrositer anemi de görülebilir. Makrositik anemi, eşlik eden B12 ve folat eksikliğine de bağlı gelişir (41). Total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinde artış saptanmakta ve levotiroksin tedavisi sonrasında lipid düzeylerinin normal seviyelere gerilediği bildirilmektedir (79). Renal plazma akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve serbest su klirensinin azalması hiponatremiye yol açabilmektedir. Ciddi hipotiroidide kreatin kinaz seviyeleri ve aldolaz enzimi yüksek saptanmaktadır. Primer hipotiroidide prolaktin seviyesi de yüksek saptanabilir. TRH seviyesinin artışının laktotropları uyarması ya da prolaktin klirensinin azalması bu artıştan sorumlu tutulmuştur. Bunun sonucunda anovuluar sikluslar, galaktore ve infertilite oluşabilmektedir (41). Hashimoto tiroiditi patogenezindeki inflamatuvar süreçte kalsitonin salgılayan C hücrelerinin de etkilenebileceği ve bunun sonucunda olgularda hipokalsemi oluşabileceği bildirilmiştir (80).

2.3.7.GÖRÜNTÜLEME

Hashimoto tiroiditinde ultrasonografi, parankim görüntüsünü, tiroid bezinin büyüklüğünü, nodül varlığı ve malignite riskini değerlendirir. Tiroid USG'de parankim yapısında heterojen görünüm varlığı HT'ni düşündürür (6). Tanıda tiroid sintigrafisi yapılması gerekli değildir. Sintigrafik inceleme hashitoksikozda GH ayırıcı tanısı için gerekli olabilir (6).

2.3.8.TEDAVİ

Hashimoto tiroiditinde tedavi, diğer hipotiroidizme yol açan hastalıklar gibi tiroid hormonu yerine koyma tedavisidir. Sıklıkla yaşam boyu oral yoldan levotiroksin sodyum tedavisi verilir. Tedavinin amacı klinik ve laboratuvar olarak ötiroidiyi sağlayarak büyüme-gelişme ve puberte sorunlarının düzeltilmesidir. Guatrı olan ancak hipotiroidisi olmayan olgularda da tiroid hormon tedavisi önerilmektedir. Çünkü tiroid hormon tedavisi guatrın büyümesini sınırlandırır. Ayrıca HT'nin seyrinde hipotiroidi sonradan gelişebileceğinden guatrı olgularda erken tiroid hormonu yerine koyma tedavisi mantıklı görünmektedir (81). Doz hastaya bağlı olarak değişir. Erişkine göre çocuklarda T4 ihtiyacı daha fazladır. 1-3 yaş

arası 4-6 µg/kg, 3-10 yaş arası 3-5 µg/kg, 10-16 yaş arası 2-4 µg/kg şeklinde düzenlenir. Erişkinlerde standart doz 1-2 µg/kg'dır (5). Levotiroksin tedavisinin yüksek dozda kullanımına dikkat edilmelidir. Kemik yaşının ilerlemesine, kemik mineral dansitesinin azalmasına, osteoporoz, kalp tepe atımının artması, kalp duvar kalınlığının azalmasına neden olabilir (82). Kardiyak hastalığı olan olgularda daha düşük dozlar ile başlamak gerekebilir. Klinik ve biyokimyasal düzelme 6-8 haftada sağlanır (4). Normalde levotiroksin sodyumun %48-79'u emilir ve açlık durumunda emilim fazladır. Kısa barsak sendromu olan olgularda ötiroidiyi sağlamak için daha yüksek dozlar gerekebilmektedir (5).

Levotiroksinin emilimini engelleyen koletiramin, ferröz sülfat, sükralfat, kalsiyum karbonat, aliminyum hidroksit, demir içeren multivitamin gibi ilaçlar en az dört saat sonra verilebilir. Fenitoin, karbamazepin ve rifampin gibi ilaçlar da levotiroksinin metabolizmasını ve atılımını arttırarak daha yüksek dozlara ihtiyaç gerektirebilir (49). Cerrahi tedavi endikasyonları; disfaji, kaba ses ve hava yolu tıkanıklığına yol açabilen büyük guatr, sitolojik olarak tanı almış malign nodül veya lenfoma ve kozmetik nedenlerlerdir (40).

2.4.GRAVES HASTALIĞI

2.4.1.TANIM

Graves hastalığı, immün ve genetik etkileşimi olan, TSHrAb gelişimi ile diffüz guatr, hipertiroidi ve bazı olgularda infiltratif oftalmopati ve pretibial miksödeme neden olan, tiroid bezinin T hücre aracılı otoimmün bir hastalığıdır. Çocuklarda hipertiroidiye yol açan nedenlerin %95'ini GH oluşturmaktadır (7).

Çocukluk çağında nadir görülen bir hastalık olan hipertiroidi, dolaşımda yüksek miktarda bulunan serbest tiroid hormonlarının dokulardaki metabolizmayı arttırmasıyla karakterizedir. Hipertiroidi nedenleri; tiroid hormon sentez ve sekresyonunda artış, tiroid folikül hücre yıkımı ile önceden oluşmuş T3 ve T4 salınımı veya ekzojen tiroid hormonu alımı olabilir (7).

2.4.2.TARİHÇE

Hipertiroidizm ve oftalmopati ilk olarak 1825 yılında Caleb Parry tarafından ilişkilendirilmiştir. 1835 yılında Robert Graves, taşikardisi ve tiroid büyüklüğü olan 3 kadın olguda egzoftalminin de eşlik ettiğini göstermiş ve bu hastalığa Graves adı vermiştir. 1840

yılında Von Basedow, guatr, çarpıntı ve egzoftalmus birlikteğinde kilo kaybı, sıcak hissi gibi belirtilerle klinik bulguları genişleterek tanıma katkıda bulunmuştur (83).

2.4.3.EPİDEMİYOLOJİ

Graves hastalığı 20-40 yaş arası genç erişkin hastalıdır. Çocuk ve adölesan yaş grubunda insidansı yaklaşık 1/10.000'dir (8). Beş yaş altında nadiren görülür. En sık görüldüğü yaş aralığı ise 11-15 yaş arasındır. Kızlarda daha sık görülür ve kız/erkek oranı 5/1'dir (9,10,11).

2.4.4.ETİYOPATOGENEZİ

Graves hastalığı HT'ne benzer şekilde genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel etkenlerle tetiklenen otoimmün bir hastalıdır. Olguların % 60'ında aile öyküsünde otoimmün tiroid hastalığı vardır. Monozigotik ikizler arasında hastalığın görülme oranı %20-60'tır, bu oran hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin de rolü olduğunu göstermektedir (7). Hashimoto tiroiditi ile HLA-DR3, DR4 MHC genleri arasında gösterilen ilişki, GH ile HLA-DR3 geni arasında da saptanmıştır (84). Yapılan çalışmalarda bazı toplumlarda kromozom 1p13 üzerinde PTPN22 genindeki tek nükleotid polimorfizmi ile GH arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (85). Genetik dışında etkili olan çevresel faktörler; enfeksiyonlar, stres, östrojen, sigara kullanımı, iyot ve iyot içeren ilaçlardır (86). Bu faktörlerin etkileşimi ve otoimmün aktivasyon sonucu tiroid bezinde diffüz lenfosit infiltrasyon oluşur. Tiroid bezini infiltre etmiş olan aktive T hücreleri ve sitokinlerin salınması B hücreleri uyarır ve sonuçta antikor oluşumuna neden olur. Sonuç olarak tiroid bezi antijenlerine (TSH almaçlarına, tiroglobuline ve tiroid peroksidaza) karşı antikor gelişir (87). Dolaşımda otoantikorlar ve IL1, IL4, IL8, IL10, interferon gama gibi sitokinler yüksek bulunur. Graves hastalığında rol oynayan temel antijen TSH almaç antijenidir. TSH almaçlarına karşı stimulan ve blokan olmak üzere iki çeşit antikor gelişir. Stimulan antikorlar tiroid folliküllerinde büyüme ve tiroid hormon salınımında artışa neden olur (12). Graves hastalığında TSH uyarıcı antikorlar bulunur ve hipertiroidiye neden olur. TSH almaç engelleyici antikorlar kronik otoimmün tiroiditlerde görülmesine rağmen GH'da uyarıcı antikorlarla birlikte de bulunabilirler. Bu antikorlar arasındaki denge sonucunda hipertiroidinin seyri ve şiddeti belirlenir (13,14). Graves hastalığında tiroid antikor gelişimi ile ilgili çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür.

Bunların en önemlisi; doku hasarı ya da moleküler benzerlik yoluyla immün yanıt ve antikor oluşumu olduğu düşünülmektedir (14).

Tiroid bezinde makroskopik olarak diffüz ve düzgün büyüme görülür, vaskülaritesi artmıştır. Mikroskopik olarak hiperplastiktir ve kolumnar epitelyum az miktarda kolloid içerir. Çekirdekte mitoz ve hiperplastik kolumnar epitelde papiller görünüm mevcuttur. Lenfoid doku birikimi de görülebilir (14).

2.4.5.KLİNİK BELİRTİLER

Graves hastalığında başlangıçta hipertiroidi sinsi ilerler. Yakınma ve bulgular erişkinlerdekine benzer olmasına rağmen çocuklarda tanı genellikle gecikmektedir. Çocuklarda davranış değişiklikleri, hiperaktivite, okul başarısında azalma, duygusal değişiklikler gibi özgül olmayan bulgular ile başlayabilir ve erken dönemde tanı gözden kaçabilir (9,11,13). Graves hastalığı tanısı alan olgularda görülen klinik belirtiler; sinirlilik, çarpıntı, sıcağa tahammülsüzlük, terleme, uykusuzluk, tremor, kas güçsüzlüğü, halsizlik, dikkat eksikliği, ishal ve menstrüel düzensizlik, iştah artışına rağmen tartı kaybıdır (9,11,13). Hipertiroidi fizik bakı bulguları ise taşikardi, nemli cilt, sistolik hipertansiyon, artmış nabız basıncı, özellikle ellerde farkedilen ince tremor, proksimal kas güçsüzlüğü, göz kapağında retraksiyon, tendon reflekslerinin canlı olması, boyda hızlı uzamadır. Hipertiroidi çocuklarda özellikle boyda hızlı uzamaya ve kemik yaşında ilerlemeye neden olabilir (9,11). Üç-dört yaştan önce GH tanısı almış çocuklarda kraniosinostozis, mental gerilik, kronik diare, geçici konuşma ve dil gecikmesi görülebilir (7). Graves hastalığında hipertiroidi bulguları diğer hipertiroidiyle seyreden hastalıklara göre daha şiddetlidir (88).

Graves hastalığı tanısı alan çocuk ve adölesanların yarısından fazlasında oftalmik tutulum görülebilir. Olguların çoğunda oftalmik belirti ve bulgular göreceli olarak daha hafiftir (14). Oftalmik tutulum; göz aşağı doğru baktığında üst göz kapağında takipte gecikme, konverjans bozukluğu, üst göz kapağında retraksiyon ve nadiren göz kırpma şeklinde olabilir. Ayrıca gözde ağrı, göz kapağında eritem, kemozis, ekstraokuler kas fonksiyonlarında azalma ve görme keskinliğinde azalma görülebilir. Ekzoftalmus olguların çoğunda fark edilir, fakat genellikle hafiftir (11). Graves hastalığında gelişen oftalmopatinin etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır, fakat etkilenmiş olan her iki dokuda da benzer antijenler olduğu ve immün yanıtın tiroid bezinden başka göz kasları ve retroorbital dokuyu da tuttuğu düşünülmektedir (89). Son zamanlarda orbital yağ dokusunda bulunan TSH almaçlarının oftalmopati patogenezinden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (90). Graves

oftalmopatisi çocukluk çağında hafif seyirli olduğundan, genellikle tedavi gerektirmeden kendi kendini sınırlar. Hipertiroidinin kontrol altına alınmasıyla beraber göz bulguları geriler (88).

Graves hastalığı ile beraberliği olan diğer otoimmün hastalıklar; HT, vitiligo, sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, Addison hastalığı, myastenia gravis, tip 1 DM, pernisiyoz anemi ve idiyopatik trombositopenik purpuradır (11,86). Down sendromu olan çocuklarda GH sıklığının arttığı son yıllarda bildirilmektedir (74).

2.4.6.LABORATUVAR

Graves hastalığında serum total ve serbest tiroid hormon düzeyleri artmış olup TSH düzeyi baskılanmıştır (11). Hipertiroidinin değerlendirilmesinde en sensitif ve spesifik tetkik serum TSH ölçümüdür, ancak serum TSH ve serbest T4 birlikte değerlendirilirse tanısal kesinlik artar (91). Serum serbest T4 ve TSH arasında ters orantılı logaritmik-lineer bir ilişki vardır, bu yüzden serum serbest T4 düzeyindeki küçük değişiklikler serum TSH'da daha büyük değişikliklere yol açar. Bu nedenle, hipertiroidinin değerlendirilmesinde serum TSH, direkt tiroid hormon ölçümünden daha duyarlıdır (91). Serum T3/T4 oranı, hipertiroidi nedeninin tiroid bez metabolizmasındaki artıştan olup olmadığını göstermek için yardımcıdır. Aşık hipertiroidi, TSH'da baskılanma ile birlikte T4 veya T3 ya da her ikisinde de artışın olduğu durumdur. Hafif hipertiroidi, serum TSH düzeyi baskılı, T4 düzeyi normal, sadece serum T3 düzeyinin artmış olduğu durumdur. Bu durum, T3 toksikozu olarak da adlandırılır ve hipertiroidinin en erken evresini yansıtır (91). Subklinik hipertiroidide ise serum TSH düzeyi düşük veya saptanamayacak düzeyde, serum T3 ve serbest T4 düzeyleri normal aralıktadır. Bu nedenden dolayı hipertiroidi şüphesinde T4 ve T3 düzeyi birlikte ölçülmelidir (92).

Subklinik, hafif ve aşık hipertiroidinin belirti ve bulguları benzerdir, ancak şiddeti değişebilir [92]. Hepsinde hipertiroidinin karakteristik belirti ve bulguları görülebilir (91).

TSH almaç antikorları (TSHrAb) GH'da genellikle tanı anında pozitif bulunur ve tanıda yardımcıdır. Tanı anında negatif bulunursa birkaç hafta sonra pozitif saptanabileceği için tekrar ölçülmesi gerekir. TSH almaç antikorlarının moleküler yapısı heterojen olup hastalığın seyri sırasında biyolojik aktivitesinde değişim görülebilir (15). TSH almaç antikoru, TSH almaçlarını uyarabilir ya da engelleyebilir. Tiroid uyarıcı antikorlar baskın gelirse hipertiroidi, tiroid engelleyici antikorlar baskın gelirse hipotiroidi gelişir. Bu blokan ve stimulan antikorlar, TSH bağlanmasını inhibe eden immünglobulin tetkik yöntemleriyle

birbirinden ayrılamaz (93). TSH almaç antikoru GH dışında; ağrısız tiroiditte %9,2, subakut tiroiditte %6,7, hipotiroidide %9 ve multinodüler guatrda %17,2 oranında pozitif bulunabilir (93).

Serumda bulunan diğer iki antikor anti-Tg ve anti-TPO yüksekliği kronik otoimmün tiroiditi olan olgularda GH'dan daha fazla görülür. Dolayısıyla GH için sensitif ve spesifik değildir (14).

Diffüz ve yumuşak guatr, proptosis ve ciddi hipertiroidi bulguları olan çocuk ve adolesanlarda tiroid işlevleri değerlendirilmelidir. Saptanamayacak düzeyde TSH ve artmış sT3, sT4 ve TSHrAb pozitifliği tanı koydurur (88).

2.4.7.GÖRÜNTÜLEME

Graves hastalığında tiroid bezini görüntülemek için tiroid USG yapılmalıdır. Tiroid USG'de tiroid bezi homojen ve diffüz olarak büyümüştür. Tiroid bezi ekojenitesi normal veya tiroiditte olduğu gibi hipoekojen olabilir. Diffüz parankimal vaskülarite artışı görülür. Tiroid bezi hacmi olguların yaklaşık %10'unda normaldir (12). Graves hastalığında tiroid bezinin aktivitesini değerlendirmek için Radyoaktif iyot uptake (RAIU) incelemesi yapılabilir ancak tanı koymak için gerekli değildir. Tanıda şüphe varsa veya radyoaktif iyot (RAI) tedavisi uygulanması planlanıyorsa yapılması uygundur (12). Graves hastalığında RAIU diffüz olarak artmıştır. Toksik nodüler guatrda RAIU normal veya yüksektir. Tek toksik adenomu olan olgularda fokal RAI tutulumu gözlenirken, çevre doku ve kontralateral tiroid dokusunda RAI tutulumu azalmıştır. Toksik multinodüler guatr'da fokal olarak RAIU tutulumunun arttığı ve azaldığı alanlar gözlenir. Subakut tiroidit, ağrısız tiroidit, ekzojen tiroid hormon alımı ve aşırı iyot maruziyetinde RAIU tutulumu görülmez (91). Graves hastalığında, tiroglobulin düzeyi artmış iken, ekzojen tiroid hormon alımında çok düşüktür (11).

Hipertiroidi kliniği olduğu halde TSH düzeyi azalmamış olgularda pitüiter adenom veya tiroid hormon direnci düşünülmelidir. Hipertiroidi kliniği olmadan total T4 düzeyi yüksek, TSH düzeyi normal ise tiroid hormon bağlayıcı proteinlerde artış düşünülmelidir (91).

Hipertiroidiye yol açan nedenler klinik değerlendirme, tiroid otoantikor ölçümü ve RAIU incelemesi ile ayırt edilebilir (91). Graves hastalığı dışındaki hipertiroidi nedenlerinin çocuklarda nadir görüldüğü unutulmamalıdır (11).

2.4.8.TEDAVİ

Graves hastalığında hipertiroidi tedavi edilmezse genellikle dirençli ve ilerleyici seyrederek. Bundan dolayı aktif GH tanılı tüm olgulara tedavi yapılmalıdır. Hastalıkta uzun dönemde spontan remisyon çocukların %30'undan azında görülür. Bu nedenle tanı alan çocukların büyük çoğunluğunda kesin ve küratif bir tedaviye ihtiyaç vardır (16). Çocuk ve adolesan yaş grubunda GH'nın tedavisi hala tartışmalıdır. Çocuk ve adolesanlarda görülen hipertiroidin tedavisinde üç yaklaşım vardır; medikal tedavi, cerrahi tedavi ve radyoaktif iyot tedavisi. Üç seçenek de GH'da hipertiroidi tedavisinde etkilidir. Her birinin kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır. Bu nedenle tedavi planlanırken kişiye özgü karar verilmelidir (16,17).

2.4.8.1. Medikal Tedavi

Hipertiroidi tanılı çocukların uzun süreli tedavisinde kullanılan ilaçlar propiltiyourasil (PTU), metimazol ve metimazol derivesi olan karbimazoldür. Etki mekanizması, tiroid hormon sentezini inhibe etmektir (94). Bunu iyodürün organifikasyonunu, tiroglobulin içerisindeki tirozin rezidüleri ile iyodürün birleşmesini ya da tiroglobulin içerisindeki iyodotirozin rezidülerinin coupling reaksiyonunu engelleyerek yapar. Sonuç olarak T3 ve T4 oluşumunu azaltır (94,95). Tiroid bezinin iyodu konsantre etme yeteneği ve depolanmış tiroid hormonlarının dolaşıma salınması üzerinde etkileri yoktur (14). Ayrıca immün sistem üzerinde indirekt etki ile hastalığın kontrol altına alınmasına yardımcı olabilirler. Yapılan çalışmalarda immün ilişkili moleküller olan intraselüler adezyon molekülü 1, interlökin 2 ve TSHrAb düzeylerinde zamanla azalma bildirilmiştir (95). Düzenleyici T hücre (CD4+, CD25+) konsantrasyonlarını arttırdığı ve bu sebeple immünsüpresif etkileri olabileceği düşünülmektedir (95). Bazı çalışmalarda antitiroid ilaçların tiroid içerisindeki lenfositlerin direkt apoptozuna neden olduğu, insan lökosit antijeni (HLA) sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu azalttığı, aktif T hücre ve doğal öldürücü hücre (NK) sayısını azalttığı gösterilmiştir (94).

Metimazol ve PTU'nun birbirlerine üstün olduğu konular vardır. Metimazol, vücut ağırlığı üzerinde PTU'dan 10 kat daha potenttir ve yarı ömrü daha uzundur (16). Metimazol yarı ömrü 12-16 saat iken, PTU yarı ömrü 4-6 saattir, bu yüzden metimazol günde 1-2 kez verilebilir iken PTU genel olarak günde 3 kez kullanılır (14). Metimazol, tiroid hormonlarını daha hızlı normale getirmektedir (94). Propiltiyourasil ise metimazolden farklı olarak periferde de etki göstererek T4'ün daha aktif bir izomeri olan T3'e dönüşümünü engelleyerek

şiddetli hipertiroidi tedavisinde daha çok avantaj sağlar. Aynı zamanda PTU proteine sıkı bağlanır, plasentayı geçme kapasitesi daha azdır, anne sütüne daha az geçer, bu özelliklerinden dolayı hamilelik sürecinde ve emziren annelerde tercih edilen ilaçtır (96). PTU tedavisi alan olgularda ciddi karaciğer hastalığı, karaciğer nakli gereksinimi ve olası ölümcül sonuçlar bildirildiğinden, çocuklarda GH'da sadece metimazol tedavisi kullanılmaktadır (11). Metimazolün başlangıç dozu 0,5-1 mg/kg/gün günde 1-2 doz, PTU'nun ise 5-10 mg/kg/gün günde 3 doz şeklindedir (14). Karbimazol, metimazolün bulunmadığı ülkelerde kullanılabilir. Karbimazol biyolojik olarak metimazole çevrilir ve 0,5-0,7 mg/kg/gün dozunda kullanılır (13). Antitiroid ilaç başladıktan 3-6 hafta sonra klinik yanıt belirgin hale gelir (11). Ağır olgularda ötiroidi sağlamak amacıyla beta bloker ilaçlar da tedaviye eklenebilir. Propranolol bu amaçla en sık kullanılan ilaçtır, 0,5-2 mg/kg/gün dozunda günde 3-4 doz olarak verilir. Beta bloker ilaçlar depolanmış tiroid hormonlarının etkisi geçinceye kadar yaklaşık 6-12 hafta süreyle kullanılabilir (97).

Çocukluk çağında en uygun tedavi süresi henüz bilinmemektedir (13). Erişkinlerde yapılan birçok çalışmada 18 ay içerisinde remisyon sağlanamaz ise, uzun dönem tedavi ile şansı düşük bulunmuştur (8). Çocuklarda, birkaç yıl antitiroid ilaç tedavisi alıp remisyona girme oranı %25'in altında saptanmıştır (8,16,98). İki yıl antitiroid ilaç tedavisi sonrası remisyon oranlarının %25, 4 yıl antitiroid ilaç tedavisi sonrası %50 olduğu, 10 yıl tedavi ile çocukların %75'inde remisyonun sağlanabileceği ileri sürülmüş, fakat bu teorik tahminler gerçek dışı bulunmuştur (16). Hamburger ve ark.'nın (98) yaklaşık 200 çocuğu içeren çalışmasında medikal tedavi ile çocukların %20'sinden daha az kısmında 2 yıldan uzun süren remisyon sağlandığı gösterilmiştir. Puberte öncesi çocuklarda 1 yıllık remisyon oranlarının, pubertal çocuklardan daha az olduğu saptanmıştır (16). Adolesan yaş grubunda hipertiroidi belirtilerinin devam etmesi okul performansını ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler, bu nedenle remisyon sağlanamaması durumunda RAI ya da cerrahi tedaviye 18-24 ay gibi daha erken dönemde geçilmesi önerilmektedir (13).

2.4.8.2.Radyoaktif İyot Tedavisi

Tiroid bezi diğer dokulara göre iyoda yüksek afinite gösterir. Bu nedenle RAI kullanımı selektif olarak tiroid dokusunda ablasyona neden olur (16). RAI tedavisinde sodyum iyot-131 (Na-131I) içeren oral solüsyon veya kapsül kullanılır. Sodyum iyot-131 gastrointestinal sistemden emildikten sonra tiroid bezinde birikir ve organifikasyona uğrar. İyot-131'den (131I) salınan beta ışınları yaygın doku hasarına neden olur. RAI tedavisi uygulandıktan ilk 4-10 gün içerisinde harabiyete uğrayan follikül hücrelerinden tiroid hormon

salınımına bağı olarak serumda tiroid hormon düzeyleri yükselir. Akut inflamasyon evresinde 6-18 hafta içerisinde yaygın fibrozis ve tiroid bezinde ablasyon gerçekleşir (14). RAI tedavisinde hedef hipotiroidinin sağlanmasıdır (13). Çocuklarda RAI tedavisinde standart doz rejimi yoktur, farklı merkezler farklı doz rejimlerini kullanmaktadır. RAI tedavisine bağı bildirilen komplikasyonlar ile ilgili bilgiler çocuklarda yetersizdir (99). Erişkinlerde görülen komplikasyonlar; göz bulgularında kötüleşme, tiroid bezinde geçici ağrı, bulantı, tiroid krizi, hiperparatiroidi, geçici hipokalsemidir (99). RAI tedavisi sonrası 5 yaş altı çocuklarda tiroid kanser riski en yüksektir ve ilerleyen yaşla birlikte kanser riski azalır (100). Bu nedenle 5 yaş altındaki çocuklarda RAI tedavisinden kaçınılması önerilmektedir (91). Yaşla beraber radyasyon dozu da kanser riskinde önemli rol oynamaktadır (16).

2.4.8.3.Cerrahi Tedavi

Graves hastalığının en eski tedavi yöntemi cerrahi tedavidir (16). GH'da tercih edilecek yöntem total tiroidektomidir. Bunun nedeni subtotal tiroidektomi sonrası tekrarlama oranının daha yüksek olmasıdır (8,16). Cerrahi tedaviden sonra hipotiroidi, RAI tedavisine göre daha erken dönemde gelişir (16). Lal ve ark. GH tanılı çocuklarda tiroidektomi endikasyonlarını; hasta tercihi, medikal tedavi veya RAI tedavisine uyumsuzluk, şüpheli tiroid nodülü veya kanser, hamilelik, tiroid bezinin büyük olması (>80 gram), RAI taramada yetersiz uptake, hastalığın acil kontrol altına alınması gereken durumlar, obstrüktif veya kompresif belirtiler ve 5 yaşından küçük çocuklar olarak bildirmiştir (101). Cerrahi tedaviden önce antitiroid ilaçlar ile ötiroidi sağlanıp, cerrahi tamamlanana kadar bu durum sürdürülmelidir (13). Cerrahiden 7-10 gün önce yoğunlaştırılmış iyot solüsyonu verilerek tiroid hormon üretimi ve tiroid vaskülaritesi azaltılmalıdır. Böylece cerrahiye ek yarar sağlanmış olur. İyot hem T4 ve T3 sentezini hem de iyot oksidasyon ve organifikasyonunu azaltır. Bunu Wolff-Chaikoff etkisi ile yapar. Aynı zamanda iyot, tiroglobulin proteolizini inhibe ederek T4 ve T3 salınımını engeller. Etkisi yaklaşık 2 hafta sürer (102). Tedavide farklı iyot preparatları kullanılabilir. En sık kullanılan Lugol solüsyonu olup 8 mg/damla iyot içerir. Cerrahi tedaviye bağı akut komplikasyonlar; hipokalsemi, hematoma ve larengeal sinir parezsidir. Uzun dönem komplikasyonlar ise kalıcı hipoparatiroidi, rekürren larengeal sinir hasarıdır (16).

3.OLGULAR VE YÖNTEM

3.1.ÇALIŞMA GRUPLARI

Çalışmamıza 2012-2018 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen 224 HT, 17 GH olmak üzere toplam 241 otoimmün tiroidit tanılı olgu dahil edildi. Çalışmada kullanılan veriler olguların dosya kayıtları üzerinden geriye yönelik toplandı. Tiroidektomi yapılmış, radyasyon maruziyeti veya tiroid işlevlerini etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü (lityum, amiodaron, kortikosteroid vb) olan olgular çalışmaya alınmadı.

Hashimoto tiroiditi tanısı, olgularda anti-TPO ve anti-Tg pozitifliği ile eşlik eden radyolojik bulgular (diffüz guatr, heterojenite, hipoekoik alan varlığı gibi destekleyici bulgular) ışığında konuldu.

Graves hastalığı tanısı TSHrAb pozitifliği ile eşlik eden klinik veya radyolojik bulguların değerlendirilmesi ile konuldu. Graves oftalmopatisi için fizik bakı bulguları ile tanı kriteri olarak Vision, Inflammation, Strabismus, and Appearance (VISA) sınıflandırma sistemi kullanıldı (103).

Çalışmaya dahil olan olguların yaş, vücut ağırlığı (kg), boy (cm), vücut kitle indeksi ölçüm değerleri, kemik yaşı, puberte durumu, takip ve remisyon süreleri, aile öyküsü, başvuru yakınması, ek hastalık veya eşlik eden otoimmün patolojilerin varlığı, otoimmün tiroid hastalığına yönelik aldığı tedavi ve dozu kayıt edildi. Boy ölçümleri 0,1 cm hassasiyetle Harpenden stadiometresi ile (Holtain Limited, Crymych, Dyfed, U.K), vücut ağırlığı ölçümleri ise 0,1 kg hassasiyetle SECA (GMBH & CO KG Hamburg, Germany) tartısı ile yapıldı. Vücut kitle indeksi, ağırlığın boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi standart deviasyon skoru (SDS) değerleri Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği (ÇEDD) verileri kullanılarak elde edildi. Boy uzunluğu yaşa göre <-2 SDS olanlar boy kısalığı, vücut kitle indeksi yaşa göre >+2 SDS olanlar obez, >+1,5 SDS olanlar fazla tartılı olarak tanımlandı. Kemik yaşı tayini, olguların sol el bilek grafileri Greulich ve Pyle atlası ile kıyaslanarak yapıldı (104). Puberte durumu Tanner evrelemesine göre değerlendirildi, Tanner evre 1 olan kız ve erkekler prepubertal, evre 2 ve üzeri pubertal olarak kabul edildi (105). Guatr tanısı fizik bakı ile konuldu, Dünya Sağlık Örgütü önerilerine göre sınıflandırıldı (106).

Venöz kan örneğinde bakılan serum TSH (μ IU/ml), serbest T3 (pg/ml), serbest T4 (ng/dl), anti-TPO (IU/ml), anti-Tg (IU/ml), TSHrAb (U/l) düzeyleri hastanemiz biyokimya

laboratuvarında kemilüminesans immunoassay yöntemiyle ‘autoanalyzer Architect i2000sr’ (Abbott Laboratories, IL USA) kullanılarak ölçüldü. Tiroid işlev testleri için biyokimya laboratuvarının ölçüm yönteminin alt ve üst sınır değerleri normal referans aralık olarak kabul edildi, bu değer aralığı TSH, sT3 ve sT4 için sırası ile; 0,27-4,2 µIU/ml, 2,56-5,01 pg/ml, 0,93-1,7 ng/dl idi. Serum anti-TPO, anti-Tg, TSHrAb düzeyleri sırası ile; 34 IU/ml, 115 IU/ml ve 1 IU/l üzerinde olanlar pozitif kabul edildi.

Radyoloji hekimi tarafından, boyun ekstansiyon pozisyonunda iken yapılan tiroid bezinin ultrasonografik değerlendirilmesi ile her iki tiroid lobunun genişlik, uzunluk ve derinliği ölçülerek, parankim ekojenitesi, nodül varlığı ve boyutları, mikrokalsifikasyon veya fibrozis varlığı incelendi. Tiroid bezi hacmi, her iki tiroid lobunun üç boyutlu ölçümü sonucu, ‘hacim=genişlik x uzunluk x derinlik x 0.523’ formülü ile hesaplanarak kayıt edildi, istmus hacmi hesaplama alınmadı (107). Tiroid bezi hacmi Dünya Sağlık Örgütü’nün yaş ve cinsiyete göre belirlediği tiroid hacimleri referans değerlerine göre irdelendi, ≤ -2 SDS olanlarda tiroid bezi hacmi azalmış, $\geq +2$ SDS olanlarda artmış olarak tanımlandı (108). Tiroid nodülü, çevreleyen tiroid parankiminden ultrasonografik olarak farklı yapıdaki sınırları belirgin lezyon olarak tanımlandı. Nodülün çevre dokudan tamamen sınırlanmadığı durumlarda psödonodül olarak adlandırıldı. Mikrokalsifikasyon, 1 mm’den küçük akustik gölgelenmesi olmayan noktasal hiperekoik lezyonlar olarak belirtildi (109).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi, nodül çapı 1 cm’nin üzerinde bulunan, 0,5-1 cm arası olup şüpheli görüntü veren veya nodülü gerilemeyen olgulara maligniteyi dışlamak için, USG eşliğinde yapıldı, patolojik materyaller Bethesda tiroid sitopatoloji raporlama sistemine göre değerlendirildi (110).

Olgular ilk başvuru ve takip sonrası en son başvurudaki verilerine göre iki gruba ayrıldı. Hashimoto tiroiditi ve GH tanısı alan olgular ayrı ayrı kendi içerisinde incelendi. Hashimoto tiroiditi tanısı alan 224 olgunun ilk başvurudaki ve düzenli takibine devam eden 196’sının son başvurudaki bulguları, GH tanısı alan 17 olgunun tümü takibine devam ettiği için 17’sinin ilk ve son başvurularındaki bulguları istatistiksel analize alındı. Olguların tiroid işlevlerinin normale dönmesi ‘remisyon’ olarak kabul edildi ve remisyon girme zamanları hesaplandı.

Tiroid işlevlerine göre olgular gruplandırılarak, serum TSH ve sT4 düzeyi normal sınırlarda olanlar ötiroid; sT4’ü düşük, TSH’ı yüksek olanlar aşikar hipotiroidi; sT4 ile sT3’ü normal, TSH’ı yüksek olanlar subklinik hipotiroidi; serum TSH düşük, sT4 düzeyi yüksek olanlar hipertiroidi; TSH düşük, sT3 ve sT4 düzeyi normal sınırlarda olanlar subklinik hipertiroidi olarak değerlendirildi. Hashimoto tiroiditi ile takip edilen olgular ilk

başvurularındaki tiroid işlevlerine göre aşikar hipotiroidi ve diğerleri olmak üzere gruplandırılarak iki grup arasında cinsiyet, puberte durumu, guatr varlığı ve otoantikör düzeyleri değerlendirildi. İlk başvurudaki otoantikör seviyeleri HT tanılı olgularda cinsiyet, puberte durumu ve yaşa göre (5 yaş altı ve üzeri) gruplar arasında ayrıca incelendi. Ultrasonografide tiroid bezinde nodül olan ve olmayan olgular cinsiyet ve puberte durumuna göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 24.0 istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için normal dağılım parametrelerini sağlayan verilerde ortalama± standart sapma, normal dağılıma uymayanlarda ise ortanca (en küçük-en büyük değer) şeklinde verildi. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında t testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

“Otoimmün Tiroiditlerin Klinik, Laboratuvar, Radyolojik Bulgularının ve Tedavi Yaklaşımlarının Geriye Yönelik Değerlendirilmesi” isimli çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 04.01.2018 tarihinde yapılan toplantısında değerlendirilmiş ve 4264 numaralı kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

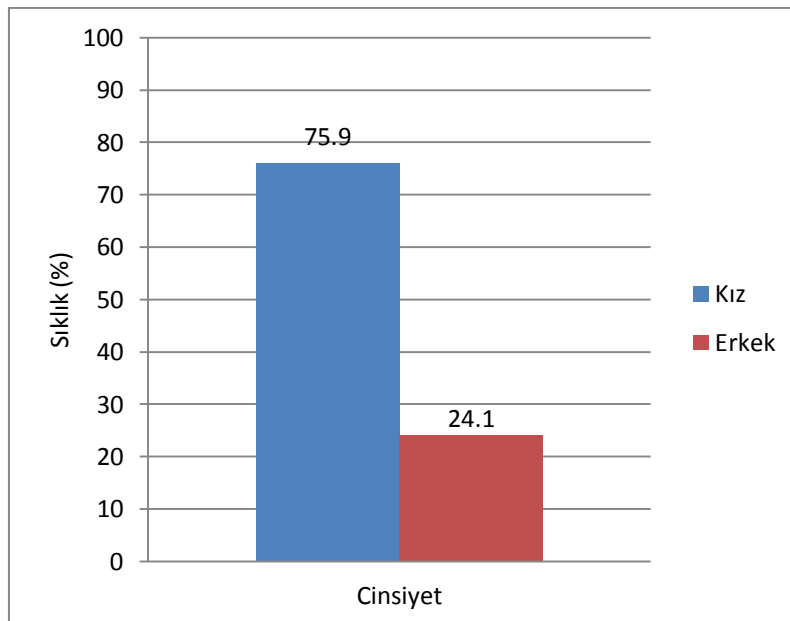
4.BULGULAR

Çalışmamıza 2012-2018 yılları arasında kliniğimizde takip edilen 224 HT, 17 GH olmak üzere 241 otoimmün tiroidit tanılı olgu dahil edildi.

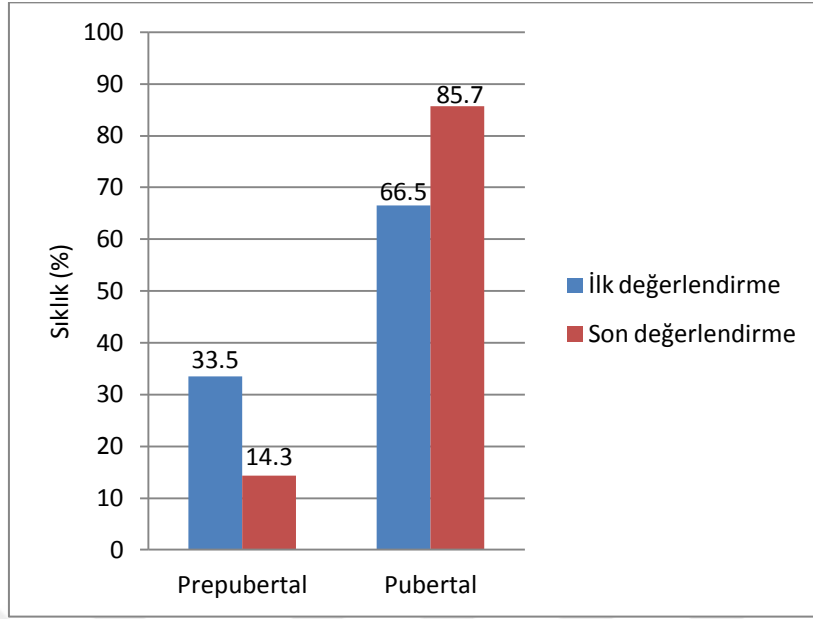
Hashimoto tiroiditi tanısı alan olguların 170'i (%75,9) kız, 54'ü (%24,1) erkek cinsiyette (Kız/Erkek oranı: 3,1), 75'i (%33,5) prepubertal, 149'u (%66,5) pubertal dönemdeydi (Şekil 1,2). Olguların ilk başvuru esnasında ortalama takvim yaşı $11,91 \pm 3,8$ yıl (10 ay-19 yıl) idi. Boy kısalığı nedeniyle kemik yaşı bakılan 14 (%6) olgunun ortalama kemik yaşı $10,84 \pm 2,75$ yıl iken takvim yaşı ortalaması $11,25 \pm 2,47$ yıl idi. Olguların ilk başvurudaki vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi ortalama SDS değerleri sırası ile; $0,43 \pm 1,52$, $-0,03 \pm 1,19$, $0,45 \pm 1,33$ bulundu (Tablo 1). Başvuruda %6 oranında kısa boylu, %12 obez ve %12 fazla tartılı olgu belirlendi.

Olguların 196'sı düzenli takiplerine devam etmiş olup izlem süresi ortalama $2,90 \pm 2,61$ yıl (2 ay-6 yıl), remisyon süresi ise ortalama $2,71 \pm 2,64$ ay (0-14 ay) bulundu. Son kontrol değerlendirmelerinde ortalama takvim yaşı $14,63 \pm 4,15$ yıl idi. Yirmi sekiz olgu (%14,3) prepubertal iken 168 olgu (%85,7) pubertaldi (Şekil 2). Son inceleme sırasında ölçülen vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi SDS değeri ortalama $0,53 \pm 1,58$, $-0,07 \pm 1,2$, $0,45 \pm 1,4$ bulundu. İlk ve son fizik bakılardaki vücut ağırlığı, boy veya vücut kitle indeksi ortalama SDS değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 1). Son kontrolde olgular arasında boy kısalığı, obezite ve fazla tartılı olma oranları sırasıyla %5,6, %11,7, ve %13,2 idi.

Şekil 1- Hashimoto tiroiditi tanılı olguların cinsiyete göre dağılımı



Şekil 2- Hashimoto tiroiditi tanılı olguların pubertal gelişime göre dağılımı

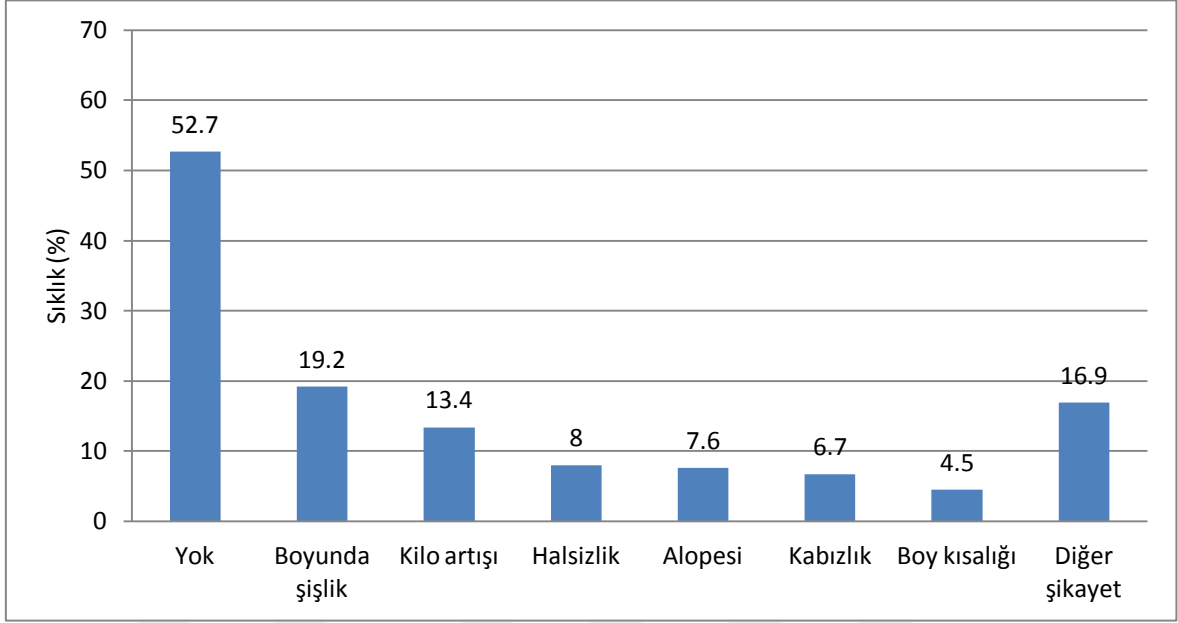


Tablo 1- Hashimoto tiroiditi tanılı olguların ilk ve son fizik inceleme bulgularının karşılaştırılması

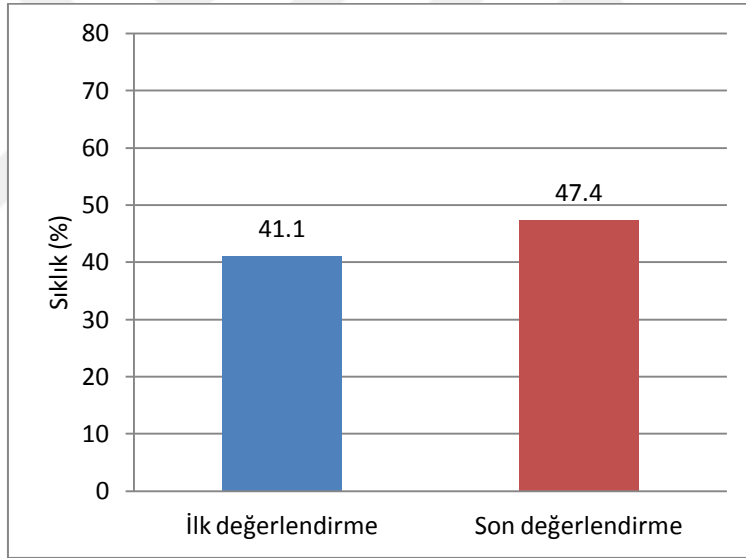
	İlk değerlendirme (n=224)	Son değerlendirme (n=196)	P
	Ort±Ss	Ort±Ss	
Takvim yaşı (yıl)	11,91±3,8	14,63±4,15	-
Vücut ağırlığı (kg)	47,19±19,4	54,18±18,52	0.000
Vücut ağırlığı (SDS)	0,43±1,52	0,53±1,58	0.502
Boy (cm)	145,7±20,79	153,58±18,26	0.000
Boy (SDS)	-0,03±1,19	-0,07±1,2	0.754
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	21,07±5,14	21,92±4,93	0.088
Vücut kitle indeksi (SDS)	0,45±1,33	0,45±1,4	0.967

Olguların en sık boyunda şişlik (%19,2, n=43) olmak üzere, ağırlık artışı (%13,4, n=30), halsizlik (%8, n=18), alopesi (%7,6, n=17), kabızlık (%6,7, n=15), boy kısalığı (%4,5, n=10) ve diğer (çarpıntı, dikkatsizlik, cilt kuruluğu, anlama güçlüğü, unutkanlık, sinirlilik, iştahsızlık, ses kısıklığı, adet düzensizliği, senkop, terleme, zayıflık) (%16,9, n=38) yakınmalar ile polikliniğe başvurdıkları gözlemlendi. Yüz on sekiz olgunun (%52,7) belirgin bir yakınması (tesadüfen, aile öyküsü olması nedeni ile) yok idi (Şekil 3). Yapılan incelemelerinde 92 olguda (%41,1) guatr saptanırken, 132'sinde (%58,9) yoktu. Takip sonrası son değerlendirmede ise olguların 93'ünde (%47,4) guatr mevcut iken 103'ünde (%52,6) saptanmadı (Şekil 4).

Şekil 3- Hashimoto tiroiditi tanılı olguların ilk başvuru yakınmalarına göre dağılımı



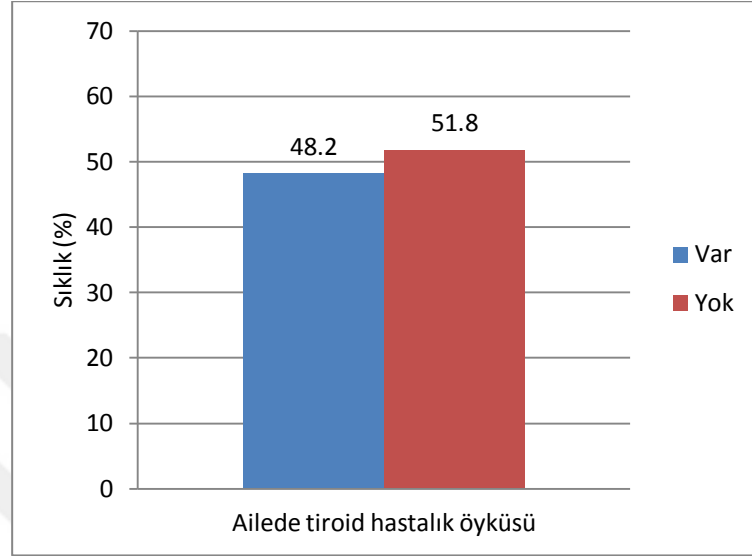
Şekil 4- Hashimoto tiroiditi tanılı olgularda guatr varlığına göre dağılım



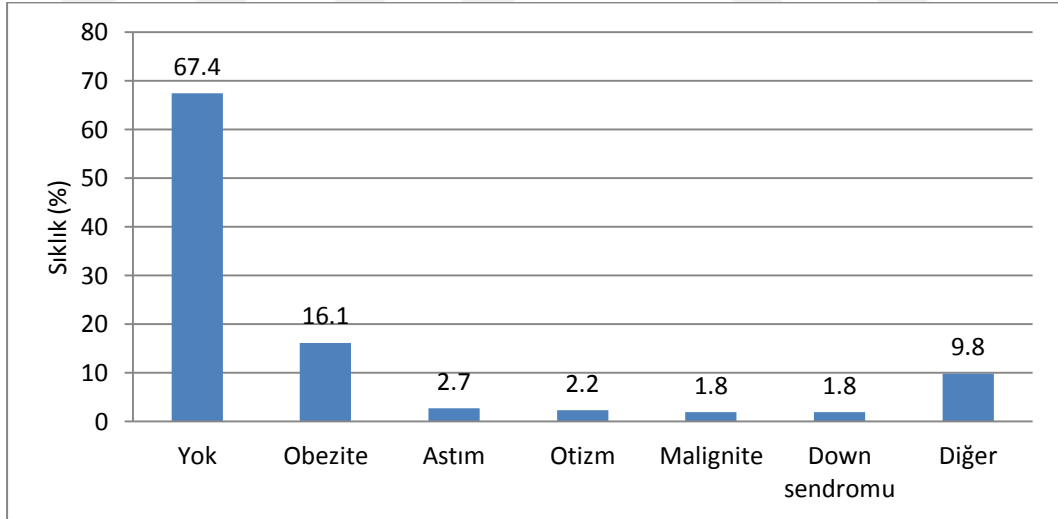
Ailede tiroid hastalığı öyküsü 108 olguda (%48,2) var iken 116'sında (%51,8) yoktu (Şekil 5). Ek hastalık açısından incelendiğinde 36 olguda (%16,1) obezite, 6'sında astım (%2,7), 5'inde (%2,2) otizm, 4'ünde (%1,8) down sendromu, 2'sinde (%0,9) işitme kaybı, 2'sinde (%0,9) konjenital kalp hastalığı, 2'si (%0,9) FMF, 2 olguda (%0,9) ise iskelet displazisi tanıları mevcut idi. Birer olgu nazofarinks kanseri, nöroblastom, Hodgkin lenfoma ve malign melanom olmak üzere toplam 4 olguda (%1,8) malignite tanısı vardı. Osteogenezis imperfekta, mental retardasyon, akut romatizmal ateş karditi, hiperandrojenizm, hipertansiyon, nefrotik sendrom, ürtiker, atopik dermatit, epilepsi, talasemi minör tanıları ile

takip edilen birer olgumuz vardı (Şekil 6). Yedi olguda (%3,1) tip 1 DM, 4 olguda (%1,8) vitiligo, 1 olguda (%0,4) demiyelinizan polinöropati gelişirken 212'sinde (%94,6) ek otoimmün hastalık saptanmadı (Şekil 7).

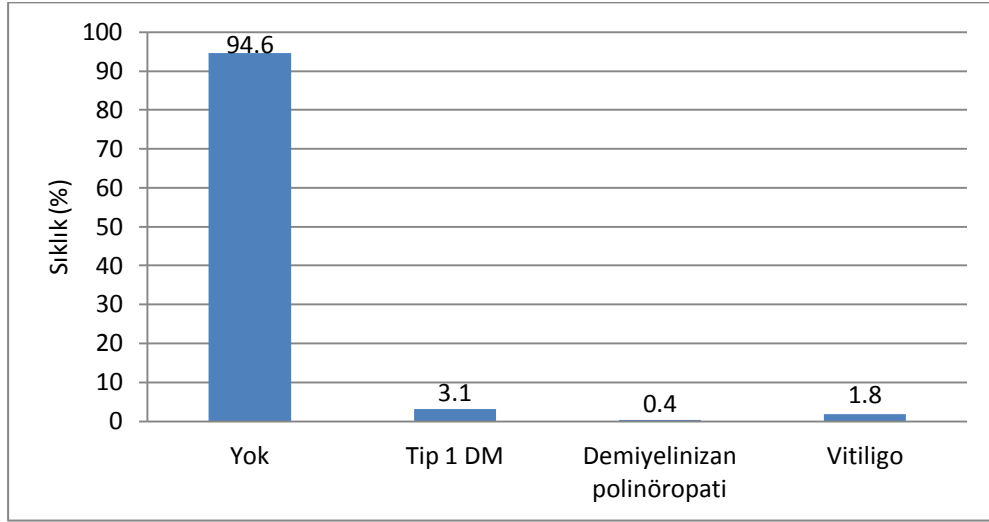
Şekil 5- Hashimoto tiroiditi tanılı olguların aile öyküsüne göre dağılımı



Şekil 6- Hashimoto tiroiditi tanılı olgularda ek hastahkların dağılımı



Şekil 7- Hashimoto tiroiditi tanılı olgularda eşlik eden otoimmün hastalıkların dağılımı



Çalışmamıza dahil edilen HT tanılı olguların ilk başvurularında yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeyleri sırası ile; $4,03 \pm 2,19$ pg/ml, $1,2 \pm 0,76$ ng/dl, $12,2 \pm 20,38$ µIU/ml saptandı. Bakılan otoantikordlardan Anti-TPO ve Anti-Tg düzeyi ortalama $385 \pm 726,58$ ve $447,22 \pm 821,07$ IU/ml tespit edildi (Tablo 2). Olguların %30,3'ünde sadece anti-TPO, %9,3'ünde sadece anti-Tg, %60,4'ünde her ikisi birlikte yüksek idi. Olgularda en sık %46 (n=103) subklinik hipotiroidi kliniği izlenirken, %24,6'sında (n=55) ötiroid, %21,9'unda (n=49) aşikar hipotiroidi, %5,4'ünde (n=12) hipertiroidi, %2,2'sinde (n=5) subklinik hipertiroidi tablosu görüldü (Şekil 8).

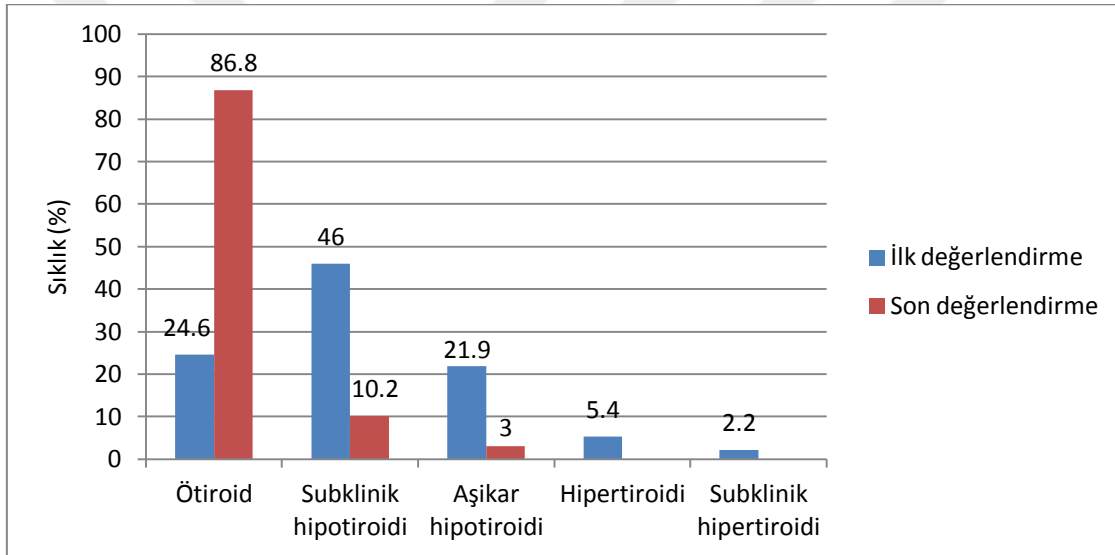
Olguların takibinde son başvurularında yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeyleri sırası ile; $3,89 \pm 1,74$ pg/ml, $1,28 \pm 0,35$ ng/dl, $4,98 \pm 10,4$ µIU/ml saptandı. Yüz altmış sekiz olguda bakılan otoantikordlardan Anti-TPO ve Anti-Tg düzeyleri ortalama; $275,18 \pm 282,07$ IU/ml ve $481,34 \pm 852,18$ IU/ml tespit edildi. TSH ve anti-TPO seviyeleri son incelemede anlamlı olarak düşüktü ($p < 0,05$), serbest T3, serbest T4 ve anti-Tg düzeylerinde ise istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 2). Son başvuruda tiroid kliniğine göre en sık (%86,8, n=170) ötiroidi izlenirken, olguların %10,2'si (n=20) subklinik hipotiroidi, %3'ü (n=6) aşikar hipotiroidi tablosunda idi (Şekil 8).

Tablo 2- Hashimoto tiroiditi tanılı olguların ilk ve son değerlendirmede bakılan laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	İlk değerlendirme (n=224)	Son değerlendirme (n=196)	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	
Serbest T3 (pg/ml)	4,03±2,19	3,89±1,74	0.642
Serbest T4 (ng/dl)	1,2±0,76	1,28±0,35	0.154
TSH (μIU/ml)	12,2±20,38	4,98±10,4	0.000
Anti-TPO (IU/ml)	385±726,58	275,18±282,07	0.040
Anti-Tg (IU/ml)	447,22±821,07	481,34±852,18	0.689

Ort: Ortalama değer, Ss: Standart sapma, p<0.05

Şekil 8- Hashimoto tiroiditi tanılı olguların tiroid işlevlerine göre dağılımı



Olgular ilk başvurularındaki tiroid işlevlerine göre aşık hipotiroidi ve diğerleri olmak üzere gruplandırılarak analiz edildi. Prepubertal dönemdeki olguların 16'sında (%21,3) aşık hipotiroidi gözlenirken, pubertal gelişim ile arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Aşık hipotiroidi saptananların anti-TPO ve anti-Tg antikor seviyeleri ortalaması daha yüksek olsa da iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Tiroid işlevleri ile cinsiyet veya guatr varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p>0.05) (Tablo 3).

Tablo 3- Hashimoto tiroiditi tanılı olguların başvuru tiroid işlevlerine göre cinsiyet, puberte, guatr varlığının ve antikor düzeylerinin karşılaştırılması

		Aşık hipotiroidi (n=49)		Diğerleri (n=175)		p
		n	%	n	%	
Prepubertal		16	21,3	59	78,7	0.889
Pubertal		33	22,1	116	77,9	
Cinsiyet	Kız	40	23,5	130	76,5	0.288
	Erkek	9	16,7	45	83,3	
Guatr	Var	26	28,3	66	71,7	0.054
	Yok	23	17,4	109	82,6	
		Ort	Ss	Ort	Ss	p
Anti-TPO (IU/ml)		397,80	347,75	381,41	801,98	0.147
Anti-Tg (IU/ml)		594,27	1112,79	406,04	717,36	0.496
Ort: Ortalama değer, Ss: Standart sapma, p<0.05						

Cinsiyete göre antikor düzeyleri analiz edildiğinde kızlarda anti-TPO ve anti-Tg düzeyi ortalaması daha yüksek olsa da yalnızca anti-Tg seviyeleri kız olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.05$). Hashimoto tiroiditi tanılı olgularda puberte gelişimine göre otoantikor düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 5). Beş yaş altı-üzeri yaş grubuna göre otoantikor düzeyleri incelendiğinde, 5 yaş üzerinde anti-TPO seviyeleri daha yüksek bulundu ($p<0.05$), anti-Tg düzeyleri ise benzerlik gösterdi ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 4- Hashimoto tiroiditi tanılı olguların cinsiyete göre antikor düzeylerinin karşılaştırılması

	Kız (n=170)		Erkek (n=54)		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Anti-TPO (IU/ml)	409,67	821,14	307,31	331,63	0.372
Anti-Tg (IU/ml)	499,33	879,88	283,16	575,98	0.028
Ort: Ortalama değer, Ss: Standart sapma, p<0.05					

Tablo 5- Hashimoto tiroiditi tanılı olguların puberte durumuna göre antikor düzeylerinin karşılaştırılması

	Prepubertal (n=75)		Pubertal (n=149)		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Anti-TPO (IU/ml)	297,60	357,06	428,99	851,99	0.202
Anti-Tg (IU/ml)	422,71	825,19	459,55	821,49	0.752
Ort: Ortalama değer, Ss: Standart sapma, p<0.05					

Tablo 6- Hashimoto tiroiditi tanılı olguların yaş gruplarına göre antikor düzeylerinin karşılaştırılması

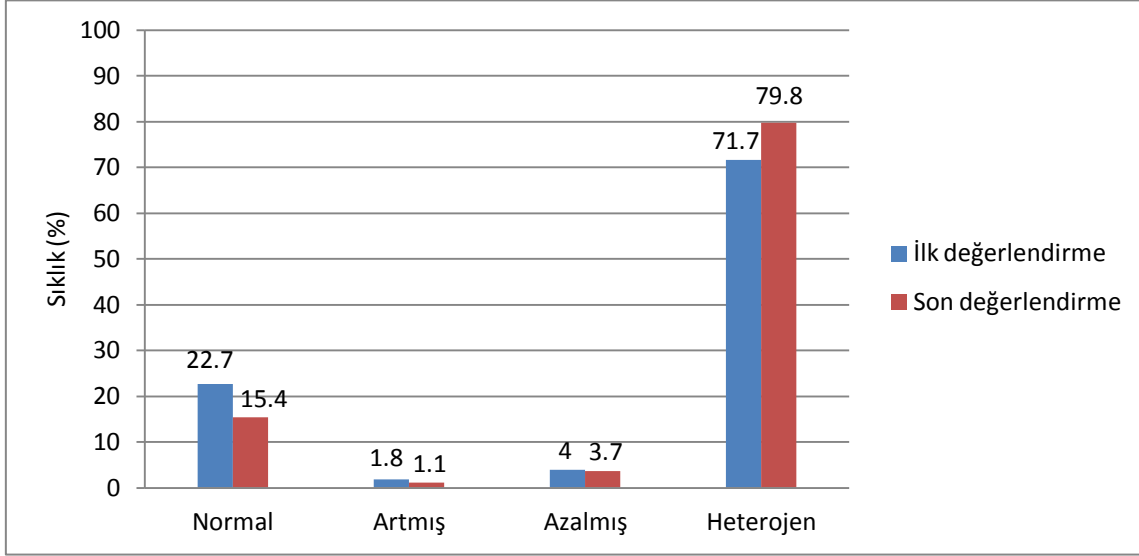
	5 yaş altı (n=13)		5 yaş ve üzeri (n=211)		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Anti-TPO (IU/ml)	87,09	98,69	403,35	744,46	0.001
Anti-Tg (IU/ml)	449,39	805,19	412,01	1086,58	0.080
Ort: Ortalama değer, Ss: Standart sapma, p<0.05					

Hashimoto tiroiditi tanılı olguların yapılan ilk ultrasonografik değerlendirmelerinde tiroid bezi parankim ekojenitesi 51 olguda (%22,7) normal, 4'ünde (%1,8) artmış, 9'unda (%4) azalmış, 160'ında (%71,7) heterojen izlendi (Şekil 9). Tiroid bezi hacmi 172 olguda (%77,2) normal iken, 38'inde (%17) artmış ($> +2$ SDS), 14'ünde (%6,2) azalmıştı (< -2 SDS) (Şekil 10). Olguların 25'inde (%11,2) nodül, 42'sinde (%18,8) psödonodül saptandı (Şekil 11). On beş olguda (%6,7) fibrozis var iken 208'inde (%93,3) görülmedi (Şekil 12). Kız olguların 18'inde (%10,6) erkeklerin 7'sinde (%13) nodül varken, nodülü olan olguların 10'u (%13,3) prepubertal, 15'i (%10,1) pubertal dönemde idi. İstatistiksel analizde cinsiyet ve puberte durumu ile nodül varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

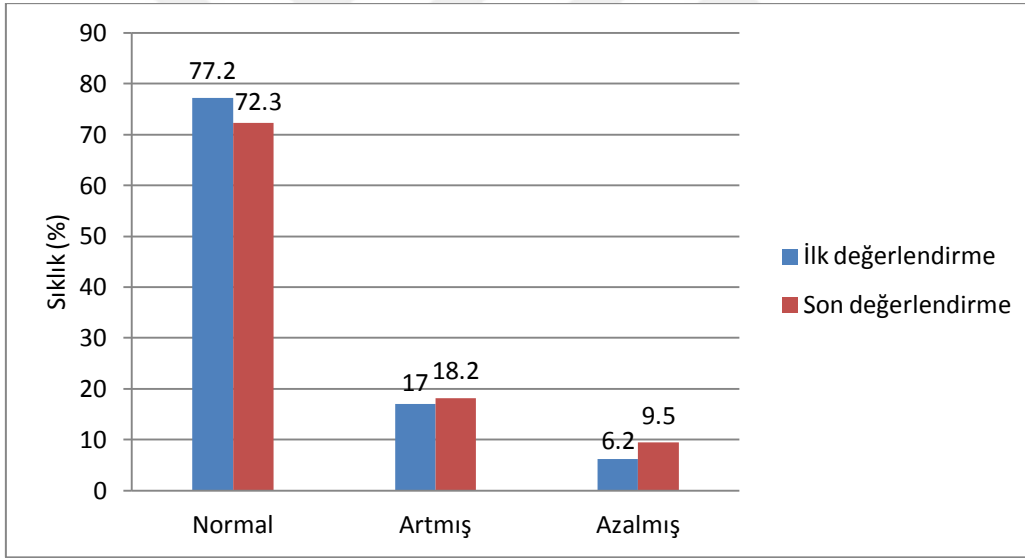
Nodülü olan 25 olgunun ultrasonografik incelemesinde nodül boyutu ortalama 6,62 x 4,57 mm olarak ölçüldü. Bu nodüllerin 20'sinin (%80) çapı 1 cm'in altında, 5'inin (%20) çapı 1 cm'in üzerinde idi. Dört olguda (%16) mikrokalsifikasyon izlenirken, 18'ine (%72) ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Histopatolojik değerlendirme sonucunda; 11'inde (%61,1) kronik lenfositik tiroidit, 4'ünde (%22,2) benign adenomatoid nodül, 3'ünde (%16,7) tiroid papiller karsinom görüldü. Papiller karsinom tanısı alan olgulara total tiroidektomi uygulandı. Bu olgularımızdan ikisi kız, biri erkek idi ve ikisinde ailede tiroid hastalığı ile malignite öyküsü vardı. Olgularımızın ikisi prepubertal (7,2 ve 7,5 yaş) idi.

Yüz seksen sekiz olgunun takibinde yapılan son ultrasonografik değerlendirmelerinde tiroid bezi parankim ekojenitesi 29'unda (%15,4) normal, 2'sinde (%1,1) artmış, 7'sinde (%3,7) azalmış, 150 olguda (%79,8) heterojen izlendi (Şekil 9). Tiroid bezi hacmi 136 olguda (%72,3) normal iken, 34'ünde (%18,2) artmış ($\geq +2$ SDS), 18'inde (%9,5) azalmıştı (≤ -2 SDS) (Şekil 10). Olguların 12'sinde (%6,5) nodül, 57'sinde (%30,5) psödonodül saptandı (Şekil 11). Yapılan incelemede olguların nodül boyutu ortalama 5,26 x 3,85 mm bulundu. Yirmi bir olguda (%11,2) fibrozis görülürken, 167'sinde (%88,8) yoktu (Şekil 12).

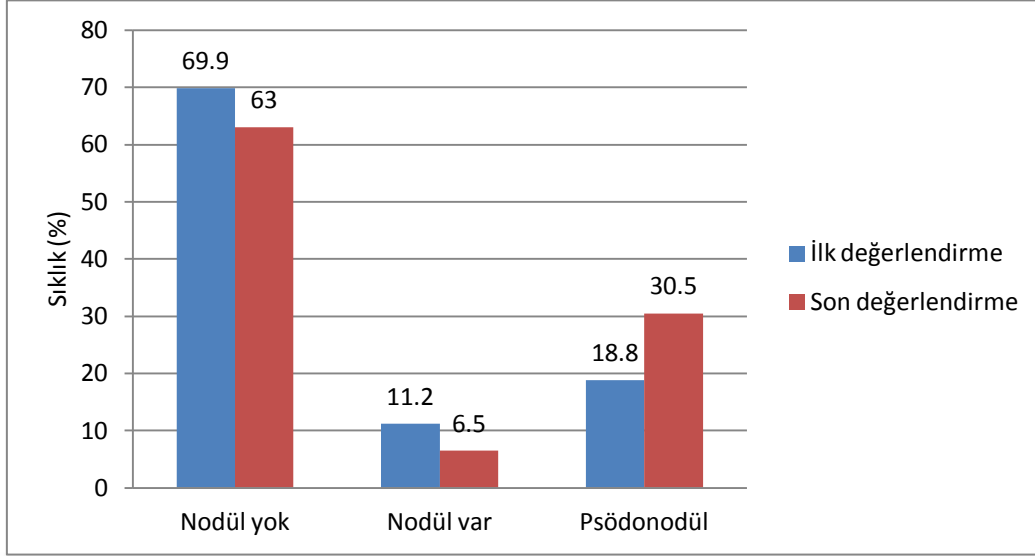
Şekil 9- Hashimoto tiroiditi tanılı olguların tiroid bezi USG'de parankim ekojenitesine göre dağılımı



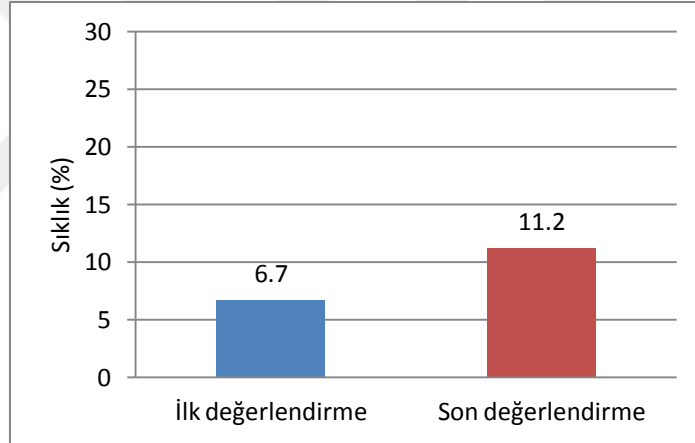
Şekil 10- Hashimoto tiroiditi tanılı olguların tiroid bezi USG'de bez hacmine göre dağılımı



Şekil 11- Hashimoto tiroiditi tanılı olguların tiroid bezi USG'de nodül varlığına göre dağılımı



Şekil 12- Hashimoto tiroiditi tanılı olguların tiroid bezi USG'de fibrozis varlığına göre dağılımı



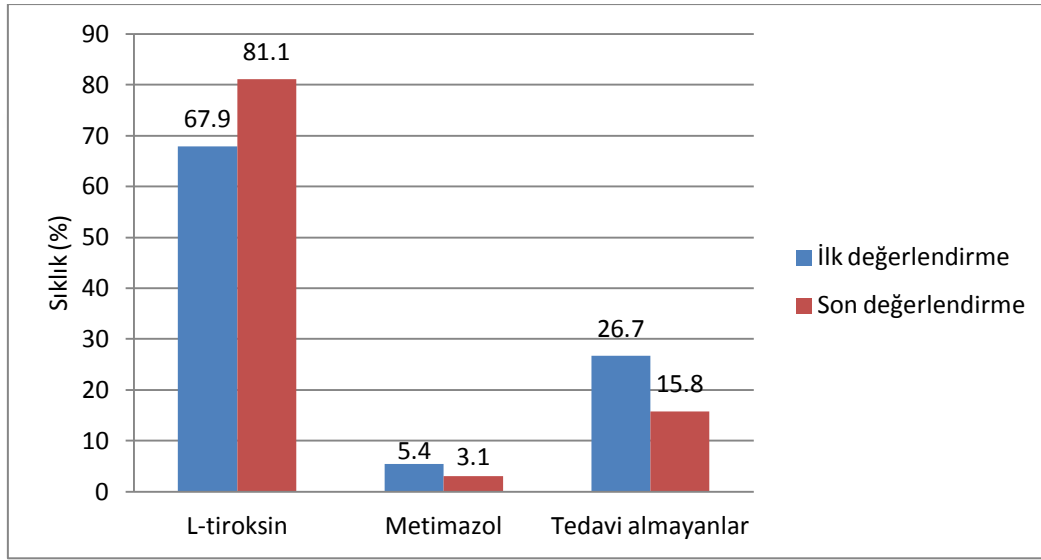
Tablo 7- Hashimoto tiroiditi tanılı olgularda cinsiyete ve puberte durumuna göre nodül varlığının karşılaştırılması

		Nodül var (n=25)		Nodül yok (n=199)		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	7	13	47	87	0.629
	Kız	18	10,6	152	89,4	
Prepubertal		10	13,3	65	86,7	0.464
Pubertal		15	10,1	134	89,9	
p<0.05						

Başvuruda aşikar ve subklinik hipotiroidi olan olgulara (%67,9, n=152) L-tiroksin, hipertiroidisi olan 12 olguya (%5,4) metimazol başlandı (Şekil 13). L-tiroksin kullananların ortanca doz değeri 25 (12,5-100) mcg (ortalama $0,77 \pm 0,52$ mcg/kg), metimazol ise 15 (5-30)

mg (ortalama $0,43 \pm 0,30$ mg/kg) idi. Hashimoto tiroiditi ile takip edilip papiller tiroid kanseri tanısı alan 3 olgu, tiroidektomi sonrasında radyoaktif iyot tedavisi aldı. Altmış olgu (%26,7) tedavi almadan izlendi. Takip sonrası yapılan son değerlendirmede 196 olgunun 159'unda (%81,1) tedavide L-tiroksin kullanılırken, 6 olgunun (%3,1) metimazol tedavisine devam edildi, 31'i (%15,8) tedavisiz izlendi (Şekil 13). L-tiroksin tedavisi alanların son değerlendirmede ortalama doz değeri 50 (12,5-175) mcg (ortalama $1,06 \pm 0,75$ mcg/kg), metimazol kullananların ise 8,75 (4-15) mg (ortalama $0,19 \pm 0,09$ mg/kg) idi. L-tiroksin tedavisinin ortalama dozunun zaman içerisinde arttığı, metimazolün ise azaldığı görüldü.

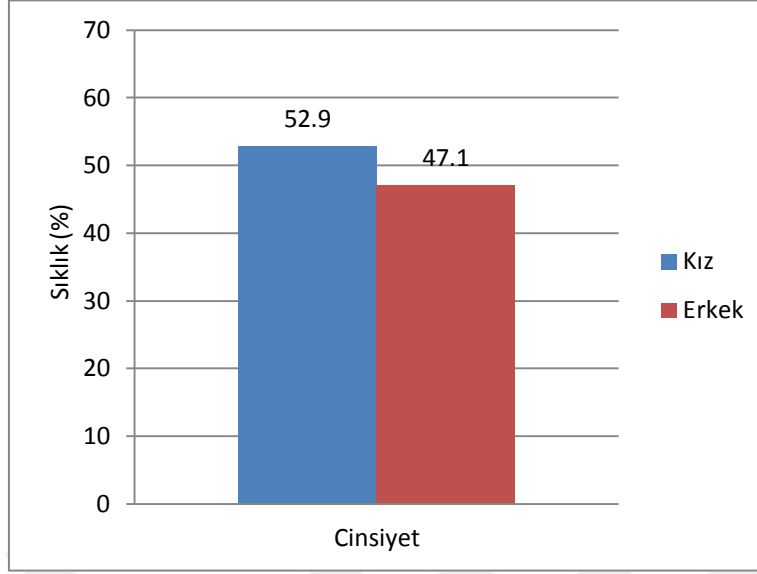
Şekil 13- Hashimoto tiroiditi tanılı olguların aldıkları tedaviye göre dağılımı



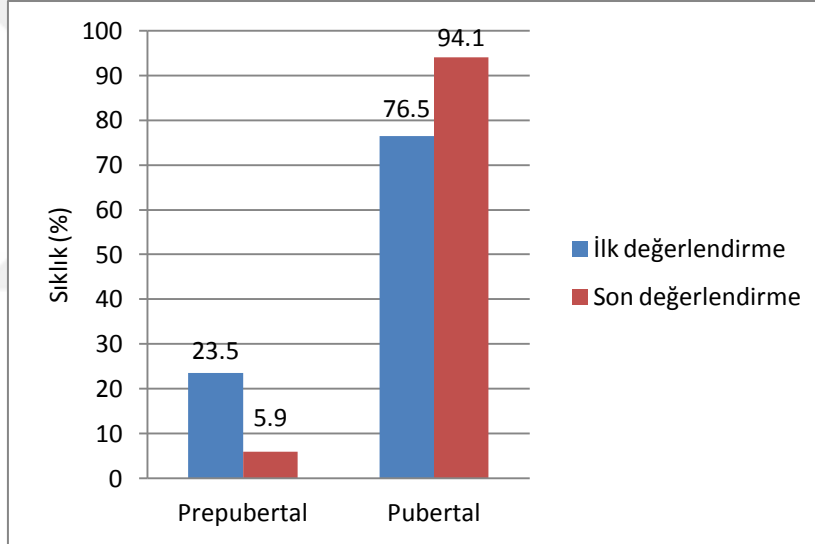
Graves hastalığı tanısı ile takip edilen 17 hastamız çalışmaya dahil edildi. Dokuz olgu (%52,9) kız, 8'i (%47,1) erkek cinsiyette (Kız/Erkek oranı 1,1), 4 olgu (%23,5) prepubertal, 13'ü (%76,5) pubertal dönemdeydi (Şekil 14,15). Olguların başvuruda ortalama takvim yaşı $13,82 \pm 3,24$ yıl (5,4-18 yıl) idi. Olguların başvuruda ortalama vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi SDS değerleri sırası ile $0,54 \pm 1,53$, $0,34 \pm 1,39$, $0,37 \pm 1,52$ olarak bulundu (Tablo 8). Graves hastalığı tanısı alan olgularımızın %5,8'i kısa boylu, %29,4'ü obez idi.

Çalışmamıza dahil edilen GH tanılı olguların izlem süresi ortalama $2,24 \pm 1,98$ yıl (2 ay-6 yıl), remisyon süresi ise ortalama $8,97 \pm 9,12$ ay (1-30 ay) bulundu. Olguların son kontrol değerlendirmelerinde ortalama takvim yaşı $16,03 \pm 2,8$ yıl idi. Bir olgu (%5,9) prepubertal iken 16'sı (%94,1) pubertaldi (Şekil 15). Son inceleme sırasında ölçülen vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi SDS değeri ortalamaları; $1,03 \pm 1,39$, $0,58 \pm 1,68$, $0,64 \pm 1,65$ bulundu. İlk ve son fizik inceleme ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 8). Son kontrolde olguların arasında boy kısalığı ve obezite oranları sırasıyla %5,8 ve %35,2 idi.

Şekil 14- Graves hastalığı tanılı olguların cinsiyete göre dağılımı



Şekil 15- Graves hastalığı tanılı olguların pubertal gelişime göre dağılımı



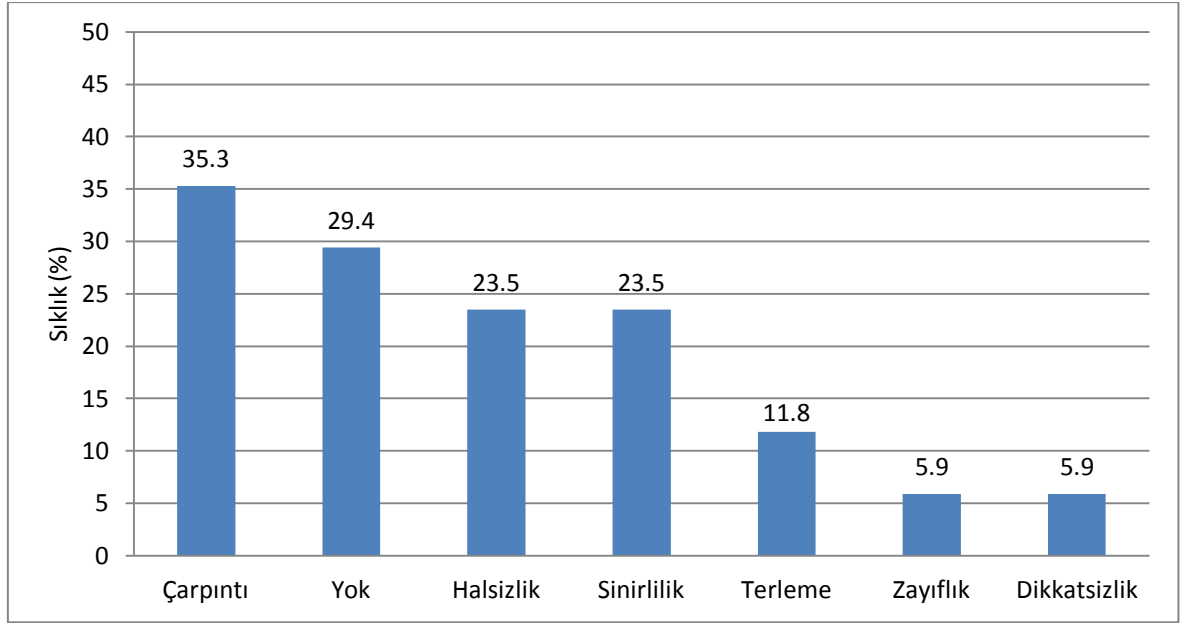
Tablo 8- Graves hastalığı tanılı olguların ilk ve son fizik inceleme bulgularının karşılaştırılması

	İlk değerlendirme (n=17)	Son değerlendirme (n=17)	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	
Takvim yaşı (yıl)	13,82±3,24	16,03±2,8	-
Vücut ağırlığı (kg)	55,62±16,94	62,13±15,2	0.247
Vücut ağırlığı (SDS)	0,54±1,53	1,03±1,39	0.341
Boy (cm)	159,58±16,35	165,17±14,95	0.306
Boy (SDS)	0,34±1,39	0,58±1,68	0.652
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	21,39±5,87	22,25±5,83	0.674
Vücut kitle indeksi (SDS)	0,37±1,52	0,64±1,65	0.623

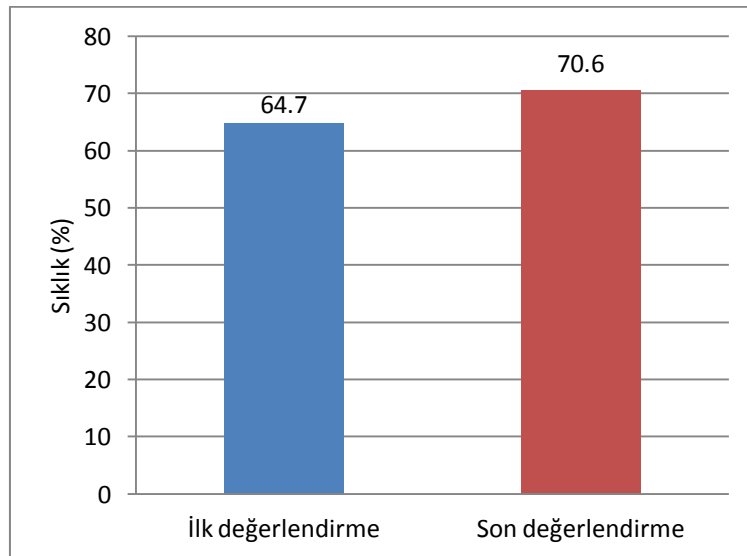
Ort: Ortalama değer, Ss: Standart sapma, p<0.05

Olguların ilk başvuru yakınmaları arasında en sık çarpıntı (%35,3, n=6) saptanırken, diğerleri halsizlik (%23,5, n=4), sinirlilik (%23,5, n=4), terleme (%11,8, n=2), zayıflık (%5,9, n=1) ve dikkatsizlik (%5,9, n=1) olarak bulundu. Beş olgunun (%29,4) yakınması yoktu (Şekil 16). Yapılan fizik incelemelerinde 11 olguda (%64,7) guatr mevcut iken, 6'sında (%35,3) saptanmadı (Şekil 17). Göz bulgusu 2 olguda (%11,8) var, 15'inde (%88,2) yoktu. İzlem sonrası son değerlendirmede olguların 5'inde (%29,4) guatr saptanırken 12'sinde (%70,6) yoktu (Şekil 17).

Şekil 16- Graves hastalığı tanılı olguların ilk başvuru yakınmalarına göre dağılımı

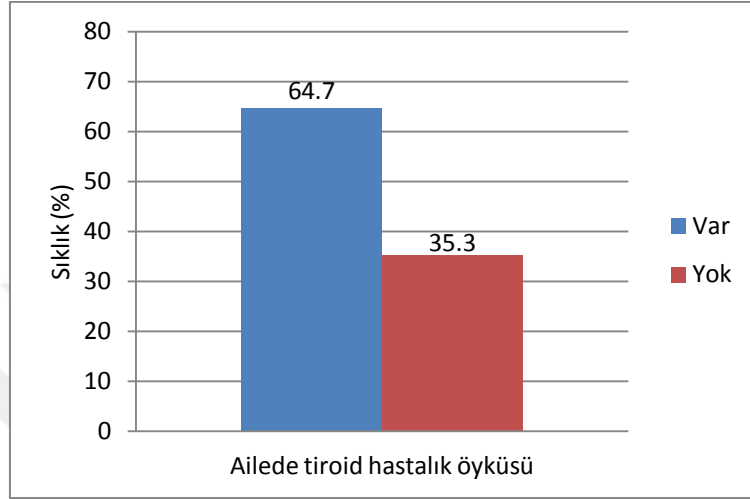


Şekil 17- Graves hastalığı tanılı olgularda guatr varlığına göre dağılım

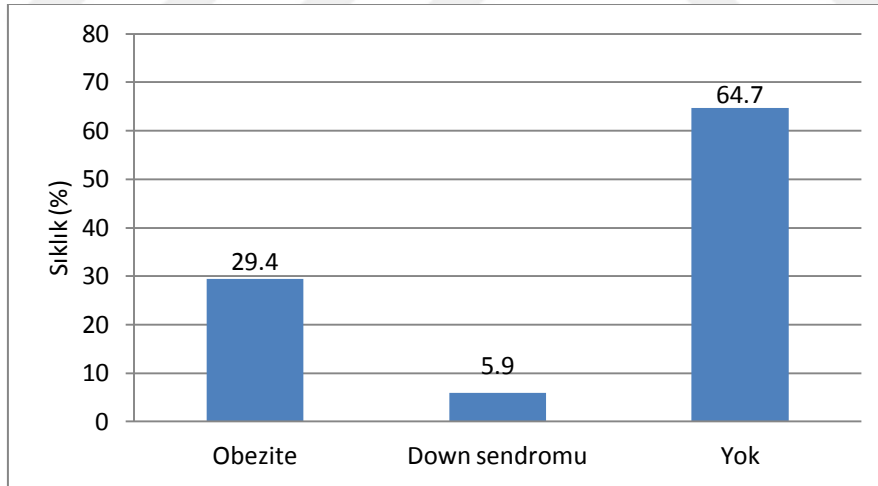


Ailede tiroid hastalığı öyküsü 11 olguda (%64,7) var iken 6'sında (%35,3) yoktu (Şekil 18). Ek hastalık açısından incelendiğinde 5 olguda (%29,4) obezite, 1'inde (%5,9) down sendromu mevcut idi (Şekil 19). İki olguda (%11,8) tip 1 DM gelişirken, 15'inde (%88,2) ek otoimmün hastalık saptanmadı (Şekil 20).

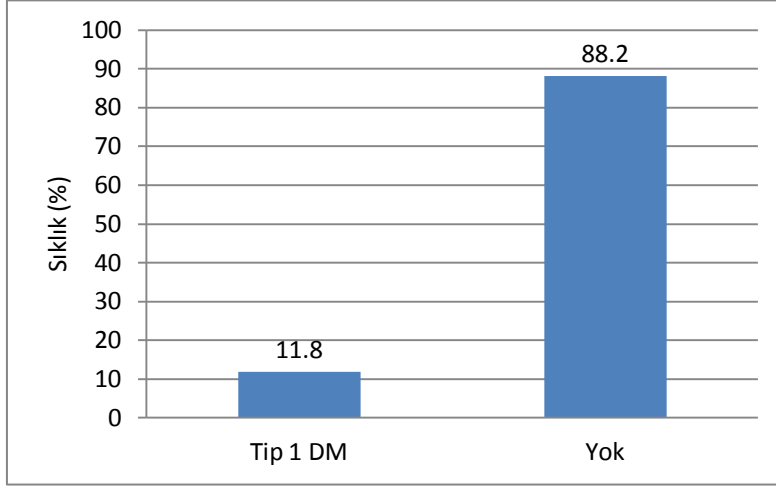
Şekil 18- Graves hastalığı tanılı olguların aile öyküsüne göre dağılımı



Şekil 19- Graves hastalığı tanılı olgularda ek hastalıkların dağılımı



Şekil 20- Graves hastalığı tanılı olgularda eşlik eden otoimmün hastalıkların dağılımı



Çalışmamıza dahil edilen GH tanılı olguların ilk başvurularında yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeyleri; $12,33 \pm 9,36$ pg/ml, $2,88 \pm 1,92$ ng/dl ve $0,28 \pm 0,65$ μ IU/ml saptandı. TSHrAb 17 olgunun tümünde pozitif saptanırken, ek olarak tümünde anti-TPO, %64,7'sinde anti-Tg düzeyi de yüksek idi. Anti-TPO ve Anti-Tg düzeyleri ortalamaları sırası ile; $389,74 \pm 315,2$ IU/ml ve $519,76 \pm 679,59$ IU/ml olarak belirlendi (Tablo 9). Olgularda en sık (%82,3, n=14) hipertiroidi kliniği izlenirken, %17,7'sinde (n=3) subklinik hipertiroidi tablosu görüldü (Şekil 21).

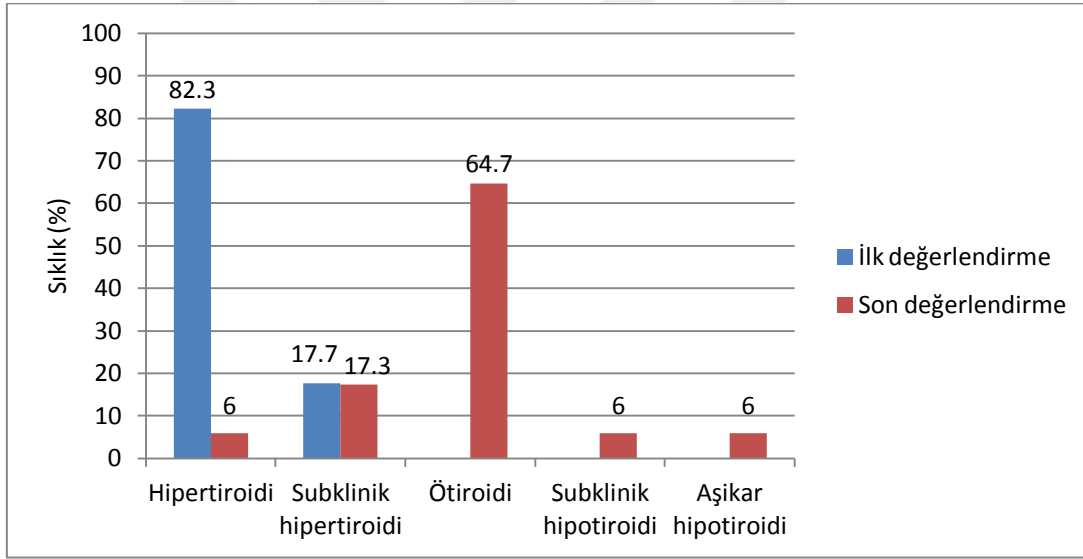
Olguların takibinde son başvurularında yapılan laboratuvar tetkiklerinde ortalama serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeyleri sırasıyla; $3,82 \pm 1,06$ pg/ml, $1,1 \pm 0,29$ ng/dl ve $2,24 \pm 2,65$ μ IU/ml olarak belirlendi. Serbest T3 ve serbest T4 düzeyi ilk başvuru dönemine göre anlamlı olarak azalmışken, TSH değerinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı bulundu ($p < 0,05$). On üç olguda bakılan otoantikordardan kontrol Anti-TPO ve Anti-Tg düzeyleri ortalama; $385,48 \pm 414,85$ IU/ml ve $561,6 \pm 1080,1$ IU/ml olarak tespit edildi. Otoantikör düzeylerinde ilk ve son değerlendirme arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 9). Son başvuruda tiroid işlevine göre en sık (%64,7, n=11) ötiroidi izlenirken, olguların 1'i (%6) subklinik hipotiroidi, 1'i (%6) aşikar hipotiroidi, 1'i (%6) hipertiroidi, 3'ü (%17,3) subklinik hipertiroidi tablosunda idi (Şekil 21).

Tablo 9- Graves hastalığı tanılı olguların ilk ve son değerlendirmede bakılan laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	İlk değerlendirme (n=17)	Son değerlendirme (n=17)	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	
Serbest T3 (pg/ml)	12,33±9,36	3,82±1,06	0.003
Serbest T4 (ng/dl)	2,88±1,92	1,1±0,29	0.002
TSH (μIU/ml)	0,28±0,65	2,24±2,65	0.008
	İlk değerlendirme (n=17)	Son değerlendirme (n=13)	
	Ort±Ss	Ort±Ss	
Anti-TPO (IU/ml)	389,74±315,2	385,48±414,85	0.975
Anti-Tg (IU/ml)	519,76±679,59	561,6±1080,1	0.898

Ort: Ortalama değer, Ss: Standart sapma, p<0.05

Şekil 21- Graves hastalığı tanılı olguların tiroid işlevlerine göre dağılımı

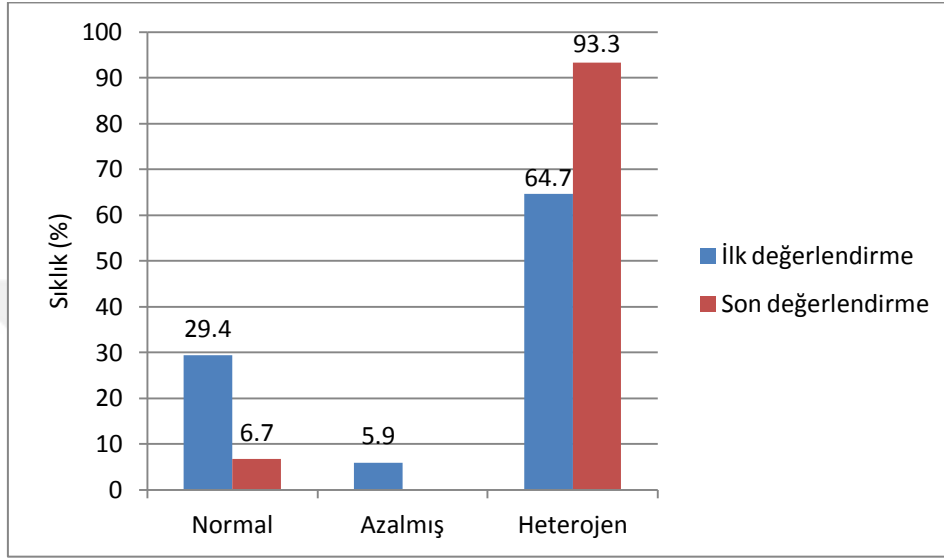


Graves hastalığı tanılı olguların yapılan ilk ultrasonografik değerlendirmelerinde tiroid bezi parankim ekojenitesi 5 olguda (%29,4) normal, 1'inde (%5,9) azalmış, 11'inde (%64,7) heterojen izlendi (Şekil 22). Tiroid bezi hacmi 12 olguda (%70,6) artmış ($\geq +2$ SDS) iken, 4'ünde (%23,5) normal, 1'inde (%5,9) azalmıştı (≤ -2 SDS) (Şekil 23). Olguların 2'sinde (%11,8) nodül, 2'sinde (%11,8) psödonodül saptandı (Şekil 24), nodül boyutu ortalama 7x3,5 mm ölçüldü. Hiçbir olguda fibrozis görülmedi.

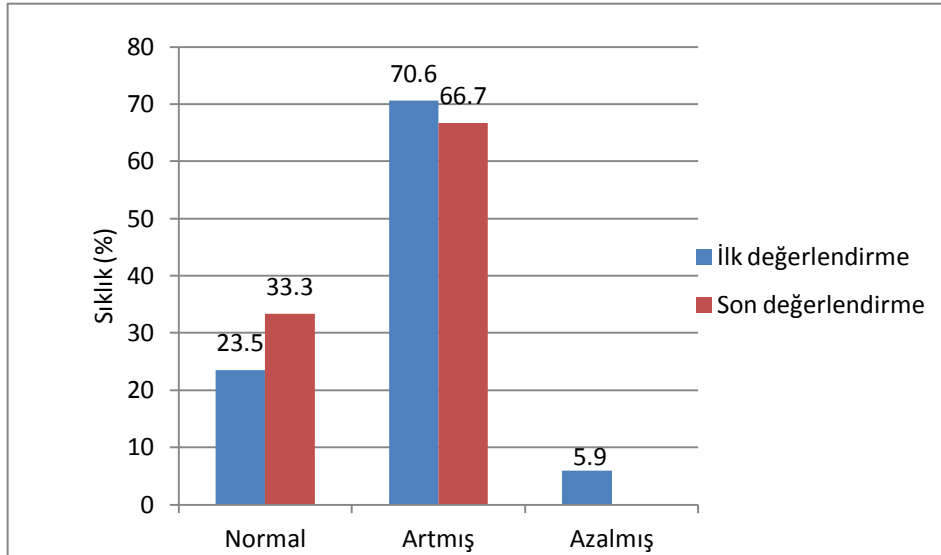
On beş olgunun takibinde yapılan son ultrasonografik değerlendirmelerinde tiroid bezi parankim ekojenitesi 1'inde (%6,7) normal, 14'ünde (%93,3) heterojen izlendi (Şekil 22).

Tiroid bezi hacmi 10 olguda (%66,7) artmış (> +2 SDS) iken, 5'inde (%33,3) normaldi (Şekil 23). Olguların 2'sinde (%13,3) nodül, 4'ünde (%26,7) psödonodül görüldü. Nodül görülen olgu sayısında değişiklik olmadı (Şekil 24), nodül boyutu ortalama 6 x 3,5 mm bulundu. Hiçbir olguda fibrozis gelişmedi.

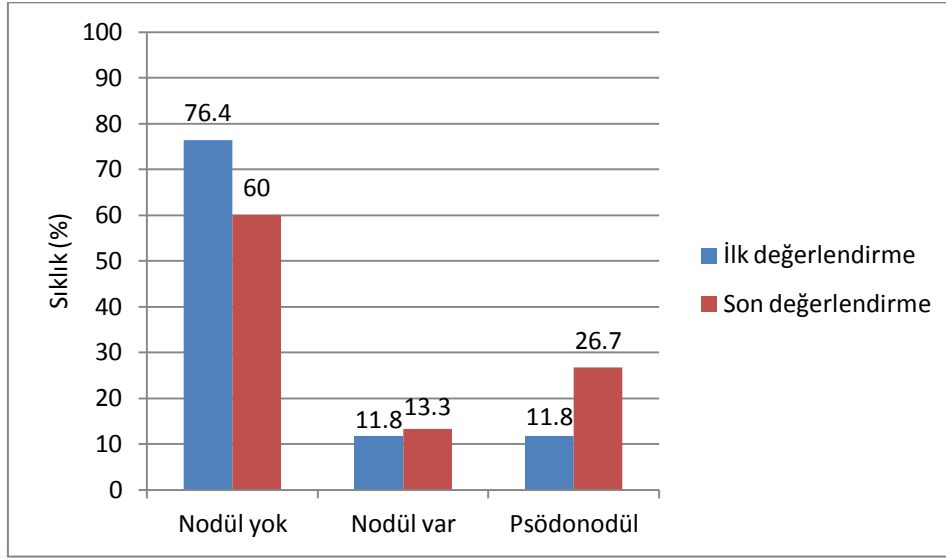
Şekil 22- Graves hastalığı tanılı olguların tiroid bezi USG'de parankim ekojenitesine göre dağılımı



Şekil 23- Graves hastalığı tanılı olguların tiroid bezi USG'de bez hacmine göre dağılımı

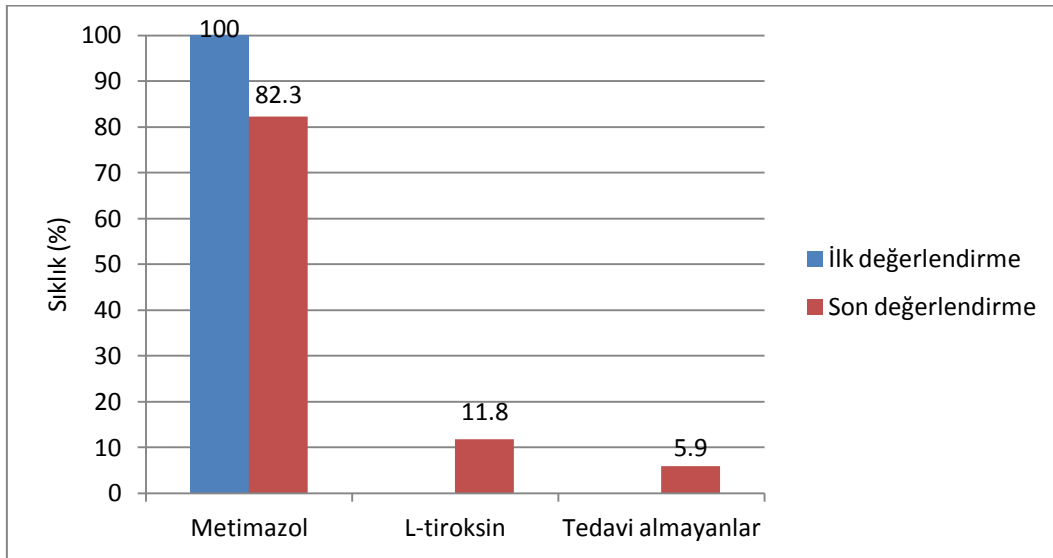


Şekil 24- Graves hastalığı tanılı olguların tiroid bezi USG'de nodül varlığına göre dağılımı



Graves hastalığı tanısı alanların ilk tedavisinde tüm olgularda (%100, n=17) metimazol verildi. Metimazol tedavisinin ortanca doz değeri 20 (10-40) mg (ortalama $0,36 \pm 0,22$ mg/kg) idi. Takiplerinde yapılan son değerlendirmede ise 14 olgunun (%82,3) tedavisinde metimazol kullanılırken, hipotiroidiye giren 2 olguya (%11,8) L-tiroksin tedavisi verildi, 1 olgu (%5,9) tedavisiz izleme alındı (Şekil 25). Tedavi alanların son kontrolde L-tiroksin için ortanca doz değeri 93,75 (37,5-150) mcg (ortalama $0,44 \pm 0,29$ mcg/kg), metimazol için 15 (3-50) mg (ortalama $0,29 \pm 0,15$ mg/kg) idi.

Şekil 25- Graves hastalığı tanılı olguların aldıkları tedaviye göre dağılımı



5.TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditi çocuklarda ve adölesanlarda edinsel hipotiroidizmin ve guatrın en sık nedenidir. En sık 12-14 yaşları arasında görülmektedir. Ergenlerde daha sık görülmekte iken 5 yaş altında nadiren rastlanmaktadır (2). Bizim çalışmamızdaki olguların tanı anındaki yaş ortalaması $11,91 \pm 3,8$ yıl olup literatür ile uyumluydu. Her ne kadar adölesan dönemde sık görülse de çalışmamızda 5 yaş altında 13 olgu vardı. Tanı anında en küçük hastamız 10 aylık, en büyük 19 yaşında idi. Olguların %66,5'i pubertal dönemdeydi ve bu bulgu da literatür verileri ile benzer bulundu (41,111).

Hashimoto tiroiditi daha çok kız cinsiyette görülen bir hastalıktır. Çeşitli çalışmalarda kız/erkek oranı 3.3-9/1 arasında bildirilmiştir (41,111). Çalışmamızda da HT kızlarda daha sık saptandı (Kız/erkek oranı: 3,1).

Hashimoto tiroiditinde asemptomatik guatr değişik çalışmalarda %50–90 arasında bildirilmekte iken (112), bizim olgularımız arasında da asemptomatik olanların oranı %52,7 olarak bulundu. HT tanılı olguların en sık başvuru yakınması ise boyunda şişlik olarak bildirilmiştir (19). Vries ve ark.'nın (113) yaptıkları çalışmada olguların %39'u boyunda şişlik yakınmasıyla başvurmuş ve fizik incelemelerinde guatr oranı %77 olarak saptanmıştır. Doğan ve ark. ülkemizde Van ili bölgesinde yaptıkları çalışmada olguların %17,5'inde guatr bildirmiştir (114). Evliyaoğlu ve ark. ise Ankara ilinde HT'li çocuk ve adölesanlarda guatr oranını %32 olarak belirtmiştir (48). Bizim çalışmamızda olgularımızın %19,2'si boyunda şişlik yakınması ile başvurdu, yapılan değerlendirmelerde %41,1 oranında guatr saptandı. Bu yakınmayı %13,4 ile kilo artışı, %8 ile halsizlik izlemekteydi. Olguların son kontrolünde guatr oranı %47,4 saptanarak başlangıç dönemine göre anlamlı fark bulunmadı. İzlemede TSH düzeyinin anlamlı düşmesine rağmen '<2,5 µIU/ml' düzeyine gerilememesi, L-tiroksin dozunun nisbeten yetersiz kalarak guatr sıklığının azalmamasına neden olabileceği düşünüldü.

Hashimoto tiroiditinin çocukluk çağında özgül bir genetik geçişi tanımlanmamış olmakla beraber ailesel olduğuna dair kuvvetli veriler bulunmaktadır. Olguların yaklaşık yarısında birinci derece akrabalarda tiroid antikörlerinde pozitiflik saptandığı bildirilmiştir (84). Aynı zamanda ikiz çalışmalarında monozigot ikizlerde, dizigot ikizlerden daha sık görülmesi de bu durumu desteklemektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda immün modüle edici genler (HLA-DR, CTLA-4, CD40, PTPN22) ve tiroid özgül genler (Tg ve TSH almaç genleri) tanımlanmıştır (57,84). Demirbilek ve ark. (111) ailede guatr ve/veya otoimmün hastalık oranını %41,1, de Vries ve ark. (113) %52, Tuhan ve ark. (115) %47 saptamışlardır.

Çalışmamızda ailede tiroid hastalığı görülme oranı %48,2 bulundu ve bu sonuç literatürdeki oranlar ile benzer olup HT'de genetik yatkınlığı destekleyen bir bulgu olarak değerlendirildi.

Hashimoto tiroiditi, otoimmün bir hastalık olup diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte görülebilmektedir. Bunlardan en sık tip 1 DM eşlik eder (22,71). Aynı zamanda obezlerde de otoimmün hastalık sıklığının arttığı bilinmektedir. Ayrıca çölyak hastalığı, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, otoimmün trombositopeni, sarkoidoz, ve alopesi de görülebilmektedir (112). Çalışmamızda ek otoimmün hastalıklardan en sık tip 1 DM (%3,1), vitiligo (%1,8) ve polinöropati (%0,4) görüldü. Diğer ek hastalıklar açısından incelendiğinde en sık obezite (%16,1), ardından astım (%2,7) ve otizm (%2,2) görüldü. Literatürde HT sıklığının bazı kromozomal hastalıklar ile arttığı gösterilmiştir (4,5,74). Bizim HT tanılı olgularımızın da 4'ü (%1,8) down sendromlu idi. Sonuçlarımız önceki yayınlar ile uyumlu bulundu.

Hashimoto tiroiditinde klinik tablo, ötiroid durumdan aşikar hipotiroidi veya hipertiroidiye kadar geniş bir yelpazede dağılır ve çocukluk çağındaki klinik tablo konusunda çelişkili bilgiler mevcuttur (6,19). Ülkemizde, Dündar ve ark. (116) yaptıkları bir çalışmada HT tanılı olguların %62,8'ini, Özen ve ark. (117) ise %36,7'sini ötiroid olarak bulmuştur. Tuhan ve ark. olguların %51,2'sinde ötiroidi, %27,4'ünde subklinik hipotiroidizm ve %16,6'sında aşikar hipotiroidizm saptamıştır (115). Polonya'da yapılan bir çalışmada ise olgular arasında %63 ötiroidi, %26 subklinik hipotiroidi görülmüştür (118). Bununla beraber bazı çalışmalarda da hipotiroidi sıklığı daha fazla bulunmuştur. Hashimoto tiroiditi tanılı olgular içerisinde Marinovic ve ark. (119) %56,6, Gopalakrishnan ve ark. (120) %75,5 hipotiroidi oranı bildirirken, ülkemizden Yeşilkaya ve ark.(112) %55,6 olarak belirtmiştir. Dilek ve ark. (121) yaptıkları araştırmada olguların %55'inde subklinik hipotiroidi ve %17,6'sında aşikar hipotiroidi, Gomez Lopez ve ark. (122) %53,3 subklinik, %10 aşikar hipotiroidi bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda olguların %46'sında subklinik hipotiroidizm, %24,6'ünde ötiroidi, %21,9'unda aşikar hipotiroidizm, %5,4'ünde aşikar hipertiroidi, %2,2'sinde ise subklinik hipertiroidi saptandı. İlk değerlendirmedeki TSH düzeyi, tedavi ile son kontrolde anlamlı şekilde düştü. Tanı anında %24,6 olan ötiroid olguların oranı, izlem sonunda %86,8'e yükseldi. Literatürde yer alan çalışmalar arası farklılığın bölgesel iyot eksikliğinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Tuhan ve ark.'nın yaptığı çalışmada olgular tiroid işlev durumlarına göre karşılaştırılmış ve cinsiyet, ergenlik ve guatr varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (115). Dündar ve ark. (116) ise araştırmalarında tiroid işlev durumları ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptamazken, ötiroid olgularda guatr varlığını daha yüksek oranda

bildirmişlerdir. Çalışmamızda olgular tiroid işlev durumlarına göre gruplandığında puberte, cinsiyet ve guatr varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde tiroid otoantikörleri ile HT kliniği arasında herhangi bir ilişki halen tanımlanmamıştır (112). Bizim çalışmamızda da aşikar hipotiroidi olan olguların otoantikör düzeyleri, subklinik hipotiroidi veya ötiroidi olanların otoantikör düzeylerinden yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark yoktu. Erken çocukluk dönemi ile geç çocukluk dönemi otoantikör düzeyi açısından karşılaştırıldığında, 5 yaş üzerinde anti-TPO düzeyinin anlamlı yüksek olduğu görüldü. Legakis ve ark. 12 ile 80 yaş arası toplulukta yaptıkları çalışmada anti-TPO ve anti-Tg düzeylerini kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bulmuşlardır (123). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ve toplum taraması içeren bir araştırmada da benzer şekilde 12 yaş üzerinde tiroid otoantikör düzeyleri kadınlarda ve yaş ilerledikçe daha yüksek bulunmuştur (124). Kuveyt'te yapılan, Tip 1 DM ile takip edilen çocuk ve adolesanlarda tiroid otoantikör gelişimini araştıran bir çalışmada kızlarda anti-TPO düzeyi erkeklere göre anlamlı yüksek bildirilmiştir (125). Çalışmamızda cinsiyete göre otoantikör seviyeleri değerlendirildiğinde kızlarda anti-Tg düzeyi anlamlı olarak yüksek iken anti-TPO düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı. Kızlarda anti-Tg düzeyinin yüksekliği pediatrik HT hasta grubunda literatürde ilk defa ortaya konuldu. Etkili olan moleküler ve biyolojik faktörlerin ortaya çıkarılması için prospektif deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Hashimoto tiroiditi tanılı olgularda tiroid USG'de tiroid bezinde büyüme, yaygın heterojenite, hipoekoik görünüm, mikronodüler görünüm ve daha nadir olarak nodüler oluşum görülmektedir (115). Ülkemizde yapılan çalışmalarda tiromegali sıklığı farklı bölgelerde %5 ile %56 arasında değişmektedir (111). Tuhan ve ark. yaptıkları çalışmada %41 tiroid hacim artışı saptamıştır (115). Çalışmamızda dosya kayıtları incelendiğinde tüm olgularımıza tiroid USG yapıldığı görüldü ve tiroid hacmi %17'sinde artmış ($\geq +2$ SDS), %77,2'sinde normal bulundu. Literatürde HT'li olgularda nodül gelişme oranları gözden geçirildiğinde %34,4'e varan oranlar bildirilmiştir (119). Dündar ve ark. (116) yaptıkları çalışmada olguların %7'sinde, Won ve ark. (67) ise %22,4'ünde tiroid nodülüne rastlamıştır. Doeker ve ark. HT'li olgularda parankim ekojenitesini %94,1 oranında heterojen bildirmiştir (126). Çalışmamızda tiroid bezi parankim ekojenitesi olguların %71,7'sinde heterojen izlendi ve %11,2'sinde nodül saptandı. Kız olguların %10,6'sında, erkeklerin %13'ünde nodül varken, prepubertal olguların %13,3'ünde, pubertal dönemdekilerin %10,1'inde nodül mevcut idi. İstatistiksel analizde cinsiyet ve puberte durumu ile nodül varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. İlk değerlendirmemizde nodül oranı tüm olgular içinde %11,2 iken, izlemde %6,5'e geriledi. Bu

sonuç, tedavi ile nodül görülme oranının azaldığını düşündürdü. Ancak fibrozis gelişimini engellemediği görüldü.

Filipovic ve ark. (69) lenfositik tiroiditin, tiroid kanser gelişiminde ve kan yoluyla metastazında risk etmeni olduğunu bildirmişlerdir. Hashimoto tiroiditinin en önemli komplikasyonlarından birisi de lenfomadır. Kore’de yapılan ve erişkin olguları içeren bir çalışmada 44 tiroid lenfomalı olgunun %56’sında HT zemininde malignite geliştiği saptanmıştır (127). Demirbilek ve ark. (111) yaptıkları araştırmada bir olguda tiroidin papiller kanserini saptamış ve bu olguya cerrahi tedavi uygulanmıştır. Gomez Lopez ve ark. ise 29 çocuk ve adolesan HT olgusunun izleminde 2’sinde kanser bildirmişlerdir (122). Bu bilgilerin ışığında, izlemede nodül gelişen ve tedavi ile gerilemeyen veya nodül çapı 1 cm’nin üzerinde bulunan olgulara ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda nodülü olan 25 olgudan 18’ine ince iğne aspirasyon biopsisi yapıldı ve 11’inin histopatolojik değerlendirmesi kronik lenfositik tiroiditle, 4’ünün benign adenomatoid nodül ile uyumlu olduğu görüldü. Üç olgumuzda tiroid papiller karsinom saptandı ve cerrahi tedavi uygulandı. Bizim çalışmamızda HT’li olgularda tiroid kanseri oranı %1,3 bulundu.

Hashimoto tiroiditi olan çocuklarda L-tiroksin tedavisi aşikar ve subklinik hipotiroidizm saptananlara verilmektedir. Aynı zamanda guatrı olan ötiroid olgularda da tedavi verilmesi önerilmektedir (115). Literatürde HT’li olgularda L-tiroksin kullanma oranı %40-70 arasında değişmektedir (116,119). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak bu oran %67,9 olarak bulundu. Hashitoksikoz tablosunda başvuran 12 olguya (%5,4) metimazol tedavisi başlandı, olgularımızın 60’ı (%26,7) tedavisiz izleme alındı. İlk değerlendirmede L-tiroksin tedavisi başlananların ortalama doz değeri 25 (12,5-100) mcg (ortalama $0,77 \pm 0,52$ mcg/kg), metimazol ise 15 (5-30) mg (ortalama $0,43 \pm 0,30$ mg/kg) idi. Son kontrollerinde ise L-tiroksin kullananların ortalama doz değeri 50 (12,5-175) mcg (ortalama $1,06 \pm 0,75$ mcg/kg), metimazol ise 8,75 (4-15) mg (ortalama $0,19 \pm 0,09$ mg/kg) idi. L-tiroksin ihtiyacının zamanla arttığı görüldü.

Çocuklarda hipertiroidinin en sık nedeni olan GH, erişkinlere göre çok daha nadir görülür. En sık 11-15 yaşları arasında ve kızlarda bildirilmiştir. Kız/erkek oranı 2/1-5/1 arasında değişmektedir (7,88). Bizim çalışmamızdaki GH tanılı olguların, tanı anındaki yaş ortalaması $13,82 \pm 3,24$ yıl olup literatür ile uyumlu idi. Olguların %52,9 ‘u kız, %76,5 i pubertal dönemdeydi. Kız/erkek oranı 1,1 idi. Graves hastalığı tanılı olgularda boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi ortalama SDS değerlerinde izlem boyunca anlamlı değişiklik görülmedi.

Gjikopulli ve ark. yaptıkları çalışmada GH tanılı çocuklarda en sık başvuru bulgusunu çarpıntı ve sinirlilik olarak bildirmiş ve guatr sıklığını %93,3 saptamışlardır (128). Literatür

ile uyumlu olarak (9,11,13) olgularımızın ilk başvuru yakınmaları arasında en sık çarpıntı (%35,3) saptanırken, ardından halsizlik (%23,5), sinirlilik (%23,5), terleme (%11,8) gelmekteydi, %29,4'ünün belirgin yakınması yoktu. Yapılan incelemelerinde 11 olguda (%64,7) guatr mevcut iken, izlem sonrası son değerlendirmede 5'inde (%29,4) guatr saptandı ve tedaviyle anlamlı olarak gerilediği görüldü.

Graves hastalığı tanısı alan çocuk ve adolesanların %25 ve daha fazlasında oftalmik tutulum görülebilmektedir (7,129). Çocuklarda göz bulgusunun erişkinlere oranla daha düşük oranda ve hafif düzeyde bulunduğu bilinse de Arnavutluk'ta yapılan bir araştırmada olguların %86,6'sında egzoftalmus bildirilmiştir (128). Lee ve ark. ise bu oranı %39 olarak saptamıştır (130). Çalışmamızda göz bulgusu yalnızca 2 olguda (%11,8) vardı ve hafif göz tutulumu olarak değerlendirildi. Literatüre göre oranın düşük saptanmasında erken tanı ve tedavinin önemli olduğu düşünüldü.

Literatürde yer alan çalışmalarda, GH tanılı olguların %33 ile %60 arasında değişen oranlarda aile öyküsünde otoimmün tiroid hastalığı vardır (7,88,128). Bizim çalışmamızda da %64,7 oranında aile öyküsü varlığı önceki yayınlar ile uyumluydu. GH'da sıklığı artan diğer otoimmün hastalıklar; tip 1 DM, vitiligo, HT, pernisiyöz anemi ve idiyopatik trombositopenik purpuradır (11,86). Çalışmamızda 2 olguda (%11,8) tip 1 DM saptanırken, ek hastalık açısından incelendiğinde en sık obezite (%29,4) görüldü. GH'nın aynı zamanda kromozom anomalisi olan olgularda sıklığının arttığı bildirilmiştir (11,74,86). Çalışmamıza alınan olguların 1'inde (%5,9) down sendromu mevcut idi. Sonuçlarımız literatür ile uyumluydu.

Graves hastalığı çocuklarda genellikle hipertiroidi tablosunda karşımıza çıksa da nadiren subklinik hipertiroidi görülebilir (131). Gjokopulli ve ark. çalışmasına dahil olan GH tanılı olguların tümünde hipertiroidi bildirirken (128), çalışmamızdaki olgularda da literatürle benzer şekilde en sık hipertiroidi (%82,3) kliniği izlendi. Olguların tedavi sonrası son kontrollerinde bakılan laboratuvar tetkiklerinde T3 ve T4 düzeylerinin başvuru dönemine göre anlamlı olarak azaldığı, TSH düzeyinin anlamlı olarak yükselerek normal sınırlara geldiği saptandı.

Nabhan ve ark.'nın çalışmasında 8 hashitoksikoz tanısı alan çocukta hipertiroidi süresi 31-168 gün saptanmıştır ve hepsinde hipertiroidi kendiliğinden düzelmiş ve bunu takiben ötiroidi veya hipotiroidi gelişmiştir (132). Gjokopulli ve ark. yaptıkları araştırmada GH tanılı olgularda remisyon süresini 1.48 ± 0.71 yıl olarak bulmuşlardır (128). Wasniewska ve ark.'nın (133) çalışmasında HT'de hipertiroidinin geçici olduğunu gösterecek şekilde medikal tedavi süresinin GH'na göre anlamlı oranda daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bizim

çalışmamızda hashitoksikoz tanılı 12 olgunun remisyon süresi 87 gün iken, GH'da 269 gündü ve literatür ile uyumlu bulundu. Hashitoksikozda remisyon süresi GH'dan daha kısaydı.

Yapılan bir araştırmada GH tanılı olguların yapılan ultrasonografik değerlendirmelerinde %93'ünde tiroid bez hacminin arttığı bildirilmiştir (128). Bizim olgularımızın ilk ultrasonografik görüntülemelerinde tiroid bezi parankim ekojenitesi 5'inde (%29,4) normal, 11'inde (%64,7) heterojen izlendi. Tiroid bezi hacmi 12 olguda (%70,6) artmıştı. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi. Olguların 2'sinde (%11,8) nodül saptandı, hiçbirinde fibrozis görülmedi. HT tanılı olguların izleminde fibrozis sıklığı artarken GH'da görülmemesi, iki hastalıktaki inflamatuvar süreçlerde farklı patofizyolojik yolların aktive olduğunu düşündürdü.

Çocuklarda GH'da sıklıkla ilk tercih edilen tedavi medikal tedavidir. Antitiroid ilaç tedavisinin en uzun ne kadar süre kullanıldığı bilinmemektedir ve bu ilaçların 2 yıldan daha uzun süre kullanılmasının spontan remisyon olasılığını artırdığına dair çok az kanıt mevcuttur (12,16). Rabon ve ark. 291 GH tanılı çocuk hastayı kapsayan araştırmasında, medikal tedaviye başlama oranını %92 olarak bildirmişlerdir (134). Bir diğer çalışmada ise bu oranın %100 olduğu belirtilmiştir (128). Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde GH tanısı alan olguların tümünde (%100) metimazol tedavisi tercih edildi. Takiplerinde yapılan son değerlendirmede ise 14 olgunun (%82,3) tedavisinde metimazol kullanılırken, 2'sine (%11,8) L-tiroksin tedavisi verildi, 1 olgu (%5,9) tedavisiz izleme alındı. Tedavi alanların son kontrol incelemelerinde metimazol için ortalama doz değeri 15 (3-50) mg (ortalama $0,29 \pm 0,15$ mg/kg) ile başlangıç dönemine göre (20 [10-40] mg) (ortalama $0,36 \pm 0,22$ mg/kg) daha düşük bulundu. İzlemede tedavi gerektiren hasta sayısının ve tedavi alanlarda ortalama doz ihtiyacının azaldığı görüldü.

6.SONUÇ

Çalışmamıza 2012-2018 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen 224 HT, 17 GH olmak üzere 241 otoimmün tiroidit tanılı olgu dahil edildi. Çalışmada kullanılan veriler olguların dosya kayıtları üzerinden geriye dönük toplandı.

Hashimoto tiroiditi tanısı alan olguların %75,9'u kız (Kız/Erkek oranı: 3,1), %66,5'i pubertal dönemdeydi. Olguların ilk başvuruda ortalama takvim yaşı $11,91 \pm 3,8$ yıl (10 ay-19 yıl) idi. Graves hastalığı tanılı olguların, tanı anındaki yaş ortalaması $13,82 \pm 3,24$ yıl olup, %52,9 'u kız (Kız/erkek oranı: 1,1), %76,5'i pubertal dönemdeydi. Hem HT, hem GH tanılı olgularda boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ortalama SDS değerlerinde izlem boyunca anlamlı değişiklik görülmedi.

Hashimoto tiroiditinde ailede tiroid hastalığı görülme oranı %48,2, GH'da %64,7 bulundu. Hashimoto tiroiditi tanılı olgularımızın en sık başvuru yakınması %19,2 ile boyunda şişlik idi, asemptomatik olanların oranı %52,7 bulundu. Graves hastalığında ise en sık yakınmanın çarpıntı (%35,3) olduğu görüldü. Göz bulgusu GH tanılı olguların %11,8'inde vardı ve hafif göz tutulumu olarak değerlendirildi.

Hashimoto tiroiditi ile takip edilen olguların son kontrolünde guatr görülme oranında anlamlı bir değişiklik olmadı. İzlemede TSH düzeyinin anlamlı düşmesine rağmen '<2,5 μ IU/ml' seviyesine gerilememesi, L-tiroksin dozunun nisbeten yetersiz kaldığını ve guatr sıklığında azalma görülmemesinin bir nedeni olabileceğini düşündürdü. Graves hastalığında ise guatr sıklığının tedaviyle anlamlı olarak gerilediği görüldü (%64,7-%29,4).

Olgularda ek otoimmün hastalıklardan en sık tip 1 DM HT'de %3,1, GH'da %11,8 oranında saptandı. Diğer ek hastalıklardan en sık obezite HT ve GH'da sırası ile %16,1, %29,4 oranında mevcuttu. Hashimoto tiroiditli olguların %1,8'i, GH'da ise %5,9'u down sendromlu idi.

Hashimoto tiroiditli olguların başvuruda %24,6'sı ötiroid, %21,9'u hipotiroidik, %46'sı subklinik hipotiroidik, %7,6'sı hipertiroidik idi. Son kontrolde olguların %86,8'i ötiroid, %3'ü hipotiroidik, %10,2'si subklinik hipotiroidik idi. Ortalama serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi son kontrolde ($4,98 \pm 10,4$ μ IU/ml) başlangıca ($12,2 \pm 20,38$ μ IU/ml) göre anlamlı düşüktü ($p < 0.05$). Graves hastalığı tanılı olgularda, izlemede serum T3 (başvuru: $12,33 \pm 9,36$ pg/ml, son kontrol: $3,82 \pm 1,06$ pg/ml, $p < 0.05$) ve serum T4 (başvuru: $2,88 \pm 1,92$ ng/dl, son kontrol: $1,1 \pm 0,29$ ng/dl, $p < 0.05$) düzeylerinin başvuru dönemine göre anlamlı

olarak azaldığı, TSH (başvuru: $0,28 \pm 0,65$ μ IU/ml, son kontrol: $2,24 \pm 2,65$ μ IU/ml, $p < 0.05$) düzeyinin anlamlı yükselerek normal sınırlara geldiği belirlendi.

Hashimoto tiroiditi tanılı olguların %30,3'ünde sadece anti-tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO), %9,3'ünde sadece anti-tiroglobulin antikor (anti-Tg), %60,4'ünde her ikisi birlikte yüksek idi. Geç çocukluk döneminde (5 yaş üzeri) anti-TPO seviyesi erken çocukluk dönemine göre anlamlı yüksek bulundu. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise kızlarda anti-Tg düzeyi anlamlı olarak yüksek iken anti-TPO düzeyinde her iki cins arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu bulgu pediatrik HT hasta grubunda literatürde ilk defa ortaya konuldu. Etkili olan moleküler ve biyolojik faktörlerin ortaya çıkarılması için prospektif deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Graves hastalığı tanısı alan olgularımızın hepsinde tiroid stimulan hormon reseptör antikorları (TSHrAb) yüksek idi. Olguların tümünde ek olarak anti-TPO, %64,7'sinde anti-Tg düzeyi de yüksek idi.

Hashimoto tiroiditi tanılı olguların tiroid bezi ultrasonografik değerlendirmesinde, %11,2 oranında nodül saptandı. Bu nodüllerin %80'inin çapı 1 cm'in altında, %20'sinin çapı 1 cm'in üzerinde idi, %16'sında mikrokalsifikasyon izlendi. Olguların %18,8'inde psödonodül belirlendi. Nodülü olan olguların %72'sine biyopsi yapıldı. Biyopsi sonuçlarına göre %61,1'inde kronik lenfositik tiroidit, %22,2'sinde benign adenomatoid nodül, 16,7'sinde tiroid papiller karsinom saptandı. Hashimoto tiroiditinde nodül oranı izlemde %6,5'e geriledi ve bu sonuç, tedavi ile nodül görülme oranının azaldığını veya nodül psödonodül ayrımının iyi yapılmadığını düşündürdü. Graves hastalığında ise nodül oranı %11,8 idi. Hashimoto tiroiditi tanılı olguların izleminde fibrozis sıklığı artarken GH'da görülmemesi, iki hastalıktaki inflamatuvar süreçlerde farklı patofizyolojik yolların aktive olabileceğini düşündürdü.

Hashimoto tiroiditi tanılı olguların ilk değerlendirmelerinde %67,9'una L-tiroksin tedavisi başlandı, doz ihtiyacının zamanla arttığı görüldü. Graves hastalığı tanısı alan olguların tümünde (%100) metimazol tedavisi tercih edildi. İzlemde tedavi gereken hasta sayısının ve tedavi alanlarda doz ihtiyacının azaldığı görüldü.

Sonuç olarak, guatr ile başvuran olgularda otoimmün tiroiditler düşünülmelidir. Otoimmün tiroidit, adölesan kızlarda daha sık görülür. Ancak her iki cinsiyette ve yaşta karşımıza çıkabilir. Bu olgularda tiroid işlev bozukluğu olanlarda tedavi planlanmalı, tiroid ultrasonografisinde nodülü olan olgular değerlendirilmeli ve gerekli olanlara biyopsi yapıp malignite dışlanmalıdır.

7.KAYNAKLAR

1. Pasala P, Francis G1. Autoimmune thyroid diseases in children. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2017 Mar;12(2):129-142.
2. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995; 43(1): 55-68.
3. Yashida H, Amino N, Yagawa K, Uemura K, Satoh M, Miyai K, et al. Association of serum antithyroid antibodies and lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of 70 autopsied cases. *J Clin Endocrinol Metab*, 1978; 46: 859- 62.
4. Gönç EN, Kandemir N. *Guatr. Çocuk Endokrinolojisi*. İstanbul, 2014: Nobel Tıp Kitabevi.
5. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, Parlato G, Michniewicz A, Indrieri A, Gregnuoli A, Belfiore A. (2009). Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid*, 19 (4),361-367.
6. Brown RS. The thyroid. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, editors. *Brook's clinical pediatric endocrinology*. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009; 250-82.
7. Dallas JS, Foley TP. Hyperthyroidism, In Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology Fifth edition*, Newyork, Marcel Dekker Inc 2007: 415-42.
8. Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: controversies in management. *Horm Res Paediatr*. 2010; 74(5): 305-311.
9. Hung W, Sarlis NJ. Autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism in pediatric patients: a review and personal commentary on management. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004; 2(1): 21-38.
10. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Leger J, et al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(10): 3817-26.
11. Franchi, S.L. Hyperthyroidism. In: Kliegman R, Stanton B, Schor N, St Geme J, Behrman R, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th. ed. Elsevier: Saunders, 2015; 2680-85.
12. Kaguelidou F, Carel JC, Leger J. Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res*. 2009; 71(6):310-317.
13. Bauer AJ. Approach to the Pediatric Patient with Graves' Disease: When Is Definitive Therapy Warranted? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(3):580-588.
14. John SD. Hyperthyroidism. In: F. Lifshitz (Ed.). *Pediatric Endocrinology (5th ed, cilt 2)*. 2007, USA: Informa Healthcare.

15. Rees Smith B, McLachlan SM, Furmaniak J. (1988) Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev.* 1988; 9(1):106-121.
16. Rivkees SA. The treatment of Graves' disease in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19(9):1095-1111.
17. Krassas GE. Treatment of Juvenile Graves' disease and its ophthalmic complication: the 2 European way. *European J Endocrinology* 2004; 150:07-414.
18. Masters PA, Simons RJ. Clinical use of sensitive assays of thyroid stimulating hormone. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 115- 27.
19. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G. İç Hastalıkları cilt 2, 2. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi, S:2217- 2219.
20. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S:2060-2075.
21. Glass CK, Holloway JM. Regulation of gene expression by the thyroid hormone receptor. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1032: 157-76.
22. Falk SA. Thyroid disease. New York, Raven Pres 1990; 27-35.
23. Müller MJ, Seitz HJ. Thyroid hormone action on intermediary metabolism Part I: respiration, thermogenesis and carbohydrate metabolism. *Klin Wochenschr* 1984; 62: 11-18.
24. Polihar R, Kennedy P, Ziegler M. Plasma norepinephrine kinetics, dopamine, beta hydroxylase and chromogranine-A5 in hypothyroid patients before and following replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 277-81.
25. Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK. Erythropoiesis and erythropoietin in hypo- and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 211-20.
26. Fein HG, Rivlin RS. Anemia in thyroid diseases. *Med Clin North Am* 1975; 59: 1133-45.
27. Pustorino S, Foti M, Calipari G. Thyroid – intestinal motility interactions summary. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2004; 50: 305-15.
28. Kukolja K, Dvorscak D, Beer Z. Intestinal pseudoobstruction in hypothyroidism. *Lijec Vjesn* 1990; 112: 165-7.
29. Galliford TM, Murphy E, Williams AJ. Effect of thyroid hormone status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? *Minerva Endocrinol* 2005; 30: 237- 46.
30. Müller MJ, Seitz HJ. Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part III: Protein metabolism in hyper- and hyothyroidism. *Klin Wochenschr* 1984; 62: 97- 102.

31. Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones* 2002; 1: 218- 223.
32. Fazio S, Palmieri AE, Lombardi G. Effect of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Progress in Hormone Research* 2004; 59: 31- 50.
33. La Frachi S. Disorders of thyroid gland. In: Kliegman R, Stanton B, Schor N, St Geme J, Behrman R, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th. ed. Elsevier: Saunders, 2015; 2665-77.
34. Fisher DA, Grueters A. Thyroid disorders in childhood and adolescents. In: Sperling MA, (ed). *Pediatric endocrinology*. 3rd ed. Elsevier: Saunders, 2008; 236-8.
35. Peter AS. Thyroiditis. *Med Clin of North America* 1991, Vol 75. No 1: 61-77.
36. Paul DW. Thyroiditis. *Med Clin of North America* 1985, Vol 69. No 5: 1035-1048.
37. Greenspan FS, Gardner DG. *Chronic Thyroiditis*. *Basic & Clinical Endocrinology* sixth edition 2001. Chapter 7; 257-259.
38. Lavin N. Thyroiditis. *Manual of Endocrinology and Metabolism*, second edition 1994. Chapter 28: 357-366.
39. Utiger RD. The pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *The New Eng J Med* 1991, Vol 325. No 4: 278-279.
40. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama S. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid*. 2013; 23 (2): 142-50.
41. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014; 13(4-5): 391-397.
42. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014; 170(6):R241-252.
43. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res*. 2015; 979167.
44. Zak T, Noczyńska A, Wasikowa R, Zaleska-Dorobisz U, Golenko A. Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999-2004 in Lower Silesia, Poland. *Hormones (Athens)* 2005; 4:45-48.
45. Boukis MA, Koutras DA, Souvatzoglou A. Thyroid hormone and immunologic studies in endemic goitre. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57:859-62.
46. Champion BR, Page KR, Parish N. Identification of a thyroxine- containing selfpeptide of thyroglobulin which triggers thyroid autoreactive T cell. *J Exp Med*. 1991; 174:363-70.

47. Allen EM, Apel MC, Braverman LE. The effect of iodide ingestion on the development of spontaneous lympholytic thyroiditis in the diabetesprone BB/W rat. *Endocrinology*. 1986; 118:1977-81.
48. Evliyaoglu O, Berberoglu M, Adiyaman P, et al. Incidence of iodine deficiency in patients presenting with goitre--discrepancy between clinical and ultrasonographic evaluation of the thyroid: comparison of patients with and without autoimmune thyroiditis--clinical, hormonal and urinary iodine excretion studies. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 Jan; 19(1):39-44.
49. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res*. 2011; 675703.
50. Yamauchi K, Ishihara A. Thyroid system-disrupting chemicals: interference with thyroid hormone binding to plasma proteins and the cellular thyroid hormone signaling pathway. *Rev Environ Health*. 2006; 21: 229-251.
51. Evliyaoğlu O, Acar M, Özcabı B, et al. Vitamin D Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents: a Critical Vitamin D Level for This Association? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015 Jun;7(2):128-33.
52. Volpe R. Autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid*, 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott. 1991: S. 921.
53. McLachlan SM, Feldt-Rasmussen U, Young ET, Middleton SL, Dlichert-Toft M, Siersboek-Nielsen K, Date J, Carr D, Clark F, Rees Smith B. (1987). IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a 'fingerprint' of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 26 (3): 335-346.
54. Bretz JD, Baker JR Jr. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a trail to thyroid destruction? *Clin Endocrinol* 2001; 55: 1- 11.
55. Glick AB, Wodzinski A, Fu P, Levine AD, Wald DN. Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2013; 23(7): 871-878.
56. T. Korn, E. Bettelli, M. Oukka, and V. K. Kuchroo. IL-17 and Th17 cells. *Annual Review of Immunology*. 2009; 27:485–517.
57. Doniach D. Hashimoto's thyroiditis and primary myxedema viewed as separate entities. *Eur J Clin Invest*. 1981; 11:245-9.
58. Brown J, Solomon DH, Beall GN. Autoimmune thyroid disease: Graves and Hashimoto's. *Ann Intern Med*. 1978; 88:379-82.
59. Ostrov DA, Shi W, Schwartz JC, Almo SC, Nathenson SG. Structure of murine CTLA-4 and its role in modulating T cell responsiveness. *Science*. 2000; 290:816-9.

60. Ueda H, Howson JM, Esposito L. Association of the T- cell regulatory gene CTLA- 4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature*. 2003; 423:506-511.
61. Jackson IMD, Hennessey JV, Thyroiditis. In: Becker KL, editors. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Third edition. Lippincott Williams& Wilkins. S:456-458.
62. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ*. 2005; 172:769-70.
63. Hartmann M, Schaner B, Scheglmann K. Hashimoto - Enzephalopathie. *Nervenarzt*. 2000; 71: 489-494.
64. Becker H, Hofmann M. Einsiedel H: Umschriebene vaskulitis mil posterior infarkt bei Hashimoto-Enzephalopathie. *Nervenarzt*. 2002; 73: 376-379.
65. Erol I, Saygi S, Alehan F. Hashimoto's encephalopathy in children and adolescents. *Pediatr Neurol*. 2011; 45(6): 420-422.
66. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1996; 335:99-107.
67. Won JH, Lee JY, Hong HS, Jeong SH. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by Hashimoto's thyroiditis. *Br J Radiol*. 2018; 91(1087):20180014.
68. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015; 81(3): 283-287.
69. Filipović A, Paunović I, Vucković Li. Influence of lymphocytic thyroiditis on prognostic outcome differentiated thyroid carcinoma. *Acta Chir Lugosl*. 2010; 57:85-94.
70. Yeshvanth SK, Lakshminarayana KP, Upadhyaya VS, Shetty JK. Primary thyroid lymphoma arising from Hashimotos thyroiditis diagnosed by fine needle aspiration cytology. *J Cancer Res Ther*. 2012; 8(1): 159-161.
71. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J*. 2005; 98: 1024- 7.
72. Kawasaki E. Type 1 diabetes and autoimmunity. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2014; 23(4): 99-105.
73. Wémeau JL, Proust-Lemoine E, Ryndak A, Vanhove L. Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. *Hormones (Athens)*. 2013; 12(1): 39-45.

74. Aversa T, Crisafulli G, Zirilli G, De Luca F, Gallizzi R, Valenzise M. Epidemiological and clinical aspects of autoimmune thyroid diseases in children with Down's syndrome. *Ital J Pediatr.* 2018; 44(1):39.
75. Aversa T, Lombardo F, Valenzise M, Messina MF, Sferlazzas C, Salzano G, De Luca F, Wasniewska M. Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview. *Ital J Pediatr.* 2015; 41: 39.
76. Baker JR Jr, Saunders NB, Wartofsky L, Tseng YC, Burman KD. Seronegative Hashimoto's thyroiditis with thyroid autoantibody production localized to the thyroid. *Ann Intern Med.* 1988; 108: 26-30.
77. Pederson OM, Aordal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2000; 10: 251-9.
78. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2): 489-499.
79. Minarikova Z, Gaspar L, Kruzliak P, Celecova Z, Oravec S. The effects of treatment on lipoprotein subfractions evaluated by polyacrylamide gel electrophoresis in patients with autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism. *Lipids Health Dis.* 2014; 13: 158.
80. Lima MA, Santos BM, Borges MF. Quantitative analysis of C cells in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 1998; 8(6): 505-509.
81. Hegedus L, Hansen JM, Feldt-Rasmussen U, Hansen BM, Hoier-Madsen M. Influence of thyroxine treatment on thyroid size and antithyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991; 35:235- 8.
82. Dorr HG, Bettendorf M, Binder G, Karges B, Kneppo C, Schmidt H, Voss E, Wabitsch M, Dötsch J. Levothyroxine Treatment of Euthyroid Children with Autoimmune Hashimoto Thyroiditis: Results of a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Horm Res Paediatr.* 2015; 84(4): 266-274.
83. DeGroot LJ. Graves' disease. *Textbook of Endocrinology.* 2001; 1:1424-45.
84. Farid N SE, Johnson G. Graves disease and HLA: clinical and epidemiological associations. *Clin Endocrinol (oxf).* 1980; 13:535-544.
85. Tandon N, Weetman AP. HLA associations with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (oxf).* 1980;13:535-544.
86. Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(2): 226-237.

87. Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino AM. Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid*. 1999; 9(9):871-7.
88. Bossowski AT, Reddy V, Perry LA, et al. Clinical and endocrine features and long-term outcome of Graves' disease in early childhood. *J Endocrinol Invest*. 2007;30:388-92.
89. Bahn RS, Heufelder AE. (1993) Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1993; 329(20):1468-75.
90. Bahn RS, Dutton CM, Natt N, Joba W, Spitzweg C, Heufelder AE. Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83 (3):998-1002.
91. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocrine Practice*. 2011; 17(3):456-520.
92. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet*, 2012; 379 (9821): 1155-66.
93. Kamath C, Adlan MA, Premawardhana LD. The role of thyrotrophin receptor antibody assays in graves' disease. *J Thyroid Res*. 2012; 525936.
94. Fumarola A, Di Fiore A, Dainelli M, Grani G, Calvanese A. Medical treatment of hyperthyroidism: state of the art. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010; 118(10):678-84.
95. Abraham P, Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. *Ther Clin Risk Manag*. 2010; 6:29-40.
96. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005; 352(9): 905-917.
97. Zimmerman D, Gan-Gaisano M. Hyperthyroidism in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1990; 37(6): 1273-95.
98. Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 60(5):1019-24.
99. Pinto T, Cummings EA, Barnes D, Salisbury S. Clinical course of pediatric and adolescent Graves' disease treated with radioactive iodine. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007; 20(9):973-980.
100. Read CH, Jr Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(9):4229-33.
101. Lal G, Ituarte P, Kebebew E, Siperstein A, Duh QY, Clark OH. Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease? *Thyroid*. 2005; 15(6):569-574.

102. Hegedus L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009; 38(2):355-371.
103. Dolman PJ, Rootman J. VISA Classification for Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2006;22:319-324.
104. Greulich W, Pyle S. Radiographic atlas of the skeletal development of the hand and wrist. 2nd edition. Stanford (CA): Stanford University Press; 1959.
105. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Archives of Disease in Childhood.* 1976; 51:170–179.
106. WHO, ICCIDD. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination: A Guide for Programme Managers, 2nd Ed. Geneva: WHO/NHD, 2001.
107. Tas F, Bulut S, Egilmez H, Oztoprak I, Ergur AT, Candan F. Normal thyroid volume by ultrasonography in healthy children. *Ann Trop Paediatr.* 2002; 22:375-9.
108. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. World Health Organization & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. *Bull World Health Organ,* 1997; 75(2): 95-97.
109. Yıldırım D, Gurses B, Gurpinar B, et al. Nodule or Pseudonodule? Differentiation in Hashimoto's Thyroiditis with Sonoelastography. *J Int Med Res.* 2011; 39(6):2360-9.
110. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009; 19:1159–1165.
111. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasıfoğlu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20:1199-205.
112. Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M, Cinaz P. Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2008; 50:147-50.
113. de Vries L, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child.* 2009; 94(1):33-7.
114. Dogan M, Acikgoz E, Acikgoz M, et al. The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and the relationship between urinary iodine level and Hashimoto thyroiditis. *J Pediatr Endocr Met.* 2011; 24(1-2):75–80.
115. Tuhan H, Işık S, Abacı A, et al. Celiac disease in children and adolescents with Hashimoto Thyroiditis. *Turk Pediatri Ars.* 2016; 51:100-5.

116. Dunder B, Boyacı A, Sarıgün Ö, Dunder N. Hashimoto thyroiditis in children and adolescents: evaluation of clinical and laboratory findings. *Turk Pediatri Ars.* 2011; 46: 318-22.
117. Ozen S, Berk O, Simsek 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; 3:192-7.
118. Zak T, Noczyńska A, Wasikowa R, Zaleska-Dorobisz U, Golenko A. Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999-2004 in Lower Silesia, Poland. *Hormones (Athens).* 2005 Jan-Mar;4(1):45-8
119. Kaya T, Varim C, Nalbant A, Gunduz Y, Tamer A. Ultrasonographic findings of thyroid in patients with Hashimoto thyroiditis: overt hypothyroid and euthyroid. *Med Glas (Zenica).* 2013; 10:343-7.
120. Langer JE, Khan A, Nisenbaum HL, et al. Sonographic appearance of focal thyroiditis. *AJR* 2001; 176:751-4.
121. Dilek E, Iscan B, Ekuklu G, Tutunculer F. A Retrospective Evaluation of the Cases Diagnosed as Hashimoto's Thyroiditis. *J Child.* 2011; 11(2):73-77.
122. Gómez López E, Nso-Roca AP, Juste Ruiz M, Cortés Castell E. Hashimoto's disease in a cohort of 29 children and adolescents. Epidemiology, clinical course, and comorbidities in the short and long term. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(1):56-58.
123. Legakis I, Manousaki M, Detsi S, Nikita D. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase (TPO) and anti-thyroglobulin (Tg) antibodies in outpatients hospital setting in an area with sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Acta Med Iran.* 2013; 51(1):25-34.
124. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-499.
125. Al-Khawari M1, Shaltout A, Qabazard M, Al-Sane H, Elkum N. Prevalence of thyroid autoantibodies in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes in Kuwait. *Med Princ Pract.* 2015;24(3):280-4.
126. Doeker B, Reinehr T, Andler W. Autoimmune thyroiditis in children and adolescents: clinical and laboratory findings in 34 patients. *Klin Padiatr* 2000;212:103-7.
127. Hwang YC, Kim TY, Kim WB, et al. Clinical characteristics of primary thyroid lymphoma in Koreans. *Endocr J.* 2009; 56:399-405.

- 128.Gjikopulli A, Tomori S, Kollçaku L, Hoxha P, Grimci L, Ylli Z. Graves' disease in Albanian children. *Curr Health Sci J*. 2014; 40(3):190-4.
- 129.El-Kaissi S, Frauman AG, Wall JR. Thyroid-associated ophthalmopathy: a practical guide to classification, natural history and management. *Intern Med J*. 2004; 34:482-491.
- 130.Lee JH, Park SH, Koh DG, Suh BK. Thyroid peroxidase antibody positivity and triiodothyronine levels are associated with pediatric Graves' ophthalmopathy. *World J Pediatr*. 2014; 10(2):155-9.
- 131.Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000; 21:168-199.
- 132.Nabhan ZM, Kreher NC, Eugster EA. Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. *J Pediatr*. 2005; 146(4):533-6.
- 133.Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Lombardo F, Aversa T, Mussa A, et al. Outcomes of Children with Hashitoxicosis. *Horm Res Paediatr*. 2012; 77(1):36-40.
- 134.Rabon S, Burton AM, White PC. Graves' disease in children: long-term outcomes of medical therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 85(4):632-5.