

**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN OTOİMMÜN TİROİDİTİ (HASHİMOTO TİROİDİTİ)  
İLE ÇOÇUKLUK ÇAĞI TRAVMASI ARASINDAKİ  
İLİŞKİ**

**Dr. Uğur AYDOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE**

**2014**

**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI AD**

**ERİŞKİN OTOİMMÜN TİROİDİTİ (HASHİMOTO TİROİDİTİ)  
İLE ÇOÇUKLUK ÇAĞI TRAVMASI ARASINDAKİ  
İLİŞKİ**

**Dr. Uğur AYDOĞAN**

**İÇ HASTALIKLARI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Kemal ÜRETEN**

**KIRIKKALE**

**2014**

**T.C.**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan ‘’ erişkin otoimmün tiroiditi (hashimoto tiroiditi) ile çocukluk çağı travması arasındaki ilişki’’ isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Uğur AYDOĞAN’ın UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09/12/2014

İmza

Prof. Dr. Kemal ÜRETEN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. Sefa GÜLİTER

Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Üye

İmza

Doç. Dr. Hüseyin DEMİRCİ

Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Üye

## TEŞEKKÜR

Tezimin takip ve tamamlanmasında çok emeği geçen, Prof. Dr. Kemal ÜRETEN'e, birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, sürekli yanımda olan eşim Ebru'ya ve aileme en içten teőekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Kemal ÜRETEN, Prof. Dr. Sefa GÜLİTER, Doç. Dr. Hüseyin DEMİRCİ'ye teşekkür ederim.

Dr. Uğur AYDOĞAN

KIRIKKALE 2014

## ÖZET

### **AYDOĞAN, Uğur, Erişkin Otoimmün Tiroiditi (Hashimoto Tiroiditi) İle Çocukluk Çağı Travması Arasındaki İlişki, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2014**

Hashimoto tiroiditi en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Tiroid bezinin lenfosit infiltrasyonu ve bezin ilerleyici harabiyeti ile karakterizedir. Epidemiyolojik çalışmalarda erişkin popülasyondaki sıklığı %4-9,5 olarak bildirilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1999'daki Çocuk İstismarını Önleme Toplantısı Raporu'nda, bir yetişkin tarafından, bilerek veya bilmeyerek yapılan ve çocuğun sağlığını, fiziksel ve psikososyal gelişimini olumsuz yönde etkileyen davranışların bütünü çocuk istismarı ve ihmali olarak tanımlanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda çocuk istismarı ile yetişkinlikteki fiziksel rahatsızlıklar arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir. Çocukluk çağı travmasının yetişkin dönemde hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozukluğuna sebep olduğuna ve bu durumun otoimmün hastalıklara zemin hazırladığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı Hashimoto tiroiditi ile çocukluk çağı travması arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Çalışmamıza 18-70 yaş arasında, 52 Hashimoto tiroiditi tanılı hasta ve 31 sağlıklı kontrol grubu alınarak, her iki grupta çocukluk çağı travması sıklığı değerlendirildi.

Hashimoto tiroiditi hastalarının çocukluk çağında duygusal ihmali açısından [ $t(81) = 2, p = .04$ ] kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık gösterdiği saptandı. Buna göre Hashimoto tiroiditi tanısı olan hastaların çocukluk çağında maruz kaldıkları duygusal ihmali ( $\bar{X} = 10.79$ ) kontrol grubuna göre ( $\bar{X} = 9.13$ ) daha fazladır.

Hashimoto tiroiditi hastalarının çocukluk çağında fiziksel istismar [ $t(81) = 1.30, p = .20$ ], fiziksel ihmali [ $t(81) = .32, p = .75$ ], duygusal istismar [ $t(81) = 45, p = .66$ ] ve cinsel istismar [ $t(81) = .32, p = .75$ ] açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çocukluk çağı travması toplam değerlendirmesinde Hashimoto tiroiditi hastaları ile Hashimoto tiroiditi tanısı olmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı [ $t(81) = 1.15, p = .26$ ] saptandı.

Hashimoto tiroiditi tanılı hastaların ve kontrol grubunun Anti-TPO düzeyleri ve çocukluk çağı travması arasındaki ilişki incelendi. HT tanılı hastaların ve kontrol grubunun Anti-TPO düzeyinin, fiziksel istismar ( $p=0,30$ ), fiziksel ihmal ( $p=0,46$ ), duygusal istismar ( $p=0,15$ ), cinsel istismar ( $p=0,78$ ) ve çocukluk çağı istismarı toplam sonucu ( $p=0,08$ ) değerleri ile korelasyon göstermediği saptandı.

HT tanılı hastaların ve kontrol grubunun Anti-TPO düzeyinin, duygusal ihmal ( $p=0,02$ ), değerleri ile korelasyon gösterdiği saptandı. Bu sonuca göre Anti-TPO değeri ile çocukluk çağı duygusal ihmal düzeyinin ilişkili olduğu saptandı.

Hashimoto tiroiditi hastalarında tiroid hormon replasmanı alan ve almayan hastalar çocukluk çağı travması açısından incelendi. Hashimoto tiroiditi hastalarında replasman tedavisi alanların çocukluk çağında fiziksel istismar [ $t(49) = .82, p = .42$ ], fiziksel ihmal [ $t(49) = .84, p = .41$ ], duygusal istismar [ $t(49) = 69, p = .50$ ], duygusal ihmal [ $t(49) = 46, p = .65$ ] ve cinsel istismar [ $t(49) = 1.36, p = .63$ ] açısından replasman tedavisi almayanlara göre anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı. Buna ek olarak çocukluk çağı travması toplam değerlendirmesinde Hashimoto tiroiditi tanılı olan hastalarda replasman tedavisi alan ve almayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı [ $t(81) = 1.15, p = .26$ ] saptandı.

Sonuç olarak Hashimoto tanılı hastalarda kontrol grubuna göre çocukluk çağı duygusal ihmali açısından anlamlı farklılık saptandı ayrıca çocukluk çağı duygusal ihmali ile Anti-TPO düzeyi ilişkili bulundu. Çalışma sonuçlarına göre Hashimoto tiroiditi, çocukluk çağında maruz kalınmış duygusal ihmal ile ilişkili bulundu. Yapılan diğer çalışmalarda göz önünde bulundurulduğunda çocukluk çağı travmasının erişkin dönemde otoimmün hastalıklara sebep olabileceği görülmektedir. Bu sonuçlara göre, çocukluk çağı travmasının önüne geçilmesi ile erişkin dönemde gelişebilecek otoimmün hastalıkların önlenmesi ve tedavi giderlerinin azaltılmasında etkili olunabileceği düşünülmektedir. Çalışmamız 52 Hashimoto tiroiditi hastası ve 31 kontrol grubu hastası içermektedir, vaka sayısının kısıtlı olması çalışmamızın dezavantajı olarak görülmektedir. Bu nedenle vaka sayısı yeterli olan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Otoimmün tiroidit, Hashimoto tiroiditi, Çocukluk çağı travması.

## ABSTRACT

**AYDOĞAN, Uğur, The relationship between adult autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) and childhood trauma, Kırıkkale University Medical Faculty, Internal Medicine Department Speciality Thesis, Kırıkkale 2014**

Hashimoto's thyroiditis is the most common autoimmune thyroid disease and characterized by lymphocyte infiltration and progressive destruction of the thyroid gland. In epidemiological studies the prevalence in the adult population is reported to be 4 to 9.5%.

The World Health Organization (WHO) described childhood neglect and abuse in Children Prevention of Abuse Meeting Report in 1999, as made by an adult, intentionally or unintentionally, the child's health, physical and psychosocial development adversely affecting behaviors.

Significant relationship between physical illness in adulthood with child abuse has been reported in studies. Studies have been reported about childhood trauma has caused hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in adulthood and so that increase in autoimmune diseases.

The aim of our study was to examine the relationship between childhood trauma with Hashimoto's thyroiditis.

In our study between 18-70 years of age on 52 patients diagnosed with Hashimoto's thyroiditis and 31 healthy control group and childhood traumas were compared in both groups.

Hashimoto's thyroiditis was found to show a significant difference compared to the control group of patients with emotional neglect [ $t(81) = 2, p = .04$ ]. Hashimoto's thyroiditis ( $\bar{X} = 10.79$ ) are exposed to emotional neglect more than the control group ( $\bar{X} = 9.13$ ).

Hashimoto's thyroiditis was not found to show a significant difference compared to the control group of patients with physical abuse [ $t(81) = 1.30, p = .20$ ], physical neglect [ $t(81) = .32, p = .75$ ], sexual abuse [ $t(81) = .32, p = .75$ ] and emotional abuse [ $t(81) = 45, p = .66$ ].

Anti-TPO levels in both groups were compared with childhood trauma. There was no significant relationship between Anti-TPO and physical abuse ( $p=0,30$ ), physical neglect ( $p=0,46$ ), sexual abuse ( $p=0,78$ ), and emotional abuse ( $p=0,15$ ). and emotional neglect [ $F(5, 77) = 1.95, p > .05$ ].

There was significant relationship between Anti-TPO and emotional neglect ( $p=0,02$ ).

Childhood traumas were compared in Hashimoto's thyroiditis treated with L-T4 and Hashimoto's thyroiditis untreated. Hashimoto's thyroiditis treated with L-T4 was not found to show a significant difference compared to Hashimoto's thyroiditis untreated patient with physical abuse [ $t(49) = .82, p = .42$ ], physical neglect [ $t(49) = .84, p = .41$ ], sexual abuse [ $t(49) = 1.36, p = .63$ ], emotional abuse [ $t(49) = .69, p = .50$ ] and emotional neglect [ $t(49) = .46, p = .65$ ].

As a result Hashimoto's thyroiditis was found to show a significant difference compared to the control group of patients with emotional neglect and there was significant relationship between Anti-TPO and emotional neglect. Childhood trauma may also be a cause autoimmune diseases in adulthood. The disadvantages of our study is limited number of cases. More studies are needed on the subject

**Key Words:** Autoimmune thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis, Childhood trauma.



# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
SİMGE VE KISALTMALAR .....	xi
TABLolar DİZİNİ .....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. TİROİD BEZİ .....	2
2.1.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi .....	2
2.1.2. Tiroid Bezi Histolojisi .....	3
2.1.3. Tiroid Hormon Sentezi .....	4
2.1.4. Tiroiditler .....	6
2.1.4.1. Hashimoto Tiroiditi (Otoimmün Tiroidit) .....	6
2.1.4.1.1. Prevalans .....	8
2.1.4.1.2. Etiyopatogenez .....	9
2.1.4.1.3. Histopatolojisi .....	9
2.1.4.1.4. Patofizyoloji .....	9
2.1.4.1.5. Predispozan Faktörler .....	10
2.1.4.1.6. Klinik tablo .....	10
2.1.4.1.7. Hashimoto tiroiditinde laboratuvar testleri .....	12
2.1.4.1.8. Tiroid görüntülemesi .....	15
2.1.4.1.9. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) .....	15
2.1.4.1.10. Hashimoto tiroiditinde tanı .....	15
2.1.4.1.11. Hashimoto tiroiditinde tedavi .....	16
2.1.4.1.12. Hashimoto tiroiditi ile ilişkili hastalıklar .....	17
2.1.4.1.13. Hashimoto tiroiditi ve malignite .....	17
2.2. ÇOCUK İSTİSMARI ve İHMALİ .....	18

2.2.1. Genel bakış .....	18
2.2.2. Epidemiyoloji .....	18
2.2.3. Etiyoloji.....	19
2.2.4. Çocuk istismarı tipleri .....	20
2.2.4.1. Fiziksel istismar.....	20
2.2.4.2. Duygusal istismar.....	22
2.2.4.3. Cinsel istismar .....	22
2.2.4.4. Çocuk ihmali .....	23
2.2.5. Çocuk istismarının yetişkinlikte etkileri .....	24
2.2.5.1. Psikolojik etkiler .....	24
2.2.5.2. Fiziksel etkiler .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	26
3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ.....	26
3.2.1. Çalışmaya alınması planlanan hastaların dışlanma kriterleri.....	26
3.3. ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMA ÖLÇEĞİ (CTQ-28) ANKETİ, KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI, LABORATUVAR ANALİZ YÖNTEMLERİ.....	27
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. GRUPLARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ .....	29
4.2. GRUPLAR ARASI TFT VE ANTİ-TPO DEĞERLENDİRİLMESİ .....	30
4.3. GRUPLAR ARASI ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMA DEĞERLENDİRİLMESİ.....	31
4.4. ANTİ-TPO, TFT, VKİ ve ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMA DEĞERLERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ.....	32
4.5. HASHİMOTO TİROİDİTİ TANILI HASTALARDA REPLASMAN TEDAVİSİ ALANLAR İLE ALMAYANLAR ARASI ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMA DEĞERLENDİRİLMESİ .....	34
5. TARTIŞMA .....	35
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	38
7. KAYNAKLAR .....	39

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>Anti-Tg</b>	: Anti Tiroglobülin Antikor
<b>Anti-TPO</b>	: Anti-Tiroid Peroksidaz Antikoru
<b>CTQ-28</b>	: Çocukluk Çağı Travma Ölçeği
<b>DIT</b>	: Diiodotirozin
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>HLA</b>	: Human Lökosit Antijen
<b>HPA</b>	: Hipotalomopitüiter-Adrenal
<b>HT</b>	: Hashimoto Tiroiditi
<b>İİAB</b>	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
<b>kD</b>	: Kilodalton
<b>L-T4</b>	: L-Tiroksin
<b>MIT</b>	: Monoiodotirozin
<b>NHANES</b>	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketi
<b>NIS</b>	: Sodyum-İyot Simporter
<b>NIS-3</b>	: Üçüncü Ulusal Çocuk İstismarı ve İhmali Olgu Oranı
<b>RAIU</b>	: Radyoaktif İyot Uptake
<b>T3</b>	: Triiyodotirozin
<b>T4</b>	: Tiroksin
<b>Tg</b>	: Tiroglobülin
<b>TPO</b>	: Tiroid Peroksidaz
<b>TRH</b>	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
<b>TSH</b>	: Tiroid Uyarıcı Hormon
<b>TSH_R</b>	: Tiropin-Reseptör
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi

## TABLULAR DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 1.</b>	Tiroid otoimmün hastalıkları .....	6
<b>Tablo 2.</b>	Tiroid otoantijenleri .....	13
<b>Tablo 3.</b>	Tiroid otoantikörlerinin prevalansı ve immünoopatogenezdeki rolleri.....	14
<b>Tablo 4.</b>	Hashimoto tiroiditi ile birlikte sık görülen hastalıklar .....	17
<b>Tablo 5.</b>	Grupların Demografik Verileri .....	29
<b>Tablo 6.</b>	Anti-TPO ve TFT değerlerinin hasta ve kontrol gruplarına göre t-testi sonuçları.....	30
<b>Tablo 7.</b>	Çocukluk çağı travmasının hasta ve kontrol gruplarına göre t-testi sonuçları.....	31
<b>Tablo 8.</b>	Çocukluk çağı travma değerlerinin TFT, Anti-TPO, yaş ve VKİ değerlerine göre pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısı sonuçları.....	32
<b>Tablo 9.</b>	Çocukluk çağı travmasının Hashimoto tiroiditi tanılı hastalarda replasman tedavisi alan ve almayanlara göre t-testi sonuçları .....	34

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No:</u></b>
<b>Şekil 1.</b> Tiroid bezinin mikroskopik görünüşü.....	3
<b>Şekil 2.</b> Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini (16).....	4
<b>Şekil 3.</b> Tirozin iyodinasyonunun ardışık aşamaları ve sonunda T4 ve T3 yapımı (18).....	5

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hashimoto tiroiditi en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Tiroid bezinin lenfosit infiltrasyonu ve bezin ilerleyici harabiyeti ile karakterizedir. Epidemiyolojik çalışmalarda erişkin popülasyondaki sıklığı %4-9,5 olarak bildirilmekle beraber tiroid nodülü için biyopsi yapılan hastalarda sitoloji ile doğrulanmış Hashimoto tiroiditi prevalansı %13.4 olarak saptanmıştır (1,2).

Tiroid peroksidaz ve tiroglobuline karşı gelişmiş otoantikolar hastalığın biyokimyasal belirteçleridir. Tiroid peroksidaz tirozit membranında yerleşmiştir ve tiroid hormon sentezi, iyot oksidasyonu, tirozin rezidülerinin iyodinasyonu ve iyodotirozinlerin tiroksin (T4) ve triiyodotirozine (T3) eşleşmesinde önemlidir. Tiroid hormonları tiroglobulin üzerinden sentezlenirler, tiroid folliküllerinde yerleşen bu glikoprotein aynı zamanda tiroid hormonlarının depolanmasını sağlar (3).

Genetik, endojen ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda Hashimoto tiroiditi'nin geliştiği düşünülmektedir. Eğilimli bireylerde tiroide spesifik otoreaktif T hücrelerinin tiroid dokusuna duyarlılık kazanması ve daha sonra B hücrelerinin devreye girmesi hastalığın temel patogenezi oluşturur. Tiroid otoimmünitesinde genetik faktörlere ek olarak, seks hormonları, glukokortikoidler, düşük doğum ağırlığı, radyasyon ve ilaçların rol oynayabileceği düşünülmektedir (4,5).

İnsanda, strese yanıt sisteminin en önemli parçalarından birisi hipotalamopitüiter-adrenal (HPA) aks'dır. Kronik strese maruz kalanlarda, kontrol grubuna göre, dinlenme sırasında serum glukokortikoid düzeyleri düşük izlenmekte ayrıca hipokampusta glukokortikoid reseptörlerinin konsantrasyonunda artış olmaktadır (6). Travmatik yaşantıları olan çocuklarda otoantikör düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu nedenle travma ile ilişkili immün bozukluğun otoimmün hastalık gelişiminde yatkınlığa sebep olduğu düşünülmektedir (7,8).

Çalışmamızın amacı Hashimoto tiroiditi ile çocukluk çağı travması arasındaki ilişkiyi incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİROİD BEZİ

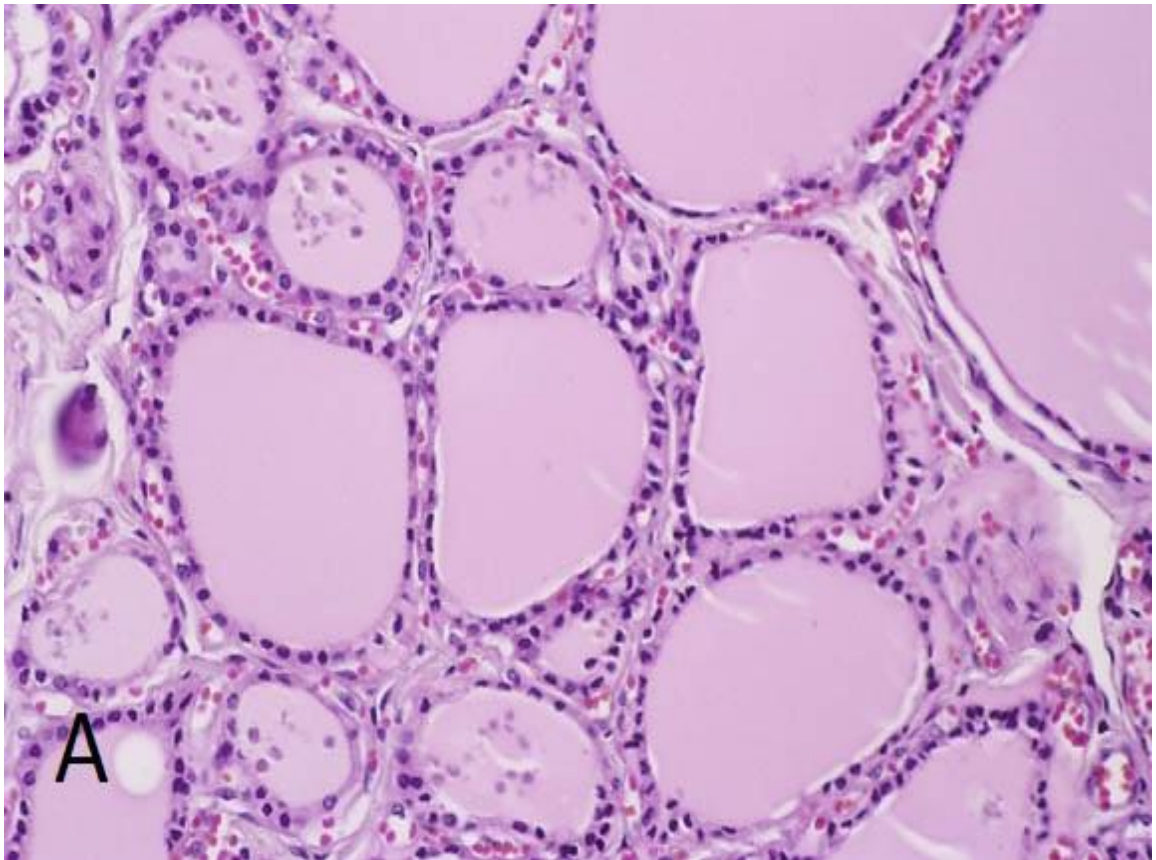
Tiroid bezi, vücudun endokrin hormon üretimi için özelleşmiş en büyük organıdır. Görevi uygun miktarda tiroid hormonu salgılamaktır. Esas olarak tiroksin (T4) ve daha az miktarda tiroiyodotirozin (T3) salgılar. Tiroid hormonlarının etkileri arasında fetal dönem ve çocukluk çağı büyüme-gelişmesinin sağlanması, kalp hızı ve myokard kontraktilitesinin düzenlenmesi, gastrointestinal motilite ve renal su klirensinin ayarlanması ve vücudun enerji tüketimi, ısı üretimi ve kilo durumunun ayarlanması vardır (9).

#### 2.1.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi

Endoderimde, birinci farengial kıvrımın ventralinde ve orta bölümündeki hücreler diferansiye olarak tiroid ana hücrelerini oluşturmaya başlarlar. Bu dönemde, yanda komşu olarak bulunan miyokard ve epikard ana hücreleri de şekillenmektedir. 10 haftadan önceki safha prekolloid safha olarak isimlendirilir. 10-11. haftalar kolloid safha olarak isimlendirilir. Hücreler birbirlerine bu safhada yaklaşırlar ve kolloid içerikleri artar, hatta bir kısım kolloidin de hücre dışına çıktığı izlenir. 11. haftadan sonra foliküler safha başlar. Tiroid hücreleri birbirlerine yaklaşırlar ve küresel yapı oluştururlar. Follikül boşluğu oluşur ve folikül boşluğunda kolloid oluşmaya başlar. İyot alım fonksiyonu 9. haftada başlar. İyot alımı başladıktan 1-2 hafta sonra ise hormon sentezi başlar. Ancak hormon düşük miktarlarda sentez edilir, salgılanmaz ve fonksiyon görmez. 20-24. haftalardan itibaren hipotalamo-hipofizer sistemin gelişmesi, TRH (Tirotropin Salgılatıcı Hormon) ve TSH (Tiroid Uyarıcı Hormon) salgısının etkinleşmesiyle, tiroidden aktif hormon salgısı başlar. Bu andan itibaren fetüs kendi hormon salgısına bağımlı olur (10-11).

### 2.1.2. Tiroid Bezi Histolojisi

Tiroid bezi foliküler yapıdadır. Foliküllerin ortası kolloidle doludur ve 100-300 µm çapındadırlar. Tek sıra tiroisit (tiroid parankim hücresi) ile çevrelenmişlerdir. Tiroisitler küboidal veya kolumnar yapıdadır. Uyarılmamış foliküllerde hücre yüksekliği az olur ve lümende kolloid artar. Buna karşın uyarılmış foliküllerde hücre yüksekliği artar, kolumnar özellik kazanır ve lümende kolloid azalır. Foliküllerin çapları ve kolloid içerikleri farklılık göstermektedir. Aynı folikülü oluşturan hücrelerde de birçok yönden farklılık görülebilir. 15-30 tiroisit etrafındaki mezankimal doku, arteriol, venül ve lenfatik damarları ile bir ünite oluşturur; buna tiroid lobülü denir (12,13).

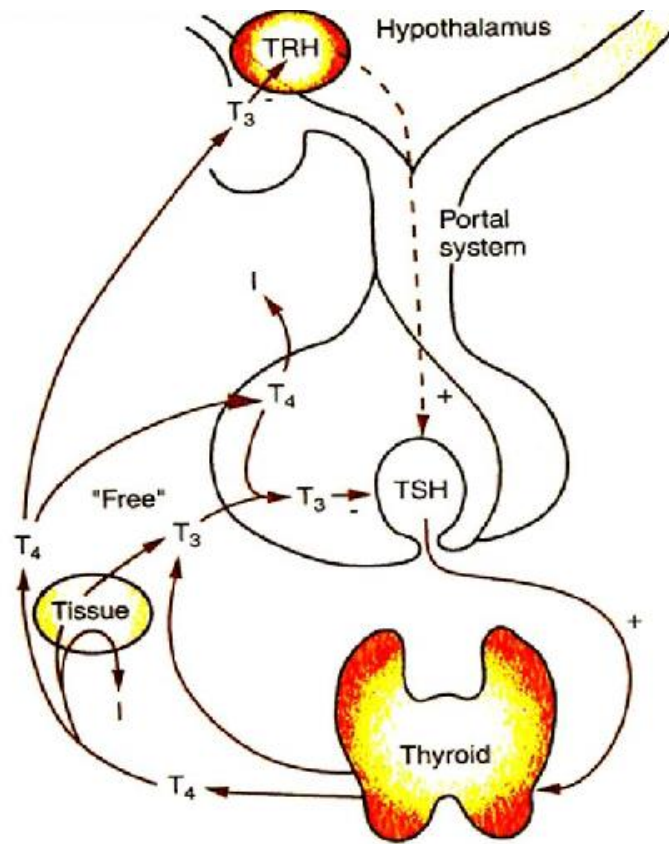


Şekil 1. Tiroid bezinin mikroskopik görünüşü.



### 2.1.3. Tiroid Hormon Sentezi

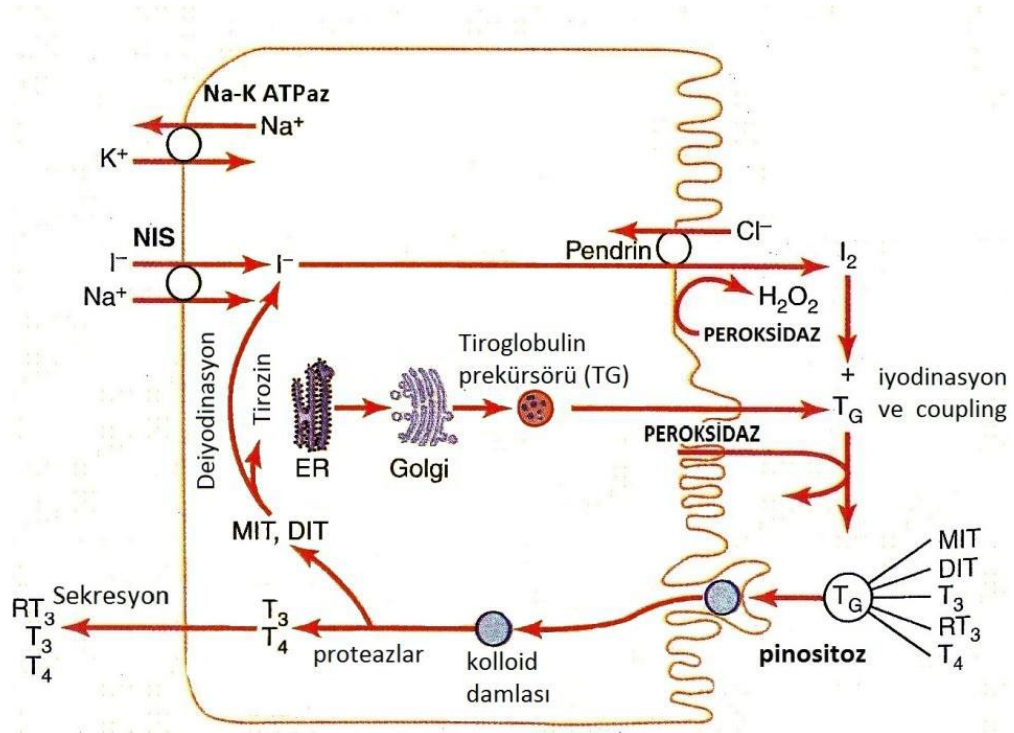
Hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezi arasındaki hormonal mekanizma ile tiroid hormon sentezi düzenlenir. Hipotalamus, TRH salgılayarak hipofizin TSH üretmesini sağlar. Bunun sonucunda TSH tiroid bezini uyararak tiroid hormonunun salgılanmasını sağlar. Salgılanan tiroid hormonu hem hipofiz hem de hipotalamus üzerinde negatif etki oluşturarak aksı tamamlar (14,15).



Şekil 2. Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini (16)

Tiroidden başlıca salgılanan hormon T4'dir. Günlük yaklaşık 80-100 nmol kadar üretilir. T4 yalnızca tiroidden salgılanırken, T3 üretiminin sadece %20'si tiroidde gerçekleşir, kalan %80'i periferde T4'ün T3'e dönüşümüyle oluşur. Normal tiroid hormonu üretimi için normal TSH seviyesiyle beraber yeterli miktarda iyot gereklidir. İyot mide-barsak sisteminde iodide çevrilir ve kolaylıkla emilir. Tiroide

alınan iyot hızlıca okside edilir ve tiroid-peroksidaz aracılığıyla “organifikasyon” adı verilen bir süreçten geçerek Tg’in tirozin moleküllerine bağlanır. 660 kd’luk bir glikoprotein olan Tg’in üzerindeki tirozin moleküllerinin %25’i iodyasyona uygundur ve monoiodotirozin ve diiodotirozin moleküllerinin sentezlenmesi sonrasında “coupling” adı verilen bir mekanizmayla bu moleküllerin birleşmesi sonucu T3 ve T4 sentezi gerçekleşir. Tiroid hücrelerinin lüminal sınırında gerçekleşen sentez sonrasında hormonlar egzozitoz yoluyla kolloid olarak depolanır. Tiroid hormonunun kana verilmesi ise lüminal hücre zarının kolloid endosite etmesiyle başlar. Sonrasında lizozomlarda kolloiden tiroglobulin proteolizinin ardından T3 ve T4 kapiller sisteme verilir. İodotirozinler özel bir deiodinaz tarafından parçalanırlar, açığa çıkan iyot yeniden organifikasyon için kullanılır (17).



Şekil 3. Tirozin iodyasyonunun ardışık aşamaları ve sonunda T4 ve T3 yapımı (18)

### 2.1.4. Tiroiditler

Tiroidit terimi, inflamasyon, fibrozis veya lenfositik infiltrasyonun ön planda olduğu tiroid hastalıklarını kapsamaktadır. Tiroiditler etyolojileri, klinik ve histolojik bulgularına göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir (19).

**Tablo 1.** Tiroid otoimmün hastalıkları

	<b>Guatr</b>	<b>Tiroid Fonksiyonu</b>
<b>Fokal tiroiditler</b>	Yok	Normal veya subklinik hipotiroidizm
<b>Hashimoto Tiroidit</b>	Değişik çapta	Geçici tirotoksikoz, normal veya hipotiroidi
<b>Atrofik Tiroidit</b>	Yok	Geçici tirotoksikoz veya Hipotiroidizm
<b>Sessiz Tiroidit</b>	Küçük	Geçici tirotoksikoz veya Hipotiroidizm
<b>Graves Hastalığı</b>	Genellikle büyük	Hipertiroidi

#### 2.1.4.1. Hashimoto Tiroiditi (Otoimmün Tiroidit)

Hastalık ilk kez tiroid bezinde büyüme olan dört kadın hastada 1912 yılında tanımlanmıştır. Bu hastaların tiroid bezinde plazma hücreleri, lenfosit infiltrasyonu, fibrozis, parankimal atrofi ve bazı bölgelerde eozinofilik dejenerasyon gözlenmiştir (20). Yaklaşık 40 yıl sonra ise benzer hasta gruplarında antitiroid antikörlerin varlığı gösterilmiş ve bu durumun otoimmün bir olay sonucu gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (21). Hastalığa Hashimoto tiroiditi, kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son zamanlarda otoimmün tiroidit isimleri verilmiştir.

Klasik olarak hastalık, genç veya orta yaş kadınlarda tiroid bezinin ağrısız, diffüz büyümesi olarak ortaya çıkar. Sıklıkla hipotiroidizm ile seyreder. Yıllarca hastalığın yaygın olmadığı düşünülür ve tanı genellikle operasyon sırasında cerrah tarafından veya tiroidektomi sonrası patolog tarafından konulmuştur. Tiroid ince iğne biyopsisinin ve antikörler için serolojik testlerin artan kullanımı daha sık tanı konulmasına neden olmuştur (22).

Hashimoto tiroiditi en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Tiroid bezinin lenfosit infiltrasyonu ve bezin ilerleyici harabiyeti ile karakterizedir. Epidemiyolojik çalışmalarda erişkin populasyondaki sıklığı %4-9,5 olarak bildirilmekle beraber tiroid nodülü için biyopsi yapılan hastalarda sitoloji ile doğrulanmış Hashimoto tiroiditi prevalansı %13.4 olarak saptanmıştır (1). Hashimoto tiroiditinde değişik derecelerde hücrel ve humoral immün yanıt rol oynar, belirgin “apoptozun” aracılık ettiği tiroid hücre ölümü ile sonuçlanır (24,26).

Hashimoto tiroiditi, primer tiroid bezi yetersizliğinin en önde gelen sebeplerindendir (23). Hashimoto tiroiditi aynı zamanda endemik iyot eksikliği olmayan bölgelerde kazanılmış hipotiroidi ve guatrın da önde gelen nedenidir (24).

Hastalığın başlangıcında hasar görmüş tiroid bezinden tiroid hormon deşarjına bağlı kısa süreli tirotoksikoz evresi görülebilir. Tanıda antitiroid antikorların varlığı önemlidir. Vakaların %20-50'sinde Anti-Tg pozitifliği, %90'da ise Anti-TPO pozitifliği saptanır. Hastalığın başlangıcında antitiroid antikor pozitifliği saptanmayabilir, bu nedenle izlemde antikor düzeylerini yinelemek antikor pozitifliğini saptamak için gereklidir (25).

Anti tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve Anti tiroglobulin (Anti-Tg) antikorları immünglobulin G grubundandır. Anti-TPO antikorları Anti-Tg'nin aksine tiroid hücrelerini hasarlayabilirler (27). Fakat bu antikorların Hashimoto tiroiditi patogeneğinde primer rol oynadığı konusunda az kanıt vardır. T hücre ile ilişkili sitotoksik ve apoptotik yolların aktivasyonu daha önemlidir. Antikorlar tiroid otoimmünitesi varlığını saptamada oldukça yararlıdır (28).

Germinal merkez içeren difüz lenfositik infiltrasyon, yaygın apoptoz ve bu nedenle tiroid folliküllerinde obliterasyon Hashimoto tiroiditinde görülen histopatolojik değişikliklerdir. Çoğu vakada epitelyal hücrelerde yıkım ve folikül bazal membranında dejenerasyon saptanır. Hurthle hücreleri, sitoplazmalarında eozinofilik değişiklikler görülen büyük epitel hücreleridir ve Hashimoto tiroiditi için patognomoniktir (29).

Hashimoto tiroiditinde ailevi kümelenme mevcuttur ve bu hastaların %60'ında birinci derece akrabalarında Anti-TPO pozitifliği epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (30,31). Yapılan bir çalışmada Hashimoto tiroiditi olanların çocuklarında Hashimoto tiroiditi gelişme riski 32 kat, birinci derece akrabalarında 21 kat artmış bulunmuştur (32).

Özellikle genetik yatkınlığı olanlarda, yüksek doz iyot kullanımının tiroid otoimmünesine katkısı, son yıllarda üzerinde en çok durulan konudur. Yapılan toplum tabanlı populasyon çalışmalarının çoğunda iyot eksikliği bölgelerinde uygulanan iyodinizasyon programlarından dolayı tiroidit prevalansında artış görülmüştür (33,34). Yatkınlık oluşturan çevresel faktörler arasında; viral enfeksiyonlar, seks hormonları, diyet ve stres (nöroendokrin etkiler immun sistemi etkileyebilir) sayılabilir (40).

#### **2.1.4.1.1. Prevalans**

Hashimoto tiroiditi toplumda %2'lik oran ile yaygın olarak görülen bir hastalıktır. İnsidansı bir yıl için %0.3-1.5 olarak bildirilmiştir. Sıklıkla 30-50 yaşları arasında görülür (35). Ortalama insidansı erkeklerde yıllık %0.08, kadınlarda ise yılda %0.35 tir (35). Erişkin yaş grubun otopsi serilerinde tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu, %20–40 oranlarında bildirilmiştir (34).

Hashimoto tiroiditinin tanı kriterleri merkezler arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle bu hastalığın prevalansı konusunda bildirilen rakamlar da farklı olabilmektedir (34). Çalışmanın yapıldığı bölgenin çevre faktörleri, bireylerin genetik farklılıkları, kız/erkek oranları ile çalışmanın yapıldığı yaş grubu hastalığın prevalansını etkilemektedir (36).

Hashimoto tiroiditinin görülme sıklığının son 50 yılda giderek arttığı belirtilmektedir (36). Bu artışa neden olarak diyetle alınan iyot miktarının artması veya Hashimoto tiroiditinin tanısında daha güvenilir laboratuvar testlerinin kullanılması ileri sürülmektedir (37).

#### **2.1.4.1.2. Etiyopatogenez**

Hashimoto tiroiditinin en belirgin özelliği doku harabiyetinin kişinin kendi dokularınca geliştirilmiş bir immünolojik reaksiyon sonucu oluşmasıdır. Genel olarak, otoimmün hastalıklarda doku hasarı antikor aracılı ve hücre aracılı olmak üzere iki mekanizma ile meydana gelir. Antikor aracılı olanların bir kısmı ise doku harabiyetinden ziyade belirli organlardaki hücrelerin normal fizyolojik fonksiyonuna müdahalesi ile gelişir (39).

Supresör T hücrelerindeki defekt sonucunda yardımcı T hücreleri, B lenfositleri uyarmakta ve hücre sel immün cevap olarak tiroid antijenlerine karşı antikorlar üretilmektedir. Hastalığın başlangıcında anti-tiroglobulin (anti-Tg) antikorları belirgin artmışken, ileri dönemlerde kaybolabilmektedirler. Ancak Anti-TPO yıllarca pozitif kalmaktadırlar. Hashimoto tiroiditinde programlı hücre ölümü yani apoptozis, tiroid harabiyetinde önemli rol oynar (41).

#### **2.1.4.1.3. Histopatolojisi**

Hashimoto tiroiditinde morfolojik olarak bez, simetrik olarak genişlemiş, sert, lastik kıvamında ve belirgindir. Fakat normal büyüklükte, hatta fibroze bağlı küçülmüş bile olabilir. Hashimoto tiroiditi histopatolojisinde dikkat çeken en önemli özellik, tiroid dokusunun lenfositlerce yaygın infiltrasyonudur. Tiroid dokusunda plazma hücre infiltrasyonu da görülür. Tiroid follikülerinin büyük kısmı dejenere olmuştur. Bazı folikül hücreleri genişleyerek eozinofilik karakter kazanmıştır. Buna Askenazi veya Hurtle hücreleri denilmektedir (44).

#### **2.1.4.1.4. Patofizyoloji**

İyot organifikasyonu ve tiroid hücrelerinin otoimmün hasar sonucu, tiroid hormon sentezi bozulur. Organik iyot havuzu döngüsü hızlanmıştır. İyodoproteinlerin

(özellikle tiroglobulin) salınımı artmıştır. Hipotiroidizm görülmesi için tiroid dokusunun yaklaşık %90'ının harabiyete uğramış olması gerekir (45).

#### **2.1.4.1.5. Predispozan Faktörler**

Her ne kadar kronik otoimmün tiroditlerin patofizyolojisi tam olarak anlaşılmasa da genetik yatkınlık, gebelik, ileri yaş, enfeksiyonlar, radyasyon maruziyeti ve yüksek iyot alımı otoimmün tiroiditli bireylerde gösterilmiştir (46).

Otoimmün tiroditlerin 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 (47).

Enfeksiyonların doku hasarı ve moleküler benzerlik yoluyla otoimmunitiyi başlattığı düşünülmektedir. Fakat Hashimoto tiroiditi etyolojisinde rol oynayabilecek bir ajan belirlenememiştir (48,49).

İyot eksikliği olan bölgelere iyot desteği sağlanması bu bölgelerde tirodit sıklığında 3 kat artışa neden olmuştur (50). Artmış iyot tüketiminin tiroid otoimmünitesini tetiklediği iyi bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda iyot eksikliği olan bölgelerde Anti-TPO pozitifliği %13 iken, iyot yeterli bölgelerde %18 ve iyot fazla bölgelerde %25'dir (51).

#### **2.1.4.1.6. Klinik tablo**

Hastalığın başlangıcında genellikle guatr ile birlikte ötiroidizm veya hipotiroidizm vardır. Bu nedenle hastalık semptom vermeyebilir ve tanı tesadüfen konabilir. Diffüz ve/veya nodüler özellik gösteren tiroid bezi yavaş ve sinsi olarak büyür, sert ve ağrısızdır. Nadiren disfaji ve dispne gibi bazı belirtiler gelişebilir. Başlangıçta ötiroid olan vakalar genellikle guatrın yarattığı sorunlar nedeniyle tetkik sırasında teşhis edilirken, olguların %20'si başlangıçtaki hipotiroidi bulguları ile

dikkati çeker. İleri evrelerde ise, tipik olarak erişkin atrofik tiroid bezi yetersizliğinin belirti ve bulguları vardır. Hipotiroidizmin meydana gelişinde, hücrenel ve antikor bağımlı tiroid harabiyeti etkili olmaktadır. Tiroid bezinde destrüksiyon sonucu geçici tirotoksikoz şeklinde klinik tablo oluşturabilir, bu durum hashitoksikoz olarak adlandırılır. Hashitoksikozdaki tirotoksikoz nüks etme eğilimindedir ve kalıcı hipotiroidizm ile sonuçlanır. Bu olgularda tiroid bezi daha serttir ve antikor seviyeleri de çok yüksektir (53). Hashitoksikozda semptomlar taşikardi, artmış nabız basıncı, hipertansiyon, özellikle ellerde fark edilen ince tremor, derinin terli ve sıcak olması, proksimal kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinin artması olarak sıralanabilir (54).

Hipotiroidinin belirti ve bulgularının tümü tiroid hormonunun yetersizliğine bağlıdır. Hipotiroidi, tiroid bezinin progresif ve geri dönüşümsüz hasarı sonucu oluşur (55). Klinik semptomları arasında üşüme, yorgunluk, halsizlik, saç dökülmesi, ciltte kuruma, konsantrasyon güçlüğü, kabızlık, kilo alma, iştahsızlık, menoraji, dispne, seste kabalaşma, pareteziler, iştirmede iletim tipi azalma vardır (23). Klinik bulguları ise miksödem olarak adlandırılan yüz, el ve ayaklarda şişlik, alopesi, karpal tünel sendromu, kuru ve kaba bir cilt, periferik ekstremelerde soğukluk, seröz kavitelere efüzyon, refleks tendon gevşemesinde gecikme, bradikardi, gode bırakmayan periferik ödemdir (23).

Serum tiroid hormon düzeyleri normal iken TSH'nin artması, subklinik hipotiroidizm olarak tanımlanır. Yıllar içinde bu hastalarda aşikâr hipotiroidizm gelişebilir. Ancak bu ilerleyiş için gerekli süre, tahmin edilenden oldukça uzun olmaktadır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada 20 yıl boyunca izlenen subklinik hipotiroidili kadınların %55'inde klinik ve biyokimyasal hipotiroidizm gelişmiştir. Yıllık ortalama ilerleme hızı %4,3 olarak bulunmuştur. Tiroid antikor pozitifliği olmayan, sadece TSH yüksekliği olan kadın hastaların %33'ünde klinik ve biyokimyasal hipotiroidizm saptanmış, yıllık ilerleme hızı %2,6 bulunmuştur. Sadece tiroid otoantikor pozitifliği olanlarda ise klinik ve biyokimyasal hipotiroidizm %27, yıllık ilerleyiş hızı %2,1 olarak bulunmuştur. Subklinik hipotiroidizmin aşikâr hipotiroidizme ilerleme oranı, bayanlarda erkeklere göre beş kat fazla bulunmuştur (34). Ayrıca bu risk bayanlarda yaşla birlikte artmaktadır. Başlangıçta ötiroid veya



kompanze hipotiroidili olan bayanlarda ileri yaşlarda aşikâr hipotiroidi daha sık görülmektedir (34). Başlangıçtaki TSH düzeyi ve tiroid otoantikör titresinin yüksek olması da subklinik hipotiroidizmin aşikâr hipotiroidizme ilerleme riskini arttırmaktadır (34). Serum TSH düzeyi hafif yüksek olan hastalarda TSH normale dönebilir. Bu hastaların %10'unda ise otoantikörler negatifleşir (34).

#### **2.1.4.1.7. Hashimoto tiroiditinde laboratuvar testleri**

Hashimoto tiroiditinde tiroid işlev testleri, hastalığın bulunduğu evreye göre değişir. Başlangıçta tiroid hormon yapımında artış olmaksızın TSH baskılanmıştır. Bunun nedeni harabiyete uğrayan tiroid hücrelerinden dolaşıma salınan tiroid hormonlarıdır. Hashimoto tiroiditinde serum T3 ve T4 düzeyi normal, TSH artmış olabilir. Buna subklinik hipotiroidizm denir. Bunu izleyen dönemde serum T3 ve T4 düşük, TSH'nın yüksek olduğu aşikâr hipotiroidi görülebilir. Hastalığın başlangıcı ve seyri belirtilen sırayla olmayabilir. Hashimoto tiroiditi düşünüldüğünde TFT ve tiroid otoantikörleri değerlendirilmelidir. Vakaların %80'inde tanı anında T4, T3 ve TSH normal bulunmaktadır. Anti-TPO olguların %95'inde, Anti-TG olguların %60'ında pozitifdir (38).

Ayrıntı tanıda ötiroid guatrın diğer sebeplerinden ayırımında en önemli kriterler, yüksek titrede ve kalıcı otoantikör pozitifliği ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi sonucudur. Klinik seyirde hipotiroidizm ile birlikte bulunuşu da önemlidir (23).

##### **2.1.4.1.7.1. Otoantikörler**

Hashimoto tiroiditinde tiroid otoantikörlerinin pozitifliği, en önemli laboratuvar bulgularından biridir. Ancak bu otoantikörler diğer otoimmün ve otoimmün olmayan tiroid hastalıklarında, hatta normal popülasyonda da pozitif saptanabilmektedir. Klinik uygulamada en fazla kullanılan antitiroid antikörler, Tg veya tiroid peroksidaz (TPO) enzimine karşı yapılan antikörlerdir (56,57).

**Tablo 2.** Tiroid otoantijenleri

Antijen	Doku	Fonksiyon
Tiroglobülin	Tiroid	Tiroid hormon deposudur.
Tiroit peroksidaz	Tiroid	Tiroid hormon sentezinde rol alır.
TSH reseptörü	Tiroid, lenfosit, fibroblast, adiposit (retroorbital)	TSH'dan gelen uyarıyı iletir.
NA/I aktarıcı kanal	Tiroid, meme, tükürük ve gözyaşı bezi, gastrik ve kolon mukozası, timus, pankreas	ATP kullanarak iyodun hücre içine alınmasını sağlar.

**Anti-tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO):** Anti-TPO antikoru daha önceleri anti-mikrozomal antikor olarak isimlendirilmişken 1980'lerde mikrozomal antijenin TPO olduğu saptanmıştır. Tg'nin iyodinizasyonunda görev alan bu enzime karşı hem hücresel hem de humoral immun yanıt oluşur (58). Tiroid peroksidaz enzimi, tirozinin iyotlanmasını ve iyodotirozinlerin birleşerek T3 ve T4 oluşumunu sağlar. Hashimoto tiroiditli hastaların tamamına yakın bir kısmında TPO enzimine karşı serumda antikor saptanmaktadır. Ayrıca diğer tiroid hastalıkları ve tiroid dışı hastalıklarda da Anti-TPO düşük titrelerde pozitif saptanabilir (59).

Anti-TPO antikoru, otoimmün tiroid hastalıkları tanısında oldukça spesifik kabul edilen bir antikordur. Klinikte geniş bir kullanım alanı mevcuttur. Diffüz veya nodüler guatr nedeniyle kliniğe başvuran hastalar ve guatr olmaksızın birincil hipotiroidizm ile gelen hastalarda kronik otoimmün tiroidit tanı ve izleminde önemli bir parametredir. Hashimoto tiroiditi tanısındaki önemine rağmen prognostik değeri için kesin bilgi mevcut değildir. Ancak yüksek titrede pozitiflik saptanan hastalarda, hipotiroidizm insidansının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Subklinik hipotiroidizmden aşikar hipotiroidizme ilerleme riskini belirlemek için bir kriter olarak kullanılabilenliği gösterilmiştir (34).

**Antitiroglobulin antikor (Anti-Tg):** Tiroglobulin, tiroid epitel hücrelerinde yapılan asinilerde depolanan ve tiroid hormonlarının ön maddesi olan iyotlu bir proteindir. Bir depo protein olmasına rağmen bir miktar dolaşımda da bulunur. Sağlıklı insanların serumunda az miktarda tiroglobulin saptamak mümkündür (60).

Yüksek titrede Anti-Tg pozitifliği; Hashimoto tiroiditi, Graves ve Basedow hastalığı gibi tiroidin otoimmün hastalıklarını kuvvetle düşündürür. Düşük titrede pozitiflik; diğer tiroid bezi hastalıklarının yanısıra pernisiyöz anemi, atrofik gastrit, otoimmün addison hastalığı, sistemik lupus eritamatozus, kronik hepatit ve orta yaşın üzerindeki normal insanlarda görülebilir (60).

**Sodyum-iyot simporter (NIS) antikoru:** Tiroid hormon sentezinde birinci basamak, iyotun hücre içine taşınmasıdır. Bu işlem TSH aracılı aktif transportla gerçekleşmektedir. Tiroid epitel hücresi intrinsek membran proteinlerinden NIS, bu transport işleminde rol alır. Klinik çalışmalarda Hashimoto tiroiditli hastaların serumunda %20'ye varan oranlarda pozitif olduğu gösterilmiştir. Graves Hastalarında ise pozitiflik oranı %30–84 arasında değişmektedir (61,62).

**Tirotropin-reseptör (TSH-R) antikoru:** TSH-R antikoru, ilk defa Graves hastalığı olan bireylerde gösterilmiştir. Graves hastalığı patogenezinde 1956 yılından beri agonist (stimulan) TSH-R antikolarının anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir. Daha sonra bu otoantikör, Hashimoto tiroiditli hastaların serumunda da tespit edilmiştir. Ancak bu hastalarda, Graves hastalarının aksine, TSH'nın etkisini bloke ettiği görülmüştür (61). Diğer tiroid otoantikolarının aksine TSH reseptör antikoru, Graves ve Hashimoto tiroiditine spesifik olup diğer tiroid hastalıklarında saptanmaz. Bu nedenle TSH reseptörünü bloke edici veya stimüle edici antikolarının pozitifliği tanısız olarak oldukça spesifik kanıt oluşturmaktadır (61).

**Tablo 3.** Tiroid otoantikolarının prevalansı ve immünopatogenezdeki rolleri

Antikor	Genel popülasyon	Graves hastalığı	Hipotiroid otoimmün tiroidit	İmmünopatogenezdeki rolü
Antitiroglobülin	%3	%12-13	%35-60	Yok
Anti tiroid peroksidaz	%10-15	%45-80	%80-99	Kompleman ilişkili sitotoksosite ?
Anti-TSH reseptör	%1-2	%70-100	%6-60	TSH reseptörünü uyarır ya da bloke eder.

Anti-Na/I aktarıcı kanalı	%0	%20	%25	İn vitro, iyodun %50-70'nin hücre içine alımını engeller.
---------------------------	----	-----	-----	---

#### 2.1.4.1.8. Tiroid görüntülemesi

**Tiroid ultrasonografisi:** Tiroid bezinin büyüklüğünü değerlendirmek için kullanılacak en iyi yöntem ultrasonografidir (USG). Hashimoto tiroiditinde tiroid ultrasonografisinde hipoekojenik alanlar ve buna bağlı heterojen görünüm karakteristiktir (63). Ancak bu görünüm spesifik olmayıp diğer tiroid hastalıklarında da görülebilir (64,65). Ancak mikronodülasyonun, kronik otoimmün tiroidit için %95'e ulaşan pozitif prediktif değeri olduğu bildirilmiştir (67).

**Tiroid sintigrafisi:** Hashimoto tiroiditinin tanı ve takibinde, tiroid sintigrafisinin yeri kısıtlıdır. Ultrasonografi ile saptanan nodüllerin aktivitesi hakkında bilgi verebilir. Hashimoto tiroiditli hastaların sintigrafisinde, diffüz veya heterojen radyoaktif madde tutulumu dışında, spesifik bir bulgu mevcut değildir (69).

#### 2.1.4.1.9. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)

Hashimoto tiroiditi tanısında tiroid İİAB ile sitopatolojik olarak tanı koymak mümkündür. Ancak invaziv bir işlem olması ve tiroid otoantikorlarının tanıdaki değerinin artması nedeniyle rutin kullanımda yeri yoktur. Tiroid otoantikor negatifliğinde klinik olarak şüphe duyulması halinde, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı konulabilir (70).

#### 2.1.4.1.10. Hashimoto tiroiditinde tanı

Hashimoto tiroiditi için kabul edilmiş uluslararası tanı kriterleri yoktur (66). Tanıda anti-tiroid antikorların varlığı önemlidir. Olguların %20-50'sinde anti-tiroglobulin (Anti-Tg) pozitifliği, %90'ında ise anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) pozitifliği saptanır (114). Subklinik veya aşikar hipotiroidizmde TSH düzeyleri yüksektir. Hastalığın ilk evrelerinde hasar görmüş tiroid bezinden T4 ve T3 deşarjı ile ortaya çıkan kısa süreli tirotoksikoz görülebilir. TSH baskılanmış ve tiroid hormon düzeyleri artmıştır (53).

Tiroid bezi patolojik olarak incelendiğinde yaygın lenfosit infiltrasyonu görülür. Plazma hücre infiltrasyonu, lenfoid folliküller, germinal merkezler ve fibrozis oluşumu izlenebilir. Tiroid folliküllerinin yapısı bozulmuş ve bazal membran destrükte olmuştur. Epitel hücrelerinin sitoplazmalarında oksifilik değişiklikler olabilir ki bu hücrelere hurtle hücreleri adı verilmektedir (23).

#### **2.1.4.1.11. Hashimoto tiroiditinde tedavi**

Hashimoto tiroiditinin tedavisi, hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre değişmektedir. 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 remisyon görülmüştür (71). Aşikar hipotiroidizm gelişmişse mutlaka tiroid hormonları ile tedavi edilmelidir. Tedavi dozu TSH düzeyini normal sınırlar içinde tutmak için gereken doz olmalıdır (52). Tedavi süresince hastalar kontrole çağırılmalıdır. Tiroide yönelik cerrahi tedavi ancak çok büyük ve basıya sebep olan guatrın varlığında düşünülmelidir (35).

Ötiroid difüz guatr tedavisinde tiroid hormonunun kullanılması, genel olarak araştırmacılar tarafından başarılı olarak bulunmaktadır ve L-T4 supresyon tedavisini savunan görüşler çoğunluktadır (72).

Uzun süreli L-T4 kullanılmasının miyokard ve kemik yapısı üzerine olumsuz yönleri de belirtilmekle birlikte L-T4 tedavisinin multinodüleriteyi önlediği, subklinik hipotiroidizmin fiziksel gelişme üzerine olumsuz etkilerinden koruduğu bildirilmektedir (73).

Hashimoto tiroiditinin tirotoksikoz dönemi tedavisi klinik bulgulara dayanmaktadır. Semptomatik vakalarda propranolol verilebilir. Hashitoksikoz genellikle geçici olduğundan ve izlemde ötiroidizm veya hipotiroidizm görülebileceğinden hastalar yakından izlenmelidir (74).

#### 2.1.4.1.12. Hashimoto tiroiditi ile ilişkili hastalıklar

Hashimoto tiroiditine en sık eşlik eden otoimmün olay, otoimmün poliglandüler sendrom tip 2'dir. Otoimmün poliglandüler sendrom tip-2'de otoimmün tiroid hastalıkları, addison hastalığı ve tip-I diabetes mellitus'tan en az ikisinin birlikteliği söz konusudur. Bunlara ek olarak diğer organ sistemleri ile ilgili otoimmün bozukluklar eşlik edebilir (alopesi areata, vitiligo, atrofik gastrit vb.). Hashimoto tiroiditli hastalarda ve ailelerinde bu otoimmün bozukluklara yatkınlık vardır. Genel olarak tip-I diabetes mellituslu bireylerde Hashimoto tiroiditi prevalansı %7–38 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (75).

**Tablo 4.** Hashimoto tiroiditi ile birlikte sık görülen hastalıklar

Otoimmün hastalıklar	Otoimmün olmayan hastalıklar
Tip 1 DM	Down sendromu
Otoimmün poliglandüler sendrom	Turner sendromu
Alopesi areata	Klinefelter sendromu
Otoimmün hepatitler	Alerjik hastalıklar (Bronşial astım, kronik ürtiker...)
Çölyak hastalığı	
Crohn hastalığı	
İdyopatik trombositopenik purpura	
Sistemik lupus eritematozum	
Myastenia gravis	
Romatoid artrit	
Pernisiyöz anemi	
Vitiligo	
Addison hastalığı	

#### 2.1.4.1.13. Hashimoto tiroiditi ve malignite

Hashimoto tiroiditinin, premalign bir hastalık olup olmadığı tartışmalıdır. Hastalığın premalign olduğunu düşündüren bulgular olduğu gibi tiroid kanserlerine lokal bir cevap olduğunu düşündüren bulgular da vardır (76).

Kronik otoimmün tiroidit tanısı olan 5592 Japon kadında yapılan bir çalışmada, 8 yıl takip sonrası %0,1 oranında tiroid lenfoması gelişmiştir; beklenenden 80 kat daha fazladır. Tiroid lenfomalı hastaların %80-100'de kronik otoimmün tiroidit bulguları görülmüştür ve %67-80'inde tiroid antikorları yüksek izlenmiştir (34). Lenfositik tiroidit prevalansı tiroid papiller karsinomada (%58)'dir. Bu oran folliküler karsinomada %20 ve folliküler adenomada %14'tür (77).

## **2.2. ÇOCUK İSTİSMARI ve İHMALİ**

### **2.2.1. Genel bakış**

Çocuktan sorumlu yetişkinler ya da kurumlar tarafından çocuğun fiziksel, duygusal, sosyal ve bilişsel alanda gelişimine zarar verebilecek davranışların gerçekleştirilmesi çocuk istismarıdır. Çocuk istismarı karmaşık nedenleri ve trajik sonuçları olan, tıbbi, hukuki, gelişimsel ve psikososyal kapsamlı ciddi bir sorundur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1999'daki Çocuk İstismarını Önleme Toplantısı Raporu'nda, bir yetişkin tarafından, bilerek veya bilmeyerek yapılan ve çocuğun sağlığını, fiziksel ve psikososyal gelişimini olumsuz yönde etkileyen davranışların tümünü çocuk istismarı ve ihmali olarak tanımlanmaktadır (78,79).

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

ABD'de 2004'te yapılan bir çalışmaya göre çocuk istismarı ve ihmali prevalansının erkeklerde binde 11,2 ve kadınlarda binde 12,6 olduğunu gösterilmiş ve bu oranların gerçek olguların çok az bir kısmını temsil ettiğinin düşünüldüğü belirtilmiştir (80). Gerçek olgu oranlarının bu tahminlerden daha yüksek olması olasıdır çünkü kötü muameleye maruz kalan çoğu çocuk fark edilememekte ve bir çoğu da istismarı bildirme konusunda isteksiz davranmaktadır (81). Çocuğun yaşı ne kadar küçükse istismar olasılığı o kadar fazladır. Olguların 1/3'ü 6 ayın altındaki, 1/3'ü 6 ay-3 yaş arasında, 1/3'ü 3 yaşından büyük çocuklardır (82). Çocuklarda istismara uğrama olasılığı 12 yaşından sonra önemli derecede azalmaktadır (83).

Cinsel istismar dışındaki çocuk istismarlarında saldırganın %77 aile üyeleri, %11 diğer akrabalar, %5 bakımla ilgisi olmayan kişiler, %2 ise çocuğun bakımı ile ilgilenen diğer kişiler arasından olduğu saptanmıştır (83). Cinsel istismar olgularında da istismarcının yüksek oranda aile bireyleri veya akrabalar arasında olduğu kabul edilmektedir. Faillerin çoğu 20-40 yaşları arasında olup, daha sıklıkla kadındır, ancak duruma cinsel istismar açısından bakıldığında erkeklerin daha ön plana geçtiği belirtilmiştir (83).

### **2.2.3. Etiyoloji**

Çocuk istismarının gerçekleşebilmesi için üç faktörün bir arada olması gerektiği belirtilmiştir. Bunlar: anne-baba faktörü, çocuk faktörü ve zaman faktörüdür (kriz dönemi) (82,84). Dördüncü bir faktör olarak ağır fiziksel cezalara kültürel toleransın eklenmesi önerilmiştir (84).

Anneler genellikle çocukların bakımından birinci derecede sorumlu olduğundan, erkeklere göre istismardan daha fazla sorumludur. Ancak baba evdeyse, özellikle de işsizse bu istatistik tersine dönmektedir (208). Anne-babalarda ilaç veya alkol bağımlılığı ile psikotik sorunların varlığı istismar riskini arttırmaktadır. İstismarcı anne-babalar genellikle kendi kişisel hazzını çocuğunkinden üstün tutan, çocuğu kendi gereksinimlerini karşılayacak bir nesne yerine koyan, çocukla ilgili gerçekçi olmayan beklentileri olan, katı, duygularını kontrol edemeyen kişilik yapısındadır (85).

Cinsel istismar suçunu çoğunlukla erkekler işlemekte ancak kadınlar da erkeklerle işbirliği içinde veya tek başlarına rol almaktadırlar. Kız çocuklarının %95'inde, erkek çocuklarının %80'inde erkekler suçludurlar. Cinsel istismar suçlusu çoğunlukla çocuk tarafından bilinen bir kişidir ve sıklıkla kendisi de fiziksel veya cinsel istismar kurbanıdır. Bazı durumlarda cinsel istismar ve fiziksel istismar bir aradadır (81).



İstismara uğrayan çocukların bazı ortak özellikleri bulunmaktadır. Erken doğum, zekâ geriliği veya bedensel yeti yitimi olan çocuklar ve zor çocuk diye bilinen çok ağlayan veya aşırı talepkar çocuklar istismar ve ihmal açısından risk altında bulunmaktadır (81).

İstismarın sık yaşandığı dönemler sıklıkla anne-babanın başa çıkma mekanizmalarının tükendiği kriz yaratan durumlar tarafından tetiklenir. Bunlar arasında ilk akla gelenler maddi sorunlar, işsizlik, ailevi tartışmalar, hastalıklar ve anne-babadan birinin olmayışıdır (86). Toplumun en küçük birimini oluşturan bir ikili ilişki içinde, eşlerden birinin diğerine zarar verecek davranışlarda bulunması ile oluşan ev içi şiddet; fiziksel istismar, duygusal istismar ve cinsel istismar olmak üzere üç biçimde ortaya çıkabilir. Eşleri tarafından şiddete maruz kalan kadınların kendi çocuklarına daha ağır cezalar verdikleri ve kötü muamelede buldukları saptanmıştır (87).

#### **2.2.4. Çocuk istismarı tipleri**

Çocukların yaşamları boyunca en az bir kez olmak üzere sıklıkla duygusal istismar (%60), aile içi şiddete tanıklık (%55), fiziksel istismar (%48), fiziksel ihmal (%17) ve son olarak da cinsel istismar (%8) davranışlarına maruz kaldıkları saptanmıştır (88).

Cinsel ve fiziksel istismar duygusal istismara göre daha kolay tanınmaktadır. Duygusal istismar ve ihmal, çocukların iyilik hallerinin devamı ile ilgilenen sağlık profesyonelleri için yeni bir mücadele alanıdır (89).

##### **2.2.4.1. Fiziksel istismar**

18 yaşından küçük bir çocuğun, anne-baba ya da onun yerine geçen bir kişi tarafından gerçekleştirilen el veya bir nesne ile yaralayıcı, ya da yaralama riski taşıyan davranışlara maruz bırakılmasıdır. 3. Ulusal Çocuk İstismarı ve İhmali Olgularını

(NIS-3) toplantısında çocukların fiziksel istismarı, 18 yaşından küçük bir çocuğun, ebeveyn ya da ebeveyn yerine geçen bir kişi tarafından gerçekleştirilen el ya da bir nesne ile vurma, tekmeleme, sarsma, yakma, bıçak ve benzeri sivri bir alet ile yaralama ya da boğma davranışları sonucu yaralanması ya da yaralanma riski yaşaması biçiminde tanımlanmıştır (90).

Kaza dışı travmalar genellikle çocuk anne-babası tarafından cezalandırılmak istendiğinde veya anne-baba kontrolünü kaybettiğinde ortaya çıkar. En sık dövme şeklinde görülmektedir. Tipik başvuru şekli ebeveyn tarafından nasıl meydana geldiği çok iyi açıklanamayan morarmalardır. Daha seyrek olarak ise yanıklar, kesici travmalar, zehirlenmeler, asfiksi, boğulma görülebilir (91).

Büyük çocuklar tokatla, yumrukla veya bir alet kullanılarak dövülmüş olabilir. Lezyonlar çoğu kez baş, ense, sırt ve kalçalarda bulunmaktadır. Morarma gözlenen bölgelerin altındaki kemik dokularda kırık sık görülür. Subdural hematom, kafatası kırıkları, göz ve karın bölgesinde travma belirtileri saptanabilir. Yanıklar belirgin istismar sonucu olabileceği gibi, çocukla yeterince ilgilenilmemesi yani ihmal sonucu da olabilmektedir. Çocuk istismarının %10'unu oluşturmaktadır ve sıklıkla sıcak su yanıkları veya sıcak nesnelere temas edilmesi şeklinde görülmektedir (91).

Çocuklarda kasıtlı zehirlenmelerde herhangi bir ilaç veya kimyasal madde kullanılmış olabilir. Bu durumda en sık saptanan ajanlar asetaminofen, asetil salisilik asit, sedatifler, alkol, laksatifler, kostik ajanlar ve hidrokarbonlardır. Zorla tuz verilmesi ve susuz bırakılması hipernatremik dehidratasyona ya da aşırı su verilmesi su intoksikasyonuna neden olabilir. Küçük bir çocuğun aşırı dozda ilaç alımına bağlı zehirlenmesi istismar açısından akılda soru işareti uyandırmalıdır çünkü kaza sonucu alımlarda küçük çocuklar genellikle büyük miktarlarda ilaç alamazlar. Zehirlenmelerin tüm istismarlar içindeki oranı fazla olmasa da, mortalitesi %17 gibi yüksek bir orandadır (82,93).

#### 2.2.4.2. Duygusal istismar

Çocuk ve gençlerin, kendilerini etkileyen tutum ve davranışlara maruz kalarak ya da gereksinim duydukları ilgi, sevgi ve bakımdan mahrum bırakılarak toplumsal ve bilimsel standartlara göre psikolojik hasara uğratılmaları duygusal istismar olarak kabul edilmektedir. Genellikle çocuk üzerinde baskın olan, çocuğun yakın çevresinde bulunan kişi ya da kişiler tarafından gerçekleştirilmektedir. Duygusal istismara maruz kalan çocuklarda aileden uzaklaşma, gergin olma, bağımlı kişilik özellikleri, değersizlik duyguları geliştirme, uyumsuzluk ve saldırgan davranışlar sıkça gözlenen bulgulardandır. Tek başına görülebildiği gibi fiziksel ve cinsel istismar veya ihmale eşlik edebileceği de düşünülmektedir. Duygusal istismara bağlı hasarlar fiziksel istismar kadar zedeleyicidir, buna karşın bulguları daha siliktir (78,82,95).

#### 2.2.4.3. Cinsel istismar

Psikososyal gelişimini tamamlamamış ve yaşı küçük olan bir çocuğun bir erişkin tarafından cinsel doyum için kullanılması medikososyal, hukuki ve ahlaki yönleri olan bir sorundur. 18 yaşına kadar kız çocukların %12-25'inin, erkek çocukların ise %8-10'unun istismara uğradığı bulunmuştur (96).

Cinsel istismar oral, genital veya her iki şekilde birden temas ile olabileceği gibi, teşhircilik, röntgencilik ve çocuğu pornografide kullanmak şeklinde de olabilir (96).

Böyle bir çocuğun ilk başvurusu gizli davranış bozukluklarından (uyku sorunları, karın ağrısı, idrar ve/veya gaita kaçırması, değişik fobiler) belirgin genital hasara kadar değişebilir. Cinsel istismarın en özgün bulguları genital kanama, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve beklenmedik cinsel davranışlardır (92,96).

Cinsel istismar tanısı koymak için çocuktan yüklü ve yanı sorularla alınan öyküler genellikle yanıltıcı olabilir. Öykü ve özgün laboratuvar bulguları olmadan sadece fizik muayene genellikle tanı koydurucu değildir; mukoza zedelenmeleri,

genital penetrasyon olsa bile, çok hızlı iyileştiğinden fizik muayene bulgusuna genellikle rastlanmamaktadır (92).

#### **2.2.4.4. Çocuk ihmali**

Çocuğun beslenme, sağlık, barınma, giyim, korunma ve gözetim gibi yaşamsal gereksinimlerinin çocuğa bakmakla yükümlü kişi veya kişiler tarafından, daha geniş anlamda sağlık, eğitim, sosyal yardım ve güvenlik gibi kurumları yapısında bulunduran devlet tarafından karşılanmaması anlamına gelir. Çocuk ihmali, fiziksel, duygusal, eğitimsel ve tıbbi ihmal olarak karşımıza çıkabilmektedir. Çocuk ihmali en sık rastlanan kötü davranma tipidir ve çok ciddi uzun süreli sonuçlara neden olur (94).

Büyüme-gelişme geriliği olan çocuklarda ve kazalara bağlı lezyonlarda sıklıkla fiziksel ihmal söz konusudur. Fiziksel istismardan daha sık görülmesine karşın, ölüm veya ağır yaralanma ile sonuçlanmadıkça göz ardı edilme olasılığı fazladır, çünkü fiziksel ve cinsel istismara göre tanısı çok daha soyuttur. Fiziksel ihmal, fiziksel istismara göre daha az dramatik olmakla birlikte çocukta yarattığı hasar benzerdir. İstismar ve ihmali birbirinden ayıran en önemli nokta istismarın aktif, ihmalin ise pasif bir durum olmasıdır (86,97,98).

Çocuğun üst düzeyde duygusal gelişimini sağlayacak duygusal paylaşımın olmaması durumunda duygusal ihmal, çocuğun sağlığını ve gelişmesini olumsuz yönde etkileyecek şekilde tıbbi bakım yaptırmama, geciktirme ya da önerilere uymama durumunda tıbbi ihmal, çocuğun yetenek ve becerilerine uygun eğitim olanaklarından yararlanamaması ya da desteklenmemesi durumunda eğitim ihmali, kurum ve kuruluşların sorumlu oldukları alanlarda duyarsız davranmaları sonucu oluşan durumlar sosyal ihmal olarak adlandırılmaktadır (99).

### **2.2.5. Çocuk istismarının yetişkinlikte etkileri**

Yıllarca psikoanalitik, psikoterapötik ve genel psikiyatrik bakış açısından yapılan deneysel gözlemler, çocuklukta kötü muamelenin yetişkinlikte uzun süreli sonuçları olduğunu belirtmiştir (100).

Olumsuz davranışlarla yetişen çocukların gelecekte daha düşük akademik performans, ergenlikte gebelik, madde kötüye kullanımı, tekrar kurban durumuna düşme ve daha yüksek sağlık harcamalarına neden olma gibi durumlar yaşadığı saptanmıştır (101).

Yakın zamanda yapılan birçok klinik ve epidemiyolojik çalışma bu bulguları desteklemekte ve aynı zamanda temel ve klinik nörobilimdeki gelişmeler patogenezin olası mekanizmalarına daha yakından bakmaya olanak sağlamaktadır (102).

#### **2.2.5.1. Psikolojik etkiler**

Çok sayıda çalışma ile çocukluk çağı cinsel istismarının erişkinlikteki psikolojik sonuçları araştırılmıştır. Çocuk istismarı çocuğun ruh sağlığını bozabildiği hatta ölümüne neden olabildiği gibi, yetişkinlikte birçok psikolojik soruna da yol açabilmektedir. Yaptıkları bir metaanalitik derlemede Neumann D. ve arkadaşları çocuk istismarının anksiyete, sinirlilik, depresyon ve intihar gibi çeşitli psikolojik durumlarla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (103).

Çocuk istismarının ilişkili olduğu diğer yetişkin psikiyatrik bozukluklar kişilik bozuklukları (104), alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığı (105), yeme bozuklukları (105), anksiyete bozuklukları (106), ve travma sonrası stres bozukluğunu (107) içermektedir.

### 2.2.5.2. Fiziksel etkiler

İstismarın yüksek prevalansına rağmen, çocukluk boyunca neden olduğu fiziksel rahatsızlıklara etkisi, yapılan birçok araştırmaya karşın çok iyi anlaşılammıştır. Bu çalışmaların bir kısmı çocuk istismarı ile yetişkinlikteki fiziksel rahatsızlıklar arasında anlamlı ilişki bildirmişlerdir (108,109).

İnsanda, strese yanıt sisteminin en önemli parçalarından birisi de hipotalamopitüiter-adrenal (HPA) aksendir. Akut stres ile HPA ekseninin etkinleşmesi sonrası yükselen glukokortikoid düzeylerine karş, kronik stres durumunda, bu eksende negatif geri bildirim etkinleşmesi ile organizma uyum sağlamaktadır. Kronik strese maruz kalanlarda, kontrol grubuna göre, dinlenme sırasında serum glukokortikoid düzeyleri düşük tespit edilirken, hipokampusta ise glukokortikoid reseptörlerinin konsantrasyonunda artma olmaktadır (6). Travmatik yaşantıları olan çocuklarda otoantikorların düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Travma ile ilişkili immün bozukluğun otoimmün hastalıklara yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (7,8).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ETİK KURUL ONAYI**

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 12.05.2014 Tarihinde 15/06 Karar Numarası ile yazılı onay alınmıştır.

#### **3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine 2012-2014 yılları arasında çeşitli şikayetlerle veya kontrol amaçlı başvuran Hashimoto tiroiditi tanısı olan kişilerden 52 (41 kadın, 11 erkek) tanesi hasta olarak belirlendi. Kontrol grubu olarak da aynı polikliniklere çeşitli şikayetlerle başvurup tetkiklerinde Hashimoto tiroiditi hastalığı saptanmamış olan 31 birey alındı.

##### **3.2.1. Çalışmaya alınması planlanan hastaların dışlanma kriterleri**

- a) Daha önceden saptanmış diğer otoimmün hastalık tanısı olanlar
- b) Kendi isteği ile çalışmaya katılmayanlar
- c) 18 yaş altı, 70 yaş üstü bireyler
- d) Çalışmaya uyumu kısıtlayabilecek psikiyatrik hastalığı bulunanlar

### 3.3. ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMA ÖLÇEĞİ (CTQ-28) ANKETİ, KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI, LABORATUVAR ANALİZ YÖNTEMLERİ,

Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alındı; vakalar otoimmün hastalıklar, DM ve kronik hastalık anamnezi açısından sorgulandı. Boy, kilo, bel çevresi ölçülerek ağırlık (kg) / boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) formülü ile vücut kitle indeksleri hesaplandı. VKİ 30 ve üstü olan olgular obez olarak değerlendirildi.

Hashimoto tiroiditi tanısı için biyokimyasal belirteçlerden Anti-TPO ve görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi kullanıldı. Ultrasonografi çalışmanın amacından ve laboratuvar verilerinden bilgisi olmayan bir radyolog tarafından yapıldı.

Çalışmanın laboratuvar işlemleri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, ultrasonografik değerlendirme ise Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Hastaların bel çevreleri, aç iken 12. kosta alt sınırı ile iliak krista arasında kalan mesafenin tam ortasından yere paralel olarak ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubunun tüm bireylerine CTQ-28 anketi uygulandı. İngilizce özgün biçimi 1995 yılında David P. Bernstein tarafından geliştirilen anket 1996 yılında Prof. Dr. Vedat Şar tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır. Çocukluk dönemi travmalarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçlar. Çocuklukta duygusal, fiziksel ve cinsel kötüye kullanım ile fiziksel ve duygusal ihmali değerlendiren sorular içerir. Ayrıca aldatıcı özellikte olan, üç tane minimizasyon sorusunu da kapsamaktadır. Bu sorular, sonuçların daha doğru olarak değerlendirilmesi amacıyla dahil edilmiştir. Yanıt seçenekleri 1) hiçbir zaman, 2) nadiren, 3) zaman zaman, 4) sıklıkla, 5) çok sık olarak verilmektedir. Her soruya 1-5 arasında puan verilir. Aynı ayrı travmatik yaşantı alt ölçeklerinin ve toplam puanın hesaplanmasına olanak tanır. Duygusal kötüye kullanım alt ölçeği 12-60, fiziksel kötüye kullanım alt ölçeği 7-35, cinsel kötüye kullanım alt ölçeği 7-35, duygusal ihmal alt ölçeği 16-80 ve fiziksel ihmal alt ölçeği 8-40 arasında puan alır. Ayrıca ölçeğe ait toplam puan da hesaplanabilmekte ve bu puan 54-270



arasında olabilmektedir. Her travma tipi ile ilişkili faktörler için Cronbach alfa, yüksek iç tutarlılık gösterecek şekilde 0.79-0.94 arasında değişmektedir.

### 3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler için SPSS statistical software (SPSS for windows, versiyon 15.0, Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Analiz sonuçları; niteliksel değişkenler için yüzde ve frekans olarak, sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ( $Ort \pm SS$ ) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri tek örneklem Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelendi.

Hashimoto tiroiditi tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında çocukluk çağı travma değerlerinin karşılaştırılmasında t test kullanıldı.

Çocukluk çağı travma değerlerinin TFT, Anti-TPO, yaş ve VKİ değerleri ile karşılaştırılmasında pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısı testi kullanıldı.

Hashimoto tiroiditi tanılı hastalarda tiroid hormon replasman tedavisi alanlar ve almayanlar arasında çocukluk çağı travması açısından karşılaştırılmasında t testi kullanıldı.

Niteliksel değişkenlerin (cinsiyet vs.) karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı.

Tüm analizlerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya Hashimoto tiroiditi tanısı olan 52 hasta ve Hashimoto tiroiditi tanısı olmayan 31 kontrol vakası dahil edildi.

### 4.1. GRUPLARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ

Hashimoto tiroiditi hastalarının ve kontrol gruplarının Demografik verileri tablo 7’de özetlenmiştir.

Hashimoto tiroiditi hastaları grubunun yaş ortalaması  $39,46 \pm 12,93$  yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması  $34,71 \pm 12,37$  yıl olup ( $p=0,09$ ), Hashimoto tanılı hasta grubu 41 kadın (%78), 11 erkekten (%22); kontrol grubu 20 kadın (%65) 11 erkekten (%35) oluşmaktadır. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Vücut kitle indeksi, Hashimoto tiroiditi grubunda  $26,40 \pm 4,54$  kg/m<sup>2</sup> ve kontrol grubunda  $25,12 \pm 4,65$  kg/m<sup>2</sup> olup, VKİ açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,79$ ).

**Tablo 5.** Grupların Demografik Verileri

Değişkenler	Otoimmün tiroidit tanılı (n = 52)			Otoimmün tiroidit tanısız (n = 31)			p
	n	$\bar{X}$	S	n	$\bar{X}$	S	
Yaş (ort±sd)	52	39.46	13.71	31	34.71	9.08	.09
Cinsiyet	Kadın	41(%78)	-	-	20(%65)	-	-
	Erkek	11(%22)	-	-	11(%35)	-	-
VKI	52	26.40	4.54	31	25.12	4.65	.79

#### 4.2. GRUPLAR ARASI TFT VE ANTI-TPO DEĞERLENDİRİLMESİ

Hashimoto tiroiditi hastaları grubunun Anti-TPO değerleri ortalaması  $311,5 \pm 207,9$  IU/mL, kontrol grubunun Anti-TPO değerleri ortalaması  $12,7 \pm 6,6$  IU/mL olup ( $p=0,00$ ), Hashimoto tiroiditi hastaları grubunun TSH ortalaması  $5,14 \pm 7,56$   $\mu$ U/mL, kontrol grubunun TSH ortalaması  $2,10 \pm 0,77$   $\mu$ U/mL olup ( $p=0,03$ ), Hashimoto tiroiditi tanılı hastaların Anti-TPO ve TSH değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı.

Hashimoto tiroiditi hastaları grubunun FT3 ortalaması  $2,97 \pm 0,55$  pg/mL, kontrol grubunun FT3 ortalaması  $3,09 \pm 0,39$  pg/mL olup ( $p=0,19$ ), Hashimoto tiroiditi hastaları grubunun FT4 ortalaması  $1,22 \pm 0,29$  ng/dL, kontrol grubunun FT4 ortalaması  $1,24 \pm 0,21$  ng/dL olup ( $p=0,80$ ), FT3 ve FT4 değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 6.** Anti-TPO ve TFT değerlerinin hasta ve kontrol gruplarına göre t-testi sonuçları

Değişkenler	Otoimmün tiroidit tanılı (n = 52)		Otoimmün tiroidit tanısız (n = 31)		p
	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S	
	Anti-TPO	311.5	207.9	12.7	
TSH	5.14	7.56	2.10	0.77	.03
FT3	2.97	0.55	3.09	0.39	.19
FT4	1.22	0.29	1.24	0.21	.80

### 4.3. GRUPLAR ARASI ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMA DEĞERLENDİRİLMESİ

**Tablo 7.** Çocukluk çağı travmasının hasta ve kontrol gruplarına göre t-testi sonuçları

Değişkenler	Otoimmün tiroidit tanılı (n = 52)		Otoimmün tiroidit tanısız (n = 31)		t	sd	p
	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S			
<b>Fiziksel İstismar</b>	5.50	1.02	5.19	1.08	1.30	81	.20
<b>Fiziksel İhmal</b>	7.33	2.03	7.16	2.63	.32	81	.75
<b>Duygusal İstismar</b>	6.79	2.18	6.55	2.68	.45	81	.66
<b>Duygusal İhmal</b>	10.79	3.90	9.13	3.22	2	81	.04
<b>Cinsel İstismar</b>	5.13	.53	5.10	.54	.32	81	.75
<b>Total</b>	35.21	7.80	33.06	8.99	1.15	81	.26

Çocukluk çağı travmasının hasta ve kontrol gruplarına göre t-testi sonuçlarına ilişkin tablo incelendiğinde; HT hastalarının çocukluk çağında duygusal ihmal düzeyleri [ $t(81) = 2, p = .04$ ] kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiği görülmektedir. Buna göre HT tanısı olan hastaların çocukluk çağında maruz kaldıkları duygusal ihmal ( $\bar{X} = 10.79$ ) kontrol grubuna göre ( $\bar{X} = 9.13$ ) daha fazladır.

HT hastalarının çocukluk çağında fiziksel istismar [ $t(81) = 1.30, p = .20$ ], fiziksel ihmal [ $t(81) = .32, p = .75$ ], duygusal istismar [ $t(81) = .45, p = .66$ ] ve cinsel istismar [ $t(81) = .32, p = .75$ ] düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Buna ek olarak çocukluk çağı travması toplam değerlendirmesinde HT hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığı [ $t(81) = 1.15, p = .26$ ] görülmektedir.

#### 4.4. ANTI-TPO, TFT, VKİ ve ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMA DEĞERLERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ

**Tablo 8.** Çocukluk çağı travma değerlerinin TFT, Anti-TPO, yaş ve VKİ değerlerine göre pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısı sonuçları

	YAŞ	VKİ	FT3	FT4	TSH	TPO
Duygusal İstismar	p=0.84 r=-0.02	p=0.36 r=0.10	p=0.59 r=0.06	p=0.16 r=0.16	p=0.51 r=0.07	p=0.15 r=0.16
Fiziksel İstismar	p=0.65 r=0.05	p=0.60 r=-0.06	p=0.27 r=0.12	p=0.56 r=0.06	p=0.58 r=0.06	p=0.30 r=0.10
Fiziksel İhmal	p=0.44 r=0.09	p=0.60 r=0.06	p=0.35 r=0.10	p=0.23 r=0.14	p=0.94 r=0.01	p=0.46 r=0.08
Duygusal İhmal	p=0.71 r=0.04	p=0.07 r=0.20	p=0.45 r=0.09	p=0.45 r=0.08	p=0.26 r=0.12	p=0.02 r=0.26
Cinsel İstismar	p=0.30 r=-0.12	p=0.64 r=0.05	p=0.87 r=-0.02	p=0.82 r=-0.03	p=0.38 r=0.10	p=0.78 r=0.03
Toplam	p=0.92 r=0.01	p=0.28 r=0.12	p=0.28 r=0.12	p=0.25 r=0.13	p=0.72 r=0.04	p=0.08 r=0.20

Hashimoto tiroiditi tanımlı hastaların ve kontrol grubunun Anti-TPO, TFT, yaş, VKİ değerleri ve çocukluk çağı travması değerleri arasındaki ilişki incelendi. Hastaların Anti-TPO, TFT, yaş ve VKİ değerlerinin çocukluk çağı travma değerine göre Pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısı sonuçlarına ilişkin tablo incelendiğinde, HT tanımlı hastaların ve kontrol grubunun TSH düzeyinin, fiziksel istismar (p=0,58), fiziksel ihmal (p=0,94), duygusal istismar (p=0,52), duygusal ihmal (p=0,26), cinsel istismar (p=0,38) ve çocukluk çağı istismarı total sonucu (p=0,72) değerleri ile korelasyon göstermediği görülmektedir. HT tanımlı hastaların ve kontrol grubunun FT4 düzeyinin, fiziksel istismar (p=0,56), fiziksel ihmal (p=0,023),

duygusal istismar ( $p=0,16$ ), duygusal ihmal ( $p=0,45$ ), cinsel istismar ( $p=0,82$ ) ve çocukluk çağı istismarı total sonucu ( $p=0,25$ ) değerleri ile korelasyon göstermediği görülmektedir. HT tanılı hastaların ve kontrol grubunun FT3 düzeyinin, fiziksel istismar ( $p=0,27$ ), fiziksel ihmal ( $p=0,35$ ), duygusal istismar ( $p=0,59$ ), duygusal ihmal ( $p=0,45$ ), cinsel istismar ( $p=0,87$ ) ve çocukluk çağı istismarı total sonucu ( $p=0,28$ ) değerleri ile korelasyon göstermediği görülmektedir. HT tanılı hastaların ve kontrol grubunun VKİ değerlerinin, fiziksel istismar ( $p=0,60$ ), fiziksel ihmal ( $p=0,60$ ), duygusal istismar ( $p=0,36$ ), duygusal ihmal ( $p=0,07$ ), cinsel istismar ( $p=0,64$ ) ve çocukluk çağı istismarı total sonucu ( $p=0,28$ ) değerleri ile korelasyon göstermediği görülmektedir. HT tanılı hastaların ve kontrol grubunun yaş düzeyinin, fiziksel istismar ( $p=0,65$ ), fiziksel ihmal ( $p=0,44$ ), duygusal istismar ( $p=0,84$ ), duygusal ihmal ( $p=0,71$ ), cinsel istismar ( $p=0,30$ ) ve çocukluk çağı istismarı total sonucu ( $p=0,92$ ) değerleri ile korelasyon göstermediği görülmektedir.

HT tanılı hastaların ve kontrol grubunun Anti-TPO düzeyinin, fiziksel istismar ( $p=0,30$ ), fiziksel ihmal ( $p=0,46$ ), duygusal istismar ( $p=0,15$ ), cinsel istismar ( $p=0,78$ ) ve çocukluk çağı istismarı total sonucu ( $p=0,08$ ) değerleri ile korelasyon göstermediği görülmektedir.

HT tanılı hastaların ve kontrol grubunun Anti-TPO düzeyinin, duygusal ihmal ( $p=0,02$ ), değerleri ile korelasyon gösterdiği görülmektedir. Bu sonuca göre Anti-TPO değeri ile çocukluk çağı duygusal ihmal düzeyleri ilişkili görülmektedir.

#### 4.5. HASHİMOTO TİROİDİTİ TANILI HASTALARDA REPLASMAN TEDAVİSİ ALANLAR İLE ALMAYANLAR ARASI ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMA DEĞERLENDİRİLMESİ

**Tablo 9.** Çocukluk çağı travmasının Hashimoto tiroiditi tanılı hastalarda replasman tedavisi alan ve almayanlara göre t-testi sonuçları

Değişkenler	L-T4 almayan (n = 13)		L-T4 alan (n = 38)		t	sd	p
	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S			
	Fiziksel İstismar	5.31	2.07	6.95			
Fiziksel İhmal	6.92	2.22	7.47	2.00	.84	49	.41
Duygusal İstismar	6.46	2.07	6.95	2.24	.69	49	.50
Duygusal İhmal	10.38	5.38	10.97	3.38	.46	49	.65
Cinsel İstismar	5.31	.86	5.08	.36	1.36	49	.18
Total	34.38	9.95	35.61	7.13	.48	49	.63

Çocukluk çağı travmasının HT tanılı hastalarda tiroid hormon replasman tedavisi alan ve almayanlara göre t-testi sonuçlarına ilişkin tablo incelendiğinde; HT tanılı hastalarda replasman tedavisi alanların çocukluk çağında fiziksel istismar [ $t(49) = .82, p = .42$ ], fiziksel ihmal [ $t(49) = .84, p = .41$ ], duygusal istismar [ $t(49) = .69, p = .50$ ], duygusal ihmal [ $t(49) = .46, p = .65$ ], ve cinsel istismar [ $t(49) = 1.36, p = .18$ ] düzeyleri replasman tedavisi almayanlara göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Buna ek olarak çocukluk çağı travması toplam değerlendirmesinde HT tanılı olan hastalarda replasman tedavisi alan ve almayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı [ $t(81) = 1.15, p = .26$ ] görülmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada otoimmün tiroidit tanılı hastalar ile kontrol grubu vakaları çocukluk çağı travması sıklığı ve türleri açısından incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 52 Hashimoto tiroiditi tanılı hastanın dermografik özellikleri incelendiğinde 41 (%78) hastanın kadın, 11 (%22) hastanın erkek olduğu; hastaların yaş ortalamasının  $39,46 \pm 12,93$  olduğu tespit edilmiştir (Tablo 5). Yapılan çalışmada Hashimoto tiroiditi hastalığının orta yaşlarda sık izlenen bir hastalık olduğu ve kadınlarda erkeklerden daha sık rastlandığı bildirilmektedir (23). Cinsiyet ve yaş dağılımı, literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi tanılı hastalarda duygusal istismar sıklığı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve bu farkın anlamlı olduğu saptanmıştır. Fiziksel istismar, fiziksel ihmal, duygusal istismar, cinsel istismar ve çocukluk çağı travması toplam değerlendirilmesinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamız sonucunda otoimmün tiroidit tanılı hastaların kontrol grubuna göre çocukluk çağında duygusal ihmale daha sık maruz kaldığı saptanmıştır.

Çocukluk çağı travma türleri arasında duygusal ihmal diğer çocukluk çağı travma türlerine kıyaslandığında Amerika'da en yüksek orana sahiptir (110). Bu çalışmada da Hashimoto tiroiditi ile ilişkili bulunan çocukluk çağı travma türü duygusal ihmal olmuştur.

Çalışmamızda Hashimoto tanılı hastaların ve kontrol grubunun Anti-TPO düzeyinin, duygusal ihmal değerleri ile korelasyon gösterdiği saptandı. Bu sonuca göre Anti-TPO değeri ile çocukluk çağı duygusal ihmali ilişkili bulundu. Ayrıca Hashimoto tiroiditi tanılı hastalarda tiroid hormon replasmanı yapılanlar ve yapılmayanlar arasında çocukluk çağı travması açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Anti-TPO'nun Hashimoto tiroiditi tanısındaki önemine rağmen prognostik değeri için kesin bilgi mevcut değildir. Ancak yüksek titrede pozitiflik saptanan hastalarda, hipotiroidizm insidansının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar



vardır (34). Çalışmanın sonuçları yorumlandığında çocukluk çağı travmasının Hashimoto tiroiditi üzerindeki etkisinin Anti-TPO ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Linda L ve ark. sağlıklı 230 yetişkin vakada yaptığı çalışma sonucu çocukluk çağı duygusal ihmalinin yetişkin dönemde kortizol aktivitesinde azalmaya sebep olduğu saptanmıştır. Bu hastaların CRH uyarı testine azalmış kortizol cevabı izlenmiştir. Araştırmacılara göre bu durumun nedeninin strese bağlı biyolojik mekanizmalar ile fizyolojik sistemin zayıflaması olduğu düşünülmektedir (111). Diğer görüşler ise strese bağlı HPA aks aktivasyonu sonucu kronik adrenal stres hipoaktivitesi geliştiği (112) veya HPA aktivasyonuna bağlı reseptör down regülasyonu sonucu gerçekleştiği (113) yönündedir. Kortizol güçlü antiinflamatuvar bir hormon olması nedeniyle çocukluk çağı travmasına bağlı oluşan kortizol fonksiyon bozuklukları önemlidir (114).

Danase ve ark. tarafından yapılan çalışmada otoimmün hastalıklarda rol oynayabileceği düşünülen ve inflamatuvar bir belirteç olan CRP ile çocukluk çağı travması arasındaki ilişki incelenmiş, çocukluk çağı travması yetişkin dönemde yüksek CRP değeri ile ilişkili bulunmuştur (115).

Janice K ve ark. 32 sağlıklı yetişkin ile yaptığı çalışmada en az bir tür çocukluk çağı istismarı olan hastaların istismar yaşamayanlara göre IL-6 ve TNF-alfa seviyelerini yüksek saptamışlardır (116). IL-6, B hücrelerinin farklılaşmasında ve immünooglobulin sentezinin uyarılmasında etkilidir, ayrıca T hücre kostimülatörüdür. T sitotoksik lenfositlerin farklılaştırıcı faktörü olarak da etki gösterir (117). Hashimoto tiroiditli hastaların T hücreleri, tiroid antijenleri ve bu antijenlerden oluşan peptidler ile etkileşir. Aktif hale geçen T hücreleri B hücrelerinden tiroid otoantikolarının salınımını uyarır, antikor bağımlı sitotoksisiteyi başlatır. Ayrıca T hücreleri, tiroid bezi hücrelerinde doğrudan apoptozisi indükler (42,43). Bu bilgiler göz önüne alındığında çocukluk çağı travmasının Hashimoto tiroiditi patogenezindeki rolünün hücrel ve humoral immün yanıtla ilişkili olduğu ve T ve B lenfositlerin hastalığın gelişiminde sitotoksik etki ve immünooglobulin sentezi ile patolojik sürece katkı sağladıklarını düşündürmektedir.

Rober F. ve ark. San Diego'da sağlık bakım hizmeti alan 8355 kadın ve 7117 erkek hasta ile yaptığı çalışmada, KOAH nedeniyle hastanede yatış sıklığını çocukluk ağı travması ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Çocukluk ağı travması ile sigara kullanımı ilişkili bulunmuş ancak yapılan çoklu değişken çalışmaları ile KOAH ile çocukluk ağı travması arasındaki ilişkinin tek nedeninin sigara olmadığı saptanmış (118). KOAH ve sistemik inflamasyon belirteçleri ile ilgili yapılan çalışmalarda CRP değereri stabil KOAH da kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (119). Bu sonuçlarda çocukluk ağı travmasının yetişkin dönemde inflamatuvar bir sürece sebep olduğunu düşündürmektedir.

Olumsuz ocukluk ağı olaylarının geniş örneklemede ileriye dönük değerlendirmesini yapan başka bir çalışmada ise, ikiden fazla olumsuz çocukluk ağı deneyimi olanların, olmayanlara göre immünolojik hastalıklara yakalanma olasılıklarını %70-100 arasında arttırdığı bulunmuştur (120).

Dube ve ark. San Diego'da sağlık bakım hizmeti alan 8293 kadın ve 7064 erkek hasta ile yaptığı çalışmada çocukluk ağı travması ile hastaların herhangi bir otoimmün hastalık nedeni ile hastaneye yatışı arasındaki ilişki incelenmiştir. Takip süresince 372 hastanın herhangi bir otoimmün hastalık nedeniyle hastaneye yatışı olmuştur. Hastanede yatışa neden olan otoimmün hastalıklar Tip 1 DM (23.1%), romatoid artrit (18.8%), immün trombositopenik purpura (16.7%), idiyopatik pulmoner fibrozis (9.1%) ve SLE (8.1%) olarak gözlenmiştir. Çalışma sonucunda otoimmün bir hastalık nedeniyle hastaneye yatan hastalarda çocukluk ağı travması sıklığı yüksek bulunmuştur (121). Dube ve ark. yaptığı çalışmada otoimmün hastalıklar arasında Hashimoto tiroiditi de çalışmaya dahil edilmiştir fakat Hashimoto tiroiditi açısından anlamlı sonuç alınamamıştır. Çalışmamız sonucunda Hashimoto tiroiditi ile çocukluk ağı duygusal ihmal ile ilişkili bulundu. Hashimoto tiroiditinin hastaneye sık yatış endikasyonu oluşturmaması sonuçlardaki farklılığın sebebi olarak değerlendirilebilir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Hashimoto tiroiditi tanılı hastalarda çocukluk çağı duygusal ihmali kontrol grubuna göre anlamlı olarak sık saptandı ayrıca çocukluk çağı duygusal ihmali ile Anti-TPO düzeyi ilişkili bulundu. Çalışma sonuçlarına göre Hashimoto tiroiditi, çocukluk çağında maruz kalınmış duygusal ihmal ile ilişkili bulundu. Yapılan diğer çalışmalarda göz önünde bulundurulduğunda çocukluk çağı travmasının erişkin dönemde otoimmün hastalıklara sebep olabileceği görülmektedir. Bu sonuçlara göre, çocukluk çağı travmasının önüne geçilmesi ile erişkin dönemde gelişebilecek otoimmün hastalıkların önlenmesi ve tedavi giderlerinin azaltılmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamız 52 Hashimoto tiroiditi hastası ve 31 kontrol grubu hastası içermektedir, vaka sayısının kısıtlı olması çalışmamızın dezavantajı olarak görülmektedir. Bu nedenle vaka sayısı yeterli olan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Mansourian AR, The immune system which adversely alter thyroid functions: a review on the concept of autoimmunity. Pakistan journal of biological sciences: PJBS, 2010. 13(16): p. 765-74.
2. Staii A, Mirocha S, Todorova-Koteva K, Glinberg S,Jaume JC, Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. Thyroid research, 2010. 3(1): p. 11.
3. Zaletel K, Determinants of thyroid autoantibody production in Hashimoto's thyroiditis. Expert review of clinical immunology, 2007. 3(2): p. 217-23.
4. Gönç EN, Yordam N. Çocukluk ve Adölesanda Tiroid Hastalıkları. [yazan] Öcal G, Nurşen Y, Kurtoğlu S Günöz H. Pediatrik Endokrinoloji. Ankara : Kalkan Matbacılık, 2003 ve 8, s. 261-70.
5. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. Journal of Thyroid Research. 2010, Vol. 2011, pp. 675-703.
6. Eşel E. Anksiyete bozukluğunun nörobiyolojisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003; 13: 78-87
7. Özçelik B. Çocukluk çağı cinsel ve fiziksel istismarının erişkin psikopatolojisi ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, 2002.
8. Kızıltan E, Eroğlu L. Travma ve disosiasyonun nörobiyolojisi. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları 1998; 3 (4): 599-611
9. Gardner, David G., and Dolores M. Shoback. Greenspan's Basic and clinical endocrinology. McGraw Hill Professional, 2011.
10. Kabalak T, Tiroid El Kitabı. Tiroid bezi anatomisi ve embriyolojisi, Güven Bilimsel 2009; 1: 1-12

11. Pintar J.E Normal development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Lewis E.Braverman %Robert D. Utiger. The Thyroid. Lippincott 8.ed. 2000; S:6.
12. Yetkin E. İçöz G Tiroidin anatomisi, histolojisi ve benign tiroid patolojilerinde cerrahi tedavi. Hatemi H, Kabalak T, Erdoğan G. Klinik tiroid 2001 ve S:437.
13. Kabalak T, Tiroid El Kitabı. Tiroid bezi anatomisi ve embriyolojisi, Güven Bilimsel 2009; 1-12.
14. Arıncı, K.E.A., Tiroid Anatomisi, in Anatomi 2001, Güneş Kitabevi: Ankara. p. 349-351.
15. Dillmann, W., The Thyroid ve Chronic lymphocytic thyroiditis (Hashimoto Thyroiditis), in Cecil Textbook of Medicine 21st edition 1999, W.B. Saunders Company. p. 1245.
16. Tiroid Hastalıklı Hastaların Değerlendirilmesi, 2004, <http://www.firatgenelcerrahi.com/dersnotlari/tiroid>.
17. Ross, D.S. Thyroid hormone synthesis and physiology. Uptodate 2012 [cited 2012 23.05.2012].
18. Guyton AC, Hall JE. Thyroid Metabolic Hormones. Textbook of Medical Physiology. 12. Philadelphia : Saunders, 2011 ve 76, 14, s. 907-15.
19. Sakiyama R. Thyroiditis: a clinical review. Am Fam Physician 1993; 48: 615-21.
20. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) Arch Klin Chir, 1912 ve 97:219.
21. Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Hudson RV. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). Lancet 1956 ve 2:820.

22. McConahey WM, Keating FR, Beahrs OH, Woolner LB. On the increasing occurrence of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1962; 22: 542
23. Koloğlu S, Erdoğan G. Endokrinoloji Temel ve Klinik, Kronik tiroditler, Nobel Tıp Kitabevi 2005; 4: 270-271.
24. La Frachi S. Disorders of throid gland. In: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 18th. ed. Elsevier: Saunders , 2008 ve 2327-8.
25. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. İşgör A. Birinci baskı. İstanbul, Avrupa Tıp kitapçılık ltd. Őti, 2000; 469-73.
26. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994; 15: 788-830.
27. McLachlan SM, Rapoport B, Thyroid peroxidase as an autoantigen. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2007. 17(10): p. 939-48.
28. McLachlan SM, Rapoport B, Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2004. 14(7): p. 510-20.
29. Li Y, Nishihara E, Kakudo K, Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. *Current opinion in rheumatology*, 2011. 23(1): p. 102-7.
30. Marwaha RK, Sen S, Tandon N, Sahoo M, Walia RP, Singh S, et al., Familial aggregation of autoimmune thyroiditis in first-degree relatives of patients with juvenile autoimmune thyroid disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2003.13 (3): p. 297-300.
31. Segni M, Wood J, Pucarelli I, Toscano V, Toscano R, Pasquino AM, Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents: a study of 66

- families. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 2001. 14 Suppl 5: p. 1271-5; discussion 1297-8.
32. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly GJ, Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 2011. 43(3): p.). 200-4.
  33. Koutras DA. Control of efficiency and results, and adverse effects of excess iodine administration on thyroid function. *Annales d'Endocrinologie (Paris)* 1996; 57: 463-9.
  34. Dayan CM and Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335 99-107.
  35. Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik II. Baskı 2005 Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan editörlüğünde Prof.Dr.Nilgün Başkal sayfa:271
  36. McCohaney W, Keating FR, Beahrs OH and Woolner LB. On the increasing occurrence of Hashimoto's thyroiditis. *Mayo Clinic Proceeding* 1962; 22: 542-44.
  37. Papendieck LG, Lorcansky S, Rivarola MA and Bergada C. Variation in clinical, hormonal and serological expression of chronic lymphocytic thyroiditis (CLT) in children and adolescents. *Clin Endocrinol* 1982; 16:19-28.
  38. Özata M, Tiroit Hastalıklarına Güncel Yaklaşım. *Tiroititler* , Epsilon yayıncılık 2005; 9: 213-241.
  39. Chiovato, L., Vitti, P., Santini, F., Lopez, G., Mammoli, C., Bassi, P., Giusti, L., Pinchera, A. Incidence of autoantibodies blocking thyrotropin effect in vitro in patients with euthyroid or hypothyroid autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990. 71:40-45.

40. Badenhop K, Schwarz G, Walfish PG, Drummond V, Usadel KH, Bottazzo GF. Susceptibility to thyroid autoimmune disease: molecular analysis of HLA-D region genes identifies new markers for goitrous Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1131-7.
41. Giordano C, Stassi G, De Man'a R, Tarado M, Richiusa P : Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science* 1997; 275: 960-963.
42. Barbesino G and Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2000; 29: 357-73.
43. Julia AI, Leonhardt JM and Heymann WR. Autoimmune thyroid disease: Etiology, pathogenesis and dermatologic manifestations. *J Am Acad of Dermatol* 2003; 48: 641-59.
44. İç hastalıkları kitabı cilt 1, Prof. Dr. Kemalettin Büyüköztürk editörlüğünde prof. Dr. Senay Molvalılar sayfa: 365.
45. Braverman LE, Ingbar SH, Vagenakis AG, Adams L and Maloof F. Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol* 1971; 32: 515-21.
46. 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.
47. 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.
48. Srinivasappa J, Garzelli C, Onodera T et al. Virus induced thyroiditis. *Endocrinology* 1988; 122:563-70.



49. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Review* 1993; 14:107-11.
50. 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.
51. Duntas LH, Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*, 2008. 4(8): p. 454-60.
52. Pearce EN, Frawall AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348:2646-55.
53. Izumi Y, Hidaka Y, Tada H, Takana T, Kashiwai T, Tatsumi K, Ichihara K, Amino N. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 51-58.
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. N Takasu, T Yamada, M Takasu, I Komiya, Y Nagasawa, T Asawa, et. al. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*, 1992. 326:513-518.
56. Chardès T, Chapal N, Bresson D, et al. The human anti-thyroid peroxidase autoantibody repertoire in Graves' and Hashimoto's autoimmune thyroid diseases. *Immunogenetics* 2002; 54: 141-57.

57. Amino N, Tada H and Hidaka Y. Chronic (Hashimoto's) thyroiditis. In: DeGroot Lj, Jameson JL (eds): Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders company, 2001 pp: 1471-80.
58. Tonacchera M, Cetani F, Costagliola S, et al. Mapping thyroid peroxidase epitopes using recombinant protein fragments M. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 53-61.
59. Rodien P, Madec AM, Rajas JR, et al. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: Relationship to anti-thyroidperoxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2595-600
60. Nordyke RA, Gilbert FI, Myamoto LA and Fleury KA. The superiority of antimicrobial over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 862-5.
61. Ponnusamy Saravan MB and Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2001; 30: 3315-37.
62. Chin HS, Chin DKH, Morgentaler NG, Vassart G and Costagliola S. Rarity of anti- Na-I symporter (NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid disease (AITD). *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3937-40.
63. Hayashi N, Tamaki N, Konishi J, et al. Sonography of Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Ultrasound* 1986;14: 123-6
64. Nordmeyer JP, Shafah TA and Heckmann C. Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study on 123 patients. *Acta Endocrinologica* 1990; 122: 391-5.

65. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, et al. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 512-8.
66. Kawakami Y, Fisfalen ME, DeGroot LJ. Proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells from patients with autoimmune thyroid disease to synthetic peptide epitopes of human thyroid peroxidase. *Autoimmunity* 1992; 13: 17-26.
67. Yeh HC, Futterweit W, Gilbert P, Micronodulation: Ultrasonographic Sing of Hashimoto's thyroiditis. *J Ultrasound Med*, 1996; 15: 813-819.
68. Akan H, Özbek SS, Baş Boyun Radyolojisi. Boyun Bölgesinde Ultrasonografi, Birinci Baskı, MN Medikal&Nobel 2008; 14: 463-515
69. Alos N, Huot C, Lambert R, Vliet GV. Thyroid sintigraphy in children and adolescents with Hashimoto disease. *J Pediatr* 1995; 127: 951-3.
70. Baker BA, Gharib H and Markowitz H. Correlation of thyroid antibodies and cytologic features in suspected autoimmun thyroid disease. *Am J Med* 1983; 74: 941-4.
71. Nikolai TF. Recovery of thyroid function in primary hypothyroidism . *Am J Med Sci* 1989; 297:18-21.
72. Pavel FP, Rosalind SB. Thyroid Disorders in Infancy. In: Fima Lifshitz (ed.). *Pediatric Endocrinol* (3.ed.). New York: Marcel Dekker, Inc, 1996:369-432.
73. Tibaldi J, Barzel US. Thyroxine supplementation. Method for the prevention of clinical hypothyroidism. *Am J Med* 1989; 79:241-4.
74. Takasu N, Komiya I, Asawa T, et al. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet* 1990;336: 1084-6.

75. Mccanlies E, O'Leary LA, Foley TP, et al. Hashimoto's thyroiditis and insulin dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1548-51.
76. Flannery TK, Kirkland JL, Copeland KC, Bertuch AA, Karaviti LP and Brandt M. Papillary thyroid cancer: A pediatric perspective. *Pediatrics* 1996; 98: 464-6.
77. Tamimi DM. The asociation between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; 10: 141-6.
78. Sayıta SU. Birinci İstanbul Çocuk Kurultayı İstanbul Çocuk Raporu. İstanbul: İstanbul Çocukları Vakfı Yayınları, 2000: 138-146.
79. Violence Prevention Committee. Child abuse. *Ann Emerg Med* 2000 36:180.
80. Thurston RC, Bromberger J, Chang Y, Goldbacher E, Brown C, Cyranowski JM, Matthews KA, Childhood abuse or neglect is associated with increased vasomotor symptom reporting among midlife women: *Menopause*. 2008; 15(1): 16-22.
81. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan & Sadock Klinik psikiyatri. 2005; 28: 370-376.
82. Tercier A. Child abuse. In: Maer JA (ed). *Emergency Medicine* (4th ed). St. Louis: Mosby, 1998: 1108-1118.
83. Jain AM. Emergency department evaluation of child abuse. *Emerg Med Clin North Am* 1999; 17: 575-593.
84. Flowers RB. *Children and Criminality*. Connecticut: Greenwood Press; 1986 :ve 63-73.

85. Foster H, Brooks-Gunn J, Toward a Stress Process Model of Children's Exposure to Physical Family and Community Violence. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2009 June; 12(2) 71–94.
86. Kara B, Biçer Ü, Gökalp AS. Çocuk istismarı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 140-151.
87. Bair-Merritt MH, Intimate Partner Violence. *Pediatr Rev.* 2010 April; 31(4): 145–150.
88. Parkinson GW, Adams RC, Emerling FG. Maternal domestic violence screening in an office-based pediatric practice. *Pediatrics* 2001, 108: E43.
89. Saariaho TH, Saariaho AS, Karila IA, Joukamaa MI. Early maladaptive schemas in Finnish adult chronic pain patients and a control sample. *Scandinavian Journal of Psychology.* 2011; 52:146–153.
90. Irmak TY. Çocuk istismarı ve ihmalinin yaygınlığı ve dayanıklılıkla ilişkili faktörler. Doktora tezi.2008.
91. Pressel DM. Evaluation of physical abuse in children. *Am Fam Physician* 2000; 61: 3057-3064.
92. Kairys SW, Alexander RC, Block RW, et al. Shaken baby syndrome. *Pediatrics* 2001; 108:206-210.
93. Arieff AI, Kronlund BA. Fatal child abuse by forced water intoxication. *Pediatrics* 1999; 103: 1292-1295.
94. Jacobi G, Dettmeyer R, Banaschak S, Brosig B, Herrmann B. Child Abuse and Neglect: Diagnosis and Management Continuing Medical Education. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(13) 231–40.

95. Polat O. Çocuk ve Şiddet. İstanbul: Der Yayınları, 2002: 85-97.
96. Chen LP, Murad MH, Paras ML, Colbenson KM, Sattler AL, Goranson EN, Elamin MB, Seime RJ, Shinozaki G, Prokop LJ, Ziraçzadeh A. Sexual Abuse and Lifetime Diagnosis of Psychiatric Disorders: Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(7):618-629.
97. Dokgöz H, Şam B, Ersoy G, Müsellim NT. Ölümle sonuçlanan ihmale uğramış çocuk olgusu. *Yıllık Adli Tıp Toplantıları Kitabı (sayı 6)*. Antalya: Adli Tıp Kurumu Yayınları 2002; 118-121.
98. Turhan E, Sangün Ö, İnandı T. (2006). “Birinci Basamakta Çocuk İstismarı ve Önlenmesi”, *STED*, 15: 153- 157.
99. Bahar G, Savaş HA, Bahar A, Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, Cilt:4, Sayı:12 (2009): 51-65.
100. Cohen P, Brown J, Smaile E. Child abuse and neglect and the development of mental disorders in the general population. *Dev Psychopathol.* 2001; 13(4):981-99.
101. Arias I. The legacy of child maltreatment: long-term health consequences for women. *J Womens Health (Larchmt)* 2004; 13: 467–73.
102. Mello MF, Faria AA, Mello AF, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH, Childhood maltreatment and adult psychopathology: pathways to hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009; 31(Suppl II):41-8.
103. Neumann D, Houskamp B, Pollock V, Briere J. The long-term sequelae of childhood sexual abuse in women: a meta-analytic review. *Child Maltreat* 1996; 1:6 –16.

104. Tarquis N. Neurobiological hypothesis relating to connections between psychopathy and childhood maltreatment. *Encephale*. 2006; 32 (3 Pt.1):377-84.
105. Smyth JM, Heron KE, Wonderlich SA, Crosby RD, Thompson KM. The influence of reported trauma and adverse events on eating disturbance in young adults. *Int J Eat Disord*. 2008 ve 41(3):195-202.
106. Stein MB, Schork NJ, Gelernter J. Gene-by-environment (serotonin transporter and childhood maltreatment) interaction for anxiety sensitivity, an intermediate phenotype for anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(2):312-9.
107. Farrugia PL, Mills KL, Barrett E, Back SE, Teesson M, Baker A, Sannibale C, Hopwood S, Rosenfeld J, Merz S, Brady KT. Childhood trauma among individuals with co-morbid substance use and post traumatic stress disorder. *Ment Health Subst Use*. 2011 November: 4(4): 314-326.
108. Lesserman J, Drossman D, Li Z, Hu Y. Selected symptoms associated with sexual and physical abuse history among female patients with gastrointestinal disorders: the impact on subsequent healthcare visits. *Psychol Med* 1998; 28:417–25.
109. Goodwin R, Hoven C, Murison R, Hotopf M. Association between childhood physical abuse and gastrointestinal disorders and migraine in adulthood. *Am J Public Health* 2003; 93:1065–67.
110. Glaser D: Child abuse and neglect and the brain—A review. *J Child Psychol Psy* 2000, 41(1):97–116.
111. Linda L. *Biol Psychiatry*. 2009 July 1; 66(1): 69–75. doi:10.1016/j.biopsych.2009.02.030.

112. Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB. The dexamethasone/corticotropinreleasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biological Psychiatry* 2008; 63:398–405.
113. Fries E, Hellhammer DH, Hellhammer J. Attenuation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsivity to the Trier Social Stress Test by the benzodiazepine alprazolam. *Psychoneuroendocrinology* 2006 ; 31:1278–1288. [PubMed:17097811]
114. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65:732–41. [PubMed: 19150053].
115. Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Nat Acad Sci.* 2007; 104:1319–1324. [PubMed: 17229839]-
116. Janice K *Psychosom Med.* 2011 January: 73(1): 16–22 doi:10.1097/PSY.0b013e31820573b6.
117. Burtis C.A : *Tietz textbook of clinical chemistry* . Third edition.1999.
118. Robert F. Anda, *Adverse Childhood Experiences and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults* *Am J Prev Med* 2008; 34(5).
119. De Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; 1333: 1336-43. 24. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 250-5



120. Dube SR, Fairweather D, Pearson WS, Felitti VJ, Anda RF, Croft JB. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med.* 2009; 71:243-50.3).
121. Dube, Shanta R., et al. "Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults." *Psychosomatic medicine* 71.2 (2009): 243.