



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

**OTOİMMUN TİROİDİT TANILI HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE İZLEMİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Begüm Runa SERİN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2013



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

**OTOİMMUN TİROİDİT TANILI HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE İZLEMİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Begüm Runa SERİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ömer Faruk TARIM

BURSA-2013

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	20
Bulgular.....	22
Tartışma ve Sonuç.....	30
Kaynaklar.....	38
Kısaltmalar.....	45
Teşekkür.....	46
Özgeçmiş.....	47

ÖZET

Otoimmün tiroidit çocuk ve ergenlerde hipotiroidi ve tiroid bezinde büyümeye sebep olan edinsel hastalıklar içinde ilk sırada yer almaktadır. Otoimmün tiroidit aynı zamanda endemik iyot eksikliği olmayan bölgelerde kazanılmış hipotiroidi ve guatrın da önde gelen nedenidir.

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde 2001-2011 yılları arasında otoimmün tiroidit tanısı konulmuş ve tedavi verilmiş 260 hastanın başvuru yaşı, başvuru şikayeti, hipotiroidi veya hipertiroidi semptomları, guatr evreleri, fizik muayene bulguları, aile öyküleri, eşlik eden hastalıkları, tiroid fonksiyon testleri, otoantikörleri, başlanan tedavi, tedaviye yanıtları ve takip süresi değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan 260 vakanın %14,2'si erkek, %85,8'si kızdı. Kız/erkek oranı 6/1 idi. Vakaların %20,4'ünün aile öyküsünde guatr veya tiroid hastalığı saptandı. En sık başvuru şikayeti guatr (%70) iken sinirlilik (%6), aktivite azalması (%5), boy kısalığı (%4), kilo artışı (%4), adet düzensizliği (%4), çarpıntı (%3), halsizlik (%1) ve kabızlık (%1) sırası ile saptanan bulgulardı.

Tiroid otoantikörlerine bakıldığında anti tiroglobulin pozitifliği oranı %66,9, anti tiroid peroksidaz pozitifliği oranı %81,9 idi. Başvuru esnasında hipotiroid vaka oranı %27,7, ötiroidik vaka oranı %65,4, hipertiroidik vaka oranı %6,9 olduğu saptandı. Tedavi alan vakaların %80'ine hipotiroidi nedeni ile, %6,9'una hipertiroidi nedeni ile tedavi başlanmıştı.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası tiroid hormon düzeyleri karşılaştırıldığında hipotiroid ve hipertiroid olgularda tiroid stimüle edici hormon, serbest T3 ve serbest T4 düzeylerinde belirgin düzelme saptandı. Bu sebeple tedavi öncesi ve tedavi sonrası tiroid stimüle edici hormon, serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri karşılaştırıldığında hormon düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

Otoimmün tiroiditli çocuk ve ergen olgularda tanı ve izlem sırasında klinik ve laboratuvar bulguları değişkenlik gösterebilmektedir. Olguların yakın izlemi önemlidir. Biz de bu bulgular eşliğinde merkezimizde izlenen otoimmün tiroidit tanılı hastaların klinik özelliklerini inceleyerek elde ettiğimiz bulgularla otoimmün tiroiditlerin genel özellikleri, tedavi ve izlemi konusunda yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızın sonraki çalışmalar için literatüre katkıda bulunacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Otoimmün tiroidit, guatr, tiroid bezi

SUMMARY

Retrospective study of clinical features and follow-up of patients with autoimmune thyroiditis

Developmental and functional disorders of the thyroid are common childhood diseases of the endocrine system. Autoimmune thyroiditis is a disease in children and adolescents which is the most common cause of acquired hypothyroidism and goiter. In addition, autoimmune thyroiditis is a primary cause of acquired hypothyroidism and goiter in the areas of non-endemic iodine deficiency.

In this study, autoimmune thyroiditis was diagnosed and treated in 260 patients. Their age, presenting complaint, hypothyroidism or hyperthyroidism and symptoms, goiter stages, physical examination findings, family history, concomitant diseases, thyroid function tests, autoantibodies, method of therapy, the duration and response to treatment and follow-up were evaluated in Uludağ University Faculty of Medicine Department of Pediatrics Endocrinology outpatient clinic between 2001-2011.

Of 260 cases, 14.2% were male and 85.8% were female. Female / male ratio was 6/1. A family history of goiter or thyroid disease was present in 20.4%. The most common symptom was goiter (70%). Then, irritability (6%), decrease in activity (5%), short stature (4%), weight gain (4%), menstrual irregularity (4%), palpitations (3%), fatigue (1%) and constipation (1%) followed.

Positivity rate of anti thyroglobuline was 66.9% and anti thyroid peroxidase was 81.9%. At the time of presentation, 27.7% was hypothyroid, 65.4% euthyroid and 6.9% hyperthyroid. Eighty percent of the cases were treated for hypothyroidism and 6.9% were treated for hyperthyroidism.

When pre-treatment and post-treatment thyroid hormone levels were compared, hypothyroid and hyperthyroid patients with thyroid stimulating hormone, free T3 and free T4 levels showed significant improvement. For

this reason, pre-treatment and post-treatment thyroid hormone levels revealed significant differences ($p < 0.05$).

Clinical and laboratory findings may vary at diagnosis and during follow-up in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. Periodic monitoring of the patients is very important. We examined the clinical characteristics of the patients with autoimmune thyroiditis in our center and we thought that these findings will help us to learn general characteristics, treatment, and follow-up of autoimmune thyroiditis. For this reason, we think our study will contribute to the literature for further studies.

Key words: Autoimmune thyroiditis, goiter, thyroid gland

GİRİŞ

Tiroid ve hastalıkları ile ilgili ilk bilgiler asırlar öncesine dayanır. M.Ö.400-M.S.500 tarihleri arasında And dağlarında Tumaco kültürüne ait guatrlı hipotiroid cüce heykellerinin bu konunun ilk örnekleri olduğu bildirilmiştir (1). 1600 lü yılların başında tiroid bezi tanımlanmış, 1656 yılında Thomas Wharton “tiroid” olarak adlandırmıştır (2).

Tiroidin iki lob ve bir istmustan oluşan şekli H harfini anımsatmasına rağmen kalkana benzeyen tiroid kıkırdağına olan komşuluğu nedeni ile Yunanca kalkan anlamına gelen “tyreos” kelimesinden türemiştir.

Tiroid bezi salgıladığı tiroid hormonu sayesinde, vücudun somatik büyüme ve gelişiminden, fetus ve yenidoğanda nöronal ve beyin gelişiminden, ileri yaşlarda dokuların onarımından, geriatric popülasyonun demanstan korunmasından sorumludur.

Çocukluk çağında hipotiroidi ile seyreden tiroiditler büyüme-gelişme geriliği, pubertenin gecikmesi ve okul performansında azalmaya yol açabilir.

Otoimmün Tiroiditler

Otoimmün tiroidit çocuk ve ergenlerde hipotiroidi ve tiroid bezinde büyümeye sebep olan edinsel hastalıklar içinde ilk sırada yer almaktadır (3-7). Otoimmün tiroidit aynı zamanda endemik iyot eksikliği olmayan bölgelerde kazanılmış hipotiroidi ve guatrın da önde gelen nedenidir (8).

Otoimmün tiroidit, değişik derecelerde hücrel ve hümoralimmün yanıtın rol aldığı, tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ile belirgin; “apoptozun” aracılık ettiği tiroid hücre ölümü ile sonuçlanan organa özgül bir otoimmün hastalıktır (8-10).

İlk kez 1912 yılında Hashimoto tarafından, tiroid bezinde büyüme olan dört kadın hasta tanımlanmıştır. Bu hastaların tiroid bezinde plazma hücreleri ve lenfosit infiltrasyonu, aynı zamanda fibrozis, parankimal atrofi ve bazı bölgelerde eozinofilik dejenerasyon saptanmıştır (11). Bundan yaklaşık 40 yıl sonra benzer hasta gruplarında antitiroid antikörlerin varlığı gösterilmiş

ve bu durumun otoimmün bir olay sonucu gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (12).

Tablo-1: Otoimmün tiroid hastalıklarının sınıflaması (13).

1-Tip 1 Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Hastalığı tip 1)

1A: Guatröz

1B: non-Guatröz

Durum: Ötiroid (TSH normal)

2-Tip 2 Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Hastalığı tip 2)

2A: Guatröz (Klasik Hashimoto Hastalığı)

2B: non-Guatröz (primer miksödem, atrofik tiroidit)

Durum: Persistan hipotiroidizm (TSH yüksek)

2C: Geçici subakut tiroidit (örneğin postpartum tiroidit)

3-Graves Hastalığı

Durum: Hipertiroidi veya ötiroidi (TSH düşük) TSH reseptör antikörleri pozitif

Etyolojide iyodun fazla alımı, çeşitli viral enfeksiyonlar, ilaçlar gibi çevresel etkenler sorumlu tutulmaktadır (4,6,7,15). Hastalık artmış T hücre aktivasyonu sonucunda olup, HLA doku grupları da guatr ve tiroidit gelişimi ile ilişkilidir. HLA-DR 4, HLA-DR 5 guatr gelişimine sebep olurken, HLA-DR 3 atrofik tiroiditten sorumludur (8-10,15).

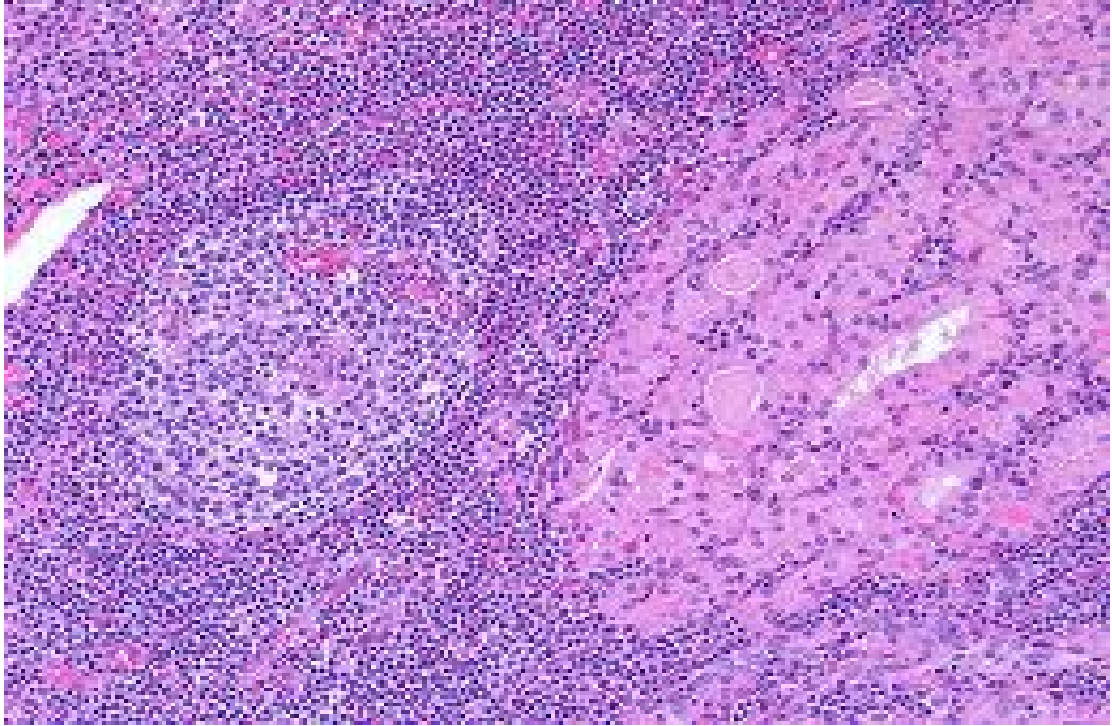
İki otoimmün tiroidit tipi hipotiroidiye sebep olabilir: tip 2A (guatröz, klasik Hashimoto hastalığı), tip 2B (non-guatröz, atrofik tiroiditis). Her ikisi de tiroidin germinal merkezinde lenfositik infiltrasyon, tiroid epitel hücrelerinde destruksiyon, yüksek serum antitiroid antikör konsantrasyonları ile karakterizedir. Aradaki tek fark guatr varlığı veya yokluğudur (16).

Graves hastalığı ise tiroide karşı gelişmiş antikörler ile karakterizedir. Bu antikörler tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörlerinin ekstraselüler

kısmına bağlanarak etki gösterirler. Stimülan antikorlar tiroid foliküllerinde büyüme, aktivasyon ve tiroid hormon salınımına neden olur.

Graves hastalığında tipik olarak stimülan antikorlar bulunur ve hipertiroidizme sebep olur. TSH blokan antikorlar genelde kronik otoimmün tiroiditli olgularda görülmesine rağmen Graves hastalığında stimülan antikorlarla birlikte bulunabilirler. Her iki antikor arasındaki denge Graves hastalığının seyrini ve şiddetini belirler (17).

Hipertiroidi ile seyreden otoimmün tiroiditlerde genellikle tirotoksikoz izlenir. Toksik tiroidit (Hashitoksikoz) kronik lenfositik tiroiditin erken evrelerinde görülür. Tiroid folikül hücrelerinin otoimmün destrüksiyonunun bir sonucudur (18). (Şekil 1)



Şekil-1: Kronik lenfositik tiroiditte histolojik bulgular.

Tablo-2: Çocuk ve adolesanlarda tirotoksikoz etyolojisi (17).

- Graves Hastalığı
- Otonom fonksiyonel nodüller (toksik adenom, hiperfonksiyone papiller veya foliküler karsinom, McCune-Albright Sendromu)
- Ailevi otoimmün hipertiroidizm
- TSH ile indüklenmiş hipertiroidizm: (TSH üreten hipofiz adenomu, tiroid hormonuna hipofiz direnci)
- Tiroidit: (subakut tiroidit, Hashimoto hastalığının toksik tiroiditi)
- Ekzojen tiroid hormonu kullanımı
- İyot ile indüklenmiş hipertiroidizm (Jod-Basedow)

Kronik otoimmün tiroiditlerde prevalans ve insidans çalışmaları hastalığın nasıl tanımlandığına ve olgu seçim metodlarına göre değişmektedir. Tanı kriterleri içinde tiroid bezinde lenfositik infiltrasyon, serum TSH düzeyinde yükselme ve tiroid otoantikor varlığı sayılabilir.

Amerika Birleşik Devletlerinde 11-18 yaş arası çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada prevalans %1,2 olarak rapor edilmiştir (19).

Inoue ve arkadaşları (20) 6-18 yaş arasında bulunan Japon çocuklarının %3 ünde Hashimoto tiroiditi tespit etmiştir.

Kız/erkek oranı çocuklarda 2/1 dir. Çocukluk yaş grubunda hastalık en sık pubertenin erken ve orta dönemlerinde görülür. Dört yaş altındaki çocuklarda hastalığa daha nadir rastlanmakla birlikte süt çocuklarında dahi rapor edilmiş olgular bulunmaktadır (17). Adolesan döneminde guatrların %40'ını otoimmün tiroidit oluşturmaktadır (21).

Kronik otoimmün tiroidit bazı hastalıklarla beraber seyredebilir. Tip 1 diabetes mellituslu (Tip 1 DM) çocukların %20'sinde antitiroid antikor pozitifliği, %5'inde ise TSH yüksekliği bulunmuştur (22). Ayrıca hastalık otoimmün poliglanduler sendromun (OPS) bir parçası olabilir. OPS tip 1 olgularının %10'unda Hashimoto tiroiditi bulunur (23). Hashimoto tiroiditi,

diabetes mellitus ve/veya adrenal yetmezliğin bir araya gelmesi ile oluşan OPS tip 2 nadiren çocukluk çağında ortaya çıkabilir.

1- Predispozan Faktörler

Her ne kadar kronik otoimmün tiroiditlerin patofizyolojisi tam olarak anlaşılmasa da genetik yatkınlık, gebelik, ileri yaş, enfeksiyonlar, radyasyon maruziyeti, yüksek iyot alımı otoimmün tiroiditli bireylerde gösterilmiştir (13).

Otoimmün tiroiditler genetik ve genetik olmayan faktörlere bağlı olarak T hücre fonksiyon bozuklukları sonucu oluşur.

1-a-Genetik Faktörler:

Otoimmün tiroiditin çocukluk çağında spesifik bir genetik geçişi tanımlanmamıştır; ancak ailevi olduğuna dair kuvvetli bulgular vardır. Kronik otoimmün tiroiditli hastaların birinci derece akrabalarının yaklaşık yarısında tiroid antikörleri saptanmıştır (24,25). Hastalığın monozigotik ikizlerde görülme sıklığı ise %30-60 olarak rapor edilmiştir (26).

Hashimoto tiroiditi ile bazı HLA antijen gruplarının birlikteliğinin bildirilmesi genetik yatkınlık zemininde hastalığın geliştiğini düşündürmektedir (4,7,27,28). HLA-DR 4, HLA-DR 5 guatr gelişimine sebep olurken, HLA-DR 3 atrofik tiroiditten sorumludur (8-10,15).

6p21, 2q33, 14q31, 18q21, 20q13 mutasyonları Graves hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Orta Asyalı çocuklarda HLA-DR B1*03 ve HLA-DR B1*08'in Graves hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (29).

1-b- Genetik Olmayan Faktörler:

1-b-1- Endojen Faktörler:

Kronik otoimmün tiroiditlerin kadınlarda daha sık görülmesi nedeni ile seks hormonlarının etkisi düşünülmüştür. Fakat yaşlı kadınlarda gençlere göre daha sık görülmesi östrojenin gerçek bir predispozan faktör olmadığını göstermektedir.

Strese bağlı artan kortizol düzeylerinin immün supresyona ve takiben immunhiperreaktivite ile bu hastalığa yatkınlık yaratabileceği düşünülmektedir (30).

1-b-2- Ekzojen Faktörler:

Enfeksiyonların doku hasarı ve moleküler benzerlik yoluyla otoimmunitiyi başlattığı düşünülmektedir. Buna karşın hayvanlarda enfeksiyon birlikteliği gösterilememiş ve insanlarda kronik otoimmun tiroidit etyolojisinde rol oynayabilecek bir ajan belirlenememiştir (31,32).

Otoimmun tiroidit prevalansı iyot alımı ile doğru orantılı bulunmuştur. Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri gibi iyot alımı yüksek ülkelerde hastalık sıklığının arttığı saptanmıştır (33). İyot eksikliği olan bölgelere iyot desteği sağlanması ise bu bölgelerde tiroidit sıklığında 3 kat artışa neden olmuştur (34).

Diyetle fazla miktarda iyot alımı tiroide karşı gelişen otoimmunitiyi arttırmaktadır.

Hafif iyot eksikliğinin ise otoimmun tiroid hastalıklarından koruduğu saptanmıştır (35). İn vitro çalışmalarda iyodun hücre zedelenmesi yaratarak ısı şoku proteinlerinin üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca artan ısı şoku proteinlerinin immunomodülatör etkileri nedeni ile de kronik otoimmun tiroiditi alevlendirdiği saptanmıştır (36).

Kanser ve kronik hepatit tedavisinde kullanılan interferon α , interlökin-2 ve granülosit-makrofaj koloni uyaran faktör gibi maddelerin otoimmun olayı aktive ettiği saptanmıştır (37). Lityumun T hücre üzerindeki direkt etkilerinden dolayı otoimmun tiroiditi alevlendirdiği gösterilmiştir (38).

Otoimmun tiroidit patogenezinde hücrel ve humoral immünite birlikte rol oynar (35). CD4(+) T hücrelerinin bu hastalıkta iki rolü bulunmaktadır. İlk görevi antikor üretimine yardımcı olmaktır (Th 2 fonksiyonu). T hücreleri tiroid antijenleri ile reaksiyona girerek aktive olur ve tiroid antikor yapımını uyarır (39).

T hücrelerinin ikinci görevi tiroid hücre yıkımındaki sitotoksik etkileridir (Th 1 fonksiyonu).

Bu hücreler tiroid hücre apoptozisini direkt olarak uyarma özelliğine sahiptir (40). Süpresör özelliğe sahip CD8(+) T hücreleri ise otoimmun tiroiditlerde çok azalmıştır. Bu hücrelerin azalması organizmanın kendi doku

antijenlerine karşı olması gereken toleransın azalmasına yol açmaktadır (41,42).

Graves hastalığında ise tiroid antikorlarının nasıl geliştiği üzerine çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar kronik otoimmün tiroidit patogeneğinde öne sürülen mekanizmalara benzerlik göstermektedir. Moleküler benzerlik mekanizmasında Yersinia enteropatojen bakteri proteinlerinin TSH reseptörünün ekstraselüler bölümüne benzerliği düşünülmektedir (43).

İkinci mekanizma retrovirüs gibi virüslerin tiroid folikül hücre yüzeylerinde MHC klas II antijen ekspresyonuna neden olarak, bu hücreleri antijen sunan hücreler haline getirmesi, bu yolla immün yanıt ve antikor oluşumunu sağlamasıdır (44).

Üçüncü mekanizma ise tiroid hücrelerinin virüsler tarafından saldırıya uğramaları sonucu ortaya çıkan immün yanıtın devam etmesi ve tiroid dokularına karşı antikor gelişmesidir.

2-Otoimmün Tiroiditte Klinik :

Çocuk ve adolesanlarda otoimmün tiroiditin ilk klinik bulgusu guatra eşlik eden ötiroidizm, hipertiroidizm, hipotiroidizm veya guatrsız hipotiroidizm ile karakterizedir.

Guatr varlığı tanıda yardımcıdır. Guatr hormonal veya immunolojik bir uyarı, inflamatuvar, proliferatif, infiltratif ve metabolik bozukluklar sonucu tiroid bezinde büyüme hali olarak tanımlanmaktadır (45). Bu durumda patolojiyi normalden ayırabilmek için tiroid bezinin normal büyüklüğünün belirlenmesi gereklidir.

Guatr sebepleri tablo 3 de belirtilmiştir.

Tablo-3: Guatr sebepleri (46).

A. Diffüz tiromegali

1. Tiroidit

- Otoimmün tiroid hastalıkları : Tip 1A otoimmün tiroidit
Tip 1B otoimmün tiroidit
Tip 2A otoimmün tiroidit
Tip 2B otoimmün tiroidit
Graves Hastalığı

- Ağrısız tiroidit: Ağrısız sporadik tiroidit
Ağrısız postpartum tiroidit

- Subakut ağrılı tiroidit

- Riedel tiroiditi

2. Çevresel guatrojenler: iyot eksikliği, tiyonamid ve lityum kullanımı

3. Ailesel guatr: Dishormonogenez

Pendred sendromu

4. Uygunsuz TSH sekresyonu: TSH salgılayan hipofiz adenomu

Tiroid hormon direnci

5. İdiyopatik

B. Nodüler Tiromegali

1. Hipofonksiyonel tiroid nodülü:

- Benign adenom veya kist
- Folikül hücre kaynaklı diferansiyel tiroid karsinomu
- Medüller tiroid kanseri
- Ekstratiroidal primer kanserlerin tiroid metastazları

2. Hiperfonksiyonel tiroid nodülü

3. Abseli veya absesiz süpüratif tiroidit

1980'lerin başına kadar tiroid bezi büyüklüğü klinikte sadece palpasyon ile değerlendirilmekte idi (47). Günümüzde palpasyon ile değerlendirme halen kullanılmakta olup özellikle epidemiyolojik çalışmalarda bu yöntemeye dayalı sınıflandırmalar bulunmaktadır.

Bunlardan en sık kullanılan sınıflandırma tablo 4 de belirtilmiştir (48).

Tablo-4: Guatr evrelendirilmesi.

Evre 0: Görünen veya palpe edilebilen guatr yok.

Evre 1: Boyun normal pozisyonda iken görünen guatr yok ancak palpe edilebilir.

Büyümemiş tiroid bezi içinde palpe edilen nodül varlığı.

Evre 2: Boyun ekstansiyonda iken gözle görülen büyümüş tiroid bezi varlığı.

Evre 3: Boyun normal pozisyonda iken dikkati çekecek büyüklükte tiroid bezi varlığı.

Evre 4: Çok aşırı derecede büyük, uzaktan dikkati çekecek büyüklükte tiroid bezi varlığı.

Genellikle palpasyonda lastik kıvamında, yüzeyi düzensiz ve ağrısızdır. Tiroid bezi diffüz olarak büyümüş olabileceği gibi bez içinde tek veya multiple nodüller de saptanabilir (49). Hastalığa servikal lenfadenopatiler de eşlik edebilir. Atrofik tiroiditlerde hipotiroidizme daha sık rastlanır (49).

Hipotiroidizm ile seyreden Hashimoto tiroiditleri büyüme gelişme geriliği ve okul performansında azalmaya sebep olur (50).

Hastalığın erken dönemlerinde tirotoksikoz bulguları gelişebilir. Kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Hastaların %5-10'unda oftalmopati saptanır (50). Bazı guatr örnekleri şekil 2 de verilmiştir.



Şekil-2: Guatr örnekleri.

Hipertiroidi ile seyreden otoimmün tiroiditler genellikle tirotoksikoz geliştiğinde tanı alır. Klinikte çocuklarda ciddi semptomlar olabilir. Hassas ve büyümüş bir tiroid bezi mevcuttur. Tiroid otoantikörleri sıklıkla pozitifdir.

Hashitoksikozlu 8 çocukta yapılmış bir çalışmada tirotoksik fazın 31-168 gün arasında değiştiği, bu çocukların 3 tanesinde ortalama 46 gün sonra hipotiroidi geliştiği, diğer 5 çocuğun ise ötiroid kaldığı saptanmıştır (18).

Graves hastalığında ise klinik sinisi seyreder. Tanı almadan aylar önce başlayan sinirlilik, hiperaktivite, duygulanım bozukluğu ve okul performansında azalma gibi bulgular gözden kaçır. Guatr ise hemen her

hastada bulunan ortak özelliktir. Tiroid bezi üzerinde vaskülarite ve kan akımının artmasına bağlı trill alınabilir veya steteskop ile üfürüm duyulabilir.

Göz bulguları çocukluk çağında erişkinlere göre daha nadirdir ve daha az ciddidir. Propitozis, göz kapağı retraksiyonu, kemozis, konjuktival damarlanmada artış, periorbital ödem, göz sulanması, gözde ağrı ve diplopi en önemli göz bulgularıdır.

Çocukluk yaş grubunda göz bulguları hastaların %50-75'inde rapor edilmiştir (51). Hastalık başlamadan aylar önce göz bulguları ortaya çıkabilir. Graves hastalığında gelişen oftalmopatinin etyopatogenezi tam aydınlanmamış olmakla birlikte, etkilenen her iki dokuda da benzer antijenler olduğu ve immun yanıtın tiroid bezinden başka göz kasları ve retroorbital dokuyu da tuttuğu düşünülmektedir (52). Son yıllarda oftalmopati patogenezinden orbital yağ dokusunda eksprese olan TSH reseptörlerinin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (53).

Taşikardi, artmış nabız basıncı ve hipertansiyon özellikle ellerde fark edilen ince tremor, derinin terli ve sıcak olması, proksimal kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinin artması diğer belirgin bulgulardır. Graves hastalığı olan prepubertal çocukların, pubertedekilere göre boy ve kemik yaşındaki ilerleme daha belirgin bulunmuştur (54).

3-Otoimmun Tiroiditte Tanı

Otoimmun tiroidit tanısı serumdaki tiroid hormonu, TSH ve antitiroid antikor düzeyleri ile konur. Subklinik veya aşikar hipotiroidizmde TSH düzeyleri yüksektir. Hastalığın ilk evrelerinde hasar görmüş tiroid bezinden T4 ve T3 deşarjı ile ortaya çıkan kısa süreli hipertiroidizm görülebilir. TSH çok baskılanmış ve tiroid hormon düzeyleri artmıştır. TRH uyarısına TSH yanıtı düşüktür. Sintigrafide radyoaktif iyot tutulumu tirotoksik fazda azalmıştır. Bu durum toksik tiroiditi, Graves hastalığından ayırmada yardımcıdır (55). Graves'te serum total ve serbest tiroid hormon düzeyleri artmış, TSH düzeyleri çok baskılanmıştır. Ancak çocukluk çağında olguların çoğunda TSH ve tiroid hormon seviyeleri normaldir (38).

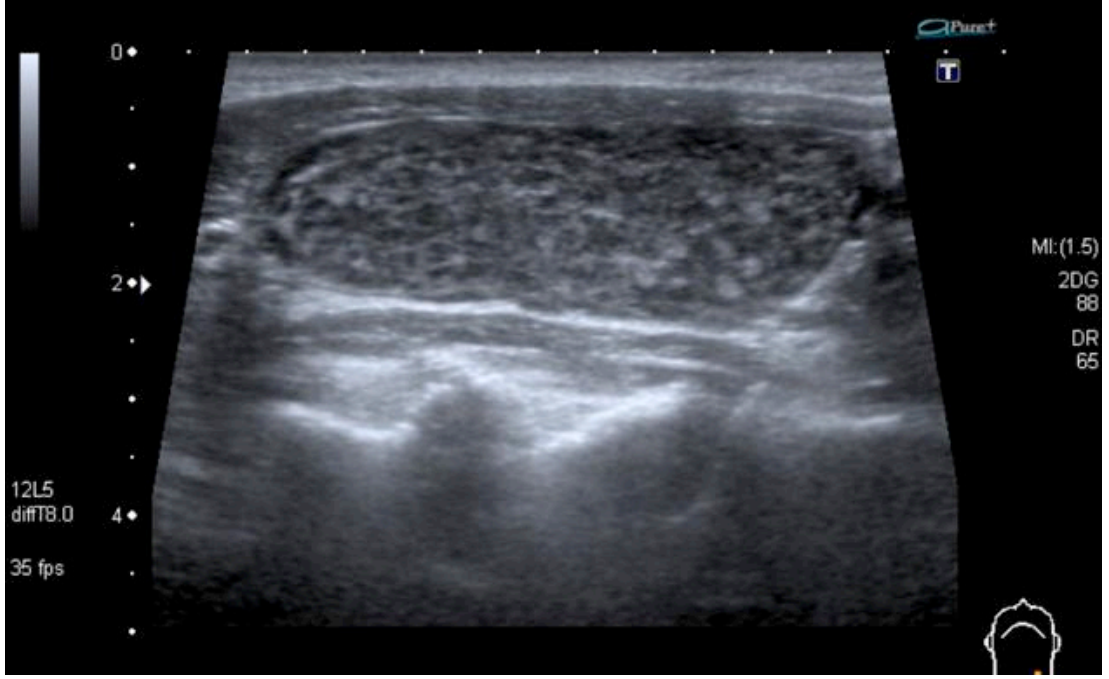
Tanıda antitiroid antikorların varlığı önemlidir. Olguların %20-50'sinde antitiroglobulin (anti TG) pozitifliği, %90'ında ise anti tiroid peroksidaz (anti

TPO) pozitifliği saptanır (35). Bu antikörlerin varlığının tiroid epitelinde hasarı ve lenfositik infiltrasyonu gösterdiği ancak sitotoksik etkisi olmadığı belirlenmiştir (35).

Graves hastalığında tanı anında genelde pozitif olan TSH reseptör antikörleri tanıda yardımcı bir parametredir. Ancak tanı anında negatif bulunursa birkaç hafta sonra pozitifleşebileceği göz önüne alınarak yinelenmelidir. Bu gecikmenin hastalığın başlangıcında antikor sentezinin tiroid bezindeki lenfositler içinde olması nedeniyle antikörlerin dolaşıma geçmemesi veya antikörler dolaşımdaki solubl TSH reseptörlerine bağlandıkları için ölçülememesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (56). TSH reseptör antikörleri iki yöntemle ölçülebilir. Radyoreseptör yöntemi TSH reseptörlerine bağlanan tüm antikörleri ölçmekte ve sensitivitesi Graves hastalığı olan çocuklarda %93'e, spesifitesi %96'ya ulaşmaktadır (57). İkinci yöntem olan biyoassay ile TSH reseptör antikörlerinin stimulan ve blokan olup olmadıkları değerlendirilebilmektedir. Anti TG ve anti TPO antikörleri Graves hastalığı için sensitif ve spesifik özellik taşımaz. Bu antikörlerdeki yükseklik Hashimoto tiroiditli hastalarda Graves hastalığı olan hastalardan daha belirgindir (56).

Kronik otoimmün tiroiditli olguların %10'unda TSH reseptör antikörleri saptanmıştır (58). Bu antikörler stimulan ve blokan olmak üzere iki türdür. TSH reseptör stimulan antikörlerinin varlığında hipertiroidizm kliniği ortaya çıkar. TSH reseptör blokan antikörlerinin varlığında guatr olmaksızın gelişen hipotiroidizm tablosu görülebilir (59).

Otoimmün tiroiditlerin ultrasonografik incelemesinde hipoekojen patern gösteren büyümüş tiroid bezi saptanır. Bu incelemede nodüler görünüm saptanması durumunda sintigrafi önerilir (38). (Şekil 3)



Şekil-3: Otoimmün tiroiditte USG bulguları: Diffüz genişlemiş ve heterojen görünümde tiroid bezi (60).

4-Prognoz:

Subklinik hipotiroidizmi (T4 normal, TSH yüksek) olan otoimmün tiroiditli hastalar çok yavaş bir seyir göstererek zaman içinde aşikar hipotiroidizm geliştirebilir veya ötiroid hale dönebilir. Hipotiroidizmi olan olguların %24'ünde remisyona görülmüştür (61-63). Hipotiroidizmin remisyona girme olasılığını guatrın büyüklüğü, TSH'nin yükseklik derecesi ve ailede tiroid hastalığı öyküsü bulunması etkiler. Guatrı büyük, TSH düzeyi yüksek olan ve ailede tiroid hastalığı öyküsü bulunan olgularda hipotiroidizmin remisyona girme şansı daha yüksek bulunmuştur (63).

Hipotiroidizmi olduğu halde tedavi sonrası ötiroidizm gelişen çocukluk yaş grubunda olgular vardır (64,65). Tiroid lenfoması otoimmün tiroiditin nadir fakat çok ciddi bir komplikasyondur. Prevalansı otoimmün tiroiditli hastalarda normal popülasyona göre 80 kat fazla bulunmuştur (66). İntratiroidal B lenfositlerin uzun süre uyarılması ile malign transformasyonun gerçekleştiği düşünülmektedir. Özellikle tiroid bezinde ani büyüme ve ağrı gelişmesi lenfoma olduğunu düşündürmelidir.

Graves hastalığında ise çocukluk yaş grubunda yaşları ileri, vücut kitle indeksleri büyük, guatrı küçük, tanı anında tiroid hormon düzeyi düşük, tiroid stimulan antikoru negatif olan olgular remisyona erken dönemde girebilmektedir (67). Tiroid reseptör antikoru düzeylerinin yüksek devam etmesi relaps riskini arttırmaktadır (68).

5-Tedavi

Otoimmün tiroiditli hastalarda aşırı hipotiroidizm gelişmişse mutlaka tiroid hormonları ile tedavi edilmelidir. Tedavi dozu TSH düzeyini normal sınırlar içinde tutmak için gereken doz olmalıdır (35). Sublinik hipotiroidide ise normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak amacıyla Levotiroksin (L-T4) ile tedavi önerilmektedir. Sublinik hipotiroidizmi bulunan hastaların izleminde pubertesi tamamlandıktan sonra tedavi kesilerek yeniden değerlendirilmelidir.

Ötiroid guatrda tedavi tartışmalıdır. Etiyolojide esas faktörün TSH olduğunun kabul edilmesi nedeniyle, ötiroid guatr tedavisinde bugün için geçerli görüş, TSH'nın L-T4 ile baskılanmasının sağlanmasıyla, guatrın küçültülmesi veya daha fazla büyümesinin engellenmesidir (69). Ötiroid difüz guatr tedavisinde tiroid hormonunun kullanılması, genel olarak araştırmacılar tarafından başarılı olarak bulunmaktadır ve L-T4 supresyon tedavisini savunan görüşler çoğunluktadır (70). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda Hansen ve arkadaşları, L-T4 verdikleri ötiroid difüz guatrlı hastalarda 12 ay sonunda tiroid hacminde %20 azalma gözlemişler ve vakaların %30'unda tedavi ile tiroid büyüklüğünün normale geldiğini bildirmişlerdir (71). Hintze ve arkadaşları tiroid hacmini küçültmede L-T4 tedavisinin başarılı olduğunu vurgulamışlardır (72). Uzun süreli L-T4 kullanımının miyokard ve kemik yapısı üzerine olumsuz yönleri de belirtilmekle birlikte, L-T4 tedavisinin multinodüleriteyi önlediği, sublinik hipotiroidizmin fiziksel gelişme üzerine olumsuz etkilerinden koruduğu bildirilmektedir (73). Karalı ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada supresyon tedavisi verilen 62 guatrlı hastanın 15'i (%24,1) aynı evrede kalırken, 47 (%75,9) hastada guatr evresinde gerileme saptanmış; hiçbir hastada evrede ilerleme görülmemiştir (74). Hayashi ve ark.'nın yaptığı çalışmada altı aylık tiroid hormon tedavisi sonucunda

hastaların %50-90'ında guatr büyüklüğünün yaklaşık 1/3 oranında küçüldüğü belirtilmiştir (75).

Tirotoksikoz gelişmiş vakalarda β -adrenerjik blokörler tirotoksikoz semptomlarının azaltılmasında etkilidir. Bu amaçla propranolol 1-2 mg/kg/gün iki veya üç doza bölünerek verilebilir. Ağrı ve hassasiyet için salisilat kullanılabilir (76).

Hipertiroidi gelişmiş vakalarda uzun dönem tedavi için Amerika Birleşik Devletleri'nde önerilen tedavi seçimi tionamid grubundaki antitiroid ilaçlar propiltiyourosil (PTU) ve metimazoldür (MMI). Bu iki ilaç okside iodidin tiroglobulinin tirozin rezidüleri ile birleşmesini bloke eder (77). MMI ve PTU'nun birbirlerine belli konularda üstünlükleri bulunur. MMI yarı ömrü uzun bir ilaç olması nedeni ile doz aralığı uzundur. Bu, ilaca uyum problemi olan çocuklarda rahat kullanım sağlar. PTU ise MMI'dan farklı olarak periferde de etki gösterir. PTU, periferik T4-T3 dönüşümünü de bloke eder (77). Bu nedenle şiddetli tirotoksikoz tedavisinde avantaj sağlar. PTU'nun tedavi başlangıç dozu 5-10 mg/kg/gün, günde 3 doz; MMI'nın ise 0,5-1 mg/kg/gün günde 2 doz olacak şekildedir.

Ağır olgularda ötiroid durum sağlanana kadar kardiyovasküler yüklenmeyi azaltmak amacı ile β -adrenerjik blokörler tedaviye eklenebilir. Antitiroid ilaçlar önceden sentezlenmiş ve depolanmış tiroid hormonları üzerinde etkili değildir. β -adrenerjik blokörler depolanmış tiroid hormonlarının etkisi geçinceye kadar (6-12 hafta) kullanılabilirler (68). Antitiroid ilaç dozu hastanın T3 ve T4 düzeyini normal sınırlarda tutacak şekilde düzenlenir. Hastaların tiroid hormon düzeyleri normale dönene kadar 4-6 hafta arayla yinelenir. TSH düzeyinin normale dönmesi aylar sürebileceği için tedavinin ilk dönemlerinde TSH ölçümü yapmak anlamlı değildir. Ancak TSH normal düzeylere çıktığında tedavi ayarlanmasında kullanılabilir. T4 ve T3 normal düzeylere geldiğinde antitiroid ilaçların dozu azaltılmaya başlanır veya antitiroid ilaçlara yüksek dozda devam edilerek hipotiroidizm oluşturulur ve antitiroid ilaç tedavisi yanına L-T4 düşük dozda (1 mcg/kg/gün) eklenir. İlk yöntemde ilaç dozu azaltıldığı için yan etkiler daha az görülür. İkinci yöntemde ise hormon düzeylerinin dengede tutulması daha kolay olur (78).

Antitiroid tedavisine levotiroksin eklenmesinin remisyon şansını arttırmadığı düşünülmektedir (79,80). İdame dozu PTU günde iki kez, MMI ise günde tek doz halinde verilebilir.

Tiroid hormonları normal düzeylere getirildikten sonra hastalar 4-6 ay arayla izlenir. Çocukluk yaş grubunda hastaların %50'si ilk 4 yıl içinde remisyon girmektedir. Özellikle tedavinin ilk 24-48 ayında remisyon hızının tedavi süresi ile doğru orantılı olarak, ve bu süreden sonra geçen her iki yılda remisyon hızının %25 oranında arttığı bildirilmektedir (81). Tiroid reseptör antikor düzeylerinin yüksek devam etmesi relaps riskini arttırmaktadır.

Graves hastalığında anti tiroid ilaç tedavisi hastayı ötiroid halde tutmak için gereken en düşük doza inildiğinde ilacın kesilmesi denenebilir. TSH reseptör antikorlarının düzeyi veya varlığına göre tedavinin devamına karar vermek doğru değildir. Ancak tedavi kesiminde halen TSH reseptör antikorları pozitif olan olguların %78'inin ötiroid kalmaya devam ettiği gösterilmiştir (82).

Antitiroid ilaçların yan etkileri idiyosinkratik veya doza bağımlı olarak gelişir. Çocukluk ve adolesan yaş grubunda erişkinlere göre daha sık rastlanır. Pubertal yaş grubundaki çocuklarda yan etkilerin sıklığı ve ağırlığı diğer yaş gruplarına göre daha fazladır. Hafif yan etkiler ürtikere benzer deri döküntüleri, artralji, bulantı, ağızda acı tat, hafif granülositopeni (granülosit sayısı $< 1500/mm^3$), hafif lökopeni (lökosit sayısı $< 4000/mm^3$), karaciğer enzimlerinde hafif yükselme olup genellikle tionamid grubundan başka bir antitiroid ilaca geçilmesi veya ilacın kısa süreli kesilmesi ile düzelebilmektedir (68). Çocukluk çağında ilaç tedavisine bağlı görülen yan etkiler ve sıklıkları tabloda izlenmektedir :

Tablo-5: Çocukluk çağında antitiroid ilaç tedavisine bağlı görülen yan etkiler (68).

<u>Yan etkiler</u>	<u>Sıklık</u>
Karaciğer enzimlerinde hafif yükselme	%28
Hafif lökopeni	%25
Deri döküntüsü	%9
Granülositopeni	%4,5
Artrit	%2,4
Bulantı	%1,1
Agranülositoz	%0,4
Hepatit	%0,4

Ağır yan etkiler çocukluk yaş grubunda nadir görülmektedir. Lupus benzeri sendrom, ağır lökopeni (lökosit sayısı $< 2500/\text{mm}^3$) ve granülositopeni (granülosit sayısı $< 1000/\text{mm}^3$), hepatit, artrit, nefrotik sendrom, lenfadenopati, hipoprotrombinemi, aplastik anemi anti tiroid ilaç tedavisi sırasında ortaya çıkan ağır yan etkilerdir.

Lupus benzeri sendrom splenomegali ve antinükleer antikor pozitifliği saptanan sistemik bir vaskülit tablosudur. Bu durumda ilacın hemen kesilmesi ve glukokortikoid tedavi başlanması önerilir. Karaciğer enzimlerinde yükselme hepatic nekroza kadar giderek fatal seyredebilir. MMI kolestatik, PTU ise sitotoksik hepatit nedenidir. Her iki hepatit nedeninde de ilacın hemen kesilmesi gerekir, glukokortikoid tedavisi iyileşmeyi hızlandırabilir. Ağır granülositopenide (granülosit sayısı $< 1500/\text{mm}^3$) ciddi fırsatçı enfeksiyon riski olması nedeni ile bu durumda da tedavinin kesilmesi önemlidir (68).

Graves hastalığında kullanılan bir başka tedavi iyot tedavisidir. Özellikle ciddi olgularda depolanmış T4 ve T3 salınımını inhibe ederek tionamidlerden daha hızlı etki göstermesi en önemli özelliğidir. Tiroid bezinin iyot alımını bloke ederek, T4 sentezini geçici olarak azaltır. Etkisi yaklaşık 2 hafta sürer. İyot tedavisi, ayrıca, tiroidektomi planlanan hastalarda tiroid vaskülaritesini azaltmak üzere kullanılır. Ancak bu etki kısa sürelidir, bu nedenle 10-14 günden daha uzun süreyle iyotlu preparatların verilmesi Gravesli hastalarda hipertiroidinin alevlenmesine yol açabilir. Tedavide kullanılan değişik iyot preparatları bulunmaktadır. Örneğin Lugol solusyonu 8 mg/damla, potasyum iyodür (KI) 35-50 mg/damla iyot içerir, iyot preparatlarının neonatal dozu günde 3 kez 1 damla, erişkin dozu günde 4 kez 4-8 damladır (68).

Radyoaktif iyot tedavisi Gravesli hastalarda yavaş etkili fakat kolay uygulanabilir bir tedavi seçeneğidir (78). Radyoaktif iyot etkisini 6 hafta ila 3 ay arasında gösterir. Tedavinin başarısı tiroid bezi büyüklüğüne ve dolaşımdaki antitiroid reseptör antikor düzeylerine bağlıdır. Büyük tiroid bezi olan ve antikor düzeyleri yüksek olan olgularda radyoaktif iyot tedavisine daha az yanıt alınmaktadır (68). Çocukluk yaş grubunda radyoaktif iyot tedavisine bağlı komplikasyonlar nadirdir. Tedaviden 1-3 gün sonra gelişen radyasyon tiroiditi, tiroid bezi üzerinde şişlik ve ağrıya neden olur. Tedavide nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Guatrı çok büyük olan olgularda radyoaktif iyot tedavisi sonrası şiddetli şişlik ve bu şişliğe bağlı trakeal bası meydana gelebilir, tedavide ise kortikosteroidlerden yarar sağlanabilir. Hastalarda nadiren radyoaktif iyot tedavisi sonrası vokal kord paralizileri bildirilmiştir (68).

Radyoaktif iyot tedavisi verildikten sonra 4-10 gün içinde hasar görmüş folikül hücrelerinden tiroid hormon salınımı hipertiroidizm bulgularına sebep olur. Bu dönemde beta blokörler ve iyotlu preparatlar kullanılabilir (68). Erişkin hastalarda radyoaktif iyot tedavisinin oftalmopati gelişmesine veya varolan oftalmopatinin ağırlaşmasına neden olduğu gösterilmiştir. Çocukluk çağında ise bu tedavi ile oftalmopatinin ağırlaşması arasında yakın bir ilişki saptanmamıştır. Graves hastalığı olan 87 çocuğa radyoaktif iyot tedavisi

verildikten sonra %90'ında göz bulgularında düzelme ve %3'ünde kötüleşme tespit edilmiştir (83). Ancak göz bulgularındaki bu değişikliklerin sadece radyoaktif iyot tedavisi ile değil tıbbi ve cerrahi tedavi sonrasında da olabileceği bildirilmektedir. Antitiroid ilaç tedavisi alan 45 çocuğun %2'sinde (84), subtotal tiroidektomi uygulanan 80 çocuğun ise %9'unda (85) göz bulgularında kötüleşme gösterilmiştir.

Radyoaktif iyot tedavisi ardından nadir olarak hipoparatiroidizm ve hiperparatiroidizm olguları da bildirilmiştir. Bu tedavinin çocukluk çağında tiroid kanseri, lösemi ve diğer malignansi sıklığında artışa neden olmadığı gösterilmiştir. Radyoaktif iyot tedavisi alan bireylerin gonadlarının maruz kaldığı radyasyon miktarı baryumlu kolon grafisi veya intravenöz piyelografi için kullanılan radyasyon miktarına eşittir. Bu bireylerin çocuklarında doğumsal anomali riskinin genel popülasyondakinden daha fazla olmadığı gösterilmiştir (68).

Cerrahi, medikal tedavide yanıt alınamayan, büyük ve bası semptomları yapan guatrı olan, radyoaktif iyot tedavisini reddeden veya ağır oftalmopati nedeni ile radyoaktif iyot tedavisi uygulanamayan hastalarda tedavi seçeneğidir (78). Teknik olarak subtotal veya total tiroidektomi uygulanmaktadır. Total tiroidektomide rekürrens riski, subtotal tiroidektomide ise komplikasyon riski belirgin azalmaktadır (68).

Subtotal tiroidektomide çocukların %80'inde hipertiroidizmde düzelme saptandığı, %60'ında hipotiroidizm, %10-15'inde rekürren hipertiroidizm geliştiği saptanmıştır (85,86). Total tiroidektomi uygulanan çocukların ise %3'ünden azında hipertiroidizmin yinelenmediği ve hemen hemen çocukların tümünde hipotiroidizm geliştiği gösterilmiştir (85). Komplikasyon olarak ağrı, geçici hipoparatiroidizm, vokal kord paralizisi ve kanama görülür.

Mortalite hızı 1/1000 dir (87). Hastaların operasyon sırasında tirotoksikoz krizine girmemesi için cerrahi öncesi antitiroid ilaçlar ile ötiroid hale getirilmesi gerekmektedir. Ayrıca operasyondan 10-14 gün önce tiroid bezinin vaskülaritesini azaltmak amacıyla iyot tedavisi veya beta blokör kullanımı önerilmektedir (78).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde 2001-2011 yılları arasında otoimmün tiroidit tanısı konulmuş ve tedavi verilmiş 260 hastadan oluşturulmuştur.

Verilerin Toplanması

Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 14 Şubat 2012 tarih ve 2012-4/4 nolu onayı alındıktan sonra Aralık 2001 ile Aralık 2011 tarihleri arasındaki 10 yıllık süre içerisinde Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvurarak otoimmün tiroidit tanısı almış 260 hastanın dosyaları geriye dönük incelenmiştir.

Polikliniğimize başvurusundan önce başka bir merkezde tedavi başlanan yada otoimmün tiroidit tanısı ile takip edilen ve tedavi başlanmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların dosyalarından başvuru yaşı, başvuru şikayeti, hipotiroidi veya hipertiroidi semptomları, guatr evreleri, fizik muayene bulguları, aile öyküleri, eşlik eden hastalıkları, başlanan tedavi, tedaviye yanıt alma süresi ve takip süresi değerlendirilmiştir.

Hastanemizde TSH, serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3), anti TG ve anti TPO düzeyleri Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) yöntemi ile çalışılmıştır.

Tiroid bezine yapılan tiroid ultrasonografileri, 'Toshiba Aplio 80 Ultrasound' aleti ile yüksek frekanslı lineer prob kullanılarak yapılmıştır.

Tiroid bezine yönelik yapılan tiroid sintigrafisi Mediso-Nucline sipirit cihazı ile Teknisyum 99-m kullanılarak yapılmıştır.

Hipotiroidi bulguları olan hastalara tiroid hormonu 100mcg/m² dozdan, hipertiroidi bulguları olanlara propiltiyürosil 5-10 mg/kg/gün dozdan verilmiştir. Ötiroid olanlar tedavisiz izleme alınmıştır. Tirotoksikozda ötiroid durum sağlanana kadar kardiyovasküler yüklenmeyi azaltmak amacı ile β -bloker ilaçlar (propranolol) 1 mg/kg/gün verilmiştir.

Tedavi süresi boyunca hastalar 2-3 aylık kontrollerle izlenmiş ve kontrollerde TSH, sT4, sT3, anti TG ve anti TPO düzeylerine bakılmıştır. Tiroid hormonu verilen olgularda TSH düzeyinin 0,1 ile 5 µIU/ml arasında tutulması, serbest T4'ün 0,8 ile 1,8 ng/dl arasında tutulması esas alınmıştır.

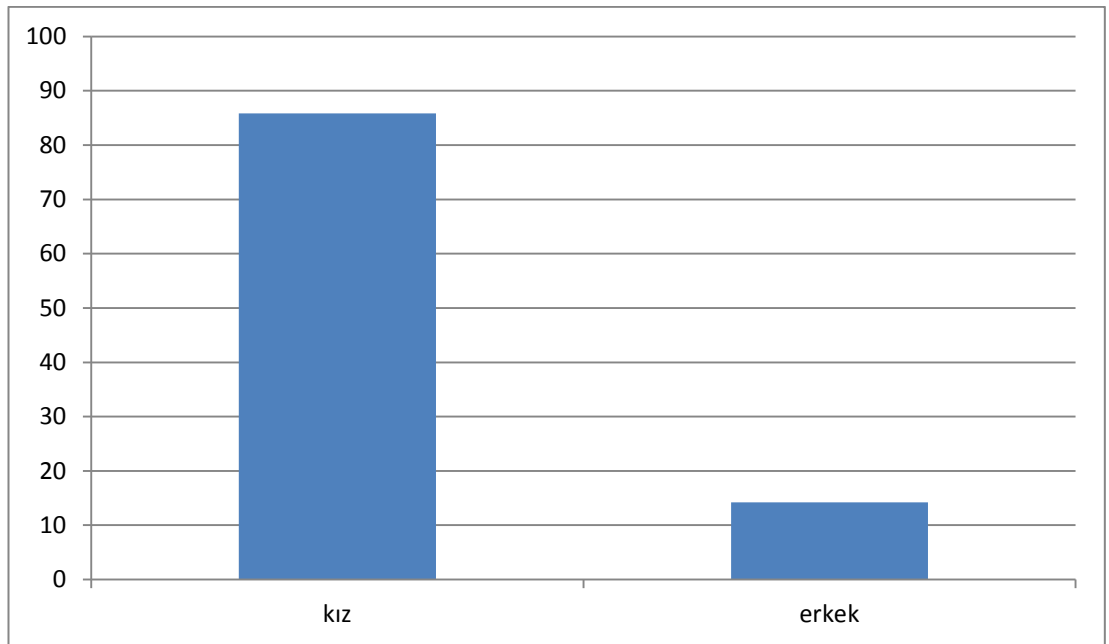
İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0™ kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma ve yüzdeler hesaplandı. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar ki-kare testi ile araştırıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenler için bağımlı iki grup karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Ortalamalarla birlikte standart sapma verildi ve anlamlılık düzeyi, $\alpha=0,05$ ($p<0,05$) olarak alındı.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğinde 2001-2011 yılları arasında otoimmün tiroidit tanısı konmuş ve tedavi edilmiş 260 hasta mevcuttu.

Çalışmaya alınan 260 vakanın 37'si (%14,2) erkek, 223'ü (%85,8) kızdı. Kız/erkek oranı 6/1 idi. (Şekil 4)

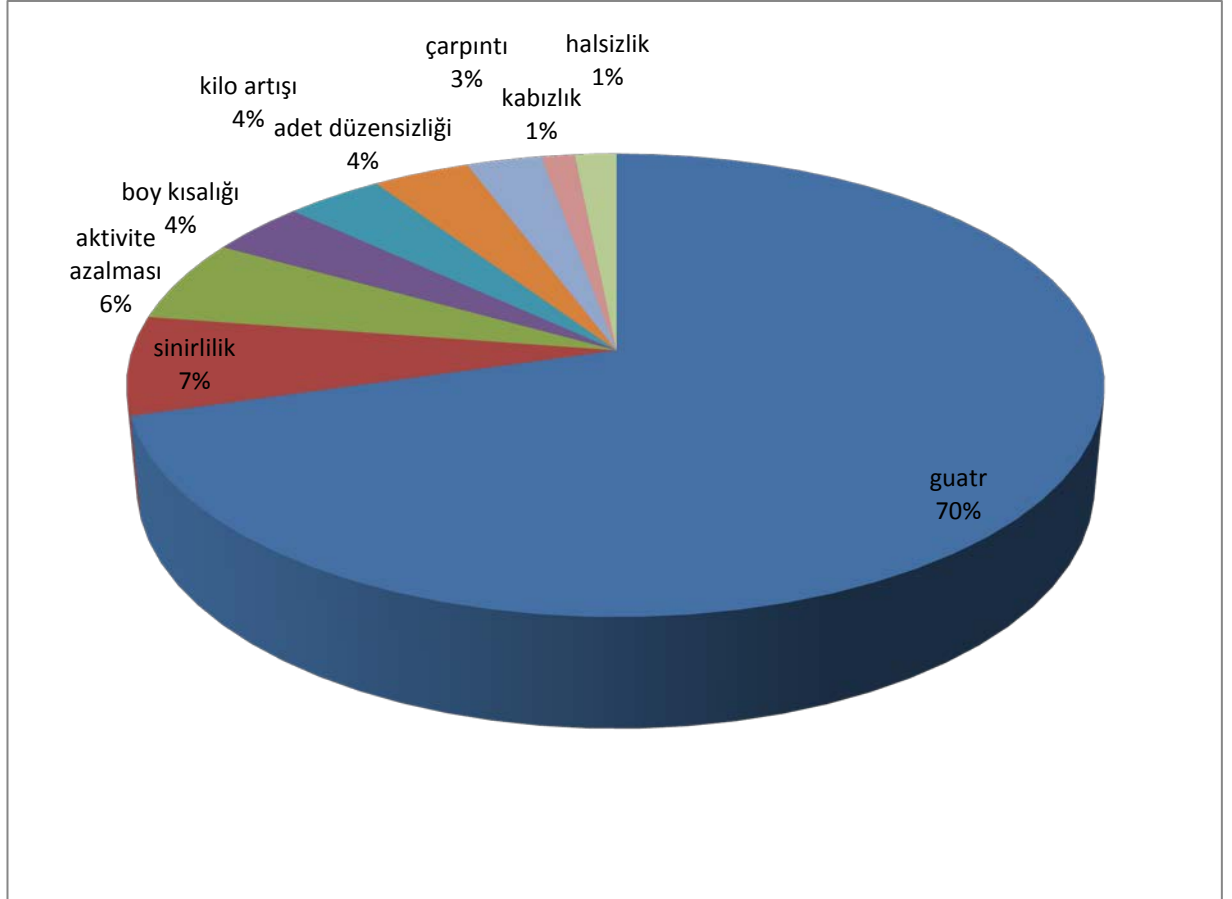


Şekil-4: Otoimmün tiroiditli hastaların cinsiyete göre dağılımı.

Tanı anında yaş ortalaması $11,8 \pm 3,1$ yıl (3,2-17,1) idi. Erkek hastaların %45,9'u prepubertal, kız hastaların ise %41,3'ü prepubertaldi. Kız ve erkek vakalar arasında başvuru yaşı ve puberte durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Vakaların %20,4'ünün (53 vaka) aile öyküsünde guatr veya tiroid hastalığı saptandı.

En sık başvuru şikayeti guatr (%70) iken sinirlilik (%6), aktivite azalması (%5), boy kısalığı (%4), kilo artışı (%4), adet düzensizliği (%4), çarpıntı (%3), halsizlik (%1) ve kabızlık (%1) sırası ile saptanan bulgulardı. (Şekil 5)



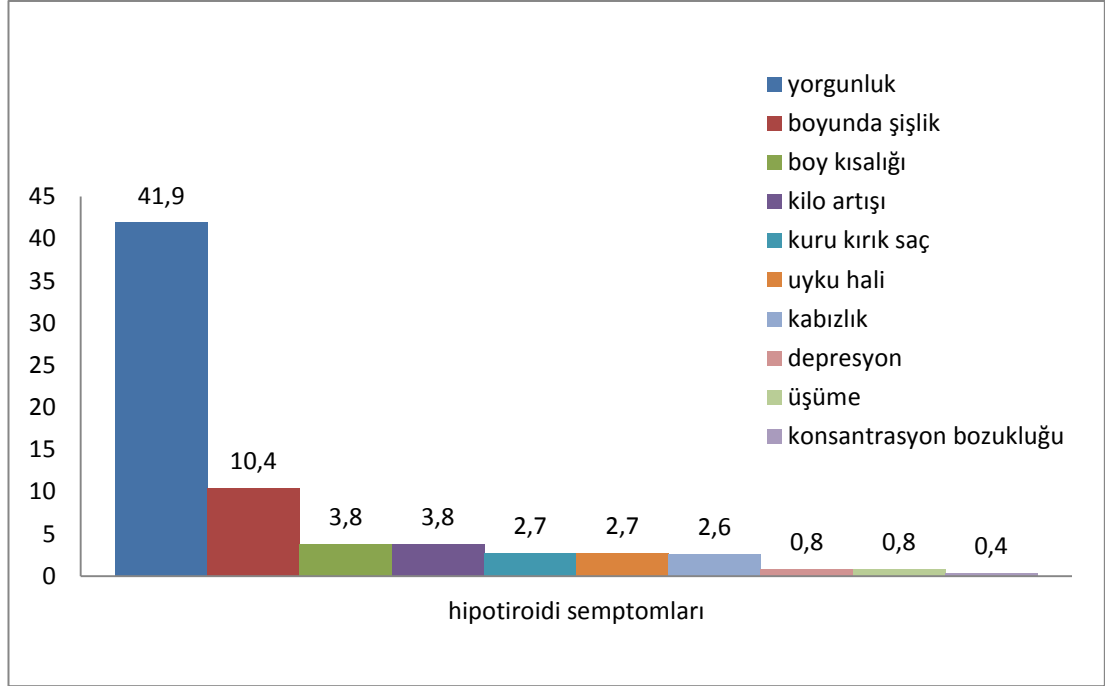
Şekil- 5: Otoimmün tiroiditli olguların başvuru şikayeti.

Guatr yakınması olan 173 hastanın başvuru yaş ortalaması $11,5 \pm 2,9$ saptandı. Cinsiyete göre tanı anında guatr sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tanı anında mekanik bası semptomlarında en sık yutma güçlüğü (%15) iken nefes darlığı (%10) ve ses kısıklığı (%3) sırası ile saptanan bulgulardı.

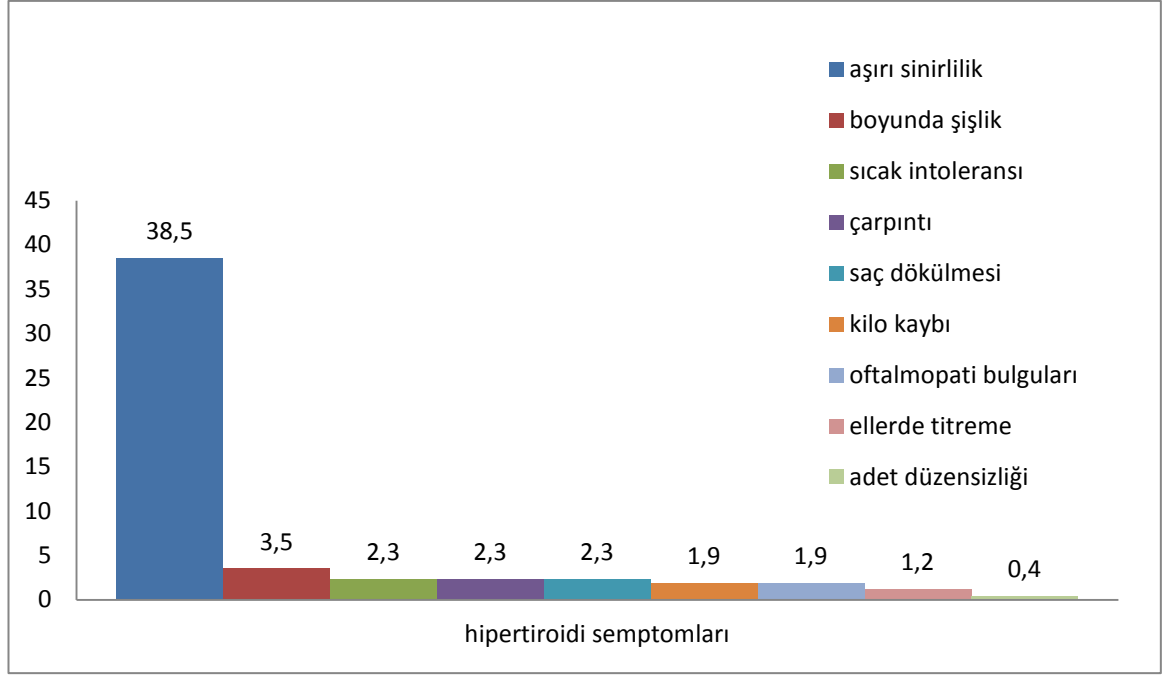
Hipotiroidizm tanısı alan hastalarda görülen en sık semptomlar yorgunluk (%41,9), boyunda şişlik (%10,4), boy kısalığı (%3,8), kilo artışı

(%3,8), kuru kırık saç (%2,7), uyku hali (%2,7), kabızlık (%2,6), depresyon (%0,8), üşüme (%0,8) ve konsantrasyon bozukluğu (%0,4) idi. Birden fazla semptomu olan hastalarda ise yorgunluk ve uyku hali (%6,2) beraber izlenen en sık semptom olarak tanımlandı. (Şekil 6)



Şekil-6: Hipotiroidi semptomları görülme oranları.

En sık görülen hipertiroidizm semptomları ise aşırı sinirlilik (%38,5) , boyunda şişlik (%3,5), sıcaklık artışı (%2,3), çarpıntı (%2,3), saç dökülmesi (%2,3), kilo kaybı (%1,9), oftalmopati bulguları (%1,9), ellerde titreme (%1,2) ve adet düzensizliği (%0,4) idi. Birden fazla semptomu olan hastalarda ise aşırı sinirlilik ile sıcak intoleransı (%3,5) beraber izlenen en sık semptom olarak tanımlandı. (Şekil 7)



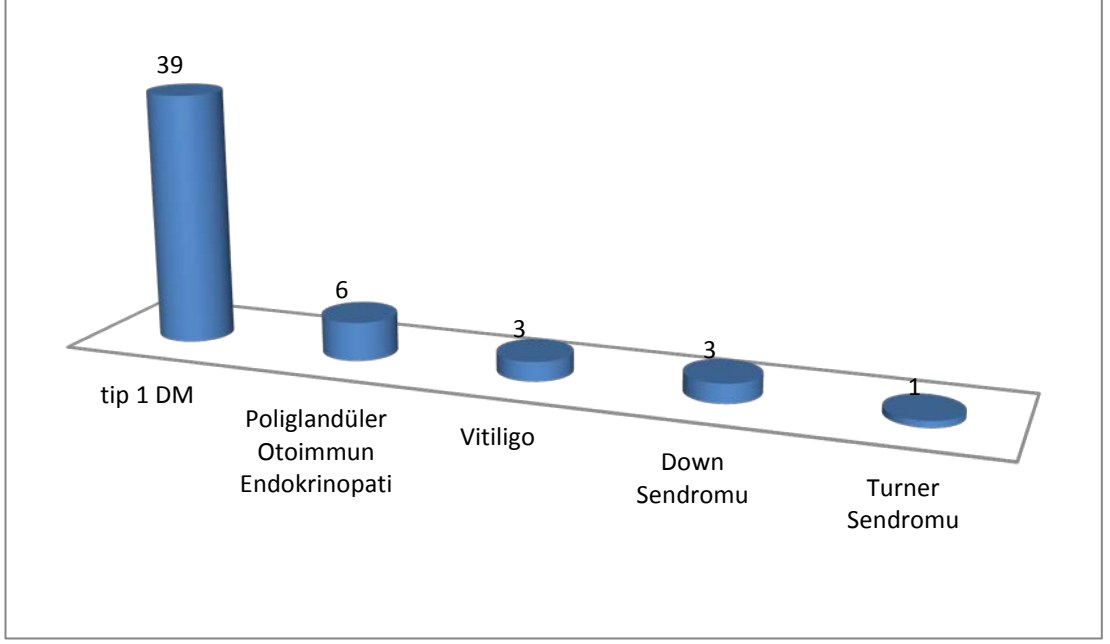
Şekil-7: Hipertiroidi semptomları görülme oranları.

Hipotiroid 72 hastanın 5'inde (%6,9), ötiroid 170 hastanın 10'unda (%5,8) ve hipertiroid 18 hastanın 1'inde (%5,5) olmak üzere toplamda 260 vakanın 16'sında (%6,2) fizik muayenede obezite saptandı.

Başvuru sırasında hipotiroidi tanısı alan 72 hastanın 2'sinde (%2,7) radyasyon maruziyeti öyküsü mevcut iken hipertiroid ve ötiroid hastalarda radyasyon maruziyeti öyküsü saptanmadı.

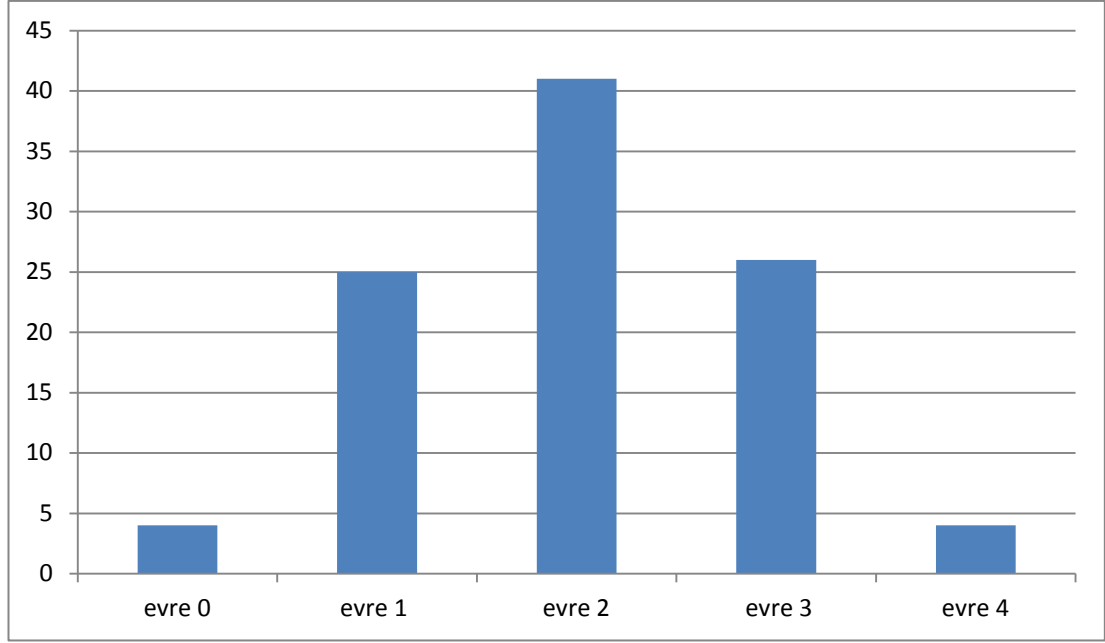
Otoimmün tiroidit hastalığına en sık eşlik eden otoimmün hastalık %15 (39 vaka) oranı ile Tip 1 DM olup; otoimmün tiroidit, Tip 1 DM'li hastaların izlemi sırasında saptanmıştı.

Diğer eşlik eden hastalıklar açısından bakıldığında 6 vakada (%2,3) poliglandüler otoimmün endokrinopati (Bu hastaların 3 tanesinde hipogonadotropik hipogonadizm, 1'inde hipergonadotropik hipogonadizm, 1'inde vitiligo ve adrenal yetmezlik, 1'inde alopesi ve adrenal yetmezlik), 3 vakada (%1,15) vitiligo, 3 vakada (%1,15) Down sendromu, 1 vakada (%0,38) Turner sendromu saptandı. (Şekil 8)



Şekil- 8: Otoimmün tiroiditte eşlik eden hastalıkların sıklığı.

Vakaların tanı anındaki fizik muayenesinde guatr evreleri incelendiğinde %4 (11 vaka) evre 0, %25 (64 vaka) evre 1, %41 (107 vaka) evre 2, %26 (67 vaka) evre 3, %4 (11 vaka) evre 4 guatr olduğu saptandı. (Şekil 9)



Şekil-9: Başvuruda guatr evreleri görülme oranları.

Hipotiroidizm ve hipertiroidizm görülen hastaların tanı anında laboratuvar bulguları Tablo 6 ' da görülmektedir.

Tablo-6: Hipotiroid ve hipertiroid olgularda tanı anında tiroid fonksiyon ve otoantikör düzeyleri (ortalama±SD).

	<u>Hipotiroid olgular</u>	<u>Hipertiroid olgular</u>
TSH (µIU/ml)	93,3±4,8	0,01±0,001
Serbest T4 (ng/dl)	0,7±0,3	2,6±1,6
Serbest T3 (ng/dl)	3,3±2,5	9,7±8,9
Anti tiroid peroksidaz (IU/ml)	614,8±529,5	962,6±567,1
Anti tiroglobulin (IU/ml)	178,2±278,0	276,8±112,3

Başvuru esnasında 72 (%27,7) hastanın hipotiroid, 170 (%65,4) hastanın ötiroid, 18 (%6,9) hastanın ise hipertiroid olduğu saptandı. Hastalar klinik durumlarına göre (hipertiroid, ötiroid ve hipotiroid) karşılaştırıldığında guatr sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Yine hastalar hipotiroidi, hipertiroidi ve ötiroidi durumlarına göre karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tiroid otoantikörlerine bakıldığında Anti TG pozitifliği 164 (%66,9), anti TPO pozitifliği 200 (%81,9) vakada saptandı. Hipotiroid, ötiroid ve hipertiroid hastalar arasında otoantikörler açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tanı anında antikor pozitifliği ile hastalığın cinsiyet dağılımı arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Fakat hem anti TG hem de anti TPO düzeyleri kız hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Hipotiroidi derecesi ile otoantikörler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Hipotiroidi grubu içinde TSH ve sT4 düzeyleri ile otoantikör düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Tiroid Ultrasonografi incelemesi (USG) 227 (%87,3) vakaya yapılabilmisti ve bu vakaların %95,2'sinde (216 vaka) hastalığa özgün olan parankim yapısında heterojen görünüm izlendi. USG'de özellik saptanan bu 216 hastanın 62'sinin (%86,1) hipotiroid, 139'unun (%81,7) ötiroid, 15'inin (%83,3) hipertiroid grupta olduğu saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede hipotiroid, ötiroid ve hipertiroid gruplar arasında tiroid USG bulguları açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tiroid sintigrafisi 27 (%10,4) vakaya yapılmıştı. Bu vakaların %96,3'ünde (26 vaka) otoimmün tiroidle uyumlu sintigrafik görünüm saptanmıştı. Sintigrafide özellik saptanan bu 26 hastanın 5'i hipotiroid, 19'u ötiroid, 2'sinin hipertiroid grupta olduğu izlendi. Sintigrafik değerlendirme yapılan hasta sayısı yetersiz olmakla birlikte hipotiroid, ötiroid ve hipertiroid gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tedavi alan 208 (%80) vakaya hipotiroidi nedeni ile, 18 (%6,9) vakaya hipertiroidi nedeni ile tedavi başlanmıştı. Başlanan tedaviye uyumluluk değerlendirildiğinde ise tedavi başlanan 231 hastanın %94,4'ünün

(218 vaka) düzenli ilaç kullanımını olduğu, %5,6'sının (13 vaka) ilaç kullanımını aksattığı beyana dayalı öğrenildi.

Hastalar 2 ay ara ile tiroid hormon düzeyleri ile takip altında tutuldu. Hastaların ortalama takip süresi 31,8 ay olarak saptandı. Vakaların %16,5'i (43 vaka) 18 yaşını doldurması nedeni ile, %25'i (65 vaka) kontrollere gelmeme nedeni ile takipten çıktı.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri karşılaştırıldığında hipotiroid ve hipertiroid olgularda TSH, sT3 ve sT4 düzeylerinde belirgin düzelme saptandı. Bu sebeple tedavi öncesi ve sonrası TSH, serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri karşılaştırıldığında TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). (Tablo 7)

Tablo-7: Tedavi sonrası hipotiroid ve hipertiroid olgularda tiroid hormon düzeyleri

	<u>TSH</u> (μ IU/ml)	<u>sT4</u> (ng/dl)	<u>sT3</u> (ng/dl)
Hipotiroid olgular	2,0 \pm 1,6	1,31 \pm 0,26	3,5 \pm 1,1
Hipertiroid olgular	0,6 \pm 0,8	1,1 \pm 0,31	3,3 \pm 0,9

İdrar iyot atılımı ve Tirotropin reseptör antikorları laboratuvar yetersizliği nedeni ile incelenemedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Otoimmün tiroiditler çocuk ve ergen yaş grubunda en sık 12-14 yaşlar arası görülmektedir; süt çocukluğu döneminde bile bildirilen olgular olmasına rağmen, dört yaş altında oldukça nadirdir (14,15,28,88,89). Ülkemizde bildirilen çalışmalarda Demirbilek ve ark. (15) ortalama tanı yaşını 11,4±2,9 yıl, Yeşilkaya ve ark. (28) 12,4±2,9 yıl, Özsu ve ark. (90) 11,5±2,8 yıl, DüNDAR ve ark. (91) 12,2±0,3 yıl, Dilek ve ark. (92) 11,2±2,4 yıl olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda vakaların ortalama tanı yaşı 11,8±3,1 yıl olup literatür ile uyumlu bulundu.

Otoimmün tiroiditler kızlarda 2-4 kat artmış sıklıkta izlenmekte olup, yapılan pek çok çalışmada 2,1-8,7 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Özsu ve ark. (90) 3,6/1, Dilek ve ark. (92) 7,5/1, DüNDAR ve ark. (91) 6/1 saptamış olup bizim çalışmamızda kız/erkek oranı 6/1 idi ve bu oran literatür ile uyumlu bulundu (10,35,90-92).

Segni ve ark. (93) otoimmün tiroidit tanısı alan çocuk vakaların ailelerini araştırdıkları çalışmalarında annelerin %36'sında ve babaların %3'ünde otoimmün tiroid hastalığı saptamışlardır. Ailede guatr veya otoimmün tiroid hastalığı sıklığını Demirbilek ve ark. (15) %41,1, Yeşilkaya ve ark. %15,6, de Vries ve ark. (94) %52 olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda ailede otoimmün hastalık ve/veya guatr öyküsü %20,4 olarak bulundu ve bu oran literatür ile uyumlu bulundu.

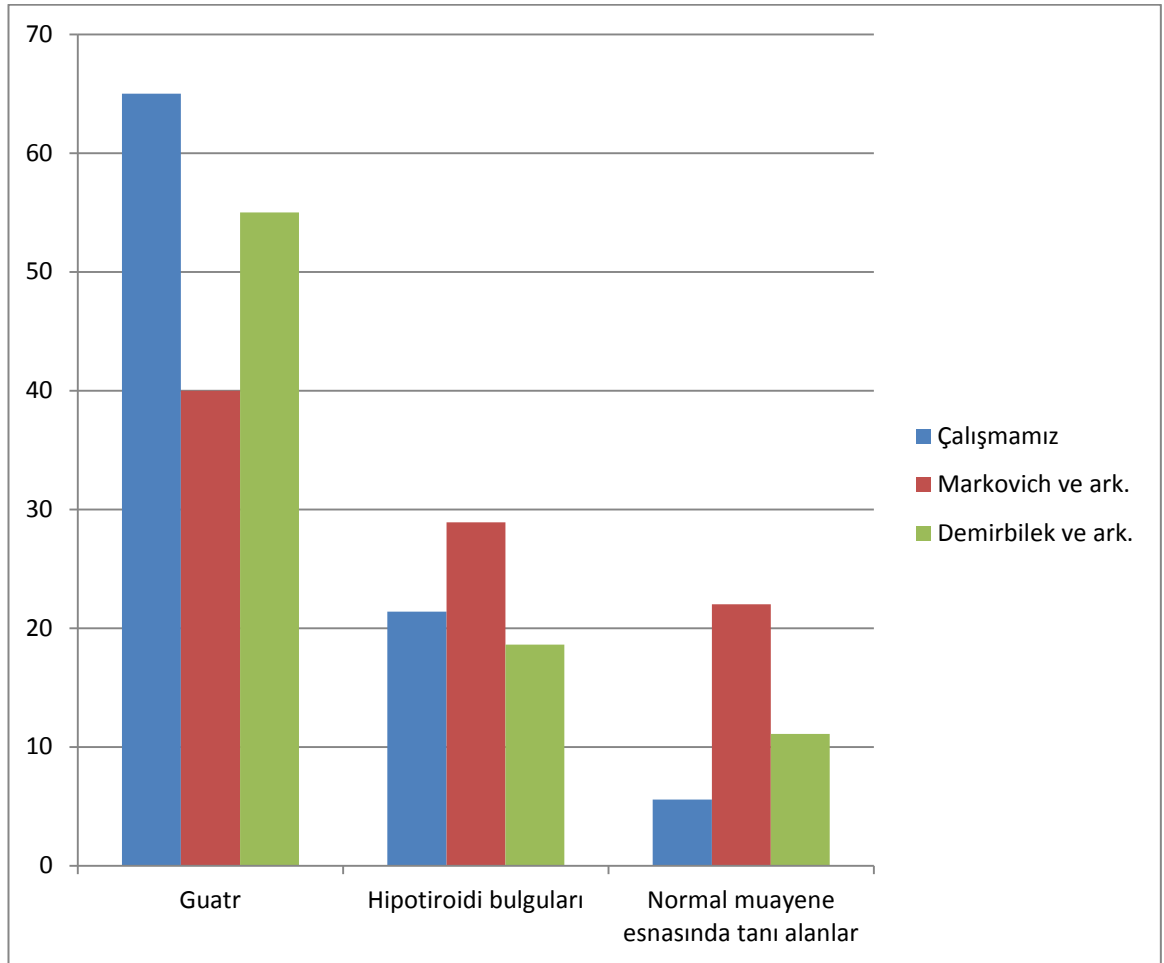
Otoimmün tiroiditlerin çeşitli otoimmün hastalıklar ile birlikteliği bildirilmekte olup, otoimmün hastalıklar arasında en sık Tip 1 DM eşlik eder (15,28,95,96). Bunun dışında Addison hastalığı, Çölyak hastalığı, pernisiyöz anemi, otoimmün trombositopeni, otoimmün poliglandüler sendromlar, bronşial astım, alopesi, vitiligo, Turner sendromu, Down sendromu, Bloom sendromu, malignitelerden tiroid papiller karsinomu, Burkitt lenfoma, pleositik astrozitoma ile birlikte görülebilmektedir (7,15,28). Radetti ve ark.'nın otoimmün hastalıkların birlikteliğini gösteren geniş kapsamlı çalışmasında normal toplumda %1,2 sıklıkta görülen Hashimoto hastalığı, 1419 Tip 1 DM

'lu çocukta %3,9 saptanmıştır (97). Tip 1 DM ile izlenen hastalarda otoimmün tiroidit gelişimi ülkemizden Demirbilek ve ark. (15) ile Yeşilkaya ve ark. (28) %6,2 olarak bildirmişlerdir. Zac ve ark. (14) ise bu sıklığı %14 saptamıştır. Çalışmamızda Tip 1 DM tanısı ile izlenen hastalarda %15 oranında otoimmün tiroidit geliştiği görülmüştür. Bu oran ülkemizde yapılan çalışmalarda bildirilen oranlardan yüksek olmasına karşın, Zac ve ark.'nın (14) Polonya'da yaptıkları çalışmanın sonuçları ile benzerdir. Bu sonuçlar, Tip 1 DM'li hastaların düzenli muayenelerinde guatra dikkat edilmesi, tiroid fonksiyonları ve otoantikör düzeylerinin belli aralıklarla kontrol edilmesinin gerekliliğini göstermektedir.

Popva ve ark. 2008'de 38 Down sendromlu çocukla yaptıkları çalışmada, hastaların 36'sında tiroid otoantikörlerini yüksek saptamış, altısında muayene ile guatr, 36'sında subklinik veya belirgin hipotiroidi tespit etmişlerdir (98). Jorgensen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Turner sendromlu hastalarda yaşla Hashimoto hastalığının sıklığının arttığı ve normal topluma göre otoimmün hastalıkların 2 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada Turner sendromunda Hashimoto sıklığı ilk 10 yılda %15, üçüncü 10 yılda %30 olarak bildirilmiştir (99). Bizim çalışmamızda da 3 vakada (%1,15) Down sendromu, 1 vakada (%0,38) Turner sendromu saptadık. Ancak bu sendromlardaki otoimmün tiroidit sıklığını çalışmamızın sınırları dışında olduğu için belirleyemedik.

Otoimmün tiroiditlerde başvuru sırasındaki yakınmalar oldukça değişkenlik gösterebilmektedir. Tiroid bezinin yeterli tiroid hormonu salgılayamamasından dolayı gelişebilecek hipotiroidi ile ilgili olarak olgularda guatr, boy kısalığı, kabızlık ve adet düzensizliği gibi semptomlar veya hipertiroidiye bağlı sinirlilik, kilo kaybı, ellerde titreme, çarpıntı, sıcaklık artışı, saç dökülmesi gibi yakınmalar ortaya çıkmaktadır (2). Guatr hastaların en sık başvuru şikayetidir (6,35); sıklığı %40-70 arasında olup çalışmamızda da %70 ile en sık başvuru şikayeti olduğu görüldü. Sinirlilik (%7), aktivite azalması (%6), boy kısalığı (%4), kilo artışı (%4), adet düzensizliği (%4), çarpıntı (%3), halsizlik (%1) ve kabızlık (%1) sırası ile saptanan semptomlardı. Hashimoto tiroiditi tanısı almış hastalarımızda guatr ile

başvuru oranı %65, hipotiroidi belirtileri ile başvuru oranı %21,4 ve normal muayene esnasında tanı alanların oranı ise %5,5 saptandı. İsrailden yapılan bir çalışmada hastaların %40'ı guatr ile başvururken %28,9'u hipotiroidi belirtileri ile, %12'si başka bir nedenle doktora başvurduğunda, %10'u da otoimmünite açısından yüksek riskli grupta olup incelemeler sonucu tanı almıştır (94). Demirbilek ve ark.'ın çalışmalarında (15) hipotiroidik olguların %55'inde guatr izlenirken, %18,6'sı boy kısalığı, kilo fazlalığı gibi hipotiroidizm bulguları ile başvurmuştur. Başka bir çalışmada normal fizik muayene sırasında tanı alan hastalar ise %11,1 oranında saptanmıştır (8). Markovich ve ark.'ın çalışmasında (88) ise büyüme geriliği %4,7, kilo artışı %7, iştah artışı %9,7, halsizlik %16 ve menstrüel şikayetler %6,7 oranında idi (88). (Şekil 10)



Şekil-10: Çeşitli çalışmalara göre başvuru yakınmaları.

Otoimmün tiroidit tanısında guatr varlığının yanısıra tiroid otoantikörlerinin pozitif olması da tanıda önemlidir. Yüksek tiroid otoantikör düzeylerinin saptanması tanı açısından önemlidir ve olgularda %90'lara varan oranlarla anti TPO pozitifliği olabileceği bildirilmiştir (6,14,100,101). Buna karşın, yapılan çalışmalarda hastalığın tablosu ile otoantikör düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır (28,100,101). Bizim çalışmamızda anti TG pozitifliği 164 (%66,9), anti TPO pozitifliği 200 (%81,9) vakada saptandı ve diğer çalışmalar ile benzer şekilde tiroid otoantikör düzeyleri ile hastalık kliniği arasında bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda hastaların %81,9'unda başlangıçta anti TPO pozitifliği saptanırken, önceden otoantikör negatif saptanan 6 vakada (%12,5) izlemde antikör pozitifliğinin geliştiği görüldü. Bu durum hastalıktan şüphelenilen olgularda başlangıçta anti TPO negatif bulunsa bile olguların mutlaka antikör pozitifliği yönünden izlenmesi gerektiği ve otoantikörlerin sonradan pozitifleşebileceği görüşünü desteklemektedir (100,101). Zak ve ark.'ın çalışmalarında (14) ötiroid grupta anti TPO düzeyi hipotiroidi grubuna göre daha yüksek bulunmuştur; ancak literatürde antikör pozitifliği ile hastalığın şiddeti, cinsiyet dağılımı arasında herhangi bir ilişki tanımlanmamıştır.

Otoimmün tiroidit tanısında tanı için tiroid ultrasonografisi gerekmemekle birlikte yapıldığında hipoekoik, yaygın, büyük, dokusu heterojen özellik gösteren tiroid bezi saptanır (94) . Ülkemizden Demirbilek ve ark. (15) %92,9, Yeşilkaya ve ark. (28) %92,8 gibi birbirine benzer oranlarda tiroidit ile uyumlu ultrasonografik görünüm saptamıştır. Bizim çalışmamızda tanı anında tiroid ultrasonografi incelemesi 227 (%87,3) vakaya yapılabildiği ve bu vakaların %95,2'sinde (216 vaka) hastalığa özgün olan görünüm izlendi. Bulgular literatür ile uyumlu idi. Hipotiroid, ötiroid ve hipertiroid gruplar arasında tiroid ultrasonografi bulguları açısından anlamlı fark bulunamadı.

Otoimmün tiroiditlerde klinik tablo, ötiroid durumdan aşikar hipotiroidi veya hipertiroidiye kadar geniş bir yelpazede bulunmasına karşın, çocukluk çağındaki klinik tablo sıklıkla hipotiroididir (9,102). Hastalar sıklıkla tiroiditin başlangıç fazında tanı aldıkları için birçoğunda tanı anında tiroid işlev testleri

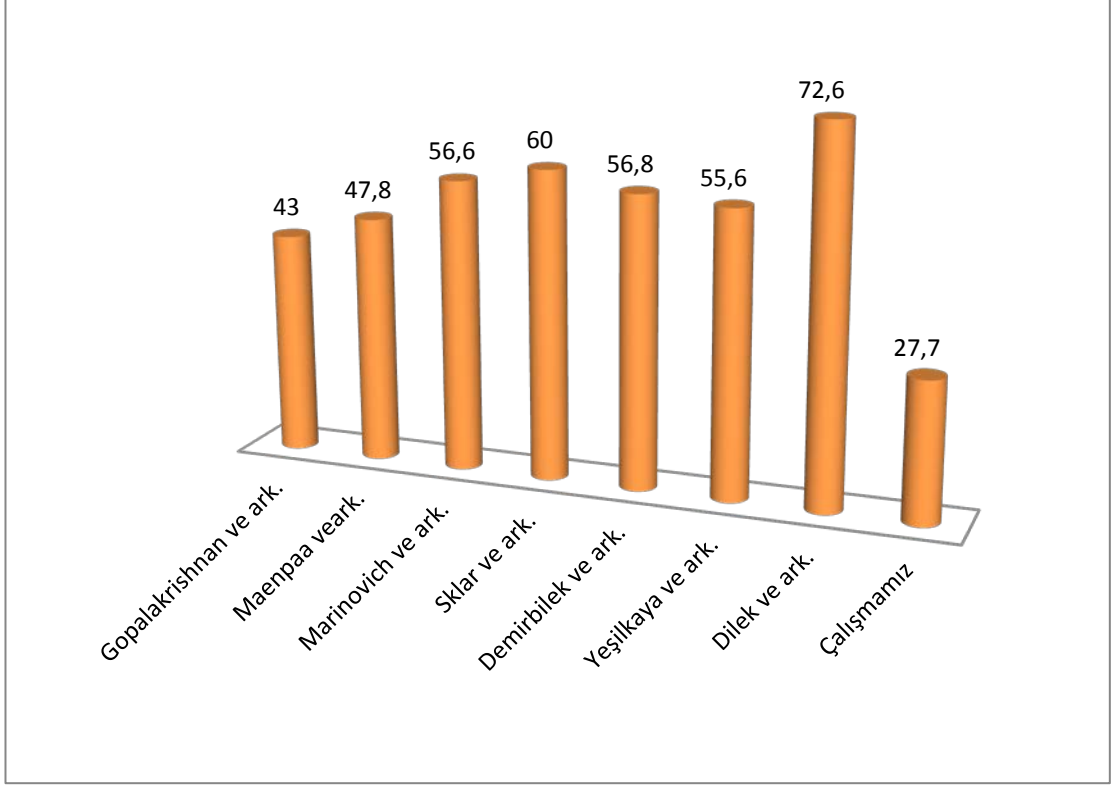
normal bulunmaktadır (4,7). Bu hastalarda guatrın sebebi lenfositik infiltrasyon veya tiroid dokusunu büyüten immunglobulinlerdir.

Ancak Gopalakrishnan ve ark. (101) başvuru sırasında olguların %43'ünde hipotiroidizm, %33'ünde subklinik hipotiroidi ve %24'ünde ötiroidi bildirmiştir.

Hipotiroidi sıklığını Maenpaa ve ark. (103) %47,8, Marinoviç ve ark. (104) %56,6, Sklar ve ark. (65) %60 olarak bildirirken Demirbilek ve ark. (15) %56,8, Yeşilkaya ve ark. (28) %55,6, Dilek ve ark. (92) %72,6 olarak tesbit etmiştir .

Çalışmamızda tanı anında hipotiroid 72 (%27,7), ötiroid 170 (%65,4) vaka saptandı. Çalışmamızda tanı sırasında ötiroid olgu sayısının hipotiroidili hastaların sayısından daha fazla olmasının hastalarımızın erken başvurusundan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Hastalar klinik durumlarına göre (hipertiroid, ötiroid ve hipotiroid varlığı) karşılaştırıldığında guatr sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yine hastalar hipotiroid, hipertiroid ve ötiroid durumlarına göre karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı. (Şekil 11)



Şekil-11: Başvuru esnasında hipotiroidi sıklığı yüzdeleri

Hashimoto tiroditlerinde doku yıkımına bağlı olarak hormonların dolaşıma girmesi ile hastalığın başında veya izlem sırasında hipertiroidi tablosu oluşabilmektedir. Bu olgular tirotropin reseptör antikor düzeyinin düşük olması ve semptomatik tedaviye iyi yanıt vermeleri ile Graves hastalığından ayırt edilebilmektedirler (105). Çalışmamızda hipertiroid 18 (%6,9) vaka saptanmıştır. Bu hastalarda tirotropin reseptör antikoru düzeyi bakılmadığından Hashimoto hastalığı ve Graves hastalığı ayırımı yapılamadı. Fakat izlemde 18 hastanın 13'ünde (%72,2) hipotiroidi gelişti, 2 hastada izlem sürelerinin yetersiz olması nedeni ile klinik gidişleri ile ilgili yorum yapılamadı. Ancak bu olguların antikor düzeyleri ile ortalama yaşları diğer olgulardan farklı değildi.

Hashimoto tiroditli olgularda özellikle guatr varlığı ve hipotiroidi durumlarında tedavi önerilmekte ve L-tiroksin tedavisi ile guatrda küçülme ve bulgulara gerileme olduğu bilinmektedir (27,101,106). Vakaların 231'ine (%88,8) tanıdan hemen sonra tedavi verilirken 29 vaka (%11,2) tedavisiz

izleme alınmıştı. Tedavi alan 208 (%80) vakaya hipotiroidi nedeni ile, 18 (%6,9) vakaya hipertiroidi nedeni ile tedavi başlanmıştı. Başlanan tedaviye uyumluluk değerlendirildiğinde ise tedavi başlanan 231 hastanın %94,4'ünün (218 vaka) düzenli ilaç kullanımı olduğu, %5,6'sının (13 vaka) ilaç kullanımını aksattığı saptandı.

Wang ve ark. (107) Tayvanlı çocuklarda yaptıkları geriye dönük çalışmada ötiroid olguların %88'inin izlemde ötiroid kaldıklarını bildirmiştir. Özsü ve ark. (90) olgularının %54'ünün hipotiroid iken ötiroid olduğunu, %34'ünün ise başlangıçtan itibaren ötiroid kaldığını bildirmiştir. Hastalığın klinik seyri sırasında %30-50 oranında kendiliğinden remisyona bildirilmiştir (7). Hacettepe Üniversitesinden yapılan bir çalışmada ötiroid hastaların %77'si izlemde ötiroid kalmış, hipotiroidisi olanların %69,5'inin hipotiroidisi devam etmiş, %30,5'inin remisyona girdiği saptanmıştır (106). Çalışmamızda da ötiroid 170 (%65,4) hastanın 26 tanesinde (%15,2) izlemde hipotiroidi gelişti. Hipotiroid 72 (%27,7) vakamızın 4 tanesinin (%5,5) hipotiroidisi devam etti. Bu durum otoimmün tiroiditlerin çocuk olgularda da dinamik ve değişken bir kliniğe sahip olduğunu ve yakın izlemin önemini göstermektedir.

Hastaların ortalama takip süresi 31,8 ay olarak saptandı. Vakaların %16,5'i (43 vaka) 18 yaşını doldurması nedeni ile %25'i (65 vaka) kontrollere gelmeme nedeni ile takipten çıkmıştı. Tedavi öncesi ve sonrası TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptandı.

Filipoviç ve ark.(108) lenfositik tiroiditin, tiroid kanseri gelişiminde ve geliştikten sonra da yayılımı ve kan yoluyla metastazlarda risk etmeni olduğunu göstermişlerdir. Hashimoto hastalığının en önemli komplikasyonlarından biri de lenfomadır (109,110). Kore'den yapılan erişkinleri içeren bir çalışmada 44 tiroid lenfomalı olgunun %56'sında malignite Hashimoto tiroiditi zemininde gelişmiştir (106). Hastalarımızın hiçbiri lenfoma ve papiller kanser tanısı almamıştır.

Sonuç olarak, otoimmün tiroiditler özellikle ergenlik döneminde ve kız çocuklarında, iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde guatrın en önemli nedeni olup; vakalar ötiroid, hipotiroid veya hipertiroid kliniğinde başvurabilirler. Büyüme ve gelişmede tiroid hormonları önemli role sahip olduğu için,

Özellikle hipotiroidizm kliniğindeki vakaların erken tanı ve tedavisi önem taşımaktadır. Kızlarda daha sık olmakla birlikte, her iki cinste de aile öyküsü pozitif olan guatrly vakalarda tiroid hormonları ile beraber tiroid otoantikörlerinin da bakılması otoimmun tiroidit tanısı açısından önemlidir. İzlemede saptanan değişiklikler otoimmun tiroiditlerin dinamik ve değişken bir hastalık olduğunu kanıtlamakta ve bu olguların klinik izlemlerinin önemini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Foley T, Malvaux P, Blizzard R. Thyroid disease. In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ (eds). Wilkins The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence (4th edition). Illinois: Charles C Thomas publisher, 1994: 457-533.
2. Sawin CT. The heritage of the thyroid. In: Braverman LE, Utiger RD (eds) The thyroid: A fundamental and clinical text (8th edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 7-19.
3. Doeker B, Reinehr T, Andler W. Autoimmune thyroiditis in children and adolescents: clinical and laboratory findings in 34 patients. *Klin Padiatr* 2000; 212: 103-7
4. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. Hashimoto's thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 1:205-11
5. Çorapoğlu D, Uysal AR, Çetinarslan B, ve ark. Hashimoto tiroiditli olgularımızın klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1996; 49: 35-7.
6. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 454-60.
7. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, et al. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid* 2009; 19: 361-7.
8. La Frachi S. Disorders of thyroid gland. In: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 18th. ed. Elsevier: Saunders , 2008; 2327-8.
9. Fisher DA, Grueters A. Thyroid disorders in children and adolescents. In : Sperling MA, (ed). *Pediatric Endocrinology*. 3rd. ed. Elsevier: Saunders , 2008; 236-8.
10. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994; 15: 788-830.
11. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) *Arch Klin Chir*, 1912; 97:219
12. Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Hudson RV. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet* 1956; 2:820.
13. Larsen PR, Davies F. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *William's Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2003:423-455.
14. Zak T, Noczyńska A, Wasikowa R, Zaleska-Dorobisz U, Golenko A. Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999-2004 in Lower Silesia, Poland. *Hormones (Athens)* 2005; 4: 45-8.
15. Demirbilek H, Kandemir N, Gönç EN, et al. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescent: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 1195-205.
16. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363: 793-803.

17. Foley TP. Mediators of thyroid diseases in children. *J Pediatr.* 1998; 132:569-70.
18. Nabhan ZM, Kreher NC, Eugster EA. Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. *J. Pediatr.* 2005; 146:533-6.
19. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, et al. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr.* 1975; 86:675-6.
20. Inoue M, Taketani N, Sato T, Nakajima H. High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: epidemiological and clinical study. *Endocrinol Jpn* 1975; 22:483-5.
21. Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med.* 1991; 91:363-70.
22. Gilani BB, MacGillivray MH, Voorhees ML, et al. Thyroid hormone abnormalities in diagnosis of insulin- dependent diabetes mellitus in children. *J Pediatr* 1984; 105:218-21.
23. Betterle C, Greggio NA, Volpato M : Clinical review 93. Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:1049-52.
24. Phillips D, McLachlan S, Stephenson A, et al. Autosomal dominant transmission of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:742-6.
25. Phillips D, Prentice L, Upadhyaya M, et al. Autosomal dominant inheritance of autoantibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin- studies in families not selected for autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(5):973-5.
26. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:536–9.
27. Setian NS. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2007 83: 209-16.
28. Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Camurdan O, Boyraz M, Cinaz P. Kronik otoimmun tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gulhane Tıp Dergisi* 2008; 50: 147-50.
29. Chen QY, Huang W, She JX. HLA-DRB1*08, DRB1*03/DRB3*0101, and DRB3*0202 are susceptibility genes for Graves' disease in North American Caucasians, whereas DRB1*07 is protective. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:3182-92.
30. Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:721-32.
31. Srinivasappa J, Garzelli C, Onodera T et al. Virus induced thyroiditis. *Endocrinology* 1988;122:563-70.
32. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Review* 1993;14:107-11.

33. Lauberg P. Iodine intake- what are we aiming at? *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;70:17-9.
34. Harach HR, Escalante DA, Day ES, et al. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis . *Acta Endocrinol* 1985; 108:55-60.
35. Pearce EN, Frawall AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646-55.
36. Sztankay A, Trieb K, Lucciarini P, Steiner E. Interferon gamma and iodide increase the inducibility of the 72 kD heat shock protein in cultured human thyroid epithelial cells. *J Autoimmun.* 1994; 7(2):219-30.
37. Gisslinger H, Gilly B, Woloszczuk W, et al. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism during long-term treatment with recombinant interferon-alpha. *Clin exp Immunol* 1992;90:363-7.
38. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335:99-107.
39. Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO: Th1 and Th2 CD4 T cells in the pathogenesis of organ specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995;16:34-7.
40. Mackenzie WA, Davies TF. An intrathyroidal T-cell clone specifically cytotoxic for human thyroid cells. *Immunology.* 1987;61(1):101–3.
41. Moller G. Do supressor T cell exist? *Scand J Immunol* 1988; 27:247-9.
42. Volpé R. The immunoregulatory disturbance in autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity.* 1988;2(1):55-72.
43. Wenzel BE, Heeseman J, Wenzel KW, et al. Antibodies to plasmid-encoded proteins of enteropathogenic *Yersinia* in patients with autoimmune thyroid disease. *Lancet* 1988; 1:56-9.
44. Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* 1983; 2: 1115-18.
45. Siminoski K. Does this patient have a goiter? *JAMA* 1995; 273: 813-8.
46. Huang SA. Hypothyroidism. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinol.* 5th ed. New York: Informa Healthcare USA, 2007; 405-13.
47. Langer P. Minireview: discussion about the limit between normal thyroid and goiter. *Endocr Regul* 1999; 33: 39–45.
48. WHO, UNICEF, and ICCIDD. 2001. *Assesment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination.* Geneva : WHO publ. WHO/NHD: 1-107 pp.
49. Brown RS. Immunoglobulins affecting thyroid growth: a continuing controversy. *JCEM* 1995; 80: 1506-8.
50. Fatourech V. Demystifying autoimmune thyroid disease : which disorders require treatment. *Postgrad Med* 2000 ; 107 (1) : 127-34.
51. Nordyke RA, Gilbert FI Jr., Harada ASM. Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med.* 1989;87:558-61.

52. Bahn RS, Heufelder AE . Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *NEJM* 1993;329:1468-75.
53. Bahn RS, Dutton CM, Natt N, Joba W, Spitzweg C, Heufelder AE. Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(3):998-1002.
54. Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3678–82.
55. Izumi Y, Hidaka Y, Tada, H et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis . *Clin Endocrinol* 2002;57:51-7.
56. Botero D, Brown RS. Bioassay of thyrotropin receptor antibodies with Chinese hamster ovary cells transfected with recombinant human thyrotropin receptor: clinical utility in children and adolescents with Graves disease. *J Pediatr.* 1998;132(4):612-8.
57. Rees SB, McLachlan SM, Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptors. *Endocr Rev* 1988;9:106-9.
58. Tamaki H, Amino N, Kimura M, Hidaka Y, Takeoka K, Miyai K. Low prevalence of thyrotropin receptor antibody in primary hypothyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71:1382-6.
59. Matsuura N, Konishi J, Yuri K, et al. Comparison of atrophic and goitrous auto-immune thyroiditis in children: clinical, laboratory and TSH-receptor antibody studies. *Eur J Pediatr.* 1990;149:529-33.
60. Set PA, Oleszczuk-raschke K, Von lengerke JH et-al. Sonographic features of Hashimoto thyroiditis in childhood. *Clin Radiol.* 1996;51 (3): 167-9.
61. Nikolai TF. Recovery of thyroid function in primary hypothyroidism . *Am J Med Sci* 1989;297:18-21.
62. Takasu N, Komiya I, Asawa T, Nacasawa Y, Yamada T. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet* 1990, 336:1084-86.
63. Comotis R, Faucher L, Lafleche L. Outcome of hypothyroidism caused by Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1441-8.
64. Moore DC. Natural course of 'subclinical' hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150(3):293-7.
65. Sklar CA, Qazi R, David R. Juvenile autoimmune thyroiditis. Hormonal status at presentation and after long-term follow-up. *Am J Dis Child.* 1986 ;140(9):877-80.
66. Kato I, Tajima K, Suchi T, et al. Chronic thyroiditis as a risk factor of B-cell lymphoma in the thyroid gland. *Jpn J Cancer Res.* 1985;76(11):1085-90.
67. Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1719-26.

68. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The Management of Graves' Disease in Children, with Special Emphasis on Radioiodine Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 83:3767,1998-9.
69. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage H, Smits NJ, Touber JC ; Comparison of placebo with L-Thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. *Lancet* 1990;336:193-7.
70. Pavel FP, Rosalind SB. Thyroid Disorders in Infancy. In: Fima Lifshitz (ed.). *Pediatric Endocrinol* (3.ed.). New York: Marcel Dekker, Inc, 1996:369-432.
71. Hansen JM, Kaupmann J, Madsen SN, et al. L-thyroxin treatment of diffuse non-toxic goitre evaluated by ultrasonic determination of thyroid volume. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979;10:1-6.
72. Hintze G, Emrich D, Kobberling J; Therapy of endemic goitre: Controlled study on the effect of iodine and thyroxine. *Horm Metab Res* 1985;17:362-5.
73. Tibaldi J, Barzel US. Thyroxine supplementation. Method for the prevention of clinical hypothyroidism. *Am J Med* 1989;79:241-4.
74. Karalı Y, Sağlam H. Guatrlı çocukların değerlendirilmesi ve tedavi sonuçları. *Güncel Pediatri* 2008; 6: 10-8.
75. Hayashi Y, Tamai H, Fukata S, et al. A long term clinical, immunological, and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 6:1172-8.
76. Braga M, Cooper DS. Oral cholecystographic agents and the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 86:1853-60 .
77. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905-9.
78. Zimmermann D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *End Metab Clin* 1998; 27:109-26.
79. Rittmaster RS, Abbott EC, Douglas R, et al. Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:814-8.
80. McIver B, Rae P, Beckett G. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. *N Engl J Med.* 1996 25;334:220-4.
81. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism children treated with long-term medical therapy: Twenty five percent remissions every two years. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1241-45.
82. Foley TP Jr, White C , New A. Juvenile Graves' disease: usefulness and limitations of thyrotropin receptor antibody determinations. *Journal of Pediatrics* 1987 110 378–86.
83. Safa AM, Schumacher OP, Rodriguez-Antunez A . Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (¹³¹I) for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1975 ; 292:167–71.
84. Barnes HV, Blizzard RM. Antithyroid drug therapy for toxic diffuse goiter (Graves disease): thirty years experience in children and adolescents. *J Pediatr.* 1977; 91(2):313-20.
85. Miccoli P, Vitti P, Rago T, et al. Surgical treatment of graves' disease: Subtotal or total thyroidectomy? *Surgery.* 1996; 120:1020-24.

86. Altman RP. Total thyroidectomy for the treatment of Graves' disease in children. *J Pediatr Surg.* 1973;8:295-300.
87. Foster RS, Jr. Morbidity and mortality after thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146:423-29.
88. Marković S, Kostić G, Igrutinović Z, Vuletić B. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Srp Arh Celok Lek.* 2008 ;136:262-6.
89. Foley TP Jr, Abbassi V, Copeland KC, Draznin MB. Brief report: hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med.* 1994;330:466-8.
90. Özsu E, Mutlu GY, Çizmecioglu F, Hatun Ş. Hashimoto tiroiditli hastalarımızın özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi* 2011; 46:252-55.
91. Dündar B, Boyacı A, Sarıgün Ö, Dündar N. Çocuk ve ergenlerde Hashimoto Tiroiditi: Klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Türk Ped.Arş.* 2011;46:318-22.
92. Dilek E , İşcan B, Ekuklu G, Tütüncüler F. Hashimoto Tiroiditi tanısı alan hastaların geriye dönük değerlendirilmesi . *Çocuk Dergisi* 2001; 11(2):73-7.
93. Segni M, Wood J, Pucarelli I, Toscano V, Toscano R, Pasquino AM. Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents: a study of 66 families. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;145:1271-5; discussion 1297-8.
94. de Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child* 2009, 94:33-7.
95. Karagüzel G, Simşek S, Değer O, Okten A. Screening of diabetes, thyroid, and celiac diseases-related autoantibodies in a sample of Turkish children with type 1 diabetes and their siblings. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80:238-43.
96. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res.* 2009;71:201-6.
97. Radetti, Gottardi E, Bona G et al. Study Group of Thyroid Disease of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr* 2006; 149: 827-32.
98. Popava G, Paterson WF, Brown A, Donaldson MD. Hashimoto's thyroiditis in Down's syndrome: clinical presentation and evolution. *Horm Res* 2008; 70: 278-84.
99. Jorgensen KT, Rostgaard K, Bache I, et al. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 658-66.
100. Szyborska M, Staroszczyk B. Thyroiditis in children, personal observations. *Med Wieku Rozwoj* 2000; 4: 383-91.
101. Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, Ambardar VK, Sahoo M, Sankar R. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: alongitudinal study. *Pediatrics* 2008; 122: 670-4.
102. Göncü EN, Yordam N. Çocukluk ve adolesanda tiroid hastalıkları. In : Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editors. *Pediatric Enokrinoloji.* Ankara: Kalkan Matbaacılık. 2003;261-360.

103. Maenpaa J, Raatikka M, Rasanen J, Taskinen E, Wager O. Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr* 1985;107(6): 898-904.
104. Marinovic D, Leger J, Garel C, Czernichow P. Chronic autoimmune thyroiditis in the child. *Arch Pediatr* 2000;7(12):1284-92.
105. Weetman AP. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1236-48.
106. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71: 451-4.
107. Wang SY, Tung YC, Tsai WY, Lee JS, Hsiao PH. Long-term outcome of hormonal status in Taiwanese children with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 481-3.
108. Filipovic A, Paunovic I, Vuckovic Li. Influence of lymphocitic thyroiditis on prognostic outcome differentiated thyroid carcinoma. *Acta Chir Lugosl*. 2010; 57: 85-94.
109. Hwang YC, Kim TY, Kim WB, et al. Clinical characteristics of primary thyroid lymphoma in Koreans. *Endocr J* 2009; 56: 399-405.
110. Hung W, Anderson KD, Chandra RS, et al. Solitary thyroid nodules in 71 children and adolescents. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 1407-9.

KISALTMALAR LİSTESİ

Anti TG: Anti Tiroglobulin

Anti TPO: Anti Tiroid Peroksidaz

CMIA: Chemiluminescent Microparticle Immunoassay

DM: Diyabetes Mellitus

HLA: Human lökosit antijen

KI: Potasyum iyodür

L-T4: Levotiroksin

MHC: Major histocompatibility complex (doku uyum kompleksi)

MMI: Metimazol

OPS: Otoimmün poliglandüler sendrom

PTU: Propil tiyourasil

RAI: Radyoaktif iyot

sT3: serbest T3

sT4: serbest T4

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

USG: Ultrasonografi

TEŞEKKÜR

Zorlu pediatri asistanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri olan, bilgisini ve desteğini her zaman öğrencilerine gösteren başta Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Betül Sevinir'e, tezimin başlangıcından sonuna kadar destek gördüğüm sayın tez danışmanım Prof. Dr. Ömer Faruk Tarım'a, asistanlığım süresince bilgilerini benimle paylaşan diğer değerli öğretim üyelerine, aramızdan ayrılan veya hala fakültemizde çalışmaya devam eden tüm uzman doktorlara, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, nöbet tuttuğum, bilgilerini, dostluklarını ve içtenliklerini benimle paylaşan, uzmanlıklarını alan veya hala fakültemizde çalışan tüm asistan arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan ve bu günlere gelmeme sebep olan canım annem ve babama, biricik kardeşime, hayatımı güzelleştiren ve desteğini üzerimden eksik etmeyen sevgili eşim Dr. Onur Serin'e, teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

11 Mart 1984 yılında Bilecik'de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi sırası ile Bilecik Edebalı İlkokulu, Bilecik Anadolu Lisesi, Bilecik Fen Lisesi'nde tamamladım. 2002-2008 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 2008 yılından itibaren araştırma görevlisi olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasıma devam etmekteyim.