



T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**OTOİMMÜN TİROİD HASTASI ADOLESAN KIZLARIN
PSİKOPATOLOJİK İNCELEMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Engin AYDIN

AĞUSTOS-2018

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

OTOİMMÜN TİROİD HASTASI ADOLESAN KIZLARIN
PSİKOPATOLOJİK İNCELEMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Engin AYDIN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Şükriye Pınar İŞGÜVEN

AĞUSTOS 2018

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan 02.04.2018 tarih ve E.4921 sayı ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:/..../.....

Adı-Soyadı

Dr.Engin AYDIN

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarıma özellikle bizi hem bir anne gibi koruyup kollayan hem de dolup taşan bilgisiyle bizleri eğiten Prof. Dr. Şükriye Pınar İŞGÜVEN 'e, tezimin son halini almasında yardımcı olan Yrd. Doç Dr. Gresa ÇARKAXHIU BULUT'a, eğitimime katkısı olan tüm sayın hocalarıma; hastaların ayrıntılı muayenesini ve pediatrik semiyolojiyi öğrendiğim ve Prof. Dr. Mustafa BÜYÜKAVCI 'ya, Prof.Dr. Öner ÖZDEMİR'e tüm öğrettikleri için, invazif işlemlerin hastaya en az girişim ile yapılmasını öğreten Yenidoğan hocalarım Doç.Dr. İbrahim CANER 'e ve Yrd. Doç Dr. Meltem KARABAY'a, çalışma azmi ve gerekliliğini öğreten Yrd.Doç.Dr. Bahri ELMAS'a, Yrd.Doç.Dr Mehmet Fatih ORHAN'a, bölümümüzdeki yan dal hekimleri Ayşe Ceyda ÖREN, Pınar ÇAVDAROĞLU, Bahtışen BAYRAM'a, uzman hekimlerimiz Şükrü KARAKULLUKÇU, Ahmet CAN, Fügen BARAN, Bülent YILDIZ, Behiye KOZACIOĞLU, Enver YAYA, Yasin KARALI, Zuhul KARALI, Semih SONGÜR, Engin MENEKŞE, Defne ALİKILIÇ, Enes ÇELİK, Mehmet KILIÇ'a ve en önemlisi hayatını benimle birleştirdikten sonra hayatıma anlam katan eşim Dilek BİNGÖL AYDIN'a , haklarına girdiğim ve ihmal etmek durumunda kaldığım evlatlarım Yusuf ve Gaye'ye , asistan arkadaşlarıma, hemşire hanımlara ve sekreterlere teşekkürlerimi sunarım.

Şeyh Edebâli'nin Osman Gazi'ye nasihatında dediği gibi;

"Gönül adamı ömrünü boşa harcamaz, yüreğini ucuza satmaz, edep tacını başından almaz. Gönül erinin her zaman yüzü yerde, gönlü göktedir. Haklı olduğunda kavga vermesini bilir. Kavgayı sadece bileğiyle değil, ilmiyle ve yüreğiyle yapmasını bilir. İyiliğe kötülük, şer kişinin kârı, iyiliğe iyilik her kişinin kârı, Kötülüğe iyilik de, er kişinin kârıymış oğul. Sen bizim rüyamız, sen bizim devâmız, sen bizim duamızın oğul. Daima başın dik, alnın ak, gönlün pak olsun. Zümrüt-ü Anka'nı iyi seç ki Kaf Dağı sana yakın olsun. Yolun ebediyete kadar açık olsun. "

Saygılarımla Dr. Engin AYDIN

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	3
TEŞEKKÜR.....	4
İÇİNDEKİLER	5
TABLO LİSTESİ.....	7
ŞEKİL LİSTESİ.....	8
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	9
GİRİŞ	10
GENEL BİLGİLER	12
1.1.Tiroid Bezi Gelişimi ve Tiroid Hormonları Yapımı Ve İşlevi.....	12
1.1.1. Fetal Tiroid Bezi ve Gelişimi.....	12
1.1.2. Tiroid Bezi Anatomisi ve Fizyolojisi.....	14
1.1.3. Hipotalamo Hipofizer Tiroid Eksenin Olgunlaşması.....	16
1.1.4. Tiroid Hormon Etkinliğini Olgunlaşması	17
1.1.5. Tiroid Hormonu ve Beyin Gelişimi	17
1.2.1. Tiroid Hormon Sentezi.....	17
1.2.2. Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Fonksiyonları.....	20
1.3. Tiroid İşlevlerinin Düzenlenmesi.....	21
1.3.1. Tirotropin	21
1.3.2. İyot	22
1.4.1. Tiroid Hormon Taşınması	22
1.4.2. Tiroid Fonksiyonunun Düzenlenmesi	23
1.4.3. Tiroid Hormon Metabolizması.....	24
1.5.1 Otoimmün Tiroid Hastalıkları.....	26
1.5.2. Hashimoto Tiroiditi (HT).....	28
1.5.2.1 Tarihsel Gelişim Açısından Hashimoto Tiroiditi.....	28
1.5.2.2. HT Patogenezinde İmmün Sistem Elemanlarının Ve Tiroid Antijenlerinin Rolü	29
1.5.2.3. Tiroid Antijenleri	30
1.5.2.4. Tiroid Hasarı Mekanizmaları	32
1.5.2.5. HT Patogenezinde Muhtemel Öneme Sahip Faktörler	32
1.5.2.6. HT patogenezinde Çevresel Faktörler:.....	34
1.5.3. Hashimoto Otoimmün Tiroiditin Klinik Özellikler	37
1.6. Psikiyatrik Değerlendirme	39

1.6.1 Tiroid Hormon ve Santral Sinir Sistemi	39
1.6.2. Otoimmün Tiroidit ve Stres, Depresyon, İnternalize Semptomlar	40
2. GEREÇ YÖNTEM	44
2.2. Çalışmanın İçeriği	44
2.3. Serumda Metabolik Parametrelerin Tayini	45
2.4. Çocuklar İçin Depresyon Envanteri -Ölçeği ÇDÖ-CDI	45
2.5. Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ): KAYBÖ-SCARED)	46
2.6. Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları Ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu(K-SADS-PL)	46
2.7. İstatistiksel Analiz	51
3. BULGULAR	52
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	63
5. ÖZET	66
ABSTRACT	69
KAYNAKÇA	72
EKLER	86
1. Çocuklar için Depresyon Ölçeği	86
2. Çocukluk Çağı Kaygı Bozuklukları Özbildirim Ölçeği (Kay-Bö)Scared	89
3. K-SADS-PL (Çocuklar için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi- şimdi ve yaşam boyu versiyonu)	91
4. Etik Kurul Örneği	99
ÖZGEÇMİŞ	100

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Hastaların Başvuru Nedenleri.....	52
Tablo 2 Tüm Katılımcıların Antropometrik Ölçümleri.....	52
Tablo 3 Tüm katılımcıların Biyokimyasal Ölçümlere Ait Veri Dağılımları	53
Tablo 4 Hasta ve kontrol gruplarına doldurduğu anket formalarının toplam puanlarına ait dağılımlar	53
Tablo 5 'de Bireylerin doldurmuş olduğu KAYBÖ "kaygı bozukluğu öz bildirim formu" tarafından sağlanan veriler ışığında hasta ile kontrol gruplarına ait bireylerin sahip oldukları kaygı bozukluklarına ait genel dağılım gösterilmiştir.	54
Tablo 6 Yarı Yapılandırılmış Görüşme Ait Genel Dağılımı	54
Tablo 7 Hasta Tiroidit Grubunun Hastalık Gün Sayısı	55
Tablo 8 Vücut ölçümlerin hasta ve kontrol grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak karşılaştırılması	55
Tablo 9 Biyokimyasal analiz sonuçlarının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması	56
Tablo 10 ÇDÖ ve KAYBÖ ölçeklerinin Hasta Ve Kontrol Grubuna Göre Karşılaştırılması.....	58
Tablo 11 KAYBÖ formuna göre hesaplanan alt ölçeklerin kaygı bozukluklarının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması	59
Tablo 12 Psikiyatrik teşhislerine dayalı kaygı bozukluklarının hasta ve kontrol arasındaki farklar	60
Tablo 13 KAYBÖ Puan 3 Alt Grup- Hastalık Gün Sayısı Karşılaştırması.....	61
Tablo 14 Hashimoto Hasta Grubununun TSH, T4, Anti-tpo ve Anti-tg değerleri ile Korelasyon Karşılaştırılması	61
Tablo 15 Kontrol grubununun TSH, T4, Anti-tpo ve Anti-tg değerleri ile ölçümlerim Korelasyon Karşılaştırılması	62

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	Tiroid Bezin Embriyonel Gelişimi	13
Şekil 2	Tiroid Bezinin Anatomisi Ve Damarlanması	15
Şekil 3	Tiroid Hormonlarının Gestasyon Haftasına Bağlı Düzeyleri	16
Şekil 4	Tiroid Follikül Hücresi Sentez Ve Salınımı	19
Şekil 5	TSH 'ın Hipotalamik Kontrolü	24
Şekil 6	Deiyonazların Karakteristik Özellikleri.....	25
Şekil 7	Tiroid Hormonların Dönüşümleri.....	25
Şekil 8	Dr. Hakaru Hashimoto.....	28
Şekil 9	Şekil 9 Hipotalamus hipofiz tiroid aksı	43
Şekil 11	Hasta ve kontrol grupları arasında KAYBÖ puanlarının ortalamalarına ait fark grafiği.....	57
Şekil 12	Hasta Ve Kontrol Grupları Arasında ÇDÖ Puanlarının Ortalamalarına Ait Fark Grafiği,.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

BMI Vücut kitle indeksi

CDI The Children's Depression Inventory

ÇDÖ Çocuklar için depresyon ölçeği

HT Hasimoto Tiroiditi

HOMA-IR Homeostatic Model Assessment İnsülin Rezistans

KAY-BÖ Çocukluk Çağı Kaygı Bozuklukları Özbildirim Ölçeği (ÇATÖ)

K-SADS-PL Çocuklar için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-
şimdi ve yaşam boyu versiyonu

SCARED Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders

SS Standart sapma

sT4 Serbest Tiroksin

TSH Tiroid stimulan hormon= Tirotropin

TPO tiroid peroksidaz

TG Tiroglobülin

US Ultrasonografi

GİRİŞ

Çocukluk çağı psikolojik hastalıkları multidisipliner yaklaşıma ihtiyaç duyulan ve genellikle hakettiği incelemeyi görmeyen fakat zaman içinde önemi farkedilen hastalıklar bütünüdür. Çocuk hastalarının değerlendirilmeleri klinik pratikte fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmeleri ile sınırlı kalmakla birlikte, psikolojik değerlendirmeleri önem arz etmektedir. Kişilerin psikolojik durumları üzerinde yaşadıkları sosyal hayat, aile hayatı, eğitim hayatı, arkadaş çevresinin yanı sıra bedensel sağlık durumları da etkili olmaktadır. Bunun yanı sıra psikolojik durumun üzerinde kişinin endokrinolojik ve metabolik durumunun etkisi gözardı edilemeyecek bir gerçektir. Bunlardan tiroid hormonları hipotalamik ve pitüter akslar ile nöropeptidler aracılığı, birçok farklı moleküler mekanizma ve geribildirim mekanizmaları ile santral sinir sistemi gelişimde rol oynamaktadır. Tiroid bezinin düzenleyici hormonlarının ve peptidlerinin SSS'deki β -adrenerjik reseptörleri etkilemesi nedeni ile geleneksel endokrin işlevlerine ek olarak duygudurum düzenlenmesinde etkisi olduğu düşünülmektedir (Berga and Smith, 2012) (Akdemir ve Örsel, 2002)(Dattani and Gevers, 2016). Literatürde tiroid hastalıkları ile ilişkili farklı birçok psikiyatrik ek semptom bildirilse de bunlardan en çok anksiyete ve depresyon belirtilerinin tiroid hastalıkları ile birlikteliği ön plana çıkmaktadır(Almeida *et al.*, 2007). Depresyon, ilgi-alaka azlığı, çökkün duygudurum, disfori ve enerji kaybı ile ortaya çıkan bir duygudurum bozukluğudur. Bazı yazarlar tiroid hastalıklarına eşlik eden duygudurum bozukluklarını “beyin hipotiroidizmine” yol açan hipotalamus–hipofiz–tiroid ekseninin fizyolojik veya patolojik değişikliklerinden kaynaklanan bir olay olarak tanımlamıştır. Buradan yola çıkarak tiroid hormonları antidepresan ilaçlara adjuvan olarak önerilmiştir (Jørgensen and Feldt-Rasmussen, 2018) (Arce and Jackson, 2004).

Tiroid hastalıklarından Hasimoto tiroiditi (HT) çocukluk çağında edinsel hipotiroidinin en sık nedenidir. HT’de hastalığın seyri esnasında beyin fonksiyonlarını etkilediği ve hastanın zaman zaman günlük işlerini bile yapmasını engelleyecek derecede birçok psikolojik patolojiyi indüklediği ile alakalı çalışmalar mevcuttur (Djurovic *et al.*, 2018)(KOVACS and GOLDSTON, 1991; Baldini *et al.*,

1997; Davis, Stern and Flashman, 2003; Cilli, 2004; Gulseren *ve ark.*, 2006; Yarpuz *et al.*, 2010; Fjaellegaard *et al.*, 2015; Najafi *et al.*, 2015; Yalcin *ve ark.*, 2017).

Bu çalışmada amacımız çocukluk çağında sık görülen endokrin bir bozukluk olan HT hastalarında eşlik edebilecek psikopatolojik bulguları ve psikolojik hastalıkları değerlendirmektir. Bunun için HT nedeniyle takip edilen hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu uzman bir çocuk psikiyatristi tarafından Türkçe geçerlilik güvenilirliği olan ve klinikte kullanılan yapılandırılmış(ÇDÖ-ÇATÖ) ve yarı yapılandırılmış (Çocuklar için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi- şimdi ve yaşam boyu versiyonu (K-SADS-PL) ve görüşme teknikleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Ayrıca hastaların biyokimyasal ölçümleri; kan glukoz, insülin, HOMA-IR, kortizol, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4, anti tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO), anti tiroglobulin antikor (Anti-TG) değerleri ölçülmüştür.

Yine hastaların antropometrik ölçümleri vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi (VKİ) ve bu ölçümlerin SDS değerleri hesaplanmıştır. Hastaların antropometrik ve biyokimyasal özelliklerinin psikolojik değerlendirmelerle ilişkisinin ortaya koyulması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

1.1.Tiroid Bezi Gelişimi ve Tiroid Hormonları Yapımı Ve İşlevi

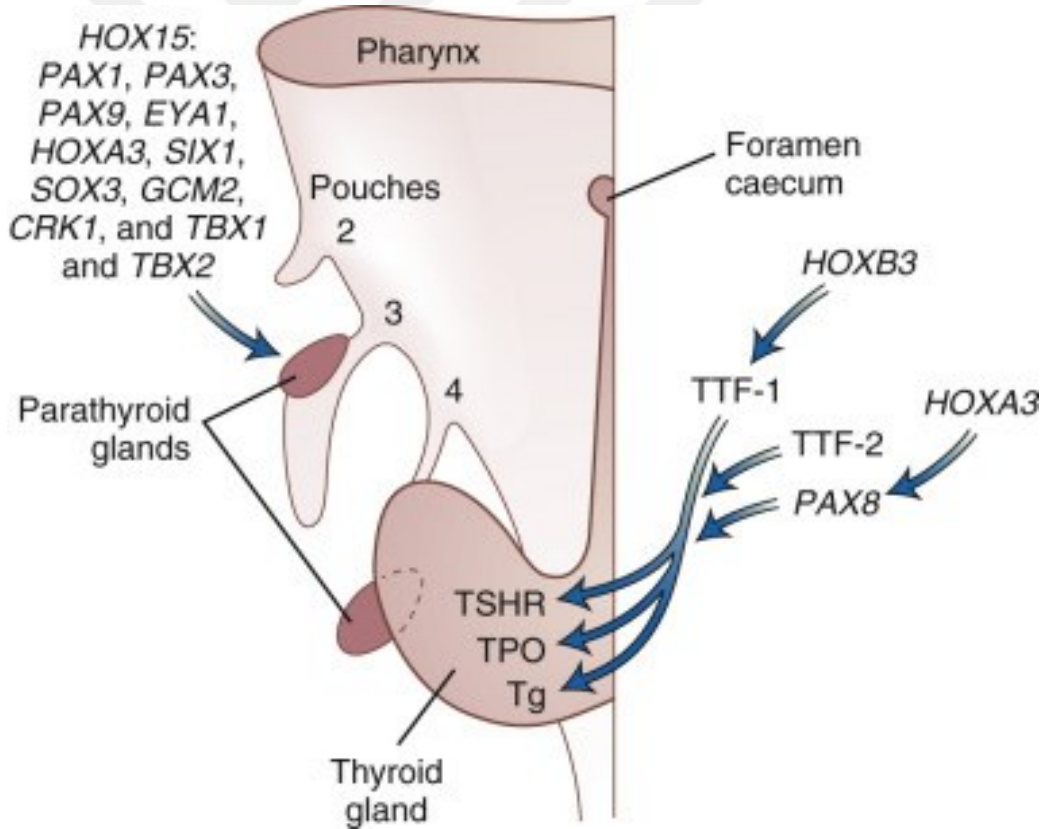
1.1.1. Fetal Tiroid Bezi ve Gelişimi

Memelilerdeki yetişkin tiroid bezi iki farklı embriyolojik yapıdan oluşur. Bu kompozit köken, bezin çift endokrin fonksiyonunu yansıtır. Tiroglobulin üreten foliküler hücreler, primitif farinksin (tiroid anlage) küçük bir grup endodermal hücrelerinden türetilir. Kalsitonin üreten parafoliküler hücreler, ultimobranşiyal cisimlerden gelen nöron krest türevli hücrelerdir. Ultimobranşiyal cisimler dördüncü faringeal kese kaynaklı geçici embriyonik yapılardır. Tiroid üçgeni ve ultimobranşiyal cisimler orijinal bölgelerinden göç ederler, trakeadan önceki son pozisyonlarına ulaşırlar ve kesin tiroid bezini oluşturmak için birleşirler. Tiroid folikülleri tiroid üçgeni hücrelerinden türetilirken, C hücreleri interfoliküler boşluk içinde dağılır. Bu erken ontogenetik fazdan sonra, tiroid bazal seviyesinde çalışmaya başlar; hipotalamik çekirdeklerin daha sonraki farklılaşması ve hipofiz-portal vasküler sistemin organizasyonu, tiroid sistem fonksiyonunun olgunlaşmasını garanti eder.(Jameson *et al.*, 2016). Tiroid bezi, T4 üreten hücrelerin öncülü prifimitif fareks ile parafoliküler kalsitonin c salgılayan hücrelerin öncülü dördüncü farengeal keseden gelişir.(Brook and Dattani, 2012).

Tiroid bezin gelişimi ve boyundaki yerine gelişi TITF1/NKX2,FOXE1 ve PAX 8 gibi transkripsiyon faktörlerinin uygun ve düzenli şekilde çalışması sonucunda gerçekleşir. Erken tiroid organogenezinde görevli diğer transkripsiyon ve büyüme faktörleri HHEX1, HOXA3 ve fibroblast büyüme faktör ailesinin üyeleridir. Tiroid bezinin gelişimini sağlayan ilk sinyalin ne olduğu bilinmemektedir. Tiroid gelişiminde etkili olabilecek diğer faktörler Tbx1 ve Sonic Hedgehog (SHH) dur. Kuyruğa (caudal) göç süresince, tiroid öncülü farengeal bölgesi dar bir sap oluşturmak üzere kasılır ve tiroglossal kanal oluşur. Daha sonra bu kanal atrofiye uğrar ve geride lumen kalmaz. Tiroid inişinde oluşabilecek bozukluklar ektopik tiroid, persistan tiroglossal kanal veya kist gelişimine neden olabilir. Gestasyonun 10-12. haftalarında embriyogenez büyük oranda tamamlanmıştır. Bu dönemde küçük

follikül prekürsörleri görülebilir, tiroglobulin (Tg) folliküler aralıkta belirlenebilir, iyot alımına ve organifikasyonuna ait ilk kanıtlar elde edilebilir. Tiroglobulin insan fetal dolaşımında 27-28. haftalarda saptanabilir. Her ne kadar ölçülen hormonların bir kısmının anneden gelmiş olma olasılığı bulunsa da düşük konsantrasyonlarda T4 ve T3, Fetal serumda 10-12. haftalarda bulunabilir. Fetusta dolaşımda bulunan T3 düzeyleri düşüktür, doğumda yaklaşık 50-60 ng/dl dir (yaklaşık 1 nmol/L). Ancak dolaşımdaki düşük T3 düzeylerine rağmen fetal beyin T3 düzeyleri, 20-26. haftalarda erişkinlerdekisinin % 60-80 'i kadardır. Gestasyonun 10-11. haftalarında tiroid bezi iyot alımına başlar. Ancak fazla iyota maruz kalınca fetal tiroid bezinin iyot azaltabilme yeteneği gestasyonun 36- 40. Haftalarına kadar gelişmez. Bu nedenle fazla iyota maruz kalan bebeklerin zamanında doğmuş bebeklere göre, hipotiroidizm geliştirmeleri daha olasıdır.

Şekil 1 Tiroid Bezin Embriyonel Gelişimi



Şekil 1®((Dattani ve Gevers, Williams Textbook of Endocrinology (Thirteenth Edition) 2016)

Tiroid ve paratiroid bezlerinin gelişimini programlayan homeobox genleri HEX, HOXB3, HOXA3 ve PAX8 dir. HEX, tiroid bezi embriyogenezini programlayan

entegre kaskadın başında yer alır. HOXB3 ve HOXA3, erken embriyojenez sırasında tiroid transkripsiyon faktörleri TTF-1 ve TTF-2'nin aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır. PAX8 tiroid embriyonik gelişiminde esansiyel role sahip bir diğer gen lokusudur. Bu faktörler tiroit foliküler hücre fonksiyonunda da rol oynamakta, tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroid stimulan hormon reseptörü (TSHR) gen transkripsiyonunu desteklemektedir. Farelerde HOX15 gen nakavtı paratiroid bezi aplazisine neden olur.

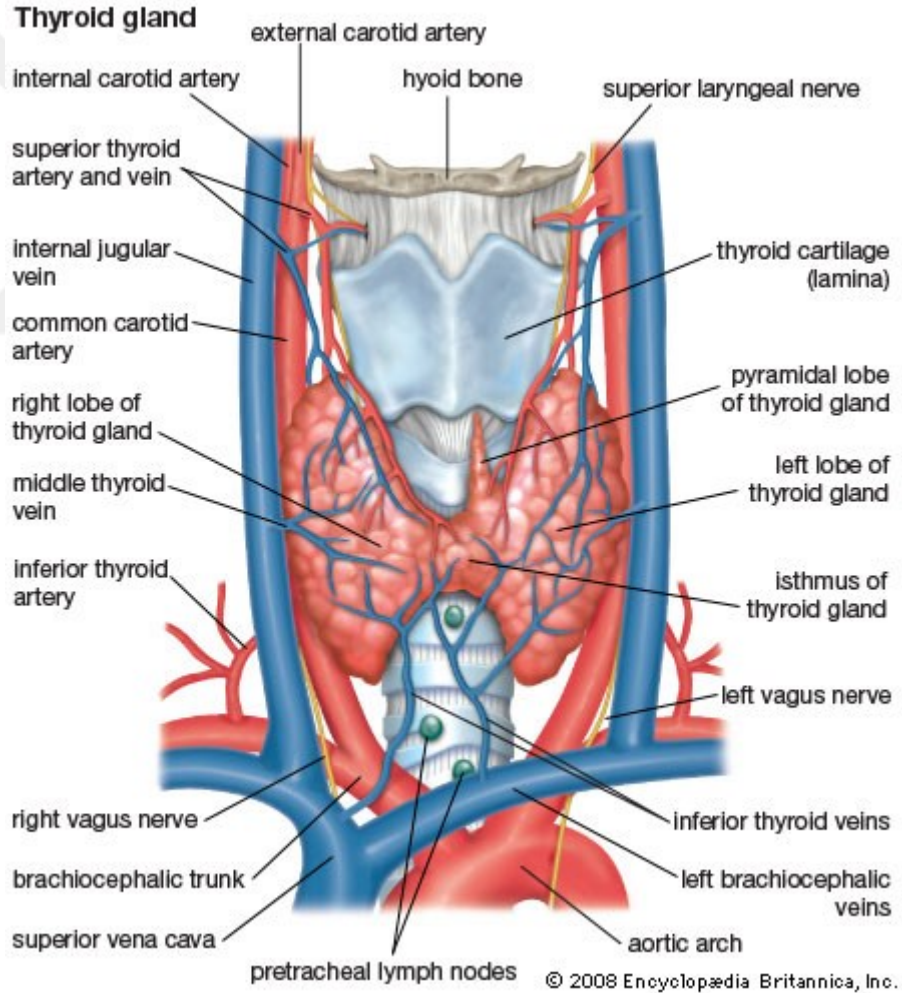
1.1.2. Tiroid Bezi Anatomisi ve Fizyolojisi

Galen (130-210 MS) ilk olarak tiroid bezini “De Voce” adlı eserinde tarif etmiştir. Tiroid kıkırdağına olan yakınlığı nedeniyle bez, Thomas Whorton (1614-1673) tarafından “tiroid” olarak adlandırılmıştır. İsmine rağmen (Yunanca “thyre” kelimesi “kalkan” anlamına gelir, ayrıca “Schilddrüse” Alman adı “kalkan bezi” anlamına gelir), tiroidin karakteristik şekli, dar bir tahta tarafından bağlı iki yan lobdan oluşur. Tiroid bezi kelebek veya bir kalkandan daha yüksek bir büyük H harfi şeklindedir (Werner, 1986). Tiroid işlevlerinin ontojenitesi hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezlerinin tam etkinliklerini gösterebilecek şekilde gelişimleri ve olgunlaşmalarını içerir. Bunun içinde aynı zamanda tiroid hormon taşınması, metabolizması ve etkinliği de bulunur.

Tiroid bezi boynun ön bölümünde, larinksin yarı alt-ön ve trakeanın üst-ön bölümündedir. Tiroid bezi boynun ön tarafında servikal beş ve torakal bir vertebralar arasında yerleşmiştir. Damardan zengin iki lop ve istmustan oluşan bir organdır. Ön tarafta strep kaslar ile örtülüdür. Tiroid bezini dıştan, boynun derin fasiasının bir devamı olan fasica pretrachealis sarar. Tiroid bezini arteria thyroidea superior, arteria thyroidea inferior ve %10 oranında bulunan arteria thyroidea ima besler. Arterlere eşlik eden iki veya üç çift ven ile venöz drenajı sağlanmaktadır. Ayrıca tiroid bezi içerisinde anastomozlar ile kapsül üzerinde derin pleksuslar oluşturan derin venler vardır. Vagustan köken alan rekürren laringeal sinirler larinksin intrinsek kaslarını innerve ederler. Tiroidektomi sırasında rekürren sinir zedelendiğinde aynı tarafta ses tellerinde paralizi oluşur. Süperior laringeal sinir ise ganglion nodosumun hemen altından vagus sinirinden çıkar, öne aşağıya gelir ve larinkse doğru gelişince internal

ve eksternal dallarına ayrılır. Tiroid bezinin lenfatik drenajı trakeanın yanlarında bulunan lenf düğümleri ile vena jugularis interna boyunca musculus omohyoideus'un aşağısında bulunan derin servikal düğümlere gerçekleşir. (Güney, 2008)

Loblar asimetric koni biçimindedir. Erişkinde lobların boyutları ortalama 45mm uzunluk x 18 mm genişlik x 15 mm derinlik olup; her bir değer için ortalama ± 5 mm gibi farklılıklar göz önüne alınabilir. İki lobun boyutu eşit olmayabilir. İstmus 20 x 5 x 5 mm'dir. İnsanların yarısında görülen Piramidal lob ise bazen sağ loba yakın bazen sol loba yakın (genelde sola yakın), bazen de daha orta hatta olabilir. Bezin yüzeyi hafifçe mikro lobüle, kahverengi kırmızı renktedir. Ağırlığı ile oranlandığında vücudun en fazla kanlanan organlarından biri olan Tiroid bezi; 6 ml/grtiroid/dk kanlanma ile beyinden sonra ikincisidir. (Akçakaya, ve ark., 2012)

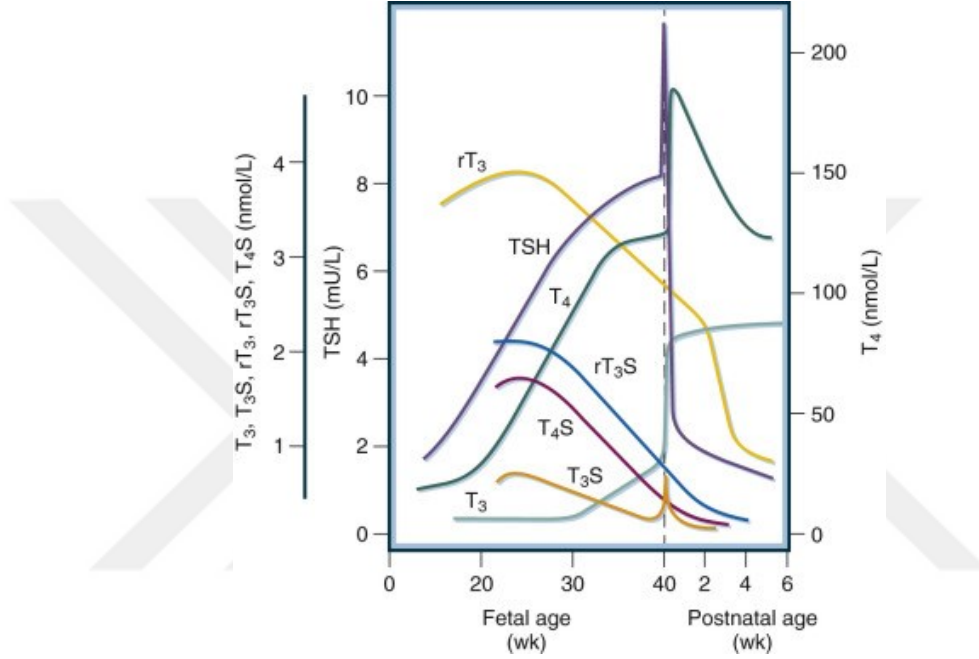


Şekil 2. Tiroid Bezinin Anatomisi Ve Damarlanması

1.1.3. Hipotalamo Hipofizer Tiroid Eksenin Olgunlaşması

Tiroid stimule eden hormon (TSH) fetal serumda 12. gestasyonel haftada 3-4 mIU/L düzeylerinde bulunur ve 18. haftadan itibaren 10mIU/L ye ulaşacak şekilde yükselir.

Bu duruma paralel olarak fetal tiroid bezinin radyoyodün alımı, serum total ve serbest T4 düzeyleri artar. Plasental östrojenin fetüs karaciğeri üzerindeki etkisi ile tiroksin bağlayan globulin (TBG) düzeyleri gestasyon süresince yükselir.



Şekil 3 Tiroid Hormonlarının Gestasyon Haftasına Bağlı Düzeyleri

Şekil 3 Copyright © 2016 by Elsevier, Inc. All rights reserved. Williams Textbook of Endocrinology (Thirteenth Edition), 2016

Gestasyonun ikinci yarısında sT₄/TSH oranının yükselmesi hipofizer tirotrofların, tiroid hormonlarına karşı negatif geri besleme ve tiroid follikül hücrelerinin TSH ya karşı duyarlılıklarının değiştiğini gösterir. Hipotalamo-hipofizer -tiroid geri besleme kontrol sisteminin olgunlaşmasına ait veriler 3.trimesterin erken dönemlerinde ilk kez gözlenmiştir. Bunun kanıtı 25.gestasyon haftasında, hipotiroksinemiye yanıt olarak fetal TSH düzeyinin yükselmesi, maternal Graves hastalığına bağlı hipertiroidizmi olan fetüslerde TSH'nın baskılanması ve eksojen verilen TRH'ya fetal TSH cevabının oluşmasıdır. Fetal dolaşımında serum TRH düzeyleri anneninkinden daha yüksektir. Bunun nedenleri, fetüste hipotalamus dışında TRH

yapımı (plasenta ve pankreas) ve fetal serumda TRH parçalayıcı etkinin az olmasıdır. Fetüs dolaşımındaki yüksek TRH düzeylerinin fizyolojik önemi bilinmemektedir. Doğumdan sonraki ilk dakikalarda serum TSH konsantrasyonlarındaki artış, yenidoğanın ekstrauterin ortamda vücut ısısının azalmasına bağlıdır .(Brown, Huang and Fisher, 2005)(Epstein *et al.*, 1994) Term bebeklerde TSH dalgalanması 30 dakikada yaklaşık 70 mU / L ye çıkarak (Murray and Clayton, 2013)(şekil-3) bu konsantrasyonunda zirveye ulaşır. (Roti, 1988). Bu zirve tiroid bezi tarafından T4 ve T3'ün sekresyonunu artırır. Ek olarak, karaciğer ve diğer dokular tarafından T4'ün T3'e dönüşümü sağlar, 1.6 ila 3.4nmol / L (105 ila 220ng / dL) arasında ekstrauterin aralığında T3 konsantrasyonunu korur. TSH konsantrasyonlarının normal ekstrauterin aralığa yeniden dengelenmesi, muhtemelen yaşamın ilk haftalarında tiroid hormonları tarafından TSH'nin geri kazanım kontrolünün olgunlaşması ve mevcut serum T3 konsantrasyonlarının yeniden düzenlenmesinin bir sonucudur. Fetal ve neonatal dokularda rT3 üretimi 3 ila 4 haftalık bir sürede azalır, bu sırada serum rT3 yetişkin konsantrasyonlarına ulaşır.(Fisher *et al.*, 2000)

1.1.4. Tiroid Hormon Etkinliğini Olgunlaşması

Prenatal dönemde tiroid hormonlarının etkinlikleri hipofiz, beyin ve kemik üzerine iken, Postnatal dönemde ise kahverengi yağ dokusunda, karaciğer, kalp ve deri üzerined belirgindir.

1.1.5. Tiroid Hormonu ve Beyin Gelişimi

Tiroid hormonları, beynin kritik gelişim evresinde nöral döngülerin oluşmasını sağlayacak çok çeşitli işlevlerin farklılaşma ve olgunlaşma sinyalini başlatır. Tiroid hormonlarının yokluğu, kritik morfolojik olayların veya gen ürünlerinin oluşmasını engellemekten çok bunların gecikmesine neden olur. Bunun sonucunda hücreler arası iletişim bozulur.

1.2.1. Tiroid Hormon Sentezi

Tiroid, tiroid hormonu üreten folliküllerden oluşmuştur. Kolloidden oluşmuş merkez çekirdeğini çevreleyen iki farklı tipte hücre içerirler. Kolloidin ana maddesi Tg dir. Tg, tiroid hormon prekürsörü olarak işlev gören bir gliko proteindir ayrıca iyotun ve

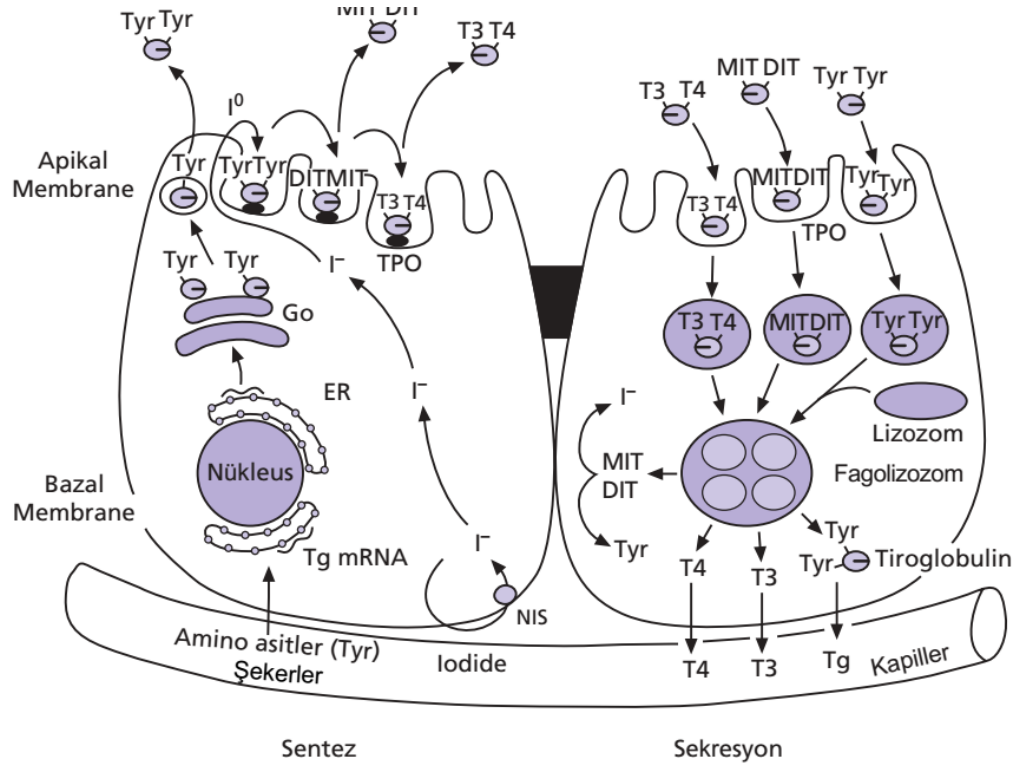
iyodine olmuş tirozil rezidülerinin depolanmasını sağlar. Follikülün başlıca hücresi olan, tiroid hormon üreten folliküler hücreler arasında, kalsitonin salgılayan nörojenik kaynaklı parafolliküler C hücreleri bulunur.(Brook and Dattani, 2012)

Tiroid hormon sentez ve salınımı aynı hücrede cereyan eden eş zamanlı bir seri işlem içerir. Diyetten alınan iyodin barsakta iyodide dönüşür ve tiroid bezine enerji yollu taşıma ile alınır, dolaşımdaki miktarına göre 20-40 kat daha fazla yoğunlaştırılır. Tiroidden salgılanan başlıca hormon olan Tiroksin (T₄) günlük yaklaşık 80-100 µg kadar üretilmektedir. T₄ yalnızca tiroidden salgılanır. Bununla birlikte günlük olarak yaklaşık 30-40 µg arasında salgılanan triiodotironinin (T₃) sadece %20'si tiroide üretilir. Kalan %80'i periferde T₄'ün T₃'e dönüşümüyle meydana gelir. Normal tiroid hormonu üretimi için normal TSH seviyesiyle birlikte optimum miktarda iyot gerekir. Mide ve barsak sisteminde iodide çevrilen iyot kolaylıkla emilir ve tiroide alınır. Burada hızlıca okside edilir ve tiroid-peroksidaz aracılığıyla "organifikasyon" adı verilen bir süreçten geçerek Tg'nin tirozin moleküllerine bağlanır. 660 kd'luk bir glikoprotein olan Tg'nin üzerindeki tirozin moleküllerinin % 25'i iodyasyona uygundur ve monoiodotirozin ve diiodotirozin moleküllerinin sentezlenmesinden sonra "coupling" denen bir mekanizmayla bu moleküllerin birleşmesi sonucu T₃ ve T₄ sentezi meydana gelir. Tiroid hücrelerinin lüminal sınırında gerçekleşen sentezden sonra hormonlar ekzositoz yoluyla salgılanır, salgılanan bu hormonlar kolloid olarak depolanır. Tiroid hormonunun kana verilmesi ise lüminal hücre zarının bir kolloid damlacığını endosite etmesiyle başlar. Daha sonra lizozomlarla birleşerek fagolizozom oluşturan kolloidden tiroglobulin proteolizinin ardından T₃ ve T₄ kapiller sisteme verilir. İyodotirozinlerin özel bir deiodinaz tarafından parçalanmasıyla ortaya çıkan iyot yeniden organifikasyon için kullanılır.(CHIN *et al.*, 1985)

Tiroid hormon sentez ve salınımı aynı hücrede cereyan eden eş zamanlı bir seri işlem içerir. Diyetten alınan İyodin lümen içine, 7q kromozom üzerinde bulunan bir gen olan pendrin (PDS) tarafından kodlanan bir taşıyıcı tarafından taşınır. Tiroglobulin, folliküller hücre içinde sentezlenir, folliküller lumene (kolloid) ekzositoz ile taşınır böylece I₂'ni ara aktif ara ürüne okside olmasına okside olmasına ve monoiodotirozin (MIT) ve di-iyodotirozin (DIT) oluşturmak üzere tirozil rezidülerin iyodinizasyonuna (organifikasyon) olanak sağlar. İyodid oksidasyon ve

organifikasyonu tiroid peroksidaz (TPO) tarafından katalizlenir. Aynı zamanda Tg molekülü içinde triiyodotironin (T3) ve tetrayodotironin veya tiroksin oluşturmak üzere iyodotirozinlerin birleşmesini de katalizler. Bir DIT ve bir MIT birleşmesi sonucunda T3, iki DİT birleşmesi ile T4 oluşur. İyodinizasyon için, yapımı kısmen tiroid oksidaz tarafından düzenlenen hidrojen peroksit gerekir.

Şekil 4 Tiroid Follikül Hücresi Sentez Ve Salınımı



The Thyroid Gland. In Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology Copyright © 2012 John Wiley & Sons, Ltd. Wiley Edited Prof.Dr.Peyami Cinaz 2014 Klinik Pediatrik Endokrinoloji El kitabı ss:132(Charles and Brook, 2014)

Tiroid follikül hücresinde tiroid hormonlarının sentez (sol) ve salınımı(sağ) Şekil4'te gösterilmiştir. Bu işlemler aynı hücrede simültane olarak ve ayrı ayrı gerçekleşir. Follikül hücreleri tarafından iyodid (I), amino asitler (tirozin (Tyr) ve diğerleri) ve şekerler konsantre edilir, tiroglobulin(Tg) içinde birleşir, apikal veziküller içinde paketlenir ve lumene salınırlar. Apikal membranda, Tg'nin bel kemiği olan Tyr residüleri reaktif iyodin ile etkileşir ve böylece iyodotirozinler; monoiyodotirozin (MIT) ve di-iyodotirozin (DIT) oluşur. Bu etkileşim tiroid peroksidaz (TPO) tarafından katalizlenir. MIT ve DİT, tri-iyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) oluşturmak üzere birleşir. Bu ürünler hücre dışındaki kolloid içinde depolanır. Salınım için,

hücre içi kolloid damlacıklarının oluşum ve invaginasyonu ile birlikte fagolizozomları oluşturmak üzere bu damlacıkların enzim içeren lizozomlar ile füzyonu gerekir. Burada Tg hidrolize olur böylece, MIT, DİT, T3 ve T4 serbestleşir. MIT ve DİT deiyodinize olur ve iyodid tekrar kullanılır. T3 ve T4 dolaşıma salınır. ER, endoplazmik retikulum; Go, Golgi apparatus;NIS, Na⁺/I⁻ – simporter olarak açıklanmıştır.

1.2.2. Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Fonksiyonları

Tiroid hormonlarının vücuttaki hemen her sistem üzerinde etkileri bulunmaktadır. Tiroid nükleer reseptörlerine % 90 oranında T₃ ve kalan % 10'luk kısmına da T₄ bağlanmasını takiben tüm dokulardaki metabolik aktivitelerde artış görülür. Salgılanan hormon miktarının fazla olması bazal metabolizma hızında % 60-100 oranında bir artışa yol açar. Gıdaların enerji üretmek için gerçekleşen yıkımı hızlanır, karbonhidrat metabolizmasının tüm basamakları aktive olur. Kandaki trigliserit, kolesterol ve fosfolipit düzeyi azalır. Kandaki serbest yağ asitlerinin düzeyi artar. Bununla birlikte hücrelerde yağ asitlerinin oksidasyonu kolaylaşır. Protein senteziyle beraber protein katabolizması da hızlanır. Tüm bu hızlı yapım ve yıkım neticesinde fazla vitamin gereksinimi de oluşur. (Pearce, 2012)

Tiroid hormon aynı zamanda iskelet sistemi üzerine de ciddi etkileri vardır. Tiroid hormonu (TH) geç fetal yaşamdaki ergenliğin başlangıcına kadar iskelet gelişimi için gereklidir. TH, endokondral ve intramembranöz kemikleşme ve uzunlaşmasına kemik büyümesinde önemli rollere sahiptir. TH'nin iskelet hücrelerine doğrudan etki ettiği, fakat aynı zamanda lineer iskelet büyümesini ve olgunlaşmasını kontrol etmek için özellikle büyüme hormonu / insülin benzeri büyüme faktörü-1 eksenini yoluyla dolaylı olarak etki ettiğine dair kanıt vardır. (Murray and Clayton, 2013) Reseptörler, plazma membran taşıyıcılarının varlığı ve iskelet hücrelerindeki TH enzimlerinin aktive edilmesi ve inaktive edilmesi, bu hücrelerdeki TH'nin doğrudan etkilerinin iskelet gelişimi için çok önemli olduğu, in vitro ve in vivo çalışmalarda fare genetiği çalışmalarında ve TH reseptörlerinde dominant negatif mutasyonlara bağlı tiroid hormonuna dirençli hastalarda yapılan klinik çalışmalarda gösterilmiştir.(Gouveia *et al.*, 2018)

Kalp hızı ve kan hacmi tiroid hormon artışıyla paralel olarak artış gösterirken, kalp kası kuvveti sadece hormon seviyesi normal düzeyin biraz üzerindeyse artar. Tiroid hormonlarının çok yüksek düzeylere ulaştığı durumlarda ise artmış protein katabolizmasından dolayı kalp kası üzerinde negatif bir etki oluşur. Ortalama arter basıncında değişiklik görülmezken, nabız basıncında artış görülür. Solunum sıklığı ve derinliği artmış metabolizmayla paralel olarak artar. İştah artışı, gastrointestinal sistemin motilitesinde ve sindirim sistemi sıvılarının salgılanmasında artış görülür. Santral sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkileri bulunmaktadır. Hormonun kanda artışıyla birlikte sinirlilikten paranoyaya varan santral sinir sistemi bulguları görülebilir. Çizgili kaslar üzerindeki etkileri kalp kası üzerindeki etkileriyle benzerlik gösterir. Spinal kordun kas tonusunu belirleyen alanlardaki nöronal sinapsların reaktivitesindeki artış titremeye kendini gösterir. Diğer endokrin bezlerin salgısını artırır fakat vücudun bu bezlerin salgısına olan ihtiyacı da hızlı metabolizmaya bağlı olarak artmıştır. Çocukluk döneminde beden ve zekâ gelişimi için zorunludur. Ayrıca normal seksüel fonksiyonlar için de tiroid hormonları gereklidir. (Pearce, 2012)

1.3. Tiroid İşlevlerinin Düzenlenmesi

1.3.1. Tirotropin

Tiroid işlevlerinin ana düzenleyicisi TSH'dır. Salınımı hipotalamik TRH'ın pozitif geri besleme kontrolü altındadır. TRH hipotalamusta yapılır, hipofizer portal vasküler sistemle hipofize taşınır. TSH, tiroid hormonlarının negatif geri besleme kontrolü altındadır, başlıca T3, hipotalamus ve hipofizde etkili olur. Dopamin, somatostatin ve yüksek doz kortikosteroidler TSH salınımını engellerler. Çevre ve/veya vücut ısısının düşmesi TRH salınımını uyarır. TSH bazal plazma membranında bulunan reseptörlere bağlanarak tiroid işlevlerini ve büyümesini uyarır G-proteine bağlı TSH reseptörünün, germline ve somatik mutasyonları tiroid gelişim ve işlev bozukluklarına neden olur. TSH almaçı immünolojik saldırıya açıktır çünkü kan ve lenfatik damarlara komşu bazal plazma membranına yerleşmiştir, hücrenin içinde değildir. Uyarıcı veya blokan TSH almaç antikoları, TSH bağımlı tiroid hücre büyümesini ve işlevini uyarabilir ve/veya engelleyebilir.

1.3.2. İyot

Diyetten alınan iyodin tiroid bezinin işlevleri için kritiktir. Fazlalık veya azlık durumlarına uyum mekanizmaları ile cevap verir. Normal günlük iyot ihtiyacı erişkinlerde 150 pg (200pg hamileler), süt çocukları ve çocuklarda 90 pg, prematüre süt çocuklarında 40 pg dır. İyot eksikliğinde, iyot yakalanması ile birlikte tiroisit proliferasyonunu ve hormon yapımını uyararak TSH salgısı artar. Tg salgısı artar fakat iyot düzeyinin düşük olması nedeni ile MIT ve T3 sentez ve salgısı, DİT ve T4 'e oranla daha fazla gerçekleşir. İyot eksikliği ayrıca periferde T4'ün T3'e dönüşümünü arttırır. İyot fazlalığında tersi gerçekleşir. İyot fazlalığı, iyodid organifikasyonu ve hormon sentezini (Wolf-Chaikoff etkisi), Tg sentezini, hormon salınımını ve tiroid büyümesini engeller. Olağan koşullar altında iyota bağlı engelleme geçicidir ve belli bir süre sonra normal hormon sentezi tekrar gerçekleşir.

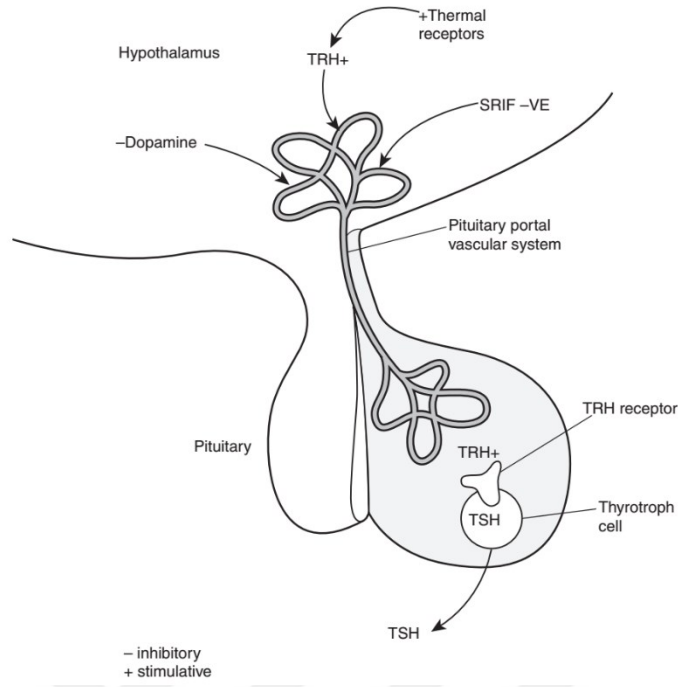
1.4.1. Tiroid Hormon Taşınması

Dolaşıma verilen T4 ve T3 karaciğerde yapılan bağlayıcı proteinler tarafından taşınır. Bu proteinler tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) , transtiretin ve albumindir. TBG, miktarı en az olan olsa da en önemli taşıyıcı proteindir. Transtiretin T4 'ü bağlar, T3 ' ü bağlamaz ve T4'ün beyne taşınmasında rol alır. Ötiroid durumda dolaşımdaki hemen hemen tüm hormonlar proteine bağlıdır. Taşıyıcı proteinler, tiroid hormonları için tiroid dışı depo havuzu görevi görürler, böylece gerekli olduğunda serbest hormonları açığa çıkarırlar aynı zamanda dokuları fazla hormon etkisinden korurlar. Normal tiroid işlevi için esansiyel değillerdir.

Tiroid bezi de birçok hastalıktan etkilenebilir. Tiroid bezini etkileyen belli başlı hastalık grupları infeksiyonlar, malignensiler ve otoimmün hastalıklardır. Hastalar hastalıkların kendi belirti ve bulgularını göstermelerinin yanı sıra, hastalığın hormon salınımı üzerinde yarattığı etkiye göre hormon seviyelerinin tamamen normal olduğu ötiroid, az olduğu hipotiroid veya çok olduğu hipertiroid durumda olabilirler. Subklinik hipotiroidi serum T4 ve T3 normal referans aralığında olmasına rağmen TSH düzeylerinin normalden yüksek olması, subklinik hipertiroidide ise serum TSH düzeyi normalden düşükken tiroid hormon düzeyleri normal sınırlardadır.

1.4.2. Tiroid Fonksiyonunun Düzenlenmesi

Tiroid bezinde T4 ve T3 üretimi tiroid uyarıcı hormon (TSH) tarafından düzenlenir. TSH reseptörleri, G-proteini aracılığı ile uyarılan reseptörlerden olup tiroid folliküler hücrelerinde bulunurlar.(Zoeller, Tan and Tyl, 2007) TSH reseptörünün aktive edici mutasyonları şiddetli hipertiroidizm, inaktive edici mutasyonlar TSH yanıtınlığı ve dolayısıyla hipotiroidizm ile sonuçlanır.(Fliers *et al.*, 2006) TSH reseptörü aktivasyonu adenilat siklazı uyarır foliküler hücreler içinde siklik adenosin monofosfatın (cAMP) birikmesine neden olur. Artan cAMP hücrenel konsantrasyonları iyodür yakalama, iyototirozin sentezi, tiroglobulin (Tg) sentezi ve hormon salımları olan, TSH salınımı, TRH (hipotalamik hormon tirotropin salgılatıcı hormon) tarafından düzenlenir.(Bknz. Şekil 5 TSH 'ın Hipotalamik Kontrolü)(Kopp, 2001) Bu peptit hormonu medialde üretilir ve hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinin nöronları ve hipofiz bezinin portal dolaşımına salınır. Birçok farklı nörotransmitter THRH süzerine etkisi gözlenmiştir(Annunziato *et al.*, 1981). TSH reseptörünün normal regülasyonunu ek olarak fonksiyonu negatif yönde olabilir uyarıcı veya engelleyebilen antikorlardan etkilenir.(Orgiazzi, Madec and Ducottet, 2003)(Sinclair, 2016)



Şekil 5 TSH 'ın Hipotalamik Kontrolü

Şekil 5 Rivkees SA. Thyroid disorders in children and adolescents. In: Pediatric Endocrinology. ; 2014:444-470.e1. doi:10.1016/B978-1-4557-4858-7.00021-4ss:446 'dan alınmıştır.

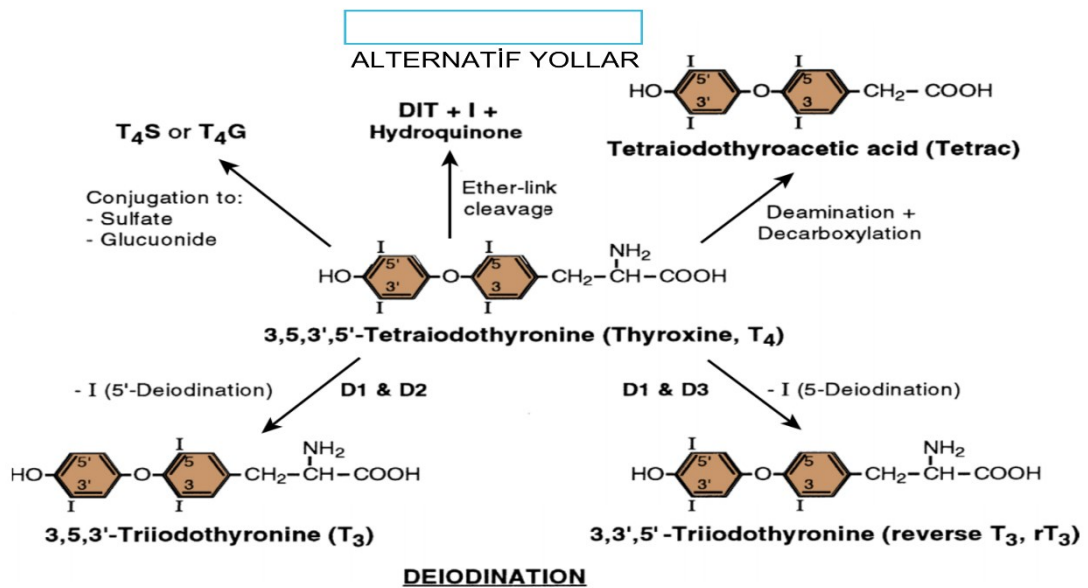
1.4.3. Tiroid Hormon Metabolizması

Tiroid bezi tarafından sentezlenen tiroid hormonu hedef dokularda monodeiyodinizasyonla etkinleşir veya etkisizleşir. Fetusta, özellikle sulfasyon önemlidir. Başlıca kaynağı tiroid bezi olan T4'in aksine dolaşımdaki T3'ün sadece %20'si tiroid bezinden kaynaklanır. (Epstein *et al.*, 1994) Geri kalanı karaciğer, böbrek, beyin ve hipofizde, T4'ün T3'e dönüşümü sonucunda oluşur. T4 ve T3 iç (tirosil) ve dış (fenolik) halkalarından oluşan tironin molekülleridir (Henry and Zanelli, 1991)(St. Germain and Hernandez, 2016)

TABLE 76-2 Characteristics of Iodothyronine Deiodinases			
Characteristic	D1	D2	D3
Reaction catalyzed	5 or 5'	5'	5
Substrate preference	5: T ₄ S > T ₃ S >> T ₃ , T ₄ 5': rT ₃ , rT ₃ S > T ₂ S >> T ₄	T ₄ > rT ₃	T ₃ > T ₄
K _m (DTT as cofactor)	T ₄ S (5): 0.3 μmol/L rT ₃ (5'): 0.06 μmol/L T ₄ (5'): 2.3 μmol/L	T ₄ (5'): 1 nmol/L	T ₃ (5): 6 nmol/L T ₄ (5): 37 nmol/L
Molecular mass (kDa)	29	30	32
Selenocysteine	Present	Present	Present
Homodimer	Yes	Yes	Yes
Chromosomal location (human)	1p32-p33	14q24.3	14q32
Location	Liver, kidney, thyroid, pituitary, white fat, brain	Pituitary, brain, brown fat, skeletal muscle, osteoblasts, thyroid,* heart,*	Fetus, brain, skin, uterus, decidual tissue, placenta, pancreatic beta cell
Activity in hypothyroidism	↓ (Liver, kidney) ↑ (Thyroid)	↑ (All tissues)	↓ (Brain)
Activity in hyperthyroidism	↑ (Liver, kidney) ↑ (Thyroid)	↓ (Most tissues) ↑ (Thyroid)*	↑ (Brain)
Inhibitors			
PTU	++++	+	+/-
Aurothioglucose	++++	++	++
Iopanoic acid	+++	++++	+++

Şekil 6 Deiyonazların Karakteristik Özellikleri

Şekil 6. St. Germain DL, Hernandez A. Thyroid Hormone Metabolism and Transport. In: Endocrinology: Adult and Pediatric. Seventh Ed. Elsevier; 2016:1325.e7. doi:10.1016/B978-0-323-18907-1.00076-7'den alınmıştır.



Şekil 7 Tiroid Hormonların Dönüşümleri

Şekil 7 St. Germain DL, Hernandez A. Thyroid Hormone Metabolism and Transport. In: Endocrinology: Adult and Pediatric. Seventh Ed. Elsevier; 2016:1323.e7. doi:10.1016/B978-0-323-18907-1.00076-7'den alınmıştır. (St. Germain and Hernandez, 2016)

İyodotironin metabolizmasının yollarının grafik gösterimi vardır. Tip 1 ve 2 deiyodinazlar (D1, D2), T4 ve diğer iyodotironin substratlarından 5 '(veya kimyasal olarak eşdeğer 3') iyodun uzaklaştırılmasını katalize eder. Tip 1 ve 3 enzimleri 5 (veya kimyasal olarak eşdeğer 3) deiyodinasyonu katalize eder. Alternatif enzimatik yollar yoluyla daha az yaygın reaksiyonlar meydana gelir. Gösterilen metabolitler, diiyodotironinler, monoiyodotironinler ve tirozin oluşturmak üzere daha fazla dejenerasyona tabi tutulur. T4'in dış halkasının monodeiyodinasyonu *in vivo* metabolik olarak 3 veya 4 kat daha fazla etkin olan T3 oluşumuna neden olur. İç halkanın monodeiyodinasyonu ile metabolik olarak etkisiz olan rT3 meydana gelir. rT3'ün %98'i periferik dönüşüm ile oluşur.

Üç tane selenoprotein iyodotironin monodeiyodinaz tanımlanmıştır. Deiyodinaz (D) 1 ve D2 dış halkadan iyodu ayırır ve T3 oluşturur, D3 iç halkadan iyodu ayırır ve rT3 meydana gelir. D1 başlıca karaciğer ve böbrekte eksprese olur ve dolaşımdaki T3 'tin büyük kısmını oluşturur. D2 başlıca beyin, hipofiz, plasenta ve kahverengi yağ dokusunda eksprese olur. D3 başlıca fetal dokularda ve uteroplasental birimde eksprese olur ve fetusu fazla tiroid hormonlarından korur. Deiyodinazlar almaç öncesi kontrol sağlarlar böylece tiroid hormonlarını ihtiyacı olan bölgelere yönlendirirler. Örneğin hipotiroidide, fetüs beyninde T4'den T3 'e dönüşümün artması bir koruma mekanizmasıdır ve postnatal erken ve yeterli tedavi başlanan bebeklerde kognitif fonksiyonların normal veya normale yakın olmasında rol oynar.(Sperling, Mark A., 2014)

1.5.1 Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Graves hastalığı (GD) ve Hashimoto tiroiditi (HT), otoimmün tiroid hastalıkları (AITD) olarak adlandırılır ve en sık görülen otoimmün hastalıklardan olarak genel popülasyonun tahmini % 5'ini etkilerler(Lee *et al.*, 2015) . Tiroid antijenlerine karşı antikorların bulunmasıyla tanımlanan tiroid otoimmünitesi daha da yaygındır ve tüm kadınların % 10-20'sinde yüksek olduğu bildirilmiştir. Tiroid otoantikorları ve anormal tiroid hormon üretimine ek olarak, AITD histolojik olarak tiroid bezinde kendi kendini hedefleyen T ve B lenfositlerinin infiltrasyonunu da içerir.(Tomer, 2014)

AITD'nin etiyolojisi şu anda multifaktöriyel olarak anlaşılmaktadır ve spesifik susturulabilir genlerinin ve çevresel maruziyetlerin karmaşık bir etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Duyarlılık genlerinin AITD'nin gelişimindeki rolü; GD'li hastaların kardeşlerinin yaklaşık % 50'sinin tiroid antikörleri için pozitif olduğunu ve AITD'ye sahip olanların %33'üne kadar olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalarla vurgulanmaktadır. İkiz çalışmalarda, monozigotik ikizler arasında AITD için dizigot ikizlerinkinden daha fazla uyum sağladığından duyarlılık geliştirici genlerin etkisinin var olduğu daha da ikna edici olmaktadır. GD'nin gelişimine genel olarak genetik katkının yaklaşık %75 olduğunu öne sürmektedir. Yakın zamandaki bir Ulusal Sağlık ve Beslenme Sınavı Araştırması çalışmasında gösterildiği gibi, AITD prevalansındaki ırk varyasyonları, potansiyel genetik farklılıkları ve GD ve HT etyolojisindeki genetik yatkınlığın rolünü vurgulamaktadır.(Tomer, 2010; Lee *et al.*, 2015) Bağışıklık sisteminin kendi organ, doku, hücre ve proteinine karşı immün reaksiyon göstermesi durumuna otoimmünite denir. Ait olduğu sistemi tanınması ve böylelikle yabancidan ayırması immün sistemin en önemli özelliklerinden biridir. Otoimmün tiroidit tiroid bezinin fonksiyonlarında değişikliğe yol açan antikörlerin varlığı ile karakterize, klinik morfolojik spektrumdur. Bu spektrumun bir ucu hasarın daha az olduğu ve inflamasyonun subklinik olarak seyredildiği lenfositik tiroidit, diğer ucu ise daha bariz morfolojik destrüksiyon ile seyreden ve fibrozis neticesinde hipotiroidizme kadar uzanan Hashimoto tiroiditidir.(Özsu ve ark., 2011). Bundan dolayı lenfositik tiroidit ve Hashimoto tiroiditi tanıları bazı araştırmacılar tarafından birbirinin sinonimi olarak kabul görmektedir. Etiyolojik ve terminolojik olarak otoimmün tiroid hastalığının iki temel tipi olduğu düşünölmektedir. Bunlardan birisinin lenfositik tiroidit ve/veya Hashimoto tiroiditi, diğerinin ise Graves hastalığı olduğu varsayılmaktadır. Her iki hastalığın birlikte görülmesi ve birinin diğerine dönüşebilmesi bu varsayımı destekleyen önemli verilerdendir. Bu görüşe göre immün nedeni bir değişiklikle ilk olarak tiroid bezinde nodüler veya diffüz bir hiperaktivasyon oluşur. Sonrasında folikül epitelinin diffüz oksifilisi ile giden bir atrofi meydana gelir. Bu değişim çok nadir de olsa tersinedir. Otoimmün tiroid hastalığının genel mikromorfolojik bulgusu, germinal merkez formasyonu gösteren lenfositik infiltrasyondur. İnfiltrasyon içinde kalan foliküllerin yapısı ise hastalığın Graves, lenfositik tiroidit veya Hashimoto tiroiditi olduğunu gösteren bulguları verir.

Foliküller diffüz bir hiperplazi gösteriyorsa Graves, normale çok yakın bir morfoloji gösteriyorsa lenfositik, yaygın onkositik değişiklik sergiliyorsa da Hashimoto tiroiditi olarak yorumlanabilir. Tiroid fonksiyonları ile folikülün fenotipik özellikler arasında oldukça iyi bir korelasyon vardır. Lenfositik tiroiditte skuamöz metaplazi de görülebilmektedir.(Lee *et al.*, 2014)(Pearce, Farwell and Braverman, 2003)

1.5.2. Hashimoto Tiroiditi (HT)



Şekil 8 Dr. Hakaru Hashimoto

1.5.2.1 Tarihsel Gelişim Açısından Hashimoto Tiroiditi

1912'de Dr. Hashimoto,(Şekil 8) tiroidin kronik bir bozukluğu olan ve struma lenfoma adını verdiği dört hastayı tanımladı. Bu hastaların tiroid bezlerinde diffüz lenfositik infiltrasyon, fibrozis, parankimal atrofi ve bazı asinar hücrelerde eozinofilik bir değişim tespit edildi.(Hashimoto, 1912) Hashimoto'nun orijinal tanımından beri hastalık ile ilgili çok sayıda klinik ve patolojik çalışma yapılmıştır. Hastalığa Hashimoto tiroiditi, kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son zamanlarda otoimmün tiroidit denir. Klasik olarak, hastalık, genç veya orta yaşlı bir kadında tiroid bezinin ağrısız, yaygın genişlemesi olarak ortaya çıkar. Genellikle hipotiroidizm ile ilişkilidir. Geçmişte hastalığın yaygın olmadığı düşünölmüştür ve tanı genellikle cerrah tarafından ameliyat sırasında veya tiroidektomi sonrası patolog tarafından koyulmuştur. İğne biyopsisinin ve antikorlar için serolojik testlerin giderek yaygınlaşması, çok daha sık tanı koyulmasına neden olmuştur.

(McCONAHEY *et al.*, 1962) Hashimoto tiroiditi en sık görülen tiroid bozukluklarından biridir.(Akamizu and Amino, 2000) Hatta yapılan araştırmalarda HT'nin otoimmün hastalıklardan en sık görüleni olduğu bildirilmektedir.(Jacobson *et al.*, 1997)

İyodun yeterli olduğu bölgelerde görülen hipotiroidinin dünyadaki en önemli nedeni Hashimoto tiroiditidir (kronik otoimmün tiroidit, kronik lenfositik tiroidit). İnsidansı kadınlarda yılda 3.5:1000 olarak bildirilmiştir.(Antonelli *et al.*, 2015) Patofizyolojisi tiroid hücrelerinin apoptotik destrüksiyonu ve buna bağlı olarak hormon sentezinin bozulması ile karakterizedir. Folliküler destrüksiyon sonucu açığa çıkan proteinlerine karşı gelişen otoantikorlar sitotoksiktir. Klinik ve biyokimyasal tablo, yavaş gelişen bir guatr ile birlikte başlangıçtaki ötiroidinin zaman içinde subklinik ve belirgin hipotiroidi haline gelmesidir. Nadiren hastalığın başlangıç döneminde hipertiroidi gelişebilir.

1.5.2.2. HT Patogenezinde İmmün Sistem Elemanlarının Ve Tiroid

Antijenlerinin Rolü

Hashimoto tiroiditi değişik tiroid antijenlerine karşı immün sistemin reaksiyon verdiği otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalığın en temel özelliği, tiroid epitel hücrelerinin ilerleyici kaybı ve zamanla bunların yerini mononükler iltihabi hücre infiltrasyonu ile fibrozisin almasıdır.

Otoimmün tiroid gelişimindeki anahtar faktör viral veya bakteriyel enfeksiyonun ya da iyot gibi toksinlere bağlı tiroid hücre hasarının sonucu olarak, bezde gelişen inflamatuvar olaylar tarafından başlatılan immün toleranstaki bozulmadır. Hasarlı tiroid hücreleri dendritik hücreler ve makrofajların farklı sınıflarını içeren MHC Sınıf II pozitif antijen sunan hücrelerin girişine neden olan yeni veya maskelenmemiş saklı epitoplara ortaya çıkarabilir. Bu hücreler bölgesel lenf nodlarındaki saf lenfositlere tiroid spesifik antijenleri sunarak otoreaktif CD4+ T hücreler, CD8+ sitotoksik T hücreler ve immünglobülin (IgG antikor) üreten B hücrelerin klonal artışına yol açar. Bu hücreler tiroid içinde birikerek tiroidite neden olur. Tiroid içi lenfosit infiltrasyonu, B ve T lenfositlerin germinal merkezler oluşturması ve folikül yıkımı en sık görülen bulgudur. Riedel Tiroiditi'nde olduğu gibi bazen fibroblastik aktivite aşırı artış görülebilir.(Chistiakov, 2005) Aktive lenfositlerin folikül hücreleri arasında bulunmasına peripolezis denilmektedir.

1.5.2.3. Tiroid Antijenleri

Tiroglobulin: TG, özdeş alt iki birimden oluşan 660-kD glikoproteindir. Kolloid olarak depolanır ve tiroid foliküler hücreler tarafından foliküler lümene salgılanır. Her TG molekülü yaklaşık 100 tirozin içerir, dörtte biri iyodünlü olan kalıntılar ve hormonojenik parça içerir, bu kalıntılar birleşerek tiroid hormonları triiyodotironin (T₃) ve tiroksin (T₄) olur. Önemli çalışmalara rağmen, TG içindeki T ve B hücre epitoplalarının tam yeri hala belirsizdir. Tiroglobin geni çeşitli immünojenik yapıda tiroglobulin kodlayarak otoimmün tiroidit için yatkınlık oluşturuyor olabilir.(Weetman, 2016) Anti Tg sıklıkla IgG4 alt grup antikorlardır. Anti Tg kompleman sistemine zayıf bağlandığı için HT'de doku hasarı ile doğrudan ilişkili değildir.

Fare deneylerinde TPO ve tiroglobin kullanılarak otoimmün tiroidit oluşturulabilmesi patogenezdaki potansiyel rollerine dayanak oluşturmaktadır. Hem iyodinasyonun yaygınlığı hem de posttranslasyonel modifikasyonlar muhtemelen tiroglobinin immünojenitesini belirleyen önemli etkenlerdir. (Dietrich, Oliveira-dos-Santos and Wick, 1997)

Tiroid Peroksidaz: TPO, 100-105-kD boyutunda bir proteindir. Tirozin iodinasyonundan ve çifleşmesinden sorumlu tiroid hormon sentezinde anahtar bir enzimdir. Birçok çalışma göstermiştir ki önceden tiroid mikrozomal antijen olarak tanımlanan aslında TPO'dur. (McLachlan and Rapoport, 1992). Molekül içinde çoklu T hücre epitotları içerir ve bazılarının klinik bir ilişki göstermeden farklı hastalar farklı epitotlara reaksiyon verir, Ayrıca çoklu B hücre epitotları da vardır. Tiroid peroksidaz antikorları IgG yapısında olup üç boyutlu konformasyonda segmentlere ayrıldığı kabul edilmektedir. İmmün açıdan dominant olan bölge (A bölgesi), örtüşen iki komponentin bileşiminden oluşmaktadır. Kronik lenfositik tiroidit tanılı bireylerdeki antikorların içerdiği A bölgesi; sağlıklı bireylerdeki TPO antikorlarının içerdiği immün açıdan aktif A bölgesinin anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır.(McLachlan and Rapoport, 2007; Nielsen *et al.*, 2008)

Tiroid antijenleri-TSH reseptörü: TSHR, G proteinine bağlı reseptör ailesinin bir üyesidir. TSHR'nin TSH tarafından aktivasyonu veya uyarıcı aktiviteye sahip TSHR antikorlarının alt kümesi, siklik adenosin monofosfat (cAMP) yolu ile hücre içi sinyalleme yolunu açar, ancak diğer sinyal yolları yüksek ligand konsantrasyonlarında

çalışır. TSHR, hücre dışı bir alana sahiptir, A alt birimi, TSH ekstraselüler mesafede birçok bölgeye bağlanır. TSHR hücre dışı bir alana sahiptir, A alt birimi, bir C peptid bölgesi yoluyla B alt birimine bağlanır, bu, transmembran alanını ve bir hücre içi alanı içerir. TSHR varyantları, özellikle transmembran bölgesini içermeyen ve dökün A alt-birimlerinin Graves hastalığındaki reseptöre karşı bağışıklık tepkisini indükleyebildiği veya çoğaltabildiği bir form tarif edilmiştir. Özellikle çapraz-reaktif bir otoantijen olarak görev yapabildiği yörüngede, TSHR'nin ekstraselüler ekspresyonu, Graves hastalığının komplikasyonları için çok önemli olabilir. TSH reseptör mRNA'sı çok sayıda dokuda gözlenmiştir. (Örneğin fibroblastlar, adipositler, kalp kası hücreleri, hipofiz hücreleri, kemik hücreleri ve beyin) Her ne kadar bu dokuların çoğunda reseptörün rolü net olmasa da veriler TSH'nin kemik hücresi ve adiposit fonksiyonunu düzenleyebileceğini öne sürmektedir.(Vassart and Dumont, 1992; Bahn *et al.*, 1998; Chen *et al.*, 2003)

B lenfositler: Anti-Tg, Anti-TPO ve Anti-TSH reseptör antikoları sentezlerler. Uygun IgG alt sınıfından olmaları durumunda Anti-Tg ve Anti-TPO antikolar kompleman fiksasyonu potansiyeline sahiptirler. Bunun sonucu olarak kompleman bağımlı, antikor aracılı sitotoksikite HT'li hastalarda tiroid hasarına katkı sağlayabilir . Fakat T hücre ve sitokin aracılı apoptoza göre bu etki çok önemli değildir. Tiroid fonksiyonu TSH reseptörüne karşı oluşan antikoların uyarıcı ya da bloke edici olmasıyla belirlenir (Adams, 1958)(Weetman, 2016)

T lenfositler: Th1 aracılı yanıt daha baskın olmak üzere tiroid hücrelerinde apoptozun uyarılmasında ve antikor üretiminde (Th2 aracılı yanıt) T lenfositler rol alırlar. HT'li hastaların periferik kanında ve tiroiddeki T hücrelerinde çoğunlukla T hücre antijen reseptörünü kodlayan çok çeşitli V(Variable) geni bulunmaktadır . Bu bulgu çok sayıda antijenik epitopun patogeneze katkı sağladığını öne sürmektedir. HT'li hastalarda sayıca azalmış ya da fonksiyonları yetersiz CD4+CD25+ düzenleyici (Supresör) hücre bulunabilir ancak halen herhangi bir netlik bulunmamaktadır.(Adams, 1958)(Weetman and McGregor, 1994)

Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin kombinasyonunun HT'ye neden olduğu düşünülmektedir.(Akay, 2013)

1.5.2.4. Tiroid Hasarı Mekanizmaları

Moleküler benzerlik (molecular mimicry): Bu görüş HT' nin yapısal olarak endojen bir maddeye benzerlik gösteren bir yabancı antijene karşı immün yanıt nedeniyle olduğunu söylemektedir. (Örneğin bakteri ısı-şok proteini ile konak ısı-şok proteini benzerliği)

Bystander aktivasyonu: Bir tiroid hücre virüsünün ya da aktive olmuş özgül olmayan lenfositlerin tiroide ulaşmasıyla lokal sitokin salınımı başlayabilir. Bundan dolayı tiroide varolan T lenfositler aktive olabilir. (Barin *et al.*, 2003)

Tiroid hücre HLA antijeni sunumu: T hücre aktivasyonu ve sitokin salınımını tetikleyici bir durumda (örneğin Viral infeksiyon) tiroid hücreleri MHC2 aracılığıyla kendi antijenlerini ya da yabancı antijenleri sunarak T hücreleri aktive edebilir (Barin *et al.*, 2003)

Tiroid hücre apoptozu: Antijen sunucu hücreler ve sitokinlerle (Örneğin IL-1) uyarılan tiroid hücreleri Fas ve Fas ligand sunarak apoptoza giderler. Bu mekanizma folikül yıkımına katkı sağlayabilir. (Davies, 2000; Stassi *et al.*, 2000)

1.5.2.5. HT Patogenezinde Muhtemel Öneme Sahip Faktörler

Hashimoto tiroiditinde diffüz lenfosit infiltrasyonu, nadir germinal merkezler, az kolloid içeren hacmi küçülmüş tiroid folikülleri ve fibrozis mevcuttur. Tiroid bezinin içindeki lenfositlerin eşit oranda T ve B hücrelerinden oluştuğu gözlenmiştir. İnfiltrat olan T hücrelerinin çoğunda alfa/beta T hücre reseptörleri bulunur. T hücrelerinden interferon, IL-2 ve CD25 ekspresyonu artmıştır. Ayrıca tiroglobulin bağlayan lenfosit sayısında artış görülmüştür. Foliküller küçük olduğu halde, her bir tiroid hücresi büyüktür ve granüler ve pembe (oksifilik değişiklik) sitoplazma içermektedirler. Bu hücreler Hurthle veya Askanazy hücreler olarak isimlendirilir. Eğer hastanın serumunda yüksek antitiroid antikolar bulunuyorsa ve sadece lenfosit infiltrasyonu gözlenmişse, Hashimoto tiroiditi tanısı konabilir. Hastalığın atrofik formunda ise tiroid bezi küçüktür, lenfosit infiltrasyonu mevcuttur, fakat tiroid parankiminin yerini fibröz doku almıştır. (Giordano *et al.*, 1997) Baskılayıcı T hücrelerindeki defekt sonucunda yardımcı T hücreleri, B lenfositleri uyarır ve hücrel immün cevap olarak tiroid mikrozomal ve tiroglobulin antijenlerine karşı antikolar üretilir.

Tiroid epitel hücrelerinin ölümünde etkili olan mekanizmalar şunlardır:

1. CD8+ sitotoksik T hücre aracılı hücre ölümü: CD8+ sitotoksik T hücreleri perforin/granzim granüllerinin ekzositozu veya hedef hücre üzerindeki CD95 (Fas olarak da bilinir) gibi ölüm reseptörleri ile bağlanarak tiroisit yıkımına neden olur.
2. Sitokin aracılı hücre ölümü: CD4+ T hücreleri, tiroisitlerin bulunduğu ortamda interferon gama gibi inflamatuvar sitokinleri üretir ve ortama makrofajların gelip aktive olması ile follikül hasarı olur.
3. Antitiroid antikörlerin bağlanması ardından gelişen antikör bağımlı hücre aracılı sitotoksikite ile hasar meydana gelir (Tomer, 2014)(Lee *et al.*, 2015)

İmmün tolerans, vücudun immün sisteminin kendi dokularına saldırmasının önlenmesinden sorumlu karmaşık bir süreçtir. Bu sistem otoimmün reaksiyon gelişim riskini modüle eden bir dizi duyarlılık geninden etkilenir. HLA glikoprotein kodlayan MHC kromozom 6. 21 üzerinde yerleşmiş genlerin bir olasılıklardan oluşur. HLA bölgesi oldukça polimorfiktir ve otoimmün tiroid hastalığı gelişimi riskine etkisi olan birçok immün yanıt geni içerir (Menconi *et al.*, 2008)

T hücrelerinden salınan interferon gamanında (IFN- γ), HLA klas II moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığı ve T hücrelerinin tekrar uyarılmasına neden olduğu gösterilmiştir. Supresor T lenfosit disfonksiyonunun, bu olayın patogenezi için önemli olduğu ileri sürülmüştür. T hücrelerinin aktivasyonu için, HLA antijenleri dışında birçok stimüle edici moleküle gerek olduğu bildirilmektedir. HLA-DR cebinin spesifik aminoasitlerden (Tyr26, Tyr30, Gln70, Lysn71) belirlenen moleküler imzasının Hashimoto tiroiditi gelişimi için önemli bir risk oluşturduğu gösterilmiştir. (Akay, 2013)

Otoimmün tiroiditlerdeki doku harabiyetinde poli ve monoklonal mikrozomal antikörlerin sitotoksik etkileri görülmüştür. Tiroid folikül epiteli bazal membranında depolanmış immüno komplekslerdeki antikörler doku hasarlanmasına yol açmaktadır. Hastalığın başlangıcında anti-tiroglobulin (anti TG) antikörleri belirgin bir şekilde artmışken, ilerleyen dönemlerde yok olabilirler. Fakat anti-mikrozomal antikörler (anti-M veya anti-TPO) yıllarca pozitif kalmaktadırlar. Tirotropin engelleyici antikörlerin varlığı tirotropinin (TSH) reseptöre bağlanmasını engellemektedir. Hashimoto tiroiditinde apoptozis yani programlı hücre ölümü, tiroid harabiyetinde önemli bir etkidir. Fas reseptörü ile ligand (Fas 1) arasındaki ilişki apoptozisi sağlarken, bu olay protoonkogen Bcl-2 ile inhibe edilir. HLA sistemi ile ilgili

çalışmalarda HLA-DR3, B8 ve DR-5 ile önemli birliktelik göstermektedir. Genel olarak otoimmün tiroid hastalıklarında HLA-B8 birlikteliği görölmektedir(Giordano *et al.*, 1997).(Menconi *et al.*, 2008)

1.5.2.6. HT patogenezinde Çevresel Faktörler:

HT de çevresel faktörler de otoimmün sürecin başlamasında önemli bir rol oynamaktadır. HT için olası çevresel tetikleyiciler iyot alımı, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, ilaçlar, sitokin tedavisi, sigara, stres ve gebelikten oluşur.

Diyetle iyot alımı HT'deki otoimmün reaksiyonun tetiklenmesinden sorumlu en önemli çevresel faktör gibi görünmektedir. İyodun tiroglobulin kalıntılarıyla birleşmesi monoiyodotirozin ve sonrasında T3 ve T4 üretimine yol açan oksidatif eşlenmeye girecek olan diiyodotirozin oluşumu ile sonuçlanır. Çeşitli çalışmalar tiroglobülinin iyotlanmasının trioglobulin reaktif T hücreler tarafından tanınması için önemli olduğunu bildirir. Aşırı iyot yeni epitoplara oluşturarak veya gizli epitoplara açığa çıkararak tiroglobulin molekülünü direkt olarak etkileyebilir.

Tiroglobulinin fazla iyot içeriği antijen tutulumunu ve antijen sunan hücreler tarafından işlenmesini kolaylaştırır. Yüksek iyot dozlarının makrofaj ve dendritik hücre fonksiyonlarını uyarmanın yanı sıra dolaşımdaki T hücre sayısını artırdığı ve B hücrelerden IgG üretimini güçlendirdiği bilinmektedir. Aşırı iyot miktarı aynı zamanda tiroid peroksidaz tarafından hızlı şekilde okside olarak hipoyodik asit ve oksijen radikalleri gibi reaktif ara türlerin aşırı miktarda üretilmesine yol açar. Bu oksidatif türler tiroid foliküler hücrelerinin membranlarının membran lipidleri ve proteinlerinin oksidasyonu ile hasar görebilir ve bu hücrelerin nekrozuna neden olur. Tek başına ciddi iyot eksikliği durumu tiroid otoimmünitesinin azalmasına yol açar ve otoimmün yatkın BBDP sıçanlarda(Ebner *et al.*, 1992) immünitenin baskılanması durumuna yol çar. Bu durum otoreaktif T hücre oluşumunu ve otoantikor üretimini engeller (Weetman, 2016).

Genetik yatkınlık HT gelişiminde bir diğer faktördür. Ailesel kümelenme, kardeşler arası tekrar görölme riskinin > % 20 olması, monozigot ikizlerde konkordans oranının rastgele antikor V geni ve T hücre reseptör geni kombinasyonuna rağmen % 30-60 olması(Giordano *et al.*, 1997), Down ve Turner Sendromlu hastalarda daha fazla görölmesi, HLA-DR3 gibi allellerle zayıf da olsa ilişki olması, CTLA-4 geninin (T hücre aktivasyonunda bulunan bir yüzey molekülü) bazı allelleriyle ilişkili olması,

tiroglobin geninin otoimmün tiroid hastalığıyla ilişkili olması ve farklı immün reaktif tiroglobinler kodlaması hastalığın genetik yatkınlığa neden olan gösterilmiş durumlardan bazılarıdır.(Ajjan and Weetman, 2015)(Giordano *et al.*, 1997)

HT'nin enfeksiyon ile ilişkisi tartışmalıdır. Subakut granümatöz tiroidit ve Konjenital Rubella enfeksiyonu sonrasında tiroid otoimmünitesi devam etmekle birlikte kronik tiroidit gelişimi gösterilememiştir.(Srinivasappa *et al.*, 1988)(Brix *et al.*, 2005)

HT gelişiminde bir diğer tartışmalı nokta ise strestir. Stres, bağışıklık sistemini hem doğrudan hem de dolaylı olarak nöral ve endokrin sistemlerin aktivasyonu yoluyla etkiler (CHROUSOS, 1998)(J., 2004). AITD'nin fenotipik ifadesi büyük ölçüde Th1'e karşı Th2 bağışıklık yanıtının dengesine bağlıdır (Weetman, 2004). Stres dönemlerinde, sırasıyla sempatoadrenal sistemin ve hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın aktivasyonu sonucunda glukokortikoidlerin ve katekolaminlerin salgılanmasının arttığı gözlenmiştir. Hem glukokortikoidler hem de katekolaminler, Th1 cevabının seçici baskılanmasına ve Th2'nin aracılık ettiği humoral immüniteye doğru bir kaymaya neden olmaktadır Bu mekanizma, Th2 baskın bir hastalık olan Graves hastalığının gelişimini destekleyebilir (Tsatsoulis, 2006). Diğer taraftan, hipoaktif hipotalamik-hipofiz-adrenal bir eksen tiroid foliküler hücreler üzerinde apoptotik yollarla tiroid hücresi tahribatını ve Hashimoto tiroiditini teşvik eden baskın olarak Th1 aracılı immün aktiviteye yol açabilir (Wilder, 1995) Hipotiroidi gelişimi için sürecin uzun olmasından dolayı HT'de etkisi gösterilememiştir. Muhtemelen postpartum tiroiditte rol alır. CRH ya da kortizol aracılı immünsupresyon sonrasında immünhiperaktivite olabileceği düşünülmektedir.(DAVIES, 1999)

Diğer bir tartışmalı nokta ise seks steroidleridir. Hastalık kadınlarda sık görülmektedir. Fakat postmenopozal dönemde daha sık olması kafa karıştırıcıdır. X kromozomunun HT'li bireylerde normal bireylerden daha yüksek oranda inaktive olması ve kendi antijenine tolerans gelişmemesi bir diğer açıklamadır (Brix *et al.*, 2005)(Brix *et al.*, 2005).

Gebelik ile HT gelişimi arasında ilişki olup olmadığı ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. CD4+CD25+ supresör T hücrelerinin gebelikte artışı ve gebelik sonrasında rebound yanıtla post-partum tiroidit geliştiği iddia edilmektedir. Ayrıca

trofoblastlarca sunulan HLA-G, FasL, indolamin 2-3 dioksijenaz gibi moleküller de gebeliğe bağlı immüsupresyonda etkisi bulunmaktadır. (Fetusa karşı tolerans sağlanmasına yönelik olarak) Plasentadan salınan progesteron da sitokinler üzerine etkilidir (DAVIES, 1999)(WEETMAN, 1999)

HT gelişiminde iyonize radyasyon etkili olmakla birlikte arka plan radyasyonunun etkili olup olmadığı bilinmemektedir(Simon and Zacharin, 2013)(Wilder, 1995).

Otoimmün tiroiditli hastaların maternal tiroidlerinde fetal hücreler saptanmıştır bu durum fetal mikrokimerizm konusunu gündeme getirmiştir. Buna bağlı graft-versus-host reaksiyonu olabileceği düşünülmektedir fakat halen hipotez aşamasındadır . (Ando *et al.*, 2002; Ando and Davies, 2003)(Brix and Hegedüs, 2011)

Graves Hastalığı ile ailesel ilişkisi ve bazen Graves Hastalığı'nın HT'ye dönüşümü bu iki bozukluk arasında patofizyolojik yönden yakın ilişki olduğuna ancak fonksiyonel olarak böyle olmadığını göstermektedir. (Kakudo *et al.*, 2011) Böyle bir etki muhtemelen oto-reaktif lenfositlerin düzenlenmesini değiştiren strese verilen nöroendokrin tepkilerden kaynaklanır.

Terapötik olarak verilen eksojen sitokinler, özellikle interferon-alfa (IFN-a), önceden varolan tiroid ve diğer otoimmüniteyi alevlendirmekte ve önceden belirlenmiş kişilerde otoimmün hipotiroidizmin gelişmesine yol açmaktadır. Diğer immünolojik olarak aktif maddeler, özellikle lenfosit rekonstitüsüyonu fazı sırasında, lenfosit tükenmekte olan bir monoklonal antikör olan alemtuzumab uygulamasından sonra Graves hastalığına neden olabilir. (Hamnvik, Larsen and Marqusee, 2011)(Weetman, 2009)

Sigara içimi Graves hastalığına ve özellikle oftalmopatiye karşı artan bir duyarlılıkla ilişkilidir, fakat paradoksal olarak, sigara bırakma, otoimmün tiroid hastalığında geçici bir artışa neden olur. (Carlé *et al.*, 2012)

Alkol tüketiminin koruyucu bir faktör olduğu iddea edilmektedir.(Carlé *et al.*, 2013) Son dönemde İgG4 ilişkili sistemik sklerozan hastalık ismiyle bilinen ve Hashimoto Tiroiditi'nin bir alt formunun sebebi olabileceği düşünülmektedir(C. *et al.*, 2009; Dahlgren *et al.*, 2010) . Terapötik olarak, özellikle interferon-alfa (IFN-a) verilen eksojen sitokinler, önceden varolan tiroid ve diğer otoimmüniteleri alevlendirir ve önceden belirlenmiş bireylerde otoimmün hipotiroidizmin gelişmesine yol açar.(Kakudo *et al.*, 2011)

1.5.3. Hashimoto Otoimmün Tiroiditin Klinik Özellikler

Klinik özellikler hem lokal hem de sistemik belirtileri içerir. Bireysel formlara özgü özellikler ile lokal belirtiler tiroid bezine atomik olarak yakın olan servikal yapıların anatomik baskıdan kaynaklanır ve disfoni (rekürren laringeal sinirin tutulumundan), dispne (trakeanın geriliminden) ve disfajiyi (özefagus üzerine sıkışmadan) gibi bulgular ortaya çıkabilir.

Sistemik bulgular tiroid bezinin fonksiyon kaybı ve takip eden primer hipotiroidizmden kaynaklanır. Çoğu organ ve doku üzerinde tiroid hormonlarının geniş etkisi göz önüne alındığında, hipotiroidizmin belirtileri ve semptomları oldukça fazla ve değişkendir. Hashimoto hastalığı kendini boyunda şişme, guatr, ötiroidizm veya hipotiroidizm ile gösterir. Semptom göstermeden rastlantısal tanı da koyulabilir. Genellikle başlangıçta guatr ile birlikte ötiroidizm veya hipotiroidizm mevcuttur. Bu sebeple olguların çoğunda semptom görülmeyebilir. Diffüz ve/veya nodüler özellikteki tiroid bezi yavaş ve sinsi olarak büyür, sert ve ağrısızdır. Tiroid bezinde genişleme ağrıya sebep olabilir. Nadiren disfaji ve dispne gibi bazı belirtiler görülebilir. (Weetman, 2016) Hashimoto hastalığının ileri evresinde ise, tipik olarak erişkin atrofik tiroid bezi yetersizliğinin belirti ve bulguları mevcuttur.

Hipotiroidizmin oluşmasında, hücresel ve antikor bağımlı tiroid harabiyeti önemli etkidir. Bezin otoimmün hasarlanması geçici tirotoksikoz şeklinde klinik tablo yaratıp, hastalarda hipertiroidizme yol açabilir. Bazen tiroid hormonlarının çok fazla salınması ile spontan meydana gelen hipertiroidizm şeklinde aktivite periyotları görülebilir ki, bu tabloya “**Hashitoksikoz**” denir. Hashitoksikozdaki tirotoksikoz nüks etme eğilimindedir ve kalıcı hipotiroidizm ile son bulur. Bu olgularda tiroid bezi daha serttir ve antikor seviyeleri de çok yüksektir. Hashimotolu hastalarda miyeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıkların gelişme oranı %1,4, tiroid lenfomasının gelişme oranı da %0.5 olarak görülmektedir.

Gastrointestinal sistem üzerindeki etkilerini özetlersek, kabızlık hipotiroidili hastalar tarafından bildirilen en yaygın şikayettir. Peristalsis belirgin bir şekilde azalır ve bazen psödo-obstrüksiyona veya ileusa yol açabilir. Safra kesesindeki hipotoni gelişir ve safra bileşimlerindeki değişiklikler safra kanalı taş oluşumunda artışa neden olabilir.

Hipotiroidili hastaların cildi tipik olarak kuru, soğuk, sarımsı ve kalınlaşır. Bu değişiklikler, hidroksilik mukoproteinlerin (hiyalüronik asit gibi) azalması ile sonuçlanan miksödem ile ve ayrıca ter bezlerinin atrofi ile devam eder. Kılalar iridir ve dökülür. Tırnaklar ince ve zayıftır.

Kardiyovasküler sistem değerlendirildiğinde elektrokardiyografide bradikardi ve kardiyak dalgaların azalmış amplitüdü, hipotiroidizmin klasik belirtileridir. Bradikardi, azalmış ventriküler kontraktile ve artmış periferik direnç, genel olarak düşük kardiyak outputa katkıda bulunur. Kardiyomegali mevcut olabilir ve perikardiyal efüzyon eşlik edebilir. Hipotiroidili hastalarda, tiroid hormonlarının lipid metabolizması üzerindeki etkisine bağı olarak koroner arter hastalığı yaygındır. Hipotiroidizm aslında, iyi bilinen aterojenik faktörler olan kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerini azaltır.

Bağı dokudaki miksödemik infiltrasyona bağı olarak kaslar hipertrofik görünmektedir. Kasların kasılmaları ve gevşeme süreleri ertelenir. HT kaslarda ağrı ve kramp kaynağı olabilir.

HT'nin solunum sistemi üzerinde de farklı etkileri mevcuttur. Yaygın görülen solunumsal anormallikler bradipne ve hipoksidir. Üst hava yollarının genişlemiştir. Solunum kaslarında güçsüzlük, kapiller permeabilite artış ve plevral efüzyon görülebilir. Miyosedematoz koma olan hastalarda solunum yetmezliği ortaya çıkabilir.

Hipotiroidizmde anemi yaygındır. Normositik (eritropoietinin renal sekresyonunda azalma), hipokromik ve mikrositik (demir emilimindeki bir bozukluk nedeniyle) veya megaloblastik (B12 vitamini malabsorpsiyonu ile mide atrofiğine bağı) anemi görülebilir.

Oligomenore ve / veya menometrorrhagia sık görülür. Menstrüel sikluslar, östrojen öncüllerinin bozulmuş dönüşümü nedeniyle sıklıkla anovulatuardır. Gebelikte hipotiroidizm mevcut olduğunda, düşük oranlarda artış ile ilişkilendirilmiştir.

HT'de azalmış glomerüler filtrasyon, sıvı tutulumu olur açıklanmaktadır.

HT hastalarında konsantrasyon güçlüğü, hafıza kaybı ve depresyon bildirilmiştir. Tartışmalı bir diğere durum ilk olarak 1966 yılında bildirilen Hashimoto ensefalopatisidir (Jellinek and Ball, 1966). Paroksizmal diskinezi görülebilir, spinocerebellar dejenerasyonu taklit eden trunkal ataksi ile sinsice ortaya çıkar. (Jellinek

and Ball, 1966). Bazı hastalar glukokortikoidlerle tedavi edildiğinde iyi yanıt verir ve iyileşir, diğerler bir hasta grubunda ise semptomlarda kötüleşme görülmüştür (Jellinek and Ball, 1966)(Caturegli, De Remigis and Rose, 2014).

1.6. Psikiyatrik Değerlendirme

Çocukların ruhsal sorunlarının ortaya çıktığı durumlar değişmektedir bunların ortaya çıkış şekilleri, klinik belirtileri ve ruh sağlığı merkezlerine başvuru biçimlerinde toplumlar ve kültürler arasında hatta ülkelerin kendi içinde farklılıklar gözlenmektedir. Dini, etnik yapısı, lehçesi ve dile bağlı farklılıklar sorunların değerlendirme ve tedavi süreçlerinde etkili olabilmektedir (Verhulst *et al.*, 2003). Çocuk ve ergenlerde anksiyete ve depresif bozukluklar sıkça gözlenmektedir. Amerikada her 6 çocuktan birinin hastaneye başvurusunda depresif bozukluk tanısı aldığı bildirilmektedir.(Silver, 1988) Son yıllarda çocuklarda ve ergenlerde depresyon çalışmaları psikiyatri, psikoloji ve ilgili disiplinlerde geniş bir araştırma alanı haline gelmiştir. Nöroendokrinolojiden bilimsel birçok alana kadar uzanan araştırma alanlarında, gençlerin depresyonun doğası, değerlendirilmesi ve tedavisi çalışılmaktadır. Gençlerde depresyona odaklanmamızdaki bu gecikme, kısmen depresyonun çocuklarda varolmadığının ve ergenlik dönemindeki psikolojik dalgalanmanın o dönemin normal olarak görülmesinden kaynaklanabilir. Özellikle, ergen kargaşası kavramı veya efsanesi, bu yaş grubunda psiko-patoloji olarak depresyonun geçerliliğini ve bulgularını birçok profesyonel için gölgelemiştir.(Reynolds and Johnston, 1994)

1.6.1 Tiroid Hormon ve Santral Sinir Sistemi

Perinatal dönemdeki tiroid patolojilerinin neden olduğu belirtilerden yola çıkılınca tiroid hormonlarının ve üst kontrol mekanizmalarının SSS'nin gelişiminde önemli bir rol oynadığı ortaya çıkmaktadır. Duygu işlemine dahil olan birincil beyin bölgeleri orbital, medial ve lateral prefrontal korteks (PFK), temporal korteks, anterior singulat, insular korteks, talamik nükleus, ventral striatum, kaudat nükleus, ventral pallidum ve amigdaladır. Bu limbik yapılarda iki örtüşen devre tanımlanmıştır: medial prefrontal kortiko-striato-pallido-talamik ve amigdalo-striato-palido- talamik bölgeler. Anterior singulat korteks de dâhil olmak üzere orbital ve medial PFK'deki

medial ağın, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisi için özellikle önemli olduğuna inanılmaktadır.(Drevets, 2000). TRH hormonu salgılandığı yer itibariyle paraventrikuler nükleuslardan hipofiz bezine etki ederken, SSS de bu komşuluklarla beraber hareket eder. PFK in duyu durum değişikliklerini kontrolü yine yakın sinaptik bağlantılarla ortaya konmaktadır.

1.6.2. Otoimmün Tiroidit ve Stres, Depresyon, İnternalize Semptomlar

Stres, nöral ve endokrin sistemlerin aktivasyonu yoluyla hem doğrudan hem de dolaylı olarak bağışıklık sistemini etkiler.(CHROUSOS, 1998; J., 2004). Fenotipik durum otoimmün tiroiditte büyük ölçüde Th1-Th2 bağışıklık yanıtına karşı dengesine bağlıdır. Th1/Th2 oranındaki kayma th2 yönüne gittikçe apoptoz ve immünite aktive olmaktadır. (Weetman, 2004). Birçok hipotezde tiroid folliküler hücrelerinin apoptozu ve tiroid hormon salınımındaki dalgalanmaların T ve B hücreleri üzerinden gerçekleştiği yorumlanmaktadır. Stres dönemlerinde glukokortikoidlerin sekresyonunda artış ve aktivasyon sonucunda katekolaminlerde artış gözlenir. Sırasıyla sempatoadrenal sistem ve hipotalamik-hipofiz adrenal eksen aktive olur. Hem glukokortikoidler hem de katekolaminler Th1'in seçici baskılanmasına neden olur ve Th2 aracılı humoral bağışıklığa doğru immünitede değişikliğe doğru geçiş gösterirler. Graves hastalığının gelişimi de Th2 baskın bir mekanizmaya örnektir.(Tsatsoulis, 2006). (Fink, Pfaff and Levine, 2012)

Prefrontal korteks ve düzenleyici sistemde yer alan tiroid hormonları sT3, sT4, TSH ve TRH'den TRH SSS'ye geniş olarak yayılmıştır ve genellikle postsinaptik hücrelerde inhibitör etki gösterir. Tiroid hormonun düzgün ve yeterli düzeyde salınmasında hipotalamik pitiüter aksa bağlıdır. Bu peptidlerin duygudurum ve davranışların düzenlenmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Örneğin hipotiroidi depresyon, kognitif bozulma, konfüzyon ve psikotik semptomlarla; hipertiroidizm ise anksiyete, huzursuzluk ve irritabilite ile karakterizedir. Depresyondaki hastaların üçte birinde TRH'ye karşı TSH yanıtı bozulmuştur (Owens, Nemeroff and Bissette, 2000). Ancak TSH yanıtı körelmiş hastalarda klinik özellikler konusundaki veriler kısıtlıdır (Müssig *et al.*, 2012). Aynı doğrultuda HT'li bireylerin yaşam boyu depresif dilim, yaygın anksiyete bozuklukları ve sosyal fobi sıklığı daha yüksek olduğu, guatrlı ve kontrol grubu olan bireyler arasında farklılık

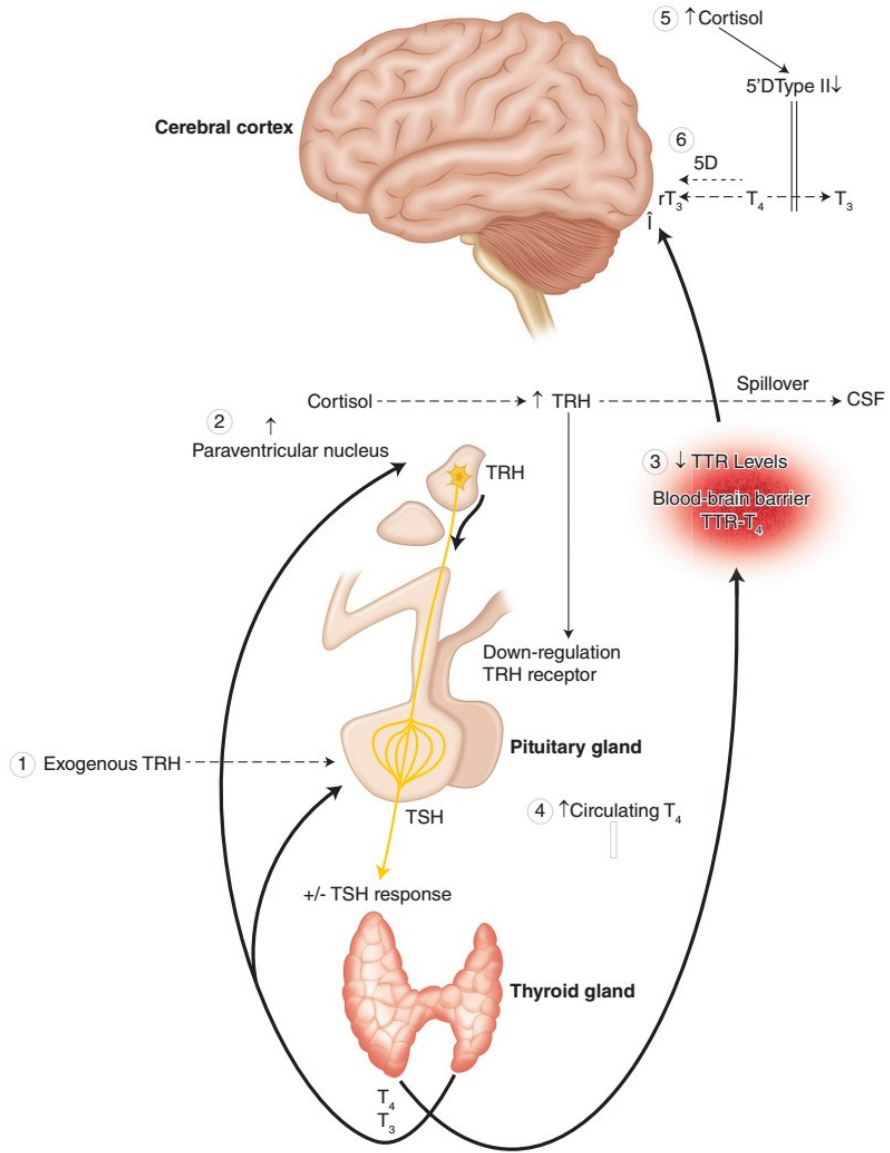
bulunmadığını gösteren bir olgu-kontrol çalışması sonuçlarını işaret etmiştir (Carta *et al.*, 2005). Ayrıca (Bunevicius *et al.*, 2007) özellikle perimenopozal kadın hastalarda daha sık afektif semptomlar saptamışlardır. Kortizolun yine stres etkisinde artışı veya aks sisteminde bozulması 5' deiyodinaz enzimin azalması ve t4 ün beyinde tip II enzim aktivitesine azaltılmasıyla T3'e dönüşümünü azalttığı bilinmektedir.

Trisiklik antidepresanlar (TCA) ve serarotonin gerialum inhibitörlerinin (SSRI) in vitro olarak TRH gen ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum tedavi sonrası serum T4 seviyelerinin normalleşmesini açıklamaktadır. TCA'lar ayrıca beyindeki T4'ün T3'e dönüşümünü artırır ve bu durum depresyondaki terapötik etkinliği için bir başka açıklama olarak düşünülrbilir.(Jørgensen and Feldt-Rasmussen, 2018) T3, depresyonda adjuvan tedavi olarak tiroid hormonunu içeren çalışmalarda T4'ten daha geniş olarak kullanılmıştır. Hatta trisiklik antidepresanların etkisini ötiroid hastalarda dahi arttırdığını gösteren yayınlar vardır.(Joffe, 2011).

Tiroid antikorları ve hormonlar birçok psikiyatrik bozuklukla unipolar, bipolar depresyon, anksiyete, panik bozukluk, distmik durumlar ile uzun zaman önce ilişkili bulunmuştur. (Loosen, 1986). Tiroid antikorları yaş ve cinsiyetle eşleştirilmiş gruplarda bipolar ve unipolar depresyonla ilişkili olmadığı ancak depresif hastalık riskinde artış ile zayıf ilişkili olduğu gösterilmiştir (Haggerty *et al.*, 1997) Yine antitiroid antikorların ötiroid erişkinlerde yapılan çalışmalarda duygudurum bozukluklarında major depresyon ve anksiyete bozukluklarında artmış predispozisyon gösterdiği gösterilmiştir. (Giynas Ayhan *et al.*, 2014).

Hem hipotiroidi hem depresyonda birçok ortak semptom tariflenmiştir. Yine anksiyete bozukluklarında tariflenen fiziksel durumların çoğu yaygın ankiyete bozukluğundaki, yorgunluk, dikkat bozukluğu ve konsantrasyon güçlüğü, en ufak sesle kolayca irkilme, uykuya dalamama ve gece sık sık uyanma diğer önemli belirtilerdir. Panik ataktaki göğüs ağrısı ya da göğüste sıkışma hissi, çarpıntı, kalbin kuvvetli ya da hızlı vurması el ve ayaklarda terleme, nefes darlığı ya da boğulur gibi olma, soluğun kesilmesi, baş dönmesi, sersemlik, titreme ya da sarsılma, kendini ya da çevresindekileri değişmiş veya tuhaf ve farklı hissetmek kontrolünü kaybetme ya da çıldırma korkusu, ölüm korkusu, düşecek ya da bayılacak gibi olma, uyuşma ya da karıncalanma, üşüme, ürperme ya da ateş basması, bulantı ya da karın ağrısı, semptomları ise hipertiroidiye benzemektedir. Hipertiroidideki kilo kaybı artmış

iştaha rağmen, sıcak intoleransı terleme polidipsi, kalp ile alakalı dzensiz ritim bozuklukları palpitasyonlar taşikardi sistolik hipertansiyon, nşromuskuler tremorlar, anksiyete yorgunluk zayıflık bozulmuş uykü dzenü konsantrasyon g¼cl¼ę¼ hiperaktivite titreme, pelvik ve karında kas zayıflığı, pulmoner dispne kusma bulantı abdominal hassasiyet ciltte semptomlar gřr¼lebilir.(De Leo, Lee and Braverman, 2016)B¼t¼n bunların yanı sıra kranial sistemin içindeki bildiğimiz veya bilmediğimiz y¼zlerce peptit amino asid ve nşronal sistemin ¼zerindeki sinaplar arası iletişimin değişiminnde rol oynayan milyonlarca reseptşr aracılıklı bilgi işlemleri duygu durumumuzla birlikte davranışlarımızı kontrol etmektedir. Şekil 9'da kortizol olarak bildiğimiz uyanıklık kormonu stres hormonu beyinde aynen bir nşrotransmitter gibi hareket etmesinin yanında T4'¼n T3'e tip 2 iyodinizasyonunda da rol almaktadır. Serabral kortexte ise T3 etkilerinin ise sadece h¼cre metabolizması ve enerji t¼ketimi ile ilişkilendirlemez bunun dışında birçok bilmediğimiz etkisi olduğu d¼ř¼n¼lmektedir.



Şekil 9 Şekil 9 Hipotalamus hipofiz tiroid aksı

Feldt-Rasmussen, U. (2018). Thyroid Function and Depression. Reference Module in Biomedical Sciences'dan alınmıştır.

2. GEREÇ YÖNTEM

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran 12-18 yaş aralığında, TSH ve tirod hormonları normal sınırlarda, tiroid otoantikörleri pozitif, tiroid ultrasonu tiroiditle ilişkili bulunan ve tedavi almayan, ötiroid durumdaki 41 pubertal Hashimoto tiroiditli adolesan kız hasta çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu olarak çalışmaya Çocuk ve Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran yaş ve VKI hasta grubu ile eşleştirilmiş, tiroid fonksiyonları normal ve otoantikörleri negatif olan ve tiroid ultrasonografileri normal olarak değerlendirilen sağlıklı 41 pubertal adolesan kız çocuğu dahil edildi.

Bilinen bir psikiyatrik hastalığı olanlar, antidepresan, stimulan ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Hashimoto dışında endokrin, metabolik, nörolojik veya kronik hastalığı olanlar ve çalışmanın yapıldığı zamanda aktif psikiyatrik hastalığı olan ve ilaç kullananlar ile fiziksel bir engeli bulunanlar araştırmaya dahil edilmedi.

2.2. Çalışmanın İçeriği

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan adolesanlar çalışma hakkında bilgilendirildiler. Çalışma öncesi çocuk ve velisinden yazılı olarak Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Etik kurul uyarınca hazırlanmış olan bilgilendirilmiş onam formu onayı alındı. Katılımcıların, öykü, fizik muayane, kan alma ve psikolojik değerlendirme yapılmak üzere randevuları ayarlandı. Kanlar 12 saatlik bir açlığı takiben sabah saat 8 civarında test hemşiresi tafaından alındı.

Her katılımcı için kronolojik yaş hesaplandı. Boy ve tartı ölçümleri, sistemik muayene ve puberte değerlendirmesi yapıldı. Katılımcılara sosyodemografik bilgi formları ile ÇDÖ(CDI) ve ÇATÖ (SCARED) ölçeklerinin nasıl doldurulacağı hakkında bilgilendirme yapıldıktan sonra, kendi başlarına formları doldurmaları istendi. Sonrasında çalışmaya katılan çocuklar ve ebeveynleri tek tek ve birlikte olarak, katılımcıların bilgilerinden habersiz olan tek bir çocuk psikiyatristi tarafından görüşmeye alındılar. Tüm katılımcı çocuklar, K-SADS ölçeği odaklı yarı

yapılandırılmış görüşmeye göre bir ya da daha fazla psikopatoloji saptanarak tanı aldılar ya da “psikopatoloji saptanmayan grup” olarak sınıflandırıldılar.

2.3. Serumda Metabolik Parametrelerin Tayini

Tüm hasta ve kontrol grubunun kan glukozu, insülin, serbest tiroksin(sT4), tiroid stimulan hormon(TSH), tiroid oto-antikorları (anti-TPO ve anti -Tg), kortizol ve HOMA-IR değerleri için kan örnekleri 12 saat açlık sonrasında sabah saat 8 civarında venöz olarak alınmıştır.

Analizler için Sakarya Eğitim ve Araştırma hastanesi biyokimya ve mikrobiyoloji labratuarındaki Beckman Coulter AU 5800 ve Siemens BNII oto analizatörleri kullanılmıştır.

Tiroid homonları için; Abbott Architect Free T3 Reagent Kit (USA, 2018), Abbott Architect Free T4 Reagent Kit (USA, 2018), Abbott Architect TSH Kit (USA, 2018) kullanıldı. Tiroid oto-antikorları; Architect Anti-TPO Kit (USA, 2018) ve Architect Anti-Tg Kit (USA, 2018) ile çalışılmıştır. Serum örnekleri, Sakarya Eğitim ve Araştırma hastanesi biyokimya laboratuvarında Abbott Architect i2000 (USA, 2018) otoanalizatöründe Chemiflex yöntemiyle analiz edilmiştir.

Referans aralıkları; sT3 (2,62-5,69 pmol/L), sT4 (9,00-19,04 pmol/L), TSH (0,35-4,94 µIU/mL), Anti-TPO (0-5,61 IU/ml), Anti-Tg (0-4,11 IU/ml),Kortizol (3,7-19,4 µg/dl) baz alınmıştır.

2.4. Çocuklar İçin Depresyon Envanteri -Ölçeği ÇDÖ-CDI

Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ): İngilizce adı ile Children's Depression Scale-inventory CDI) formu kullanıldı. Pek çok dile çevrilmiş olan ve çocuklar için yaygın olarak kullanılan bir öz bildirim ölçeğidir ÇDÖ, Kovacs tarafından 1992 yılında, çocuklar ve gençlerde depresyonun şiddetinin belirlenebilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Ölçek, 1990 yılında Öy tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır (Oy, 1991). (Myers and Winters, 2002)(ALŞEN, 2012). ÇDÖ'nün, depresyonun şiddetini belirleyen iyi bir ölçme aracı olduğu bildirilmiştir. Bir kendini değerlendirme ölçeğidir; çocuklara okunarak veya çocuğun kendisi okuyarak doldurulur. Uygulaması yaklaşık olarak 30 dakika sürmektedir. 6-18 yaş aralığında uygulanmak

üzere hazırlananmıştır. Toplam 27 maddeden oluşmakta; her madde çocuğun son iki haftasını değerlendirerek, aralarında seçim yapabileceği üç cümle seti bulundurmaktadır. Her set çocukluk depresyonunun belirtilerine ilişkin ifadeler içermektedir. Yanıtlara 0-2 arasında değişen puanlar verilir. Yüksek puan depresyon düzeyini gösterir, kesme noktası 19'dur. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 54'tür. Ölçeği uygulayabilmek için özel bir eğitim gerekmemektedir. Ailenin doldurmasına yönelik hazırlanan bir çeşidinin olmaması, özellikle yaşı küçük olan çocuklarda öz-bildirime dayalı bir ölçeğin sorgulanabilir olması zayıf yönleridir (Twenge and Nolen-Hoeksema, 2002) (Twenge and Nolen-Hoeksema, 2002).

2.5. Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ): KAYBÖ-SCARED)

Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ) (Ebeveyn ve Çocuk Formu): Birmaher ve arkadaşları (BIRMAHER *et al.*, 1997, 1999) tarafından geliştirilmiştir. Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Çakmakçı (Çakmakçı, 2004) tarafından yapılan ÇATÖ'nün ebeveyn ve çocuk formu mevcuttur. Toplam 41 maddeden oluşan ÇATÖ'de 25 ve üzeri puanın kaygı bozukluğu için uyarı niteliği taşıdığı kabul edilmektedir. Ölçek içinde somatik/panik, yaygın anksiyete, ayrılık anksiyetesi, sosyal anksiyete ve okul korkusu alt ölçekleri bulunmaktadır. Bu ölçeğin çocuk ve ebeveyn formu, çalışmamıza katılan çocukların kaygı düzeylerini belirlemek amacıyla kullanıldı. (Gokce ve ark., 2015)

2.6. Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları Ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu(K-SADS-PL)

Değerlendirme üç bölümden oluşmaktadır. İlk kısım yapılandırılmamış başlangıç görüşmesidir. Bu bölümde demografik bilgiler, şikâyet ve öyküsü, sağlık durumu, daha önce alınan tedaviler, okul ve aile ilişkileri ile ilgili bilgiler sorgulanır. İkinci kısım yaklaşık 200 belirtiyi tarayan tanı amaçlı tarama görüşmesidir. Bu bölümde pozitif belirtiler varsa duygulanım bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, davranış bozuklukları ve madde kötüye kullanım bozuklukları ve diğer bozukluklar alanlarında tanıyı doğrulamak için ek puanlama yapılmaktadır. Üçüncü bölüm ise çocuğun işlevselliğini değerlendiren çocuklar için genel değerlendirme ölçeğidir. Bu ölçeğin kısa formu da bulunmakta olup, potansiyel bir tarama materyali

olduğu düşünölmektedir. Tedavi ve tanısal araştırmalarda yaygın şekilde kullanılır. Psikometrik değerlendirme özellikleri oldukça iyidir. Yarı yapılandırılmıştır, zaman alan bir görüşmedir. Çocuk ve ebeveyn ile görüşülmesi gereklidir. Mümkün olursa okuldan alınan bilgileride değerlendirmeye alır.(TÜRKOĞLU ve KERİMOĞLU, 2012) Kaynakların verdiği bilgiler arasında ortaya çıkabilecek uyuşmazlıklarda karar görüşmeci klinisyene aittir. Uygulayabilmek için eğitimini alınmasına ihtiyaç vardır. Affektif bozukluklar için olan modölü tek başına da kullanılabilir. (ALŞEN,2012) <http://www.wpic.pitt.edu/ksads/default.htm> (Kaufman *et al.*, 1997). K-SADS ve Washington Üniversitesi K-SADS gibi bipolar bozukluğu değerlendirmede kullanılan birkaç araştırıcı görüşme vardır. K-SADS epidemiyolojik versiyonu olan K-SADS-E eğitlimiler tarafından uygulanır ve uzman klinik görüşmelerle % 97 uyumla geçerlilik sağlamıştır.(Chambers, 1985) (Kaufman *et al.*, 1997)(Wozniak *et al.*, 2003). Kauffman ve arkadaşları tarafından DSM-III-R ve DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders) tanı ölçütlerine göre 6-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde psikopatoloji taramak amacıyla geliştirilmiş olup ÇDŐG-ÖY-T' (Çocuklar için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi- şimdi ve yaşam boyu versiyonu- Türkçe versiyonu (K-SADS-PL), (kiddie- schedule for affective disorders and schizophrenia-present and lifetime version)nin Türkiye' de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(Gökler, ve ark., 2004).(İmren ve ark., 2013)(ÇARKAXHIU BULUT, 2013).

Psikiyatride kullanılan tanımlar

Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB)

YAB olan kişilerde “sürekli, aşırı ve durumla uygun olmayan bir endişe durumu” söz konusudur. Aşırı endişe, kişinin günlük yaşamını olumsuz yönde etkiler ve hatta olağan yaşam etkinliklerini sürdürmesini engeller. Bu kişiler her durumda olası en kötü sonucu düşünürler, herşey kendi denetimlerinin dışındadır, iyi bir olasılık ya da geriye dönüş mümkün değildir.

YAB'da aşırı endişe ve kaygı genellikle sağlık, aile, para ya da iş gibi konularla ilgilidir. Denetlenemez nitelikte olan endişe hali en az altı ay boyunca hemen hergün vardır ve gün boyunca sürer.

Depresyon ve Depresif Bozukluk

Bir kişi için depresyonda denildiğinde, bir çeşit ruhsal çökkünlük halinde olduğu anlaşılmaktadır. Gündelik yaşamda herkes zaman zaman kendini moralsiz, üzgün, mutsuz hatta karamsar hissedebilir. Depresyon hastalığının gündelik olağan moral bozukluğu veya demoralizasyondan farkı kişinin sadece:

1-Duygusal olarak üzgün, mutsuz, kederli hissetmesi değil ama yanı sıra

2-Düşünce olarak durumuyla ilgili ümitsizlik, çaresizlik ve karamsarlık içinde olması, kendini bu durum içinde yetersiz ve değersiz olarak algılaması ve hatta intiharı çözüm olarak görmesi,

3-Davranış olarak kendini toplumdaki soyutlaması, içine kapanması, giderek durgunlaşması, hiçbir şeyden zevk alamaması ve isteksizlik göstermesi ve

4- Bedensel olarak uykusunun ve iştahında değişiklik olmasıdır.

Obsesif- lompulsif bozukluk(OKB)

OKB, obsesyon adı verilen takıntılı düşünce, fikir ve dürtüler ile kompulsiyon adı verilen yineleyici davranışlar ve zihinsel eylemlerden oluşan bir ruhsal hastalıktır.

- Obsesyon; Kişinin zihnine girmesine engel olamadığı, zihninden uzaklaştıramadığı düşünce, fikir ve dürtülerdir. Kişinin isteği dışında gelirler, kişi tarafından mantıkdışı olarak değerlendirilirler ve yoğun sıkıntı ve huzursuzluğa yani anksiyeteye neden olurlar.
- Kompulsiyon; Obsesyonların neden olduğu yoğun sıkıntı ve huzursuzluğu azaltmak ya da ortadan kaldırmak üzere yapılan yineleyici davranış ve zihinsel eylemlerdir.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

DEHB çocukluk çağında başlayan, etkisi tüm bir yaşama yayılabilen, süreğen bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Dikkatin bir noktaya toplanabilmesinde güçlük, unutkanlık ve düzensizlik gibi belirtiler, dikkat sorunları ve/veya çocuğun kendi yaşıtlarıyla karşılaştırıldığında belirgin olarak fazla hareketli olması, bu davranışlarının oyun, anaokulu, okul gibi günlük yaşantıda , aile veya öğretmenler için sorun oluşturması ,acelecilik, sırasını beklemekte güçlük çekme gibi dürtüsellik sorunların varlığı ile kendini gösterir.

Sosyal anksiyete bozukluğu

Bireyin başkaları tarafından yargılanabileceği kaygısını taşıdığı toplumsal ortamlarda mahcup ya da rezil olacağı konusunda belirgin ve sürekli korkusunun olduğu bir kaygı bozukluğudur. Kişiler başkalarıyla etkileşimde bulunmalarını gerektiren ya da bir eylemi başkalarının yanında yerine getirmeleri gereken durumlardan korkarlar ve bunlardan olabildiğince kaçınmaya çalışırlar. Başkalarının kendileriyle ilgili olarak anksiyeteli, zayıf, kaçık ya da aptal gibi yargılarda bulunacağını düşünürler. Ellerinin ya da seslerinin titrediğinin farkına varacaklarıyla ilgili kaygılarından ötürü toplum önünde konuşmaktan korkabilirler ya da düzgün bir biçimde konuşamıyor gibi görünmekten korktukları için başkalarıyla karşılıklı konuşurken aşırı kaygı duyabilirler.

Panik Bozukluğu

Panik Bozukluğu, tekrarlayıcı beklenmedik panik atakları ile ataklar arasındaki zamanlarda başka panik ataklarının daha olacağına ilişkin sürekli bir kaygı duyma durumudur.Panik Ataklarının “kalp krizi geçirip ölme”, “kontrolünü yitirip çıldırma” ya da “felç geçirme” gibi kötü sonuçlara yol açabileceği inancıyla sürekli üzüntü duyma ya da ataklara ve olası kötü sonuçlarına karşı önlem olarak (işe gitmeme, spor, ev işi yapmama, bazı yiyecek ya da içecekleri yiyip içmeme, yanında ilaç, su, alkol, çeşitli yiyecekler taşıma gibi) bazı davranış değişikliklerinin görüldüğü ruhsal bir rahatsızlıktır.

Ayrılık Anksiyetesi (Kaygısı)

Bu bozukluğun temel özelliği; evden ya da evde bağlandığı kişiden ayrılmaya bağlı, kişinin aşırı kaygılı olmasıdır. Bu kaygı beklenenden fazladır. Kişi; evden ya da bağlandığı kişilerden her ayrıldığında tekrarlayıcı bir biçimde aşırı sıkıntı ve kaygı yaşar, bu kişilerin nerede olduklarını bilmeye ve onlarla ilişki içinde olmaya gereksinim duyar. Sık sık telefon eder, bir şekilde nerede ne yaptıklarını öğrenmeye çalışır. Eve dönme özlemi içindedirler ve sürekli yeniden birleşme hayalleri kurar. Ayrılık anksiyetesinde kişi, kendilerinin veya bağlandıkları kişilerin bir kaza geçirecekleri ya da hastalanacaklarına ilişkin sürekli ve aşırı bir kaygı yaşarlar



2.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma ve ortanca değerler kullanılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Shapiro-Wilk normalite testine göre p değeri 0,05'ten küçük olanlar normal dağılım göstermeyen veriler olarak kabul edildi. Test sonucuna göre, hasta grubunda kilo, VKI, TSH, T4, anti-tpo ve anti-tg; kontrol grubunda ise, yaş, boy, boy SDS, anti-tpo ve anti-tg değerleri normal dağılım göstermemektedir. Hasta ve kontrol gruplarında ölçekli veriler karşılaştırılırken normal dağılım gösteren gruplar için Student's t testi, normal dağılım göstermeyenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Bir ölçek verinin hasta veya kontrol gruplarından en az birinde normal dağılım göstermemesi halinde de yine Mann Whitney U testi uygulandı. Parametrik dağılım gösteren değerler student t testi ile değerlendirilmiş. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, 3 ve daha fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Fisher kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel karşılaştırmalarda p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

3. BULGULAR

Çalışma Nisan ve Temmuz 2018 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yaşları 12 ile 18 arasında değişen ve $15,5 \pm 1,7$ yaş ortalamasına sahip toplam 82 birey ile yapılmıştır. Hastaların başvuru nedenleri tablo 1 de verilmiştir.

Başvuru nedeni	Hasta Sayısı
Çarpıntı hissi/huzursuzluk	9
Rutin taramada HT tanısı	8
Boyunda şişlik ve ağrı	6
Fazla kilo	6
Göğüs ağrısı	4
Ailede tiroid hastalığı	3
Halsizlik	2
Tüülenme artışı	2
Ellerde morarma	1

Tablo 1 Hastaların Başvuru Nedenleri

Tüm katılımcıların minimum maksimum ve ortalama değerlerini içeren antropometrik dağılımı Tablo 2.'de gösterilmiştir.

	Min-Maks (Medyan)	Ortalma±S.S
YAŞ(yıl)(n=82)	11,19-17,81(16,04)	15,53±1,69
Boy(cm)(n=82)	130,00-177,00(160,00)	160,26±8,04
Kilo(kg)(n=82)	31,00-85(54,00)	54,50±10,53
VKI SDS(n=82)	-3,69-3,78(-0,13)	-0,16±1,27
Kilo SDS(n=82)	-2,98-4,74(-0,22)	-0,19±1,34
Boy SDS(n=82)	-5,30-2,48(0,09)	-0,12±1,26
VKI(kg/cm ²)(n=82)	15,59-32,98(21,09)	20,86±3,12

Tablo 2 Tüm Katılımcıların Antropometrik Ölçümleri

	Min-Maks (Medyan)	Ortalama±S.S
Glukoz(mg/dl) (n=80)	67-101(86,5)	88,4±9,3
HOMA-IR (n=69)	0,65-24(2)	3,2±8,3
İnsülin(µU/ml) (n=69)	1,7-24(8,7)	9,5±4,2
Kortizol(µg/dl) (n=48)	4-2(8,7)	9,±3,7
TSH(µIU/ml) (n=82)	0,5-4.9(1,6)	1,9±1,3
T4(pmol/L) (n=82)	0,7-21(13)	13±2,3

Tablo 3 Tüm katılımcıların Biyokimyasal Ölçümlere Ait Veri Dağılımları

Tablo 3’de hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal analizlerinin genel değerlendirilmesi gösterilmektedir.

Tüm katılımcılar iki farklı form doldurmuşlardır. Bu öz bildirim ölçeklerinin ortalama puan değerleri *Tablo 4* ‘de gösterilmiştir. Doldurulan ölçekler arasında ÇDÖ puanı 0 ila 39 arasında değişmekte olup 14,5±8 ortalamaya sahiptir. 41 soruluk öz bildirim ölçeği olan KAYBÖ anketinde ise, 7-60 puan aralığında 32±12 ortalamaya sahip puanlar saptanmıştır.

ÖLÇEKLER	Min-Maks (Medyan)	Ortalma±S.S
ÇDÖ Puan(n=82)	0-39 (14)	14,5±8
KAYBÖ Puan(n=82)	7-60 (31)	32±12

Tablo 4 Hasta ve kontrol gruplarına doldurduğu anket formalarının toplam puanlarına ait dağılımlar

KAYBÖ öz bildirim ölçeğinde, bireyin vermiş olduğu cevaplardan ayrıca genel kaygı bozukluğu belirtilerini içeren soruların toplamına dayalı olarak 5 farklı alt kaygı bozukluğuna ait değerlendirme yapıldı.. Hesaplamalar sonucunda 82 bireyden 45 kişi (%55) panik bozukluğuna, 28 kişi (%34) genel anksiyete bozukluğuna, 33 kişi (%40) ayrılık anksiyetesine, 33 kişi (%40) sosyal anksiyeteye ve 13 kişi de (%16) okul kaygı bozukluğu gösterdi. Anket sonuçlarında bu 5 anormallikten birine, bir kaçına, hepsine sahip olan bireyler olduğu gibi hiçbirine de sahip olmayan bireyler de mevcuttu.

	Pozitif	Toplam Hasta	Total Oran (%)
Semptom Saptanmayan Grup	21	N=82	25
Panik	45	“	55
Genel Anksiyete Bozukluğu	28	“	34
Ayrılık Anksiyetesi	33	“	40
Sosyal Anksiyete	33	“	40
Okul Kaygısı	13	“	16

Tablo 5’de Bireylerin doldurmuş olduğu KAYBÖ "kaygı bozukluğu öz bildirim formu" tarafından sağlanan veriler ışığında hasta ile kontrol gruplarına ait bireylerin sahip oldukları kaygı bozukluklarına ait genel dağılım gösterilmiştir.

Katılımcıların kendilerinin doldurduğu anket haricinde K-SADS-PL ile psikiyatrist tarafından yarı yapılandırılmış değerlendirme de yapıldı. Tablo 6.

Tablo 6 Yarı Yapılandırılmış Görüşme Ait Genel Dağılımı

	Pozitif	Oran (%)
Saptanan Bozuklukların Sayısı		
Panik Bozukluk	N=3	4
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	N=10	12
Depresif Bozukluk	N=14	17
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	N=11	13
Sosyal Fobi	N=18	22
Ayrılık Anksiyetesi	N=6	7
Obsesif Kompulsif Bozukluk	N=2	2
Semptoma Göre Gruplar		
Psikopatoloji Saptanmayan Grup	N=45	57,30
Psikopatoloji Saptanan Grup	N=37	42,70
	N=82	100

Hasta Grubunun tanı aldığı gün itibariyle hastalık gün sayısının ortalama 255 ± 252 gündü.(Tablo7)

Tablo 7 Hasta Tiroidit Grubunun Hastalık Gün Sayısı

Hastalık Gün Sayısı(n=41)	Min-Maks (Medyan)	Ortalma±S.S
	0,00-936(218)	255±252

Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik değerlerinin karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.(Tablo8)

	Gruplar				p
	Hasta (n=41)		Kontrol (n=41)		
	Min-Mak (Medyan)	Ort-S.S	Min-Mak (Medyan)	Ort-S.S	
YAŞ(yıl)	11,3-17,8 (15,6)	15,2±1,7	11,2-17,7 (16,6)	15,8±1,6	0,08 ¹
Boy(cm)	147-177 (159,8)	160,2±7,2	130-175 (160)	160,2±8,8	0,57 ¹
Kilo(kg)	36,80-91) (54,50)	56,20±12,27	31-73 (54,00)	52,80±8,25	0,37 ¹
VKI SDS	-3,69-3,7 (0,28)	0,06±1,46	-2,68-1,95 (-0,36)	-0,38±1,03	0,11 ²
Kilo SDS	-2,98-4,7 (0,06)	0,07±1,56	-2,51-2,01 (-0,43)	-0,44±1,04	0,08 ²
Boy SDS	-2,71-2,4 (0,15)	-0,06±1,16	-5,30-2,05 (0,03)	-0,19±1,36	0,84 ¹
VKI(kg/cm2)	16,4-30 (21,1)	21,8±4,1	15,6-27,3 (20,4)	20,51±2,45	0,18 ¹

¹: Mann Whitney U test ²: Student's t test *:p<0,05

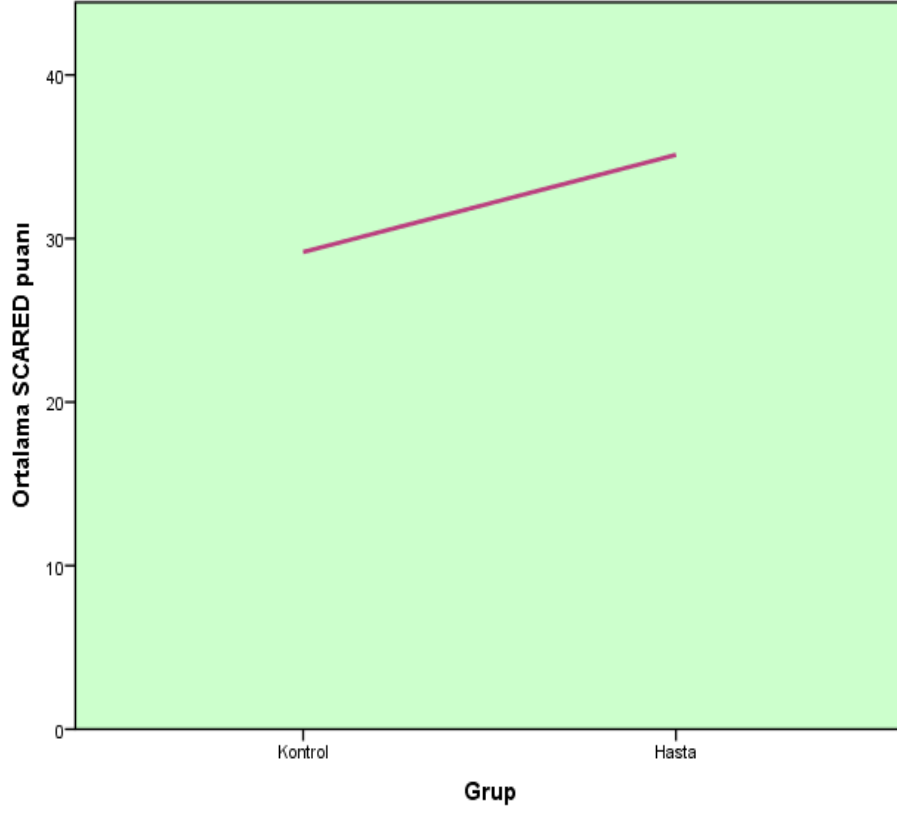
Tablo 8 Vücut ölçümlerin hasta ve kontrol grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak karşılaştırılması

Tablo 9’da hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal ve hormonal açıdan karşılaştırılması verilmiştir. Her iki grupta da kan glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri normal sınırlarda olup, iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine her iki grubun kortizol ve sT4 değerleri normal sınırlarda olup aradaki fark anlamsızdır. TSH düzeyleri hasta grubunda, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olmakla birlikte normal aralıkta olarak bulunmuştur. Beklenildiği gibi hem Anti-TPO hem de Anti-Tg seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak oldukça önemli derecede yüksektir ($p < 0,001$)(Tablo 9).

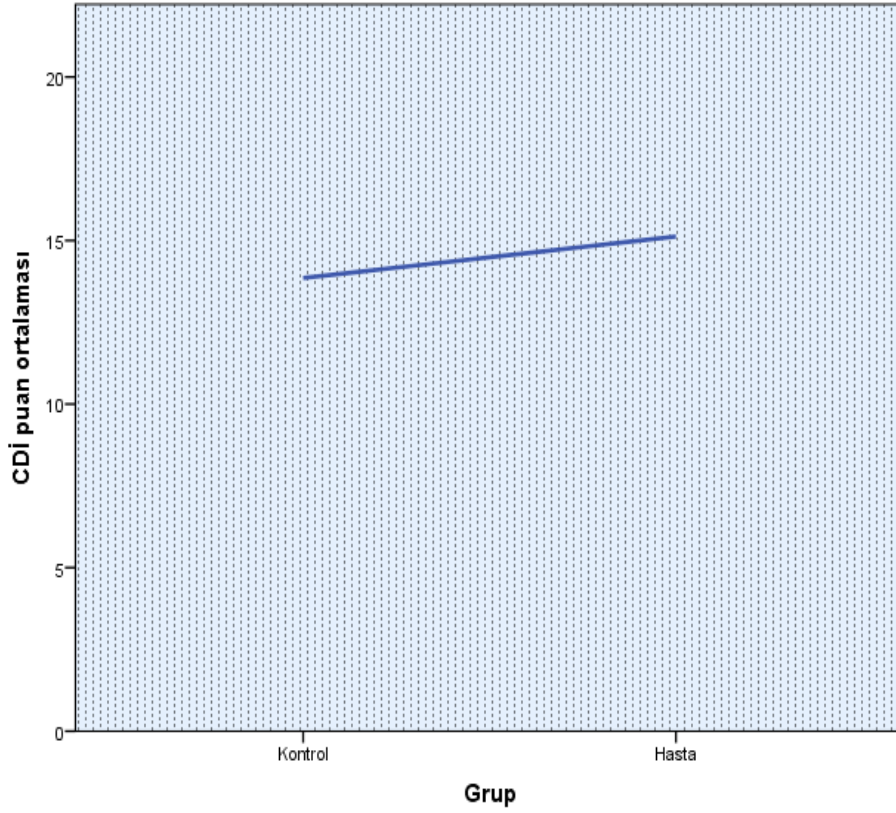
Tablo 9 Biyokimyasal analiz sonuçlarının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

	Gruplar				p
	Hasta (n=41)		Kontrol (n=41)		
	Min-Mak (Medyan)	Ort-S.S	Min-Mak (Medyan)	Ort-S.S	
Glukoz (mg/dl)	74-106 (89)	89,8±7,9	67-101 (85)	87±10,4	0,17 ²
HOMA-IR	0,8-4 (2)	2,1±0,8	0,6-30 (1,7)	4,3±12	0,62 ¹
İnsülin(µU/ml)	4,2-20 (9,6)	9,5±3,4	1,7-24 (7,60)	9,3±5	0,32 ¹
Kortizol(µg/dl)	4,-20 (9)	9,68±4,16	4,30-13 (7,10)	7,99±2,8	0,12 ²
TSH(µIU/mL)	0,5-4,9 (2)	2,55±1,4	0,48-2) (1,34)	1,36±0,5	0,000007¹
T4(pmol/L)	0,7-22 (12,7)	13,09±3,02	10,84-17,1 (13,06)	13,06±1,32	0,97
Anti-tpo(IU/ml)	0,60-2.000 (220,6)	420±450	0,0-4,5 (0,43)	0,57±0,82	0,00000¹
Anti-tg(IU/ml)	0,27-898,88 (46,72)	124±205	0,0-9,2 (1,74)	2,53±2,09	0,00000¹

¹: Mann Whitney U test ²: Student's t test *:p<0,05



Şekil 10: Hasta ve kontrol grupları arasında KAYBÖ puanlarının ortalamalarına ait fark grafiği



Şekil 11: Hasta Ve Kontrol Grupları Arasında ÇDÖ Puanlarının Ortalamalarına Ait Fark Grafiği,

	Gruplar				p
	Hasta (n=41)		Kontrol (n=41)		
	Min-Mak (Medyan)	Ort-S.S	Min-Mak (Medyan)	Ort-S.S	
ÇDÖ PUAN	2-39 (15)	15,1±7,9	0-34 (14)	13,8±8,1	0,47
KAYBÖ PUAN	9-60 (38)	35,1±13,4	7-55 (29)	29,1±10,3	0,02*

Student's t test *:p<0,05

Tablo 10 ÇDÖ ve KAYBÖ ölçeklerinin Hasta Ve Kontrol Grubuna Göre Karşılaştırılması

ÇDÖ puanları her iki grupta farksız iken, hasta grubunda KAYBÖ puanları hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti.(Tablo 10)

KAYBÖ alt ölçeklerine ait sonuçlar Tablo 11’de gösterilmiştir.

KAYBÖ Alt Ölçekleri	Gruplar				p*
	Hasta (n=41)		Kontrol (n=41)		
	Pozitif (n)	Oran (%)	Pozitif (n)	Oran (%)	
Panik Bozukluk	25	60,9	20	48,7	0,26
Genel Anksiyete Bozukluğu	14	34,1	14	34,1	1,00
Ayrılık Anksiyetesi	21	51,2	12	29,2	0,04*
Sosyal Anksiyete	22	53,6	11	26,8	0,01*
Okul Kaygı Bozukluğu	6	14,6	7	17	0,76

*:Pearson Chi Kare Testi: $p<0,05$

Tablo 11 KAYBÖ formuna göre hesaplanan alt ölçeklerin kaygı bozukluklarının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Panik bozukluk hasta grubunda daha yüksek çıksa da istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi ($p>0,05$).

Genel anksiyete bozukluğu iki grupta da benzerdi. Okul kaygı bozukluğu (OKB) ise kontrol grubunda, hasta grubuna göre bir kişi fazlaydı ve fark yine anlamsızdı ($p>0,05$).

Ayrılık anksiyetesi ve sosyal anksiyete ise hasta grubunda istatistiksel olarak önemli derecede yüksek saptandı ($p>0,05$).

K-SADS-PL'ye göre yüz yüze yapılan psikiyatrik değerlendirmesine göre bireyler 9 farklı kategoride gruplandırıldı. Herhangi bir bozukluk saptanmayan bireyler "Psikopatoloji saptanmayan grup" olarak değerlendirilirken; psikopatoloji saptanan grup ise 8 bozukluktan en az birine sahip bireylerden oluşmakta idi. (Tablo 12).

	Gruplar				p*
	Hasta (n=41)		Kontrol(n=41)		
	Pozitif (n)	Oran (%)	Pozitif (n)	Oran (%)	
Psikopatoloji Saptanan Grup	27	77	8	22,9	0,00002
Psikopatoloji Saptanmayan Grup	14	30	33	70,2	0,00016
Panik Bozukluk	3	7,3	0	0,0	0,07
DEHB	8	19,5	2	4,9	0,042
Depresif Bozukluk	12	29	2	4,9	0,003
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	10	24	1	2,4	0,003
Sosyal Fobi	14	34	4	9,7	0,01
Ayrılık Anksiyetesi	5	12	1	2,4	0,08
Obsesif Kompulsif Bozukluk	2	4,9	0	0,0	0,15
*:Pearson Chi Kare Testi p<0,05					

Tablo 12 Psikiyatrik teşhislerine dayalı kaygı bozukluklarının hasta ve kontrol arasındaki farklar

Panik bozukluk Hashimoto hastası bireylerde 3(%7,3) kişide görülürken kontrol grubunda hiçbir bireyde panik bozukluk gözlemlenmedi. Ancak iki grup arasında fark anlamlı değildi(p>0,05).

DEHB, sosyal fobi, depresif bozukluk ve YAB hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır.

Obsesif kompulsif bozukluk hasta grubunda 2 (4,88), kontrol grubunda 0 (%0) bireyde bulunmakta olup istatistiksel olarak bir anlamlı fark görülmedi (p>0,05).

ÇATÖ testinin 25 ve üstünde anlamlı; 35 üstünde ise çok anlamlı olduğu bilindiğinden test puanları dağılımı 25 ve üstü olarak dağıtıldığında depresyon ve hastalık gün sayısı ile ilişki bulunamamıştır. (P=0,296)

Çatö Grup	KAYBÖ Puan		Hastalık Gün Sayısı		p ¹
	Min-Maks(Medyan)	Ort±s.sapma	Min-Maks(Medyan)	Ort±s.sapma	
0-24 (n=9)	9-19(16)	14,89±3,14	1-414(106)	174,5±140,4	0,29
25-35 (n=1)	27-27(27)	27±0	841-841(841)	841±0	
30-60 (n=31)	27-60(42)	41,26±8,5	0-936(218,5)	259,7±257,6	

Kruskal Wallis Test¹:

Tablo 13 KAYBÖ Puan 3 Alt Grup- Hastalık Gün Sayısı Karşılaştırması

Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerinden KAYBÖ puanı ve hastalık gün sayısı karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

TSH, T4, Anti-TPO ve anti-TG değerleri ile hasta grubu için (Tablo 14) ve kontrol grubu için (Tablo 15) ayrı ayrı, yaş, boy, kilo, VKI, ÇDÖ ve KAYBÖ puanları, glukoz, insülin, HOMA-IR, kortizol düzeyleri ve hastalık gün sayısı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

	TSH		T4		Anti-TPO		Anti-TG	
	r	p	r	p	r	p	r	p
YAŞ(yıl)	-0,191	0,231	-0,027	0,869	-0,280	0,076	0,159	0,322
Boy(cm)	-0,365*	0,019	-0,206	0,196	-0,257	0,104	0,112	0,486
Kilo(kg)	0,046	0,774	-0,280	0,076	-0,391*	0,011	0,101	0,529
VKI SDS	0,294	0,062	-0,116	0,470	-0,169	0,291	-0,038	0,814
Kilo SDS	0,150	0,350	-0,246	0,121	-0,215	0,178	0,013	0,935
Boy SDS	-0,278	0,078	-0,176	0,271	-0,161	0,315	0,004	0,982
VKI(kg/cm ²)	0,241	0,129	-0,143	0,372	-0,323*	0,039	-0,005	0,978
CDİ PUAN	0,080	0,620	-0,062	0,698	0,087	0,590	0,102	0,527
SCARED puan	0,191	0,232	0,078	0,629	0,186	0,245	-0,167	0,297
Glukoz	-0,020	0,901	-0,088	0,588	0,245	0,128	-0,288	0,071
Homa	-0,007	0,969	-0,086	0,619	0,177	0,303	0,062	0,719
İnsülin	-0,012	0,943	-0,143	0,405	0,096	0,577	0,143	0,404
Kortizol	0,278	0,144	0,082	0,673	0,335	0,076	0,083	0,669
Hastalık Gün Sayısı	-0,009	0,958	0,046	0,775	0,143	0,372	-0,056	0,730

r:Spearman's Correlation *:p<0.05 (2-tailed).

Tablo 14 Hashimoto Hasta Grubununun TSH, T4, Anti-tpo ve Anti-tg değerleri ile Korelasyon Karşılaştırılması

Tablo 15 Kontrol grubunun TSH, T4, Anti-tpo ve Anti-tg değerleri ile ölçümlerim
Korelasyon Karşılaştırılması

	TSH		T4		Anti-tpo		Anti-tg	
	r	p	r	p	r	p	r	p
YAŞ	-,071	,659	-,022	,890	,079	,621	,005	,976
Boy	-,164	,306	-,196	,219	-,226	,156	-,015	,926
Kilo	,111	,490	,071	,658	-,120	,456	,049	,761
VKI SDS	,312*	,047	,419**	,006	,041	,801	,218	,171
Kilo SDS	,106	,508	,141	,380	-,163	,310	,086	,595
Boy SDS	-,181	,257	-,193	,227	-,270	,088	-,011	,947
VKI	,318*	,043	,400**	,010	,078	,627	,207	,194
CDİ PUAN	-,352*	,024	,052	,745	,184	,249	-,090	,576
KAYBÖ puan	-,294	,062	-,056	,726	,209	,189	-,225	,157
Glukoz	,223	,167	-,063	,702	-,035	,830	,196	,226
Homa	-,013	,945	,131	,467	-,109	,548	,100	,581
İnsülin	,178	,321	,097	,590	,047	,796	,172	,340
Kortizol	,101	,680	,007	,977	,072	,770	-,004	,987

r:Spearman's Correlation *:p<0.05 (2-tailed).

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Pek çok psikiyatrik bozukluk ile tiroid fonksiyon bozukluklarının belirti ve bulguları ortak olduğu için hasta ve kontrol gruplarımızı ötiroid gruptan seçerek tiroid fonksiyonlarından bağımsız bir psikiyatrik değerlendirme yapmayı amaçladık. Yaş, antropometrik ölçümler (Boy, Ağırlık, VKİ) ve pubertal durum açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. Böylelikle vücut ölçümlerinin farklılığından doğabilecek psikolojik etkilenmeyi en aza indirmeye çalıştık. Bilindiği gibi obezite adolesan ruh sağlığı üzerinde olumsuz anlamda çok etkilidir. Bütün katılımcıların pubertal adolesan kız olarak seçimi de adolesan dönemde görülen ruhsal dalgalanmaların çalışmayı benzer derecede etkilemesini düşündük. Beklendiği gibi tiroid otoantikorları HT'li grupta otoimmüitenin göstergesi olarak çok yüksekti. Tiroid oto antikor pozitifliğinin psikiyatrik hastalıkların etyolojisinde rol oynayabileceğine dair bazı gözlem ve bulgular vardır;

- Otoimmün markırlarla depresif semptomlar arasındaki ilişkilerin varlığı
- Hamilelelikteki tiroid antikor pozitifliği ile doğum sonrası depresyonu görülme sıklığı arasındaki ilişki
- Sağlıklı farelere otoantikor transferi sonrası gelişen depresyon benzeri klinik durumlar
- İmmünsüpresif tedavi sonrası, otoimmüitenin baskılandığı dönemde davranış performans testlerinde iyileşmenin görülmesi
- Otoimmünite nin hayvan modellemelerinde, otoimmünite varlığı ile davranış bozuklukları ve beyin atrofisinin birlikte görülme sıklığında artış
- Hem insanlarda hem de farelerde antikor titresinde artışa paralel olarak depresif semptomların ciddiyetinde de artış gözlenmesi

otoimmünite-psikiyatrik bozukluk ilişkisinin rastlantısal olmadığını düşündürmektedir.(Iseme,2014)

- Çalışmamızda psikiyatrist değerlendirmesi sonucunda konulan tanılarla hastalarımızın tiroid durumu arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde;

- Tiroid hormon ve TSH düzeylerinin psikiyatrik bozukluklarla bir ilişkisinin saptanmaması

Genel olarak psikiyatrik bozukluğa ait semptomatolojinin HT'li hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanması otoimmüitenin psikiyatrik hastalıklarla ilişkisini göstermek açısından önemli idi. Yapılan benzer bir duygu durum sağlığını ölçmek için yapılmış çalışmalarda erişkin kadınların ötiroid dönemde hashimoto hastası olmasına rağmen tiroidektomi yapılsa da otoimmün hastalığın kendisinin psikiyatrik pozitif semptomatolojilerde önde olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda genel sağlık durumu değerlendirme için SF36 genel durum değerlendirme ölçeği kullanılsa da hastaların mental sağlık, sosyal sağlık, dirilik, genel sağlık, fiziksel rol gibi sağlık durumu beklentileri alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır(Ott *et al.*, 2011). Yine yapılan 51 ötiroid durumdaki hashimoto hastasının fiziksel limitasyon, ruhsal limitasyon, dirilik, genel ve sosyal fonksiyonlarında, sosyal izolasyon, ağrı algısında anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir.(Bianchi *et al.*, 2004). Ek olarak aynı grupta sosyal fobi ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun eşlik etmesi de istatistiksel olarak anlamlıydı.($p < 0,05$)**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**Bizim çalışmamıza benzer şekilde Müssig ve ark. da yaptığı araştırmada kullanılan Scl-90 kısa test ile 64 HT'lu anti tpo pozitif erişkin hastalarda somatizasyon, obsesif kompulsif semptomlar ve depresyon anlamlı saptandığı aktarılmıştır ($p < 0.02$) (Müssig *et al.*, 2012).

ÇDÖ ve ÇATÖ özbildirim ölçekleri sonuçları ile psikiyatrist tarafından yapılan K-SADS-PL değerlendirmesi arasında önemli farklılıklar saptadık. ÇDÖ'ye göre Depresyon değerlendirmesi gruplar arası anlamsızken, psikiyatrist değerlendirmesinde HT grubunda anlamlı olarak fazlaydı.

Çalışmamızda uygulanmış olan K-SADS-PL değerlendirmesi, çalışma ve araştırmalarda kullanılan en güvenilir yöntemdir. Bulguların desteklenmesi amacıyla verilen özbildirim ölçekleri ise; sorun tanımlandığı takdirde, ele alınması ve takibinde yönlendirici malzemeler olmakla birlikte, değerlendirmede özgüllüğü zayıf materyallerdir. Özbildirim ölçeklerinde belirti saptanmıyor olması, o konu ile ilgili sorun olmadığı anlamına gelmemektedir. Bildiğimiz kadarı ile çocuk yaş grubundan seçilmiş HT'li grup ile, yarı-yapılandırılmış görüşme tekniği ile yapılmış bir başka bir çalışma yoktur.

Giynas ve arkadaşları, obsesif kompulsif hastalıkla HT nin ilişkili olduğunu söylemişse de bizim çalışmamızda bu ilişki istatistiksel olarak anlamı saptanmadı (p=0.15).

Bu bağlamda, çalışmanın yürütüldüğü esnada Türkiye’de K-SADS’in DSM 5 uyarlamalı eğitimleri henüz yapılmadığından DSM IV odaklı K-SADS uygulanmış olup, bulgularımızın DSM 5 güncellemesi ile paralellik gösterdiği düşünülmüştür. Nitekim, DSM 5 sınıflandırma sisteminde Obsesif Kompulsif Bozukluk, farklı semptomatolojisi ve yapısı gereği, daha önce DSM IV’te yer aldığı “Anksiyete Bozuklukları” genel başlığından çıkarılmış; yeni bir tanı kategorisi olarak “Takıntı-Zorlantı Bozuklukları” ana tanı sınıfına alınmıştır.

Psikiyatrik bozuklukların etyolojisi multifaktöryel olduğundan otoimmünitenin, depresyon ve diğer psikiyatrik bozuklukları açıklamada tek hipotez olamayacağı açıktır. Ayrıca oto-antikör saptanmayan birçok psikiyatrik durum da vardır.

Farklı çalışmalarda tiroid antijenleri arasında anti-TPO düzeylerinin Major depresif bozukluk ve panik bozukluk ile ilişkili olduğu (Carta *et al.*, 2002); benzer şekilde anti tpo düzeylerinin panik ataklarla ilişkili olduğu saptanmış (Matuzas *et al.*, 1987).Çalışmalar anti-tpo nun anti-TG den daha çok ilişkili olduğun ortaya koymaktadır.

Yine Dardano ve ark. çalışmalarında; Genel sağlık ile ilgili olarak, yazarlar, pozitif anti-TPO titresine sahip kadınların, HT'si olmayanlara kıyasla, kronik zayıflık, yorgunluk ve sinirlilik gibi semptomların prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Histolojik tiroidit derecesinin yanı sıra, anti-TPO düzeyleri, semptom skoru ile pozitif olarak ilişkiliydi, 6 veya daha fazla semptomlu hastalarda en yüksekti. Yaşam kalitesi anketi ile ilgili olarak benzer sonuçlar bildirilmiştir: tüm hastalar ötiroid olmasına rağmen daha yüksek anti-TPO seviyeleri daha düşük semptom skoruyla ilişkiliydi.(Dardano *et al.*, 2012).Bu çalışmalarda benzer sonuçlardan biride kendi ötiroidit hastalarında hipotiroidi semptomları göstermeden fibromyalji oranı yüksek ve genel sağlık beklenti sonuçlarının düşük olmasıdır. Buna ilavaten otoimmünitenin kendisinin de tek başına psikosomatik semptomları oluşturduğu yönündedir.

5. ÖZET

Giriş ve Amaç: Klinik çalışmalar, tiroid fonksiyon bozukluğundan bağımsız olarak yüksek tiroid otoantikör seviyeleri ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiye işaret etmektedir. Bu nedenle olgu kontrol çalışmasında HT'li ötiroid kızlarda tiroid otoimmünitesi ile mental bozukluklar arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sakarya Üniversitesi Hastanesi Çocuk endokrin polikliniğimizden Nisan 2018 ve Ağustos 2018 tarihleri arasında HT'li 41 pubertal kız hasta alındı. Kontrol grubu 41 sağlıklı pubertal kız çocuğundan oluştu. Dahil edilme kriterleri: 12 ila 18 yaş arası, normal tiroid hormon düzeyleri ve normal TSH serum konsantrasyonu (0,3-5 mIU / L) idi. HT tanısı, hipoekojenik tiroid ultrason paterni ile ilişkili yüksek düzeylerde anti-TPO ve / veya anti-Tg antikörlerine dayanıyordu. Dışlama kriterleri, immünolojik ve romatolojik bozukluklar, diyabet, hiperkortizolizm ve bilinen nöro-psikiyatrik hastalıklar, tiroid hormonuyla tedavi, glukokortikoidler, immünosüpresif veya anti-psikotik ajanlar gibi kronik hastalıkların öyküsünü içerdi. Obezite, engellilik gibi ruhsal ve fiziksel durumu etkileyen bilinen diğer komorbiditeler de dışlama faktörleriydi. Tüm olgulara fizik muayene, serum serbest T4, TSH, anti-TPO anti-Tg antikörleri ve tiroid ultrasonografisi de dahil olmak üzere tam bir tiroid değerlendirmesi yapıldı. Tiroid değerlendirmesinden sonra tüm katılımcılar psikiyatri polikliniğine yönlendirildi. Demografik verilerle ilgili bilgi edinmek için standart bir form kullanılmıştır. Psikiyatrik tanı iki adımda yapıldı: İlk olarak, DSM-IV tanı ölçütlerine göre ÇDÖ ve KAYBÖ testlerinin Türkçe versiyonu kullanılarak. Daha sonra K-SAD-PL röportajı, çocuk verilerinden habersiz aynı psikiyatrist tarafından yapıldı.

Bulgular: Her iki grupta ÇDÖ anket ölçeğinde anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,47$). Her iki grupta da ortalama değer cut-off değerinin altındaydı.

KAYBÖ metrikine göre HT'li hastaların anksiyete bozukluğu puanları anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$) ve ortalama değerler cut-off değerinin üzerinde idi.

KAYBÖ testinde genel anksiyete bozuklukları alt kategorilerinde Ayırma Anksiyetesi ve Sosyal Anksiyete, Hashimoto HT grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p = 0.04$ ve $p = 0.01$).

KAYBÖ sonuçları ile hastalık süresi arasında ilişki yoktur.

KAYBÖ sonuçları ile tiroid hormonları ve antikorları arasında ilişki yoktur.

Katılan psikiyatrist tarafından K-SADS ile yapılan yarı yapılandırılmış görüşme sonucunda;

- 41 hastanın 27'sinde (% 66) psikopatoloji saptanırken, kontrol grubundaki 41 kişiden 8'inde (% 19,5) psikopatoloji tespit edildi. Psikopatoloji prevalansı hasta grubunda anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.01$).
- HT grubunda Depresif Bozukluk, Yaygın Anksiyete Bozukluğu, DEHB ve Sosyal fobi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Pek çok psikiyatrik bozukluk ve tiroid fonksiyon bozukluğu ortak semptom ve bulgulara sahip olduğundan, hasta ve kontrol gruplarımızı ötiroid bireyler arasından seçtik, dolayısıyla tiroid fonksiyonundan bağımsız bir analiz yapmayı hedefledik.

Yaş, antropometrik ölçümler (Boy, Kilo, VKİ) ve pubertal durum arasında anlamlı bir fark yoktu.

Beklendiği gibi, HT grubunda tiroid antikorları otoimmünite belirtisi olarak çok yüksekti. Tiroid otoantikor pozitifliğinin psikiyatrik hastalıkların etiolojisinde rol oynayabileceğini gösteren bulgular ve bulgular vardır:

- Otoimmün belirteçler ile depresif belirtiler arasındaki ilişki,
 - Gebelikte tiroid antikor pozitifliği ile postpartum depresyon insidansı arasındaki ilişki,
 - Otoantikor transferinden sonra sağlıklı hastalarda depresyon benzeri klinik durumlar,
 - İmmun baskılayıcı tedaviden sonra otoimmünite baskılanırken davranış performansı testlerinde iyileşme görülmesi,
 - Otoimmünitenin hayvan modellerinde, davranış bozuklukları ve beyin atrofi ile birlikte otoimmünitenin varlığını gözlemlene sıklığını arttırması,
 - Hem insanlarda hem de farelerde, antikor titrelerinin artışına paralel olarak depresif semptomların ciddiyetinde bir artış gözlemlenmesi,
- otoimmünite ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkinin şansa bağlı olmadığını düşündürmekteyiz (Iseme, 2014).

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışmada ötiroid Hashimoto tiroiditi hastalarında görülen ciddi psikometrik bozulma tanımlanmaktadır. Bu sonuç klinik uygulama için etkilere

sahiptir ve bu kronik hasta hastalar için psikososyal hizmetler sunmanın önemini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Hashimoto tiroiditi, K-SADS, Otoimmünite, Anksiyete, Depresyon, Adolesan, Kız, Çocuk, Psikometrik Patoloji, Çocuk Psikiyatrisi



ABSTRACT

Introduction and Aim: Clinical studies point to that an association between high levels of thyroid autoantibodies and psychiatric disorders independently of impairment of thyroid function. Therefore we aimed to investigate the association between thyroid autoimmunity and mental disorders in euthyroid girls with HT, in a case-control study.

Material and Methots: 41 pubertal female patients with HT were recruited from our endocrine outpatient clinics of the University Hospital of Sakarya, between April 2018 and August 2018. Control group was consisted of 41 healthy pubertal school girls. Inclusion criteria were: age from 12 to 18 years, normal thyroid hormone levels, and serum TSH concentration of 0.3-5 mIU/L. Diagnosis of HT was based on high levels of anti-TPO and /or anti-Tg antibodies, associated with a hypoechogenic thyroid ultrasound pattern. Exclusion criteria comprised history of chronic diseases including immunological and rheumatological disorders, diabetes, hypercortisolism and known neuro-psychiatric illnesses, treatment with thyroid hormone, glucocorticoids, immunosuppressive or anti-psychotic agents. Other comorbidities known to affect psychic and physical well-being such as obesity, being with disabilities were also exclusion factors. All subjects underwent a complete thyroid evaluation including physical examination, measure of serum free T4, TSH, anti-TPO anti-Tg antibodies and thyroid ultrasonography. After the thyroid evolution, all subjects were referred to psychiatric outpatient clinic. A standardized form was used to acquire information concerning demographic data. Psychiatric diagnosis was made by two steps: First, using the Turkish version of SCI and SCARED tests according to DSM-IV diagnostic criteria to be calculated. Afterwards, K-SAD-PL interview was done by the same psychiatrist who was unaware of children's data.

Results:

There was no significant difference on the CDI questionnaire scale ($p=0.47$). In both groups, the mean value was below the cut-off value.

According to SCARED metric, the anxiety disorder points of patients with HT were significantly higher ($p < 0.05$) and the mean values were above the cut-off value.

In the SCARED test, in the subcategories of general anxiety disorders Separation Anxiety and Social Anxiety were found significantly higher in Hashimoto HT group ($p = 0.04$ and $p = 0.01$, respectively).

There is no relationship between SCARED results and the duration of illness.

There is no relationship between SCARED results and thyroid hormones and antibodies.

As a result of the semi constructed meeting conducted with K-SADS by the attending psychiatrist:

- While psychopathology was detected in 27 out of 41 patients (66%), psychopathology was detected in 8 out of 41 individuals (19.5%) in the control group. The prevalence of psychopathology was significantly higher in the patient group ($p < 0.01$).
- Depressive Disorder, Generalized Anxiety Disorder, ADHD and social phobia were significantly higher in the HT group compared to the control group ($p < 0.05$).

As many psychiatric disorders and thyroid function disorders have common symptoms and findings, we chose our patient and control groups among euthyroid individuals, therefore aiming to conduct an analysis independent of thyroid function.

There was no significant difference among age, anthropometric measures (height, weight, BMI), and pubertal status.

As expected, thyroid antibodies were very high in the HT group as a sign of autoimmunity. There are observations and findings that suggest that thyroid autoantibody positivity may have a role in the etiology of psychiatric diseases:

- The relationship between autoimmune markers and depressive symptoms,
- The relationship between thyroid antibody positivity during pregnancy and incidence of post partum depression,
- Depression-like clinical states in healthy patients after autoantibody transfer,

- Seeing improvement in behavioral performance tests while autoimmunity is suppressed after immunosuppressive therapy,
- In animal models of autoimmunity, increased incidence of observing the presence of autoimmunity together with behavioral disorders and brain atrophy,
- Both in humans and in mice, observing an increase in the severity of depressive symptoms in parallel to the increase in antibody titers,

make us think that the relationship between autoimmunity and psychiatric disorders is not due to chance (Iseme, 2014).

Conclusion: In conclusion, this study describes the severe psychometric impairment in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis. This result has implications for clinical practice and highlights the importance to offer psychosocial services for these chronically ill patients.

Key words: Hashimoto thyroiditis, Child, Psychometric Pathology, Child Psychiatry, Depression, Anxiety

KAYNAKÇA

Adams, D. D. (1958) 'The presence of an abnormal thyroidstimulating hormone in the serum of some thyrotoxic patients', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Oxford University Press, 18(7), pp. 699–712.

Ajjan, R. A. and Weetman, A. P. (2015) 'The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding', *Hormone and Metabolic Research*, 47(10), pp. 702–710. doi: 10.1055/s-0035-1548832.

Akamizu, T. and Amino, N. (2000) *Hashimoto's Thyroiditis*, Endotext. MDText.com, Inc.

Akay, A. (2013) *TOTAL TiROiDEKTOMi SONRASI HASHiMOTO TiROiDiTiNDE OTOiMMÜNüTENiN TiROiDLE SINIRLI OLUP OLMADIĞININ BELiRLENMESi*. Erciyes Üniversitesi.

Akçakaya, A., Koç, B. and Ferhatoğlu, F. (2012) 'Tiroid Anatomisi ve Cerrahi Yaklaşım', *Ok Meydanı Tıp Dergisi*, 28, pp. 1–9.

Akdemir, A. and Örsel, S. (2002) 'Depresyon Etiyolojisinde Nöropeptidler', *KLİNİK PSİKIYATRİ*, Ek 4, pp. 24–29.

Almeida, C. *et al.* (2007) 'Subclinical hypothyroidism: psychiatric disorders and symptoms', *Revista brasileira de psiquiatria*. SciELO Brasil, 29(2), pp. 157–159.

ALŞEN, S. (2012) *ÇOCUKLAR İÇİN DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ-GÖZDEN GEÇİRİLMİŞ FORMUNUN TÜRKÇE UYARLAMASININ TÜRK POPULASYONUNDAKİ ERGENLERDE PSİKOMETRİK ÖZELLİKLERİ*. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.

Ando, T. *et al.* (2002) 'Intrathyroidal fetal microchimerism in Graves' disease', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Oxford University Press, 87(7), pp. 3315–3320.

Ando, T. and Davies, T. F. (2003) 'Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism', *The journal of clinical endocrinology &*

metabolism. Oxford University Press, 88(7), pp. 2965–2971.

Annunziato, L. *et al.* (1981) ‘Brain neurotransmitters regulating TRH producing neurons’, *Pharmacological Research Communications*. Academic Press, 13(1), pp. 1–10. doi: 10.1016/S0031-6989(81)80033-1.

Antonelli, A. *et al.* (2015) ‘Autoimmune thyroid disorders’, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V., 14(2), pp. 174–180. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.

Arce, L. R. and Jackson, I. M. D. (2004) ‘Depression, Thyroid Function and’, in *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier, pp. 639–646. doi: 10.1016/B0-12-475570-4/00372-3.

Bahn, R. S. *et al.* (1998) ‘Thyrotropin receptor expression in Graves’ orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves’ ophthalmopathy’, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Oxford University Press, 83(3), pp. 998–1002.

Baldini, I. M. *et al.* (1997) ‘Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism’, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 21(6), pp. 925–935. doi: 10.1016/S0278-5846(97)00089-4.

Barin, J. G. *et al.* (2003) ‘Thyroid-specific expression of IFN- γ limits experimental autoimmune thyroiditis by suppressing lymphocyte activation in cervical lymph nodes’, *The Journal of Immunology*. Am Assoc Immunol, 170(11), pp. 5523–5529.

Berga, S. L. and Smith, Y. R. (2012) ‘Chapter 25 - Hormones, Mood and Affect’, in Fink, G., Pfaff, D. W., and Levine, J. E. B. T.-H. of N. (eds) *Handbook of Neuroendocrinology*. San Diego: Academic Press, pp. 551–571. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375097-6.10025-3>.

Bianchi, G. P. *et al.* (2004) ‘Health-related quality of life in patients with thyroid disorders’, *Quality of Life research*. Springer, 13(1), pp. 45–54.

BIRMAHER, B. *et al.* (1997) ‘The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale Construction and Psychometric Characteristics’, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. Elsevier, 36(4), pp. 545–553. doi: 10.1097/00004583-199704000-00018.

BIRMAHER, B. *et al.* (1999) ‘Psychometric Properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): A Replication Study’, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. Elsevier, 38(10), pp. 1230–1236. doi: 10.1097/00004583-199910000-00011.

Brix, T. H. *et al.* (2005) ‘High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity’, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Oxford University Press, 90(11), pp. 5949–5953.

Brix, T. H. and Hegedüs, L. (2011) ‘The complexity of the etiology of autoimmune thyroid disease is gravely underestimated.’, *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 21(12), pp. 1289–92. doi: 10.1089/thy.2011.2112.ed.

Brook, C. G. D. and Dattani, M. T. (2012) *Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology, Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell (Wiley Online Books). doi: 10.1002/9781119968153.

Brown, R. S., Huang, S. A. and Fisher, D. A. (2005) ‘The maturation of thyroid function in the perinatal period and during childhood’, *Werner & Ingbar’s The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text (Braverman LE, Utiger RD, eds)*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, pp. 1013–1028.

Bunevicius, R. *et al.* (2007) ‘Mood and thyroid immunity assessed by ultrasonographic imaging in a primary health care’, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier, 97(1–3), pp. 85–90. doi: 10.1016/J.JAD.2006.05.029.

C., A. R. *et al.* (2009) ‘Immunoglobulin G4: an odd antibody’, *Clinical & Experimental Allergy*. Wiley/Blackwell (10.1111), 39(4), pp. 469–477. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03207.x.

Çakmakçı, F. (2004) ‘Çocuklarda anksiyete bozukluklarını tarama ölçeği geçerlik ve güvenilirlik çalışması’, *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 11(2).

ÇARKAXHİU BULUT, G. (2013) *ERGEN CİNSEL İSTİSMAR OLGULARINDA PSİKOPATOLOJİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN FAKTÖRLERİN VE SEROTONİN GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI*. Marmara Üniversitesi.

Carlé, A. *et al.* (2012) 'Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism—A population-based, case–control study', *Clinical endocrinology*. Wiley Online Library, 77(5), pp. 764–772.

Carlé, A. *et al.* (2013) 'Graves' hyperthyroidism and moderate alcohol consumption: evidence for disease prevention', *Clinical endocrinology*. Wiley Online Library, 79(1), pp. 111–119.

Carta, M. G. *et al.* (2002) 'Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease: a possible role of thyroid autoimmunity', *Journal of psychosomatic research*. Elsevier, 53(3), pp. 789–793.

Carta, M. G. *et al.* (2005) 'A case control study on psychiatric disorders in Hashimoto disease and euthyroid goitre: not only depressive but also anxiety disorders are associated with thyroid autoimmunity', *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 1(1), p. 23. doi: 10.1186/1745-0179-1-23.

Caturegli, P., De Remigis, A. and Rose, N. R. (2014) 'Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria', *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V., 13(4–5), pp. 391–397. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.

Chambers, W. J. (1985) 'The Assessment of Affective Disorders in Children and Adolescents by Semistructured Interview', *Archives of General Psychiatry*, 42(7), p. 696. doi: 10.1001/archpsyc.1985.01790300064008.

Charles, G. and Brook, D. (2014) *Klinik Pediyatrik Endokrinoloji El kitabı*. ikinci bas. Edited by P. Cinaz. Çukurova.

Chen, C.-R. *et al.* (2003) 'The thyrotropin receptor autoantigen in Graves disease is the culprit as well as the victim', *The Journal of clinical investigation*. Am Soc Clin Investig, 111(12), pp. 1897–1904.

CHIN, W. W. *et al.* (1985) 'Regulation of the α and thyrotropin β -subunit messenger ribonucleic acids by thyroid hormones', *Endocrinology*. Oxford University Press, 116(3), pp. 873–878.

Chistiakov, D. A. (2005) 'Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis', *Journal of Autoimmune Diseases*, 2, pp. 1–21. doi: 10.1186/1740-2557-2-1.

CHROUSOS, G. P. (1998) 'Stressors, Stress, and Neuroendocrine Integration of the Adaptive Response: The 1997 Hans Selye Memorial Lecture', *Annals of the New York Academy of Sciences*. Wiley/Blackwell (10.1111), 851(1), pp. 311–335. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09006.x.

Cilli, S. (2004) 'Assessment of Anxiety in Subclinical Thyroid Disorders', *Endocrine Journal*, 51(3), pp. 311–315.

Dahlgren, M. *et al.* (2010) 'Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum', *Arthritis care & research*. Wiley Online Library, 62(9), pp. 1312–1318.

Dardano, A. *et al.* (2012) 'Symptoms in euthyroid Hashimoto's thyroiditis: is there a role for autoimmunity itself?', *Thyroid*. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA, 22(3), pp. 334–335.

Dattani, M. T. and Gevers, E. F. (2016) 'Chapter 22 - Endocrinology of Fetal Development', in Melmed, S. *et al.* (eds) *Williams Textbook of Endocrinology (Thirteenth Edition)*, 2016,. Philadelphia, pp. 849–892. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-29738-7.00022-8>.

Davies, T. F. (2000) 'A new role for methimazole in autoimmune thyroid disease: inducing T cell apoptosis', *Thyroid*, 10(7), pp. 525–526.

DAVIES, T. F. (1999) 'The thyroid immunology of the postpartum period', *Thyroid*, 9(7), pp. 675–684.

Davis, J. D., Stern, R. A. and Flashman, L. A. (2003) 'Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: Significance in the elderly', *Current Psychiatry Reports*. Current Medicine Group, 5(5), pp. 384–390. doi: 10.1007/s11920-003-0073-6.

Dietrich, H. M., Oliveira-dos-Santos, A. J. and Wick, G. (1997) 'Development of spontaneous autoimmune thyroiditis in Obese strain (OS) chickens.', *Veterinary immunology and immunopathology*, 57(1–2), pp. 141–6. doi: 10.1016/S0165-2427(96)05762-5.

Djurovic, M. *et al.* (2018) 'Cognitive functioning and quality of life in patients with

Hashimoto thyroiditis on long-term levothyroxine replacement.’, *Endocrine*. Springer US. doi: 10.1007/s12020-018-1649-6.

Drevets, W. C. (2000) ‘Neuroimaging studies of mood disorders’, *Biological psychiatry*. Elsevier, 48(8), pp. 813–829.

Ebner, S. A. *et al.* (1992) ‘Iodine Content of Rat Thyroglobulin Affects its Antigenicity in Inducing Lymphocytic Thyroiditis in the BB/Wor Rat’, *Autoimmunity*. Taylor & Francis, 13(3), pp. 209–214. doi: 10.3109/08916939209004826.

Epstein, F. H. *et al.* (1994) ‘Maternal and Fetal Thyroid Function’, *New England Journal of Medicine*, 331(16), pp. 1072–1078. doi: 10.1056/NEJM199410203311608.

Fink, G., Pfaff, D. W. and Levine, J. E. (2012) *Handbook of neuroendocrinology*. Academic Press.

Fisher, D. A. *et al.* (2000) ‘Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control’, *Thyroid*, 10(3), pp. 229–234.

Fjællegaard, K. *et al.* (2015) ‘Well-being and depression in individuals with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity—A general population study’, *Nordic Journal of Psychiatry*, 69(1), pp. 73–78. doi: 10.3109/08039488.2014.929741.

Fliers, E. *et al.* (2006) ‘Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease’, in *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 189–207. doi: 10.1016/S0079-6123(06)53011-0.

St. Germain, D. L. and Hernandez, A. (2016) ‘Thyroid Hormone Metabolism and Transport’, in *Endocrinology: Adult and Pediatric*. Seventh Ed. Elsevier, p. 1322–1335.e7. doi: 10.1016/B978-0-323-18907-1.00076-7.

Giordano, C. *et al.* (1997) ‘Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto’s thyroiditis’, *Science*. American Association for the Advancement of Science, 275(5302), pp. 960–963.

Giynas Ayhan, M. *et al.* (2014) ‘The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid Hashimoto’s thyroiditis: A comparative study’, *General Hospital Psychiatry*. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2013.10.002.

Gokce, S. *et al.* (2015) ‘The interaction between attention deficit hyperactivity disorder and anxiety symptoms’, *Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 28(2), pp. 103–111. doi: 10.5350/DAJPN2015280202.

Gökler, B., Ünal, F. and Pehlivan Türk, B. (2004) ‘Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliği.’, *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği, 11(3), pp. 109–116.

Gouveia, C. H. A. *et al.* (2018) *Thyroid Hormone and Skeletal Development*. 1st edn, *Vitamins and Hormones*. 1st edn. Elsevier Inc. doi: 10.1016/bs.vh.2017.06.002.

Gulseren, S. *et al.* (2006) ‘Depression, Anxiety, Health-Related Quality of Life, and Disability in Patients with Overt and Subclinical Thyroid Dysfunction’, *Archives of Medical Research*. Elsevier, 37(1), pp. 133–139. doi: 10.1016/J.ARCMED.2005.05.008.

Güney, E. (2008) *Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları (1 ed)*. İstanbul: iyi işler Matbaacılık,.

Haggerty, J. J. *et al.* (1997) ‘Prevalence of antithyroid antibodies in mood disorders’, *Depression and Anxiety*, 5(2), pp. 91–96. doi: 10.1002/(SICI)1520-6394(1997)5:2<91::AID-DA5>3.0.CO;2-8.

Hamnvik, O.-P. R., Larsen, P. R. and Marqusee, E. (2011) ‘Thyroid dysfunction from antineoplastic agents’, *Journal of the National Cancer Institute*. Oxford University Press, 103(21), pp. 1572–1587.

Hashimoto, H. (1912) ‘Zur kenntniss der lymphomatosen veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa).’, *Arch Klin Chir*, 97, pp. 219–248.

Henry, M. and Zanelli, E. (1991) ‘Anti-human thyroid peroxidase and anti-human thyroglobulin antibodies present no cross-reactivity on recombinant peptides’, pp. 478–482.

İmren, S. G. *et al.* (2013) 'Karşıt olma karşıt gelme bozukluğu ve/veya davranım bozukluğu eşhastalanımı olan ve olmayan DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde aile işlevselliğinin değerlendirilmesi', *Çukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)*, 38(1).

Iseme, R. A., McEvoy, M., Kelly, B., Agnew, L., Attia, J., & Walker, F. R. (2014). Autoantibodies and depression: evidence for a causal link?. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 40, 62-79.

J., E. I. (2004) 'Glucocorticoids and the Th1/Th2 Balance', *Annals of the New York Academy of Sciences*. Wiley/Blackwell (10.1111), 1024(1), pp. 138–146. doi: 10.1196/annals.1321.010.

Jacobson, D. L. *et al.* (1997) 'Epidemiology and Estimated Population Burden of Selected Autoimmune Diseases in the United States', *Clinical Immunology and Immunopathology*, 84(3), pp. 223–243. doi: 10.1006/clin.1997.4412.

Jameson, J. L. *et al.* (2016) 'Anatomy and Development of the Thyroid', *Endocrinology: Adult and Pediatric*. W.B. Saunders, p. 1257–1277.e5. doi: 10.1016/B978-0-323-18907-1.00073-1.

Jellinek, E. H. and Ball, K. (1966) 'Hashimoto's disease and encephalopathy', *The Lancet*. Elsevier, 288(7462), pp. 512–514.

Joffe, R. T. (2011) 'Hormone treatment of depression', *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13(1), pp. 127–138.

Jørgensen, M. B. and Feldt-Rasmussen, U. (2018) 'Thyroid Function and Depression ☆', in *Reference Module in Biomedical Sciences Encyclopedia of Endocrine Diseases, 2nd Edition*. Elsevier. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.96001-X.

Kakudo, K. *et al.* (2011) 'Diagnosis of Hashimoto's thyroiditis and IgG4-related sclerosing disease', *Pathology international*. Wiley Online Library, 61(4), pp. 175–183.

Kaufman, J. *et al.* (1997) 'Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data', *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*.

Elsevier, 36(7), pp. 980–988.

Kopp, P. (2001) ‘Human Genome and Diseases: Review The TSH receptor and its role in thyroid disease’, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 58(9), pp. 1301–1322. doi: 10.1007/PL00000941.

KOVACS, M. and GOLDSTON, D. (1991) ‘Cognitive and Social Cognitive Development of Depressed Children and Adolescents’, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 30(3), pp. 388–392. doi: 10.1097/00004583-199105000-00006.

Lee, H. J. *et al.* (2014) ‘Immunogenetics of Autoimmune Thyroid Diseases: A comprehensive Review’, *Journal Autoimmun*, 64, pp. 82–90. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009.Immunogenetics.

Lee, H. J. *et al.* (2015) ‘Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review’, *Journal of Autoimmunity*. Elsevier, 64, pp. 82–90. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009.

De Leo, S., Lee, S. Y. and Braverman, L. E. (2016) ‘Hyperthyroidism’, *The Lancet*, 388(10047), pp. 906–918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.

Loosen, P. T. (1986) ‘Hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: A psychoneuroendocrine perspective’, *Pharmacopsychiatry*, 19(6), pp. 401–415. doi: 10.1055/s-2007-1017278.

Matuzas, W. *et al.* (1987) ‘Mitral valve prolapse and thyroid abnormalities in patients with panic attacks.’, *The American journal of psychiatry*. American Psychiatric Assn.

McCONAHEY, W. M. *et al.* (1962) ‘On the Increasing Occurrence of Hashimoto’s Thyroiditis’, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 22(5), pp. 542–544.

McLachlan, S. M. and Rapoport, B. (1992) ‘The molecular biology of thyroid peroxidase: cloning, expression and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease.’, *Endocrine reviews*, 13(2), pp. 192–206. doi: 10.1210/edrv-13-2-192.

McLachlan, S. M. and Rapoport, B. (2007) 'Thyroid peroxidase as an autoantigen', *Thyroid*. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA, 17(10), pp. 939–948.

Menconi, F. *et al.* (2008) 'Molecular amino acid signatures in the MHC class II peptide-binding pocket predispose to autoimmune thyroiditis in humans and in mice', *Proceedings of the National Academy of Sciences*. National Acad Sciences.

Murray, P. G. and Clayton, P. E. (2013) 'Endocrine control of growth', *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, 163(2), pp. 76–85. doi: 10.1002/ajmg.c.31357.

Müssig, K. *et al.* (2012) 'Thyroid peroxidase antibody positivity is associated with symptomatic distress in patients with Hashimoto's thyroiditis', *Brain, Behavior, and Immunity*. doi: 10.1016/j.bbi.2012.01.006.

Myers, K. and Winters, N. C. (2002) 'Ten-year review of rating scales. II: Scales for internalizing disorders', *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. Elsevier, 41(6), pp. 634–659.

Najafi, L. *et al.* (2015) 'Depressive symptoms in patients with subclinical hypothyroidism – the effect of treatment with levothyroxine: a double-blind randomized clinical trial', *Endocrine Research*, 40(3), pp. 121–126. doi: 10.3109/07435800.2014.896924.

Nielsen, C. H. *et al.* (2008) 'Epitope recognition patterns of thyroid peroxidase autoantibodies in healthy individuals and patients with Hashimoto's thyroiditis', *Clinical endocrinology*. Wiley Online Library, 69(4), pp. 664–668.

Orgiazzi, J., Madec, A.-M. and Ducottet, X. (2003) 'The role of stimulating, function-blocking and growth-blocking anti-TSH receptor antibodies (TRAbs) in GD, Hashimoto's disease and in atrophic thyroiditis', *Annales d'Endocrinologie*, 823(1), p. 3 YP-72. doi: <http://dx.doi.org/AE-02-2003-64-1-0003-4266-101019-ART10>.

Ott, J. *et al.* (2011) 'Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case–control study in women undergoing

thyroidectomy for benign goiter', *Thyroid*. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA, 21(2), pp. 161–167.

Owens, M. J., Nemeroff, C. B. and Bissette, G. (2000) 'Neuropeptides: Biology and Regulations. Kaplan ve Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. BJ Sadock, VA Sadock (Ed), 7. Baskı'. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins.

Oy, B. (1991) 'Cocuklar icin Depresyon Olcegi gecerlik ve guvenirlik calismasi. Turk', *Psikiyatri. Dergisi.*, 2, pp. 137–140.

Özsu, E. *et al.* (2011) 'Hashimoto tiroiditli hastalarımızın özellikleri', *Türk Pediatri Arşivi*, 46(3), pp. 252–255. doi: 10.4274/tpa.46.83.

Pearce, E. N. (2012) 'Thyroid hormone and obesity', *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 19(5), pp. 408–413. doi: 10.1097/MED.0b013e328355cd6c.

Pearce, E. N., Farwell, A. P. and Braverman, L. E. (2003) 'Thyroiditis.', *The New England journal of medicine*, 348(26), pp. 2646–2655. doi: 10.1056/NEJMra021194.

Reynolds, W. M. and Johnston, H. F. (1994) 'The Nature and Study of Depression in Children and Adolescents', in Reynolds, W. M. and Johnston, H. F. (eds) *Handbook of Depression in Children and Adolescents*. Boston, MA: Springer US, pp. 3–17. doi: 10.1007/978-1-4899-1510-8_1.

Roti, E. (1988) 'Regulation of thyroid-stimulating hormone (TSH) secretion in the fetus and neonate¹', *Journal of endocrinological investigation*. Springer, 11(2), pp. 145–158.

Sato, A. *et al.* (1999) 'A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Graves' disease', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Oxford University Press, 84(10), pp. 3602–3605.

Silver, L. B. (1988) 'The scope of the problem in children and adolescents', *Chronic mental illness in children and adolescents*. American Psychiatric Association Press, pp. 39–51.

Simon, A. and Zacharin, M. (2013) 'Thyroid Disorders', in *Practical Pediatric*

Endocrinology in a Limited Resource Setting. Elsevier, pp. 69–95. doi: 10.1016/B978-0-12-407822-2.00003-7.

Sinclair, D. (2016) ‘Review Article Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies’, pp. 173–183.

Sperling, Mark A., M. (2014) *PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY FOURTH EDITION*. Fourth edi, *Pediatric Endocrinology*. Fourth edi. doi: 10.1016/B978-1-4557-4858-7.00021-4.

Srinivasappa, J. *et al.* (1988) ‘Virus-induced thyroiditis.’, *Endocrinology*, 122(2), pp. 563–566.

Stassi, G. *et al.* (2000) ‘Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins’, *Nature immunology*. Nature Publishing Group, 1(6), p. 483.

Tomer, Y. (2010) ‘Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future.’, *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 20(7), pp. 715–25. doi: 10.1089/thy.2010.1644.

Tomer, Y. (2014) ‘Mechanisms of Autoimmune Thyroid Diseases: From Genetics to Epigenetics’, *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 9(1), pp. 147–156. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104713.

Tsatsoulis, A. (2006) ‘The Role of Stress in the Clinical Expression of Thyroid Autoimmunity’, *Annals of the New York Academy of Sciences*. Wiley/Blackwell (10.1111), 1088(1), pp. 382–395. doi: 10.1196/annals.1366.015.

TÜRKÖĞLU, S. and KERİMOĞLU, E. (2012) ‘Bronşial Astması Olan Çocuklarda Psikiyatrik Bozukluk ve Belirtiler.’, *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*, 49(3).

Twenge, J. M. and Nolen-Hoeksema, S. (2002) ‘Age, gender, race, socioeconomic status, and birth cohort difference on the children’s depression inventory: A meta-analysis.’, *Journal of abnormal psychology*. American Psychological Association, 111(4), p. 578.

Vassart, G. and Dumont, J. E. (1992) 'The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth', *Endocrine reviews*. Oxford University Press, 13(3), pp. 596–611.

Verhulst, F. C. *et al.* (2003) 'Comparisons of problems reported by youths from seven countries', *American Journal of Psychiatry*. Am Psychiatric Assoc, 160(8), pp. 1479–1485.

Weetman, A. (2009) 'Immune reconstitution syndrome and the thyroid', *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. Elsevier, 23(6), pp. 693–702.

Weetman, A. P. (2004) 'Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease', *Clinical Endocrinology*. Wiley/Blackwell (10.1111), 61(4), pp. 405–413. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02085.x.

Weetman, A. P. (2016) 'Chapter 81 - Autoimmune Thyroid Disease', in Jameson, J. L. *et al.* (eds). Philadelphia: W.B. Saunders, p. 1423–1436.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00081-0>.

WEETMAN, A. P. (1999) 'The immunology of pregnancy', *Thyroid*, 9(7), pp. 643–646.

Weetman, A. P. and McGregor, A. M. (1994) 'Autoimmune Thyroid-Disease - Further Developments in Our Understanding', *Endocrine Reviews*, 15(6), pp. 788–830. doi: 10.1210/er.15.6.788.

Werner, S. C. (1986) 'Historical resume', *Werner's The Thyroid: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Company, USA, pp. 3–6.

Wilder, R. L. (1995) 'Neuroendocrine-Immune System Interactions and Autoimmunity', *Annual Review of Immunology*. Annual Reviews, 13(1), pp. 307–338. doi: 10.1146/annurev.iy.13.040195.001515.

Wozniak, J. *et al.* (2003) 'Convergence between structured diagnostic interviews and clinical assessment on the diagnosis of pediatric-onset mania', *Biological Psychiatry*. Elsevier, 53(11), pp. 938–944.

Yalcin, M. M. *et al.* (2017) 'Is thyroid autoimmunity itself associated with psychological well-being in euthyroid Hashimoto's thyroiditis?', *Endocrine Journal*, 64(4), pp. 425–429. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0418.

Yarpuz, Y. M. *et al.* (2010) 'Subklinik Hipotiroidili Hastalarda Tiroid Replasman Tedavisinin Anksiyete ve Depresyon Düzeylerine Etkisi. (Turkish) '.

Zoeller, R. T., Tan, S. W. and Tyl, R. W. (2007) 'General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis', *Critical Reviews in Toxicology*, 37(1–2), pp. 11–53. doi: 10.1080/10408440601123446.



EKLER

1. Çocuklar için Depresyon Ölçeği

Adı Soyadı:

Tarih:

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatlice okuyunuz. Her grup için, bugün dahil son iki hafta içinde size en uygun olan cümlenin yanındaki numarayı daire içine alınız. Teşekkürler

- A)** 1. Kendimi arada sırada üzgün hissederim.
2. Kendimi sık sık üzgün hissederim.
3. Kendimi her zaman üzgün hissederim.

- B)** 1. İşlerim hiçbir zaman yolunda gitmeyecek.
2. İşlerimin yolunda gidip gitmeyeceğinden emin değilim.
3. İşlerim yolunda gidecek.

- C)** 1. İşlerimin çoğunu doğru yaparım.
2. İşlerimin bir çoğunu yanlış yaparım.
3. Her şeyi yanlış yaparım.

- D)** 1. Birçok şeyden hoşlanırım.
2. Bazı şeylerden hoşlanırım.
3. Hiçbir şeyden hoşlanmam.

- E)** 1. Her zaman kötü bir çocuğum.
2. Çoğu zaman kötü bir çocuğum.
3. Arada sırada kötü bir çocuğum.

- F)** 1. Arada sırada başıma kötü bir şeylerin geleceğini düşünüyorum.
2. Sık sık başıma kötü bir şeylerin geleceğinden endişelenirim.
3. Başıma kötü şeyler geleceğinden eminim.

- G)** 1. Kendimden nefret ederim.
2. Kendimi beğenmem.
3. Kendimi beğenirim.

- H)** 1. Bütün kötü şeyler benim hatam.
2. Kötü şeylerin bazıları benim hatam.
3. Kötü şeyler genellikle benim hatam değil.

- I)** 1. Kendimi öldürmeyi düşünmem.
2. Kendimi öldürmeyi düşünürüm ama yapmam.
3. Kendimi öldürmeyi düşünüyorum.

- İ)** 1. Her gün içimden ağlamak gelir.
2. Bir çok günler içinden ağlama gelir.
3. Arada sırada içimden ağlamak gelir.

- J)** 1. Her şey her zaman beni sıkır.
2. Her şey sık sık beni sıkır.
3. Her şey arada sırada beni sıkır.

- K)** 1. İnsanlarla beraber olmaktan hoşlanırım.
2. Çoğu zaman insanlara beraber olmaktan hoşlanmam.
3. Hiçbir zaman insanlarla beraber olmaktan hoşlanmam.

- L)** 1. Her hangi bir şey hakkında karar veremem.
2. Her hangi bir şey hakkında karar vermek zor gelir.
3. Her hangi bir şey hakkında kolayca karar veririm.

- M)** 1. Güzel \ yakışıklı sayılırım.
2. Güzel \ yakışıklı olmayan yanlarım var.
3. Çirkinim.

- N)** 1. Okul ödevlerimi yapmak için her zaman kendimi zorlarım.
2. Okul ödevlerimi yapmak için çoğu zaman kendimi zorlarım.
3. Okul ödevlerini yamak zorun değil.

- O)** 1. Her gece uyumakta zorluk çekerim.
2. Birçok gece uyumakta zorluk çekerim.
3. Oldukça iyi uyurum.

- Ö)** 1. Arada sırada kendimi yorgun hissederim.
2. Birçok gün kendimi yorgun hissederim.
3. Her zaman kendimi yorgun hissederim.

- P)** 1. Hemen her gün canım yemek yemek istemez.
2. Çoğu gün canım yemek yemek istemez.
3. Oldukça iyi yemek yerim.

- R)** 1. Ağrı ve sızılardan endişe etmem.
2. Çoğu zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.
3. Her zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.

- S)** 1. Kendimi yalnız hissetmem.
2. Çoğu zaman kendimi yalnız hissederim.
3. Her zaman kendimi yalnız hissederim.

- Ş)** 1. Okuldan hiç hoşlanmam.
2. Arada sırada okuldan hoşlanırım.
3. Çoğu zaman okuldan hoşlanırım.

- T)** 1. Bir çok arkadaşım var.
2. Bir çok arkadaşım var ama daha fazla olmasını isterim.
3. Hiç arkadaşım yok.

- U)** 1. Okul başarıml iyi.
2. Okul başarıml eskisi kadar iyi değil.
3. Eskiden iyi olduğum derslerde çok başarısızım.

- Ü)** 1. Hiçbir zaman diğer çocuklar kadar iyi olamıyorum.
2. Eğer istersem diğer çocuklar kadar iyi olurum.
3. Diğer çocuklar kadar iyiyim.

- V)** 1. Kimse beni sevmez.
2. Beni seven insanların olup olmadığından emin değilim.
3. Beni seven insanların olduğundan eminim.

- Y)** 1. Bana söyleneni genellikle yaparım.
2. Bana söyleneni çoğu zaman yaparım.
3. Bana söyleneni hiçbir zaman yapmam.

- Z)** 1. İnsanlarla iyi geçinirim.
2. İnsanlarla sık sık kavga ederim.
3. İnsanlarla her zaman kavga ederim.

2. Çocukluk Çağı Kaygı Bozuklukları Özbildirim Ölçeği (Kay-Bö)Scared

ÇOCUK FORMU (8 yaş ve büyük)

SCARED (Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders)

İsim ve soyad:

Yaş:

Tarih:

Aşağıda insanların kendini nasıl hissettiklerini tanımlayan ifadeler bulunmaktadır. Her ifadeyi dikkatlice okuyun ve sizin için doğru olan seçeneğe (“doğru değil ya da nadiren doğru”, ya da “bazen ya da kısmen doğru”, ya da “çok doğru ya da çoğu kez doğru” olduğuna) karar verin.

Şu anı ya da son 3 ayı göz önüne alarak sana en çok uyan seçeneğin altındaki kutuyu karalayın.

Bazı ifadeler seni ilgilendirmese de, mümkün olduğunca her ifade için bir yanıt verin.

	doğru değil ya da nadiren doğru	bazen ya da kısmen doğru	çok doğru ya da çoğu kez doğru
Korktuğum zaman nefes almakta zorlanırım.			
Okulda başım ağrır.			
Fazla tanımadığım insanlarla birlikte olmaktan hoşlanmam			
Ev dışında bir yerde uyduğumda korkarım.			
Diğer insanların beni sevip sevmediğinden endişe (kaygı) duyarım.			
Korktuğumda bayılacak gibi hissederim.			
Gerginim (huzursuzum),			
Annem ya da babamı nereye gitseler izlerim.			
İnsanlar gergin (huzursuz) görüdüğümü söylerler.			
Fazla tanımadığım insanlarla birlikteyken kendimi gergin (huzursuz) hissederim.			
Okulda iken karnım ağrır.			
Korktuğumda delirecekmişim gibi hissederim.			
Yalnız uyumaktan korkarım.			
Diğer çocuklar kadar iyi olup olmadığım beni endişelendirir (kaygılandırır).			
Korktuğumda çevremdekileri gerçek değilmiş gibi hissederim.			
Anneme ve babama kötü şeylerin olduğu kabuslar görürüm.			
Okula gitmek konusunda endişelenirim			

(kaygılanırım).			
Korktuğumda kalbim hızlı çarpar.			
Titremelerim olur.			
Başıma kötü şeylerin geldiği kabuslar görürüm.			
İşlerin benim için yolunda gidip gitmeyeceği konusunda endişe (kaygı) duyarım.			
Korktuğumda çok terlerim.			
Endişeli (kaygılı) biriyim.			
Hiçbir nedeni olmayan (sebepsiz) korkularım var.			
Evde yalnız kalmaktan korkarım.			
Fazla tanımadığım insanlarla konuşmakta zorlanırım.			
Korktuğum zaman boğulacakmış gibi hissederim.			
İnsanlar çok fazla endişelendiğimi (kaygılandığımı) söyler			
Ailemden uzakta olmaktan hoşlanmam.			
Sıkıntı (ya da panik) atakları geçireceğimden korkarım.			
Annemin ve babamın başına kötü birşeyler gelmesinden korkarım.			
Fazla tanımadığım insanlarla birlikteyken çekingen (utangaç) olurum.			
Gelecekte neler olacağı konusunda endişelenirim.(kaygılanırım)			
Korktuğumda kusacakmış gibi hissederim.			
İşleri ne kadar iyi yaptığım konusunda endişelenirim (kaygılanırım).			
Okula gitmekten korkarım.			
Olmuş bitmiş şeyler için endişelenirim (kaygılanırım).			
Korktuğumda başım döner.			
Diğer çocuklar ve yetişkinlerle beraberken ve onlar beni izlerken birşeyler yapmam gerektiğinde (örneğin: sesli okumak, konuşmak, bir oyun oynamak) gergin (huzursuz) olurum.			
Bir partiye, eğlenceye (dansa) ya da fazla tanımadığım insanların olacağı herhangi bir yere gideceğim zaman gergin (huzursuz) olurum.			
Çekingen (utangaç) biriyim.			

3. K-SADS-PL (Çocuklar için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi- şimdi ve yaşam boyu versiyonu)

DEPRESİF BOZUKLUK					YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU						
1	Çökkün duygudurum	0	1	2	3	1	Geleceğe ilişkin gerçek dışı endişe	0	1	2	3
2	Huzursuzluk ve öfke	0	1	2	3	2	Somatik yakınmalar	0	1	2	3
3	Keyif alamama					3	Aşırı duyarlılık	0	1	2	3
a	Tekrarlayan ölüm düş.	0	1	2	3	4	Belirgin gerginlik/rahatlayamama	0	1	2	3
b	İntihar düş.	0	1	2	3	Herhangi bir soruda 3 aldıysa EK-3 YAB doldur.					
c	İntihar girişimi-ciddiyeti	0	1	2	3	OBSESİF KOMPULSİF BZK					
d	İntihar eylemi-ölüm riski	0	1	2	3	1	Kompulsiyonlar	0	1	2	3
e	İntihar olmayan kendine zarar verme	0	1	2	3	2	Obsesyonlar	0	1	2	3
Herhangi bir soruda 3 aldıysa EK-1 DEPRESİF BZK doldur.						Herhangi bir soruda 3 aldıysa EK-3 OKB doldur.					
MANİ						ENÜREZİS					
1	Kabarmış-taşkın duygudurum	0	1	2	3	1	Tekrarlayan işeme				
2	Uyku gereksiniminin azalması	0	1	2	3	a	Gece - ne sıklıkta	0	1	2	
3	Amaca yönelik etkinliklerde artış	0	1	2	3	b	Gündüz - ne sıklıkta	0	1	2	
4	Fikir uçuşması	0	1	2	3	c	Toplam - toplam sıklık	0	1	2	
Herhangi bir soruda 3 aldıysa EK-1 MANİ doldur.						Sıkıntı:.....					
PSİKOZ						İşlevselik:					
1	Varsanılar	0	1	2	3	Süre :					
2	Sanrılar	0	1	2	3	ENKOPREZİS					
Herhangi bir soruda 3 aldıysa EK-2 PSİKOTİK BZK doldur.						1 Tekrarlayan kaka kaçırma					
PANİK BZK						a	Gece - ne sıklıkta	0	1	2	
1	Panik ataklar	0	1	2	3	b	Gündüz - ne sıklıkta	0	1	2	
Soruda 3 aldıysa EK-3 PANİK BZK doldur.						c	Toplam - toplam sıklık	0	1	2	
AYRILIK ANKSİYETESİ BZK						Sıkıntı:.....					
1	Felaket korkusu	0	1	2	3	İşlevselik:					
2	Bağlanılan kişiye zarar korkusu	0	1	2	3	Süre :					
3	Okul reddi	0	1	2	3	ANOREKSİYA NERVOSA					
4	Yalnız uyumaktan korkma	0	1	2	3	1	Aşırı şişman olma korkusu	0	1	2	3
5	Evde yalnız kalmaktan korkma	0	1	2	3	2	Aşırı zayıflama	0	1	2	3
Herhangi bir soruda 3 aldıysa EK-3 AYRILIK ANKSİYETESİ BZK doldur.						Herhangi bir soruda 3 aldıysa EK-5 ANOREKSİYA NERVOSA doldur.					
KAÇINMA BZK/ SOSYAL FOBİ						BULİMİYA NERVOSA					
1	İlişkinin kısıtlanması	0	1	2	3	1	Kilo verme yöntemleri				
2	Toplumsal durumlardan korkma	0	1	2	3	a	Diyet ilaçları	0	1	2	3
3	Tanıdık kişilerle toplumsal ilişki ^	0	1	2	3	b	Laksatif	0	1	2	3
4	Süre > 6 ay	0	1	2		c	İdrar söktürücü	0	1	2	3
5	İşlevsellikte azalma					d	Kusmak	0	1	2	3
a	Sosyal ilişkilerde	0	1	2		e	Aşırı egzersiz	0	1	2	3
b	Ailesiyle	0	1	2		f	> 1 hafta kalorisiz sıvı	0	1	2	3
c	Okulda	0	1	2		g	Kombine yöntemler	0	1	2	3
d	Ciddi anksiyete/tutturma	0	1	2		2	Tıkanırçasına yeme/ yeme atakları	0	1	2	3
e	Kaçınma	0	1	2		Herhangi bir soruda 3 aldıysa EK-5 BULİMİYA NERVOSA doldur.					
6	Tetikleyici varlığı	0	1	2		DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU					
7	Çocukluk Dönemi Kaçınma Bzk (DSM_3R)	0	1	2		1	Dikkatini sürdürmekte güçlük	0	1	2	3
8	Sosyal fobi(DSM_4)	0	1	2		2	İlgisinin kolayca dağılabilmesi	0	1	2	3
AGORAFOBİ ve ÖZGÜL FOBİLER						3	Yerinde oturmakta güçlük	0	1	2	3
1	Sıkıntı	0	1	2	3	4	Dürtüsellik	0	1	2	3
2	Kaçınma	0	1	2	3	Herhangi bir soruda 3 aldıysa EK-4 DEHB doldur.					
En yoğun fobi:											
Diğer fobiler:											
Herhangi bir soruda 3 aldıysa EK-3 AGORAFOBİ doldur.											

UYGULAYAN DOKTOR:
HASTANIN ADI-SOYADI:
TARİH:

KARŞIT OLMA KARŞIT GELME BOZUKLUĞU				
1	Kendini kaybeder	0	1	2 3
2	Yetişkinlerle çok tartışır	0	1	2 3
3	Kurallara karşı gelir	0	1	2 3
Herhangi bir soruda 3 aldysa EK-4 KOKG doldur.				
DAVRANIM BOZUKLUĞU				
1	Yalan söyleme	0	1	2 3
2	Okuldan kaçma	0	1	2 3
3	Fiziksel kavga başlatma	0	1	2 3
4	Tehdit etme, zorbalık	0	1	2 3
5	Saldırgan olmayan hastalık	0	1	2 3
Herhangi bir soruda 3 aldysa EK-4 DAVRANIM BZK. doldur.				
TİK BOZUKLUĞU				
1	Motor tikler	0	1	2 3
2	Ses tikleri	0	1	2 3
Herhangi bir soruda 3 aldysa EK-5 TİK BZK. doldur.				
SİGARA/TÜTÜN KULLANIMI				
1	Kullanım			
a	Hiç sigara?	0	1	2
b	Hiç tütün?	0	1	2
2	Sigara kullanım miktarı			
a	Şimdiki sigara miktarı /gün			
b	Maks. Sigara miktarı/gün ve kaç yaşında.....			
3	Düzenli kullanıma başladığı yaş			
4	Bırakma girişimi	0	*1	2
5	Hiç bırakmış mı?	0	1	2
6	En uzun kaç ay bırakmış.....			
ALKOL KÖTÜYE KULLANIMI				
1	Kullanım			
a	Düzenli alkol kullanma yaşı.....			
b	En az 4 kez haftada 2 kadeh	0	1	2
Herhangi bir soruda 2 aldysa aşağıdaki formu doldur.				
ALKOL KÖTÜYE KULLANIMI				
1	Miktarı	0	1	2
2	Sıklık	0	1	2
3	İçmesi ile ilgili başkasının düş.	0	1	2
Herhangi bir soruda 2 aldysa EK-5 ALKOL KK doldur.				
MADDE KÖTÜYE KULLANIMI				
1	İlaç kullanımı	0	1	2
a	Kannabis	0	1	2
b	Uyarıcılar	0	1	2
c	Sedatif- hipnotikler	0	1	2
d	Kokain	0	1	2
e	Opioidler	0	1	2
f	PCP	0	1	2
g	Halüsinojenler	0	1	2
h	Uçucular	0	1	2
i	Diğer	0	1	2
Herhangi bir soruda 2 aldysa aşağıdaki formu doldur.				
MADDE KÖTÜYE KULLANIMI				
1	Sıklık			
a	Kannabis	0	1	2 3
b	Uyarıcılar	0	1	2 3
c	Sedatif- hipnotikler	0	1	2 3
d	Kokain	0	1	2 3
e	Opioidler	0	1	2 3

f	PCP	0	1	2	3
g	Halüsinojenler	0	1	2	3
h	Uçucular	0	1	2	3
i	Diğer	0	1	2	3
Herhangi bir soruda 2 aldysa EK-5 MADDE KK doldur.					
TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU					
1	Travmatik olaylar				
a	Araba kazası	0	1	2	
b	Başka kazalar	0	1	2	
c	Yangın	0	1	2	
d	Doğal afetlere tanıklık	0	1	2	
e	Şiddet içeren olaya tanıklık	0	1	2	
f	Şiddet içeren olayın kurbanı	0	1	2	
g	Travmatik haber almak	0	1	2	
h	Ev içi şiddete tanık	0	1	2	
i	Fiziksel kötüye kullanım	0	1	2	
j	Cinsel kötüye kullanım	0	1	2	
TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU					
Tarama Maddeleri					
1	Yineleyici düş/ görüntüler	0	1	2	
2	Kaçınma çabası	0	1	2	
3	Kabuslar	0	1	2	
4	Uykusuzluk	0	1	2	
5	Huzursuzluk/ öfke atakları	0	1	2	
TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU_EK SORULAR					
1	Tekrarlayan oyun/ yeniden canlandırma	0	1	2	
2	Dissosiyatif ataklar-yanılsama-varsanı				
a	Dissosiyatif ataklar	0	1	2	
b	Yanılsamalar	0	1	2	
c	Varsanılar	0	1	2	
3	Olaya benzer uyarılarla sıkıntı	0	1	2	
4	Kaçınma çabası	0	1	2	
5	Hatırlayamama	0	1	2	
6	İlgide azalma	0	1	2	
7	Yabancılaşma duygusu	0	1	2	
8	Kısıtlı duygulanım	0	1	2	
9	Geleceğe olumsuz bakış	0	1	2	
10	Dikkati toplamada güçlük	0	1	2	
11	Hipervijilans	0	1	2	
12	Abartılmış irkilme	0	1	2	
13	Fizyolojik tepkiler	0	1	2	
14	İşlevsellikte bozulma				
a	Sosyal	0	1	2	
b	Ailesiyle	0	1	2	
c	Okulda	0	1	2	
15	Süre (hafta olarak)				
16	Travma sonrası stres bozukluğu				
a	DSM_3R	0	1	2	
b	DSM_4	0	1	2	
17	Akut stres bozukluğu	0	1	2	

COCUKLAR İÇİN GENEL DEĞERLENDİRME OLCEĞİ PUANI

ŞİMDİKİ DURUM-SON 2 HAFTA

GEÇMİŞ- EN KÖTÜ İŞLEVSELLİK

GEÇMİŞ- EN İYİ İŞLEVSELLİK

UYGULAYAN DOKTOR:
HASTANI N ADI-SOYADI:
TARİH:

				3	Yargılama zayıflığı	0	1	2	3		
DEPRESYON EKİ				4	Dikkat dağınıklığı	0	V	2	3		
1	Çökkün duygudurumun değişmemesi	0	1	2	3	5	Fiziksel huzursuzluk	0	V	2	3
2	Disforik duygudurumun yastan farklılığı	0	1	2	3	6	Madde / alkol etkisi	0	V	2	3
3	Gün içinde duygudurum değişikliği	0	1	2	3	7	Taşkın duygudurum süresi.....	0	V	2	3
4	Uyku bzk					8	İşlevsellikte bozulma				
a	Uykuya dalmakta güçlük	0	1	2	3	a	Sosyal	0	1	2	
b	Uykuda bölünme	0	1	2	3	b	Ailesiyle	0	1	2	
c	Erken uyanma	0	1	2	3	c	Okulda	0	1	2	
d	Uyku düzeninde bozulma	0	1	2	3	d	Hastanede yatma	0	1	2	
e	Dinlendirmeyen uyku	0	1	2	3	e	Diğer	0	1	2	
f	Fazla uyuma	0	1	2	3	9	Mani				
5	Halsizlik- enerji azlığı	0	1	2	3	a	DSM_3R ölçütleri	0	1	2	
6	Bilişsel bozukluklar					b	DSM_4 ölçütleri	0	1	2	
a	Konsantrasyon bozukluğu	0	1	2	3	c	Toplam - toplam sıklık	0	1	2	
b	Kararsızlık	0	1	2	3	10	Alt tipler				
7	İştah - kilo	0	1	2	3	a	Bipolar bzk. Manik	0	1	2	
a	İştahta azalma	0	1	2	3	b	Bipolar bzk. Depresif	0	1	2	
b	Kilo kaybı	0	1	2	3	c	Bipolar bzk. Karışık	0	1	2	
c	İştahta artış	0	1	2	3	d	Hızlı döngülü	0	1	2	
d	Kilo alma	0	1	2	3	11	Hipomani				
8	Psikomotor bzk.	0	1	2	3	a	DSM_3R ölçütleri	0	1	2	
a	Ajitasyon	0	1	2	3	b	DSM_4 ölçütleri	0	1	2	
b	Psikomotor yavaşlama	0	1	2	3	12	Siklotimi	0	1	2	
9	Kendilik algısı	0	1	2	3	13	Bipolar Bzk.-BTA	0	1	2	
a	Değersiz hissetme	0	1	2	3	14	Şizoaffektif Bzk.-manik tip	0	1	2	
b	Aşırı suçluluk	0	1	2	3						
10	Ümitsizlik, çaresizlik	0	1	2	3						
11	Reddedilmeye duyarlılık	0	1	2	3						
Diğer ölçütler				PSİKOZ EKİ							
1	Tetikleyici varlığı	0	1	1	2	I-VARSANILAR					
2	Menstrasyon ile belirti ilişkisi	0	1	2							
3	İşlevsellikte bozulma					1	İşitsel varsanılar				
a	Sosyal	0	1	2	a	Sözel olmayan sesler	0	1	2	3	
b	Ailesiyle	0	1	2	b	Komut veren sesler	0	1	2	3	
c	Okulda	0	1	2	c	Yorum yapan sesler	0	1	2	3	
4	Major depresif bozukluk (DSM_3R/4)	0	1	2	d	Birbiriyle konuşan sesler	0	1	2	3	
5	Melankolik depresyon					e	Sesli düşünceler	0	1	2	3
a	DSM_3R	0	1	2	f	Diğer sözel varsanılar	0	1	2	3	
b	DSM_4	0	1	2	2	Seslerin yeri					
6	Mevsimsel bir örüntü	0	1	2	a	Yalnızca kafanın içinden	0	1	2	3	
7	Atipik depresyon	0	1	2	b	Yalnızca dışarıdan	0	V	2	3	
8	Psikotik özellikte Major Depresif Bzk.	0	1	2	c	Her ikisi birlikte	0	V	2	3	
9	Şizoaffektif Bzk.- depresyon tipi	0	1	2	3	Görsel varsanılar	0	V	2	3	
10	Distimi	0	1	2	4	Dokunma varsanıları	0	V	2	3	
11	Distimi- primer tip	0	1	2	5	Koku varsanıları	0	V	2	3	
12	Distimi- sekonder tip	0	1	2	6	Yanılsamalar	0	V	2	3	
13	Depresif bzk-NOS	0	1	2	7	Kültürel olarak kabul gören	G	1	2		
14	Çökkün duygudurumlu uyum Bzk.	0	1	2	8	Varsanıların süresi	0	1	2		
MANİ EKİ				9							
1	Kendini büyük görme	0	1	2	3	9	Duygulanım bzk. ile birliktelik	0	1	2	
2	Basıncılı konuşma	0	1	2	3						

UYGULAYAN DOKTOR:
HASTANIN ADI-SOYADI:
TARİH:

K-SADS-PL KISA FORM_ssy

10	Travma ile birliktelik	0	1	2	10	Ateş basması	0	1	2	3	
11	Madde kullanımı ile birliktelik	0	1	2	11	Göğüs ağrısı	0	1	2	3	
12	Tetikleyicinin varlığı	0	1	2	12	Ölüm korkusu	0	1	2	3	
13	Süre > 1 hafta	0	1	2	13	Kontrolünü kaybetme korkusu	0	1	2	3	
II- SANRILAR					14	Eşlik eden belirli uyaran	0	1	2		
1	Büyüklik sanrıları	0	1	2	3	15	Beklenmeyen atak	0	1	2	
2	Suçluluk/ günah	0	1	2	3	16	En az belirti ölçütleri	0	1	2	
3	Kontrol edilme sanrıları	0	1	2	3	17	Atakların sıklığı	0	1	2	
4	Bedensel sanrılar	0	1	2	3	18	Başka atak geçirme korkusu	0	1	2	
5	Nihilizm	0	1	2	3	19	Atakların başlangıcı	0	1	2	
6	Düşünce yayınlanması	0	1	2	3	20	Agorafobi	0	1	2	
7	Düşünce sokulması	0	1	2	3	21	İşlevsellikte bozulma				
8	Düşünce çalınması	0	1	2	3	a	Sosyal	0	1	2	
9	TV/ radyodan mesaj alma	0	1	2	3	b	Aile	0	1	2	
10	Zarar görme sanrıları	0	1	2	3	c	Okul	0	1	2	
11	Düşünce okunması	0	1	2	3	22	Agorafobisiz panik bozukluğu				
12	Referans sanrıları	0	1	2	3	a	DSM_3-R	0	1	2	
13	Diğer tuhaf sanrılar	0	1	2	3	b	DSM_4	0	1	2	
14	Alt kültüre özgü sanrılar	0	1	2	3	23	Sınırlı belirtilerle giden ataklar	0	1	2	
15	Birden fazla sanrılar	0	1	2	3	AYRILIK ANKSİYETESİ EKİ					
16	Sanrılar duygudurum bzk den 2 hafta sonra	0	1	2	3	1	gKabuslar	0	1	2	3
17	Sanrılar madde kullanımından sonra	0	1	2	3	2	Ayrılık gününde fiziksel belirtiler	0	1	2	3
18	Sanrılar duygudurumu ile ilişkili	0	1	2	3	3	Ayrılık beklentisi ile sıkıntı	0	1	2	3
19	Tetikleyicinin varlığı	0	1	2	3	4	Ayrılık durumunda aşırı sıkıntı	0	1	2	3
20	Süre > 1 hafta	0	1	2	3	5	^ Süre (en az 2 hafta)	0	1	2	3
III-DİĞER PSİKOTİK BELİRTİLER					6	İşlevsellikte bozulma					
1					a	Sosyal	0	1	2		
a	Künt duygulanım	0	1	2	b	Ailesiyle	0	1	2		
b	Uyumsuz duygulanım	0	1	2	c	Okulda	0	1	2		
2					7	Tetikleyici etkenler.....	0	1	2		
a	Enkoherans	0	1	2	8	Ayrılık anksiyetesi bozukluğu					
b	Çağrışımların çözülmesi	0	1	2	a	DSM_3-R	0	1	2		
3	Katatonik davranış	0	1	2	b	DSM_4	0	1	2		
İŞLEVSELLİK (HASTALIĞIN AKTİF EVRESİNDE)					FOBİK BOZUKLUKLAR EKİ						
a	Okulda	0	1	2	1	Fobik durumlar					
b	Akran ilişkilerinde	0	1	2	a	Yükseklik	0	1	2	3	
c	Aile ilişkilerinde	0	1	2	b	Karanlık	0	1	2	3	
d	Öz bakımda	0	1	2	c	Kan	0	1	2	3	
EK-3 ANKSİYETE BOZUKLUKLARI EKİ					d	Köpekler	0	1	2	3	
PANİK BOZUKLUĞU EKİ					e	Diğer hayvanlar	0	1	2	3	
1	Nefes darlığı (dispne)	0	1	2	3	f	Böcekler	0	1	2	3
2	Baş dönmesi	0	1	2	3	g	Evin dışında yalnız kalma	0	1	2	3
3	Çarpıntı	0	1	2	3	h	Kalabalık	0	1	2	3
4	Titreme/sarsılma	0	1	2	3	i	Açık alan	0	1	2	3
5	Terleme	0	1	2	3	j	Yolculuk	0	1	2	3
6	Boğuluyor gibi olma	0	1	2	3	k	Asansör	0	1	2	3
7	Bulantı	0	1	2	3	l	Diğer kapalı alanlar	0	1	2	3
8	Depersonalizasyon	0	1	2	3	m	Köprü ve tünel	0	1	2	3
9	Uyuşma/ karıncalanma	0	1	2	3	n	Diğer.....	0	1	2	3
					2	Korkunun aşırılığını fark etme	0	1	2	3	

UYGULAYAN DOKTOR:
HASTANIN ADI-SOYADI:
TARİH:

3	Süre > 6 ay	0	1	2	i	Diğer	0	1	2	3	
4	İşlevsellikte bozulma				2	Kompulsiyonların amacı	0	1	2		
a	Sosyal	0	1	2	3	Kompulsiyonların algılanması	0	1	2		
b	Ailesiyle	0	1	2	4	Zaman harcama	0	1	2		
c	Okulda	0	1	2	5	İşlevsellikte bozulma					
5	Tetikleyici faktörlerin varlığı.....	0	1	2	a	Sosyal	0	1	2		
6	Fobi				b	Ailesiyle	0	1	2		
a	Basit fobi: DSM_3-R	0	1	2	c	Okulda	0	1	2		
b	Özgül Fobi: DSM_4	0	1	2	d	Aşırı sıkıntı	0	1	2		
7	Alt tipleri				OBSESYONLAR						
a	Hayvan tipi	0	1	2	1	Obsesyonların içeriği					
b	Doğal çevre tipi	0	1	2	a	Bulaşma, somatik	0	1	2	3	
c	Kan, enjeksiyon,yara tipi	0	1	2	b	Saldırgan düşünceler	0	1	2	3	
d	Durumsal tip	0	1	2	c	Nihilistik düşünceler	0	1	2	3	
e	Diğer tip	0	1	2	d	Simetri gereksinimi	0	1	2	3	
8	Agorafobi	0	1	2	e	Anlamsız sözcükler	0	1	2	3	
9	Agorafobili panik bozukluğu	0	1	2	f	Cinsel obsesyonlar	0	1	2	3	
AŞIRI / YAYGIN ANKSİYETE BOZUKLUĞU EKİ					g	Biriktirme/ saklama	0	1	2	3	
1	Geçmiş davranış ile aşırı uğraş	0	1	2	3	h	Dinsel	0	1	2	3
2	Yeterlilik üzerine aşırı yoğunlaşma	0	1	2	3	i	Diğer	0	1	2	3
3	Rahatlatılma ihtiyacı	0	1	2	3	2	Girici/anlamsız düşünceler	0	1	2	
4	Endişelerini kontrol yeteneği	0	1	2	3	3	Baskılama	0	1	2	
5	YAB'nin diğer belirtileri					4	Düşüncelerin kaynağı	0	1	2	
a	Kas gerginliği,ağrı ya da acı duyma	0	1	2	5	Zaman harcama	0	1	2		
b	Huzursuzluk	0	1	2	6	İşlevsellikte bozulma					
c	Kolay yorulma	0	1	2	a	Sosyal	0	1	2		
d	Huzursuzluk , gerilme ya da sınırdaki hissetme	0	1	2	b	Ailesiyle	0	1	2		
e	Dikkat toplamada güçlük	0	1	2	c	Okulda	0	1	2		
f	Uykuya dalma /sürdürmede zorluk	0	1	2	d	Aşırı sıkıntı	0	1	2		
g	Tedirginlik	0	1	2	7	OKB-DSM_3R					
6	Süre >6 ay	0	1	2	a	Obsesyonların varlığı	0	1	2		
7	İşlevsellikte bozulma				b	Kompulsiyonların varlığı	0	1	2		
a	Sosyal	0	1	2	8	OKB-DSM_4	0	1	2		
b	Ailesiyle	0	1	2	EK-4 DAVRANIŞ BOZUKLUKLARI EKİ						
c	Okulda	0	1	2	DEHB EKİ						
8	Tetikleyici varlığı	0	1	2	1	Çok sayıda hata	0	1	2	3	
9	Aşırı anksiyete bozukluğu (DSM_3R)	0	1	2	2	Söylenenleri dinlemez	0	1	2	3	
10	YAB (DSM_4)	0	1	2	3	Yönergeleri izleyemez	0	1	2	3	
OKB EKİ					4	İşlerini düzenlemekte zorlanır	0	1	2	3	
KOMPULSİYONLAR					5	Dikkat gerektiren işlerden kaçır	0	1	2	3	
1	Kompulsiyonların tipleri				6	Eşyalarını kaybeder	0	1	2	3	
a	Dokunma	0	1	2	3	7	Günlük etkinliklerde unutkan	0	1	2	3
b	Sayma	0	1	2	3	8	Yerinde duramaz	0	1	2	3
c	Temizleme/ yıkama	0	1	2	3	9	Çok fazla koşar	0	1	2	3
d	Kontrol etme	0	1	2	3	10	Sürekli hareket halindedir	0	1	2	3
e	Biriktirme	0	1	2	3	11	Sessizce oynamakta zorlanır	0	1	2	3
f	Sıralama / düzenleme	0	1	2	3	12	Soruları söz almadan yanıtlar	0	1	2	3
h	Yineleme /yeniden yapma	0	1	2	3	13	Sıra beklemekte zorlanır	0	1	2	3
g	Planlama	0	1	2	3	14	Söz keser	0	1	2	3

UYGULAYAN DOKTOR:
HASTANI N ADI-SOYADI:
TARİH:

15	Bir etkinlikten diğerine geçer	0	1	2	3	14	Tek başına saldırgan tip	0	1	2		
16	Fazla konuşur	0	1	2	3	15	Ayrışmamış tip	0	1	2		
17	Tehlikeli işlere girer	0	1	2	3	16	Çocukluk başlangıçlı tip	0	1	2		
18	Süre > 6 ay	0	1	2		17	Ergenlik başlangıçlı tip	0	1	2		
19	Başlangıç yaşı.....	0	1	2		18	Davranım bzk.					
20	İşlevsellikte bozulma						• DSM_3R	0	1	2		
a	Sosyal	0	1	2			• DSM_4	0	1	2		
b	Ailesiyle	0	1	2			• Çocukluk başlangıçlı	0	1	2		
c	Okulda	0	1	2			• Ergenlik başlangıçlı	0	1	2		
21	DEHB (DSM_3R)	0	1	2			• Hafif	0	1	2		
22	DEHB (DSM_4)	0	1	2			• Orta	0	1	2		
23	Dikkatsizlik baskın olduğu tip	0	1	2			• Ağır	0	1	2		
24	Aşırı hareketlik baskın olduğu tip	0	1	2			EK-5 MADDE KÖTÜYE KULLANIM VE DİĞER BZK LER EKİ					
25	Bileşik tip	0	1	2			ALKOL KÖTÜYE KULLANIM EKİ					
26	DEHB-NOS	0	1	2			1	Sıklık	0	1	2	3
KOKGB EKİ							2	Miktar	0	1	2	3
1	Kolay sinirlenir	0	1	2	3	3	Planladığından çok içme	0	1	2	3	
2	Öfkeli küskün	0	1	2	3	4	Fiziksel olumsuz sonuçlar	0	1	2	3	
3	Kinci	0	1	2	3	5	Tehlikeli davranışlar	0	1	2	3	
4	Küfür eder	0	1	2	3	6	Psikolojik olumsuz sonuçlar	0	1	2	3	
5	Başkasını bilerek kızdırır	0	1	2	3	7	Mesleki olumsuz sonuçlar	0	1	2	3	
6	Hataları için başkasını suçlar	0	1	2	3	8	Sosyal olumsuz sonuçlar	0	1	2	3	
7	Süre > 6 ay	0	1	2		9	Yasal olumsuz sonuçlar	0	1	2	3	
8	İşlevsellikte bozulma					10	Sorumluluk zamanında sarhoş olma	0	1	2	3	
a	Sosyal	0	1	2		11	Etkinliklerin bırakılması	0	1	2	3	
b	Ailesiyle	0	1	2		12	Zaman harcama	0	1	2	3	
c	Okulda	0	1	2		13	Tolerans	0	1	2	3	
9	Tetikleyici uyaran	0	1	2		14	Bırakma girişimi	0	1	2	3	
10	KOKG BZK					15	Çekilme belirtileri	0	1	2		
a	DSM_3R	0	1	2		16	Çekilme için alkol kullanımı	0	1	2		
b	DSM_4	0	1	2		17	Süre >1 ay	0	1	2		
DAVRANIM BOZUKLUĞU EKİ							18	Alkol kötüye kullanımı				
1	Vandalizm	0	1	2	3	a	DSM_3R	0	1	2		
2	Bir yere zorla girmek	0	1	2	3	b	DSM_4	0	1	2		
3	Saldırganlık olan hırsızlık	0	1	2	3	19	Alkol bağımlılığı					
4	Yangın çıkarma	0	1	2	3	a	DSM_3R	0	1	2		
5	Geceyi dışarıda geçirme	0	1	2	3	b	DSM_4	0	1	2		
6	Evden kaçma	0	1	2	3	MADDE KÖTÜYE KULLANIM EKİ						
7	Silah kullanma	0	1	2	3	1	Sıklık					
8	Fiziksel eziyet etme	0	1	2	3	a	Kannabis	0	1	2	3	
9	Cinsel etkinliğe zorlama	0	1	2	3	b	Uyarıcılar	0	1	2	3	
10	Hayvanlara eziyet etme	0	1	2	3	c	Sedatif	0	1	2	3	
11	İşlevsellikte bozulma					d	Kokain	0	1	2	3	
a	Sosyal	0	1	2		e	Opioid	0	1	2	3	
b	Ailesiyle	0	1	2		f	PCP	0	1	2	3	
c	Okulda	0	1	2		g	Halüsinojenler	0	1	2	3	
12	Süre > 6 ay	0	1	2		h	Çözücüler	0	1	2	3	
13	Grup tipi	0	1	2		i	Diğer	0	1	2	3	
						j	Çoklu madde	0	1	2	3	

UYGULAYAN DOKTOR:
HASTANI N ADI-SOYADI:
TARİH:

2	Planlanandan fazla kullanım					d	Kokain	0	1	2	3
a	Kannabis	0	1	2	3	e	Opioid	0	1	2	3
b	Uyarıcılar	0	1	2	3	f	PCP	0	1	2	3
c	Sedatif	0	1	2	3	g	Halüsinojen	0	1	2	3
d	Kokain	0	1	2	3	h	Çözücüler	0	1	2	3
e	Opioid	0	1	2	3	i	Diğer	0	1	2	3
f	PCP	0	1	2	3	j	Çoklu madde	0	1	2	3
g	Halüsinojen	0	1	2	3	7	Sosyal olumsuz sonuçlar				
h	Çözücüler	0	1	2	3	a	Kannabis	0	1	2	3
i	Diğer	0	1	2	3	b	Uyarıcılar _A	0	1	2	3
j	Çoklu madde	0	1	2	3	c	Sedatif	0	1	2	3
3	Fiziksel olumsuz sonuçlar					d	Kokain	0	1	2	3
a	Kannabis	0	1	2	3	e	Opioid	0	1	2	3
b	Uyarıcılar	0	1	2	3	f	PCP	0	1	2	3
c	Sedatif	0	1	2	3	g	Halüsinojen	0	1	2	3
d	Kokain	0	1	2	3	h	Çözücüler	0	1	2	3
e	Opioid	0	1	2	3	i	Diğer	0	1	2	3
f	PCP	0	1	2	3	j	Çoklu madde	0	1	2	3
g	Halüsinojen	0	1	2	3	8	Yasal olumsuz sonuçlar				
h	Çözücüler	0	1	2	3	a	Kannabis	0	1	2	3
i	Diğer	0	1	2	3	b	Uyarıcılar	0	1	2	3
j	Çoklu madde	0	1	2	3	c	Sedatif	0	1	2	3
4	Tehlikeli davranışlar					d	Kokain	0	1	2	3
a	Kannabis	0	1	2	3	e	Opioid	0	1	2	3
b	Uyarıcılar	0	1	2	3	f	PCP	0	1	2	3
c	Sedatif	0	1	2	3	g	Halüsinojen	0	1	2	3
d	Kokain	0	1	2	3	h	Çözücüler	0	1	2	3
e	Opioid	0	1	2	3	i	Diğer	0	1	2	3
f	PCP	0	1	2	3	j	Çoklu madde	0	1	2	3
g	Halüsinojen	0	1	2	3	9	Sorumluluk zamanında sarhoş olma				
h	Çözücüler	0	1	2	3	a	Kannabis	0	1	2	3
i	Diğer	0	1	2	3	b	Uyarıcılar	0	1	2	3
j	Çoklu madde	0	1	2	3	c	Sedatif	0	1	2	3
5	Psikolojik olumsuz sonuçlar					d	Kokain	0	1	2	3
a	Kannabis	0	1	2	3	e	Opioid	0	1	2	3
b	Uyarıcılar	0	1	2	3	f	PCP	0	1	2	3
c	Sedatif	0	1	2	3	g	Halüsinojen	0	1	2	3
d	Kokain	0	1	2	3	h	Çözücüler	0	1	2	3
e	Opioid	0	1	2	3	i	Diğer	0	1	2	3
f	PCP	0	1	2	3	j	Çoklu madde	0	1	2	3
g	Halüsinojen	0	1	2	3	10	Etkinliklerin bırakılması				
h	Çözücüler	0	1	2	3	a	Kannabis	0	1	2	3
i	Diğer	0	1	2	3	b	Uyarıcılar	0	1	2	3
j	Çoklu madde	0	1	2	3	c	Sedatif	0	1	2	3
6	Mesleki olumsuz sonuçlar					d	Kokain	0	1	2	3
a	Kannabis	0	1	2	3	e	Opioid	0	1	2	3
b	Uyarıcılar	0	1	2	3	f	PCP	0	1	2	3
c	Sedatif	0	1	2	3	g	Halüsinojen	0	1	2	3

UYGULAYAN DOKTOR:
HASTANI N ADI-SOYADI:
TARİH:

h	Çözücüler	0	1	2	3	3	Ekokinezis	0	1	2			
i	Diğer	0	1	2	3	4	Kendine zarar verme	0	1	2			
j	Çoklu madde	0	1	2	3	5	Diğer	0	1	2			
11	Zaman harcama	BASİT SES TİKLERİ											
a	Kannabis	0	1	2	3	1	Burun çekme / Öksürme	0	1	2			
b	Uyarıcılar	0	1	2	3	2	Horlama / Hırlama	0	1	2			
c	Sedatif	0	1	2	3	3	Diğer	0	1	2			
d	Kokain	0	1	2	3	KARMAŞIK SES TİKLERİ							
e	Opioid	0	1	2	3	1	Kendi sözlerini yineleme	0	1	2			
f	PCP	0	1	2	3	2	Başkasının sözlerini tekrarlama	0	1	2			
g	Halüsinojen	0	1	2	3	3	Kaprolali	0	1	2			
h	Çözücüler	0	1	2	3	4	Hakaret / Irk ayrımı	0	1	2			
i	Diğer	0	1	2	3	5	Diğer	0	1	2			
j	Çoklu madde	0	1	2	3	6	İşlevsellikte bozulma						
12	Tolerans	aSosyal									0	1	2
a	Kannabis	0	1	2	3	bAilesiyle			0	1	2		
b	Uyarıcılar	0	1	2	3	c Okulda			0	1	2		
c	Sedatif	0	1	2	3	7 Tourette Send. Ölçütleri							
d	Kokain	0	1	2	3	a DSM_3R			0	1	2		
e	Opioid	0	1	2	3	b DSM_4			0	1	2		
f	PCP	0	1	2	3	g Kronik Tik Bzk.							
g	Halüsinojen	0	1	2	3	a DSM_3R			0	1	2		
h	Çözücüler	0	1	2	3	b DSM_4			0	1	2		
i	Diğer	0	1	2	3	9 Geçici Tik Bzk.							
j	Çoklu madde	0	1	2	3	a DSM_3R			0	1	2		
13	Bırakma girişimi	b DSM_4									0	1	2
a	Kannabis	0	1	2	3								
b	Uyarıcılar	0	1	2	3								
c	Sedatif	0	1	2	3								
d	Kokain	0	1	2	3								
e	Opioid	0	1	2	3								
f	PCP	0	1	2	3								
g	Halüsinojen	0	1	2	3								
h	Çözücüler	0	1	2	3								
i	Diğer	0	1	2	3								
j	Çoklu madde	0	1	2	3								
TİK BOZUKLUKLARI EKİ													
1	Göz kırpma	0	1	2									
2	Diğer yüz tikleri	0	1	2									
3	Kafa hareketleri	0	1	2									
4	Omuz hareketleri	0	1	2									
5	Kol hareketleri	0	1	2									
6	Karın seyirmeleri	0	1	2									
7	Bacak hareketleri	0	1	2									
8	Diğer	0	1	2									
KARMAŞIK MOTOR TİKLER													
1	Dokunma / Vurma hareketleri	0	1	2									
2	Zıplama / dönme hareketleri	0	1	2									

4. Etik Kurul Örneği

Evrak Tarih ve Sayısı: 02/04/2018-E.4921



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 71522473/050.01.04/76
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. Şükriye Pınar İŞGÜVEN
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 08.03.2018 tarihli 09 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Otoimmün Tiroid Hastası Adolesan Kızların Psikopatolojik Değerlendirilmesi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı İle Aynıdır.
02...104.12018..

Evrak Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BEL948AMM>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Engin AYDIN

Doğum yeri ve tarihi: ANKARA 29-08-1985

Uyruğu: TÜRKİYE CUMHURİYETİ

Medeni durumu: EVLİ- 2 Çocuklu

Askerlik durumu: Yaptı

İletişim adresi ve telefonu: Arabacıalanı mah. 598.s. No:7 DA-4 Serdivan

SAKARYA

05054031781

Yabancı dili: İNGİLİZCE

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Arş Gör.
İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp-Molekuler Tıp ABD. Doktora
Sakarya Üniversitesi Sağlık Yönetimi ABD. Yüksek Lisans TEZLİ
İstanbul Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çankırı, Süleyman Demirel FEN Lisesi

Ankara Kalaba Anadolu Lisesi
(İngilizce)

Ankara Alparslan İlkokulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2010 - Tıp Doktoru

2012 - Şube Müdürü

2014 - Araştırma Görevlisi

IV- Mesleki Deneyimi

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil hekimliği

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Evde Sağlık Birim sorumlusu

Sakarya Halk Sağlığı Aile hekimliği Uygulama Şube Müdürü

Sakarya İl Sağlık Müdürlüğü Özel Sağlık Hiz. İlaç ve Eczacılık Şube Müdürü

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayımları:

AYDIN, E., YUCAK, A., YILDIZ, T., İLÇE, Z., ELMAS, B., BİNGÖL AYDIN, D.
(2018). A Rare Cause of Chylothorax in Children: Gorham-Stout Syndrome. *Turkish Journal of Pediatric Disease*, 3–6. doi:10.12956/tjpd.2018.375

Bingöl Aydın, D., Aydın, E., Yıldız, T. , İşgüven, Ş. P. (2018). Konjenital Adrenal Hiperplazi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(2), 113–116.
doi:10.26453/otjhs.360874

Kumbasar, S., Salman, S., Ender Yumru, A., Dervisoglu, P., Aydın, E. (2016). Successful Treatment of Fetal Atrial Flutter with Sotalol in a Non-hydrops Fetalis. *Journal of Academic Research in Medicine*, 6(1), 49–52.
doi:10.5152/jarem.2015.723

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Poster Bildirileri:

ENDOCRINE SOCIETY 2018 17-20 MARCH CHICAGO, İLİNOİS, USA, MON-649 - Evaluation of Oxidative Stress and Asymmetric Dimethyl Arginine in Euthyroid Girls with Hashimoto's Thyroiditis Pinar Isguven, MD, Dilek Bingöl Aydın, MD, **Engin Aydın, MD**, Fatma Behice Cinemre, MD.

MON-676 - A Neglected Case: Congenital Hypothyroidism Dilek Bingöl Aydın, MD, Pinar Isguven, MD, **Engin Aydın, MD**.

XXII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi 18-22 Nisan 2018 Belek [P-227] Tiroid Otoimmunitesi ile Oksidatif Stres ve Asimetrik Dimetil Arjinin Düzeylerinin İlişkisi'' Dilek Bingöl Aydın, **Engin Aydın**, Şükriye Pinar İşgüven, Fatma Behice Cinemre

XXI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi 2017 [P-170] "Bir Olgu Nedeniyle Konjenital Hipotiroidi Taramalarının Değerlendirilmesi'' **Engin Aydın**, Dilek Bingöl Aydın, Pinar İşgüven

61. Türkiye Milli Pediatri Kongresi, Antalya 2017; [P-342] Cocuklarda Nadir Bir Olgu; Baker Kisti; Dilek Bingöl AYDIN, Pinar İŞGÜVEN, Engin AYDIN

[P-359] Seste Kalınlaşma Sikayeti ile Basvuran Kronik Tiroidit Olgusu; **Engin AYDIN**, Dilek Bingöl AYDIN, Pinar İŞGÜVEN, Enes ÇELİK

60. Türkiye Milli Pediatri Kongresi 1. Romanya –Türkiye Pediatri Kongresi ve 15. Milli Çocuk Hemşireliği Kongresi, Antalya 9-13 Kasım 2016 [P-164] Çocuklarda Nadir Bir Olgu: Juguler Flebektazi ; Dilek Bingöl Aydın, **Engin Aydın**, Turan Yıldız

[P-059] Edinsel hipotiroidi erken puberteye neden olur mu? ; Pinar İşgüven, Dilek Bingöl Aydın, Engin Aydın

[P-060] Ailevi Williams Sendromu ; Pinar İşgüven, Dilek Bingöl Aydın, Engin Aydın, Mutlu Karkucak

[P-077] Ödem ve Hipoalbumemi ile Tanı Konan Konjenital Lenfanjeksiyonu Olgusu **Engin Aydın**, Dilek Bingöl Aydın, Yasin Karalı

[P-178] Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis Geliştiren Astımlı Hasta ; Öner Özdemir, **Engin Aydın**, Çağla Karavaizoğlu, Ayşe Hamde Durduran

[P-185] Proktokolit Geliştiren Vakalarımızın Özellikleri; Öner Özdemir, **Engin Aydın**, Bahri Elmas

[P-188]Dört Olguda Oral Demir Preparatlarına Karşı Gelişen Allerji'ye Yaklaşım Öner Özdemir, **Engin Aydın**, Dilek Bingöl Aydın, Mustafa Büyükcavcı

[P-301] Benzer Tabloya Yol Açan İki Farklı Hastalık: Geçici Psödohipoaldosteronizm tip 1 ve Adrenal Yetmezlik ;Pinar İşgüven, Dilek Bingöl Aydın, Engin Aydın

23. Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi 8-12 Ekin 2016 Bodrum [P-052] Kliniğimizde Takip Edilen Proktokolit'li Vakaların Özellikleri Öner Özdemir, Bahri Elmas, **Engin Aydın**, Dilek Bingöl Aydın

[P-107] Astımlı Bir Hastada Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis ; Özdemir Ö. , Karavaizoğlu Ç , **Aydın E** , Durduran A. H.

[P-162) Değişik Demir Preparatlarına Karşı Gelişen Allerji
; Öner Özdemir, **Engin Aydın**, Dilek Bingöl Aydın
59. Milli Pediatri Kongresi ve 3. İtalyan-Türk-İran Pediatri Kongresi,
Antalya, 4-8 Kasım 2015, Antalya
[P030]Çocuklarda nadir bir şilotoraks nedeni: Gorham-Stout Sendromu ;
Engin Aydın, Aysel Yucak, Turan Yıldız, Zekeriya İlçe, Bahri Elmas,
Mustafa Büyükavcı
[P050] Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Çocukluk Yaş Grubunda Ateşle İlgili
Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi
[P277]Akut Batın Tablosu İle Prezente Olan Sistemik Lupus Eritematozus
Vakası; Dilek Bingöl Aydın, Mustafa Kösecik, **Engin Aydın**
10. Çocuk Allerji ve Astım kongresi 16-19 Nisan 2015 Sapanca,
[P004]Sakarya Yöresinde 0-18 Yaş Arası Allerjik Rinitli Çocukların
Değişik Allerjenlere Karşı Duyarlılık Prevelansı
;Öner Özdemir, Bahri Elmas, **Engin AYDIN**
[P058]Sakarya’da 0-18 Yaş Arası Atopik Dermatitli Çocukların Değişik
Allerjenlere Karşı Duyarlılığı; Öner Özdemir, Bahri Elmas, **Engin AYDIN**
2. Ulusal Tıp Kongresi, 18 Nis 2015,Sakarya
Çocuk Hastalarda Kranial Bilgisayarlı Tomografi Kullanımı
KARACAN, A. ,MANSIZ, S. ERSAVAŞ, M., **AYDIN, E** ,COŞAR E.

VIII- Diğer Bilgiler

Neonatal Resstasyon Kursu – 2018