

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI



HASHİMOTO TİROİDİTİ TANISI ALAN HASTALARIN KLİNİK VE
LABORATUAR ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. KORHAN YAVUZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. HAKAN AYLANÇ

Çanakkale / 2020

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**HASHİMOTO TİROİDİTİ TANISI ALAN HASTALARIN KLİNİK VE
LABORATUAR ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. KORHAN YAVUZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. HAKAN AYLANÇ

Çanakkale / 2020

**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Korhan YAVUZ'un **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/02/2020

TEZ KONU BAŞLIĞI

Hashimoto Tiroiditi Tanısı Alan Hastaların Klinik ve Laboratuar Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hakan AYLANÇ

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

Prof. Dr. Rıdvan DURAN

Doç. Dr. Hakan AYLANÇ

Dr. Öğr. Üyesi Durmuş DOĞAN

İmzası

.....
.....
.....

ONAY:

Bu tez Anabilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 25.03.2020 tarih ve 1.10.../25... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecimde bilgi ve becerilerini esirgemeyen, ilminden daima faydalandığım, insani ve ahlaki değerlerinden feyz aldığım, hem hastalarımız olan miniklere hem de biz öğrencilerine gösterdiği şefkati her daim mutlulukla izlediğim, profesyonel iş hayatımda yol gösterici olan ve olmaya da devam edecek Doç. Dr. Hakan AYLANÇ'a, anlayışıyla ihtiyaç duyduğumda desteğini esirgemeyen, zor durumlarda yüreklendiren Dr. Öğr. Üyesi Fatih BATTAL'a, asistanlık eğitimimde beni daha iyi olmaya teşvik eden Doç. Dr. Nazan KAYMAZ'a, kıymetli hocalığı ile bakış açımı değiştiren Dr. Öğr. Üyesi Durmuş DOĞAN'a, hocalığının dışında ağabeyliği ile de yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Taylan ÇELİK'e ve üzerimde emeği olan diğer hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Turgay ÇOKYAMAN, Doç.Dr. Şule YILDIRIM, Doç.Dr. Himmet Haluk AKAR, Doç.Dr. Sema ARAYICI,

Tezimin yazım ve istatistik aşamasında yardımını esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Buse YÜKSEL'e,

Asistanlık eğitimi aldığı süre esnasında dostluğunu eksik etmeyen Uzm. Dr. Emrah YILDIZOĞLU'na,

Başta Arş Gör. Dr. Tolga KASAP olmak üzere kıymetli çalışma arkadaşlarıma,

Varlıklarına daima şükrettiğim, destek ve sevgilerini eksik etmeyen sevgili annem Şükran YAVUZ, babam Orhan YAVUZ, özellikle de tanıdığım en iyi ve donanımlı hekim olan ablam Uzm. Dr. Emel YAVUZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Korhan YAVUZ

ÖZET

Amaç: Hashimoto tiroiditi tanısı konan veya Hashimoto tiroiditi tanısıyla takip edilen tiroid otoantikörleri pozitif hastaların klinik, demografik, laboratuvar ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi.

Yöntem: Bu çalışma 1 Ocak 2012- 20 Mayıs 2019 yılları arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Adolesan ve Genel Pediatri polikliniklerine başvuran ve tiroid antikörleri pozitif değerinde olan ve Hashimoto tiroiditi tanısı alan veya bu tanıyla takibe gelen tüm hastalar dahil edildi. Hastane otomasyon sistemi geriye yönelik olarak tarandı. Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, büyüme gelişme durumları, laboratuvar bulguları ve aldıkları tedaviler incelendi.

Bulgular: Belirtilen tarihler arasında tiroid otoantikör testleri istenmiş 965 hasta içerisinde çalışmaya %83,2'si (n=79) kız, %16,8'i (n=16) erkek olmak üzere tiroid otoantikörleri (anti-TPO ve anti-TG) pozitif 95 hasta dahil edildi. Kız / erkek oranı 4,9 du. İlk tanı alan 75 hasta, daha önceden tanı konulmuş 20 hasta vardır. Yeni tanı alan hastaların ortalama yaşı $10,7 \pm 4,7$ idi. Hastaların %43,0'ünde ek hastalık mevcuttur. Ek hastalıkların %18,6'sı Tip1 Diabetes Mellitus, %18,6'sı Obezite, %9,3'ü Astım, %9,3'ü Anemi dir. Hastaların %25,3'ünde Hashimoto tiroiditi için aile öyküsü vardır. Çalışmamızda hastaların belirttikleri şikayetlerin %18,9'u kilo değişimi, %11,4'ü kabızlık, %9,4'ü halsizlik, %9,4'ü adet düzensizliği ve %9,4'ü boy kısalığıdır. Hastaların 57'sine USG ile görüntüleme yapılmıştır. USG yapılanların 50'sinde (USG yapılanların %87 si) Hashimoto tiroiditi lehine bulgu saptanmıştır. Hastalarımızın %39,3'ü (n=35) subklinik hipotiroidi, %12,4'ü (n=11) aşikar hipotiroidi, %12,4'ü (n=11) hipertiroidi, %36,0'sı (n=32) ötiroiddir. Çalışmamızda TSH ile anti-TPO arasında pozitif yönlü orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,272, p:0,024).

Sonuç: Hashimoto tiroiditi iyot eksikliği olmayan bölgelerde en sık hipotiroidi nedenidir. Toplum sağlığı açısından önemli bir sağlık problemi ve sık görülen bir

endokrin patolojidir. Tiroid hormonlarının metabolizmanın birçok noktasındaki önemli görevleri nedeniyle özellikle çocuklarda büyüme, gelişme ve sistemlerin sağlıklı çalışabilmesi için uygun seviyede olması önemlidir. Bu sebeple de erken tanı ve tedavinin önemi unutulmamalıdır. Çalışmamızın sonuçları büyük oranda literatür verileriyle benzerlik göstermektedir. Çalışmamız bölgesel olarak çocuklarda Hashimoto hastalığının demografik özelliklerini inceleyen ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto tiroiditi, otoantikör, hipotiroidi, Anti-TPO, Anti-TG



ABSTRACT

Objective: Evaluation of clinical, demographic, laboratory and clinical features of patients with a diagnosis of Hashimoto thyroiditis or positive thyroid autoantibodies followed by Hashimoto thyroiditis.

Method: This study included all patients who admitted to the Çanakkale Onsekiz Mart University Medical Practice and Research Hospital, Department of Child Health and Diseases, Adolescent and General Pediatrics polyclinics between January 1, 2012 and May 20, 2019, who had positive thyroid antibodies and were diagnosed with Hashimoto thyroiditis or followed by this diagnosis. Hospital automation system was scanned retrospectively. Demographic features, anthropometric measurements, growth and development status, laboratory findings and treatments of patients at the time of diagnosis were examined.

Results: Among the 965 patients who were tested for thyroid autoantibodies (anti-TPO and anti-TG) between the specified dates, 83.2% (n = 79) girls and 16.8% (n = 16) boys were positive for thyroid autoantibodies and total 95 patient were included in the study. The female / male ratio was 4.9. There are 75 patients who were first diagnosed and 20 patients who were previously diagnosed. The mean age of newly diagnosed patients was 10.7 ± 4.7 . Additional disease is present in 43.0% of the patients. 18.6% of additional diseases are Type1 Diabetes Mellitus, 18.6% Obesity, 9.3% Asthma, 9.3% Anemia. Family history of Hashimoto's thyroiditis is present in 25.3% of patients. In our study, 18.9% of the patients' complaints were increased in weight gain, 11.4% were constipation, 9.4% fatigue, 9.4% menstrual irregularity and 9.4% short stature. 57 of the patients were imaged with USG. In 50 of USG patients (87% of USG patients), findings were found which support Hashimoto's thyroiditis diagnose. 39.3% (n = 35) of our patients were subclinical hypothyroidism, 12.4% (n= 11) overt hypothyroidism, 12.4% (n = 11) hyperthyroidism, 36.0% (n = 32) euthyroid. In our study, a moderately significant positive correlation was found between TSH and anti-TPO (r: 0.272, p: 0.024).

Conclusion: Hashimoto thyroiditis is the most common cause of hypothyroidism in regions without iodine deficiency. It is an important health problem and a common endocrine pathology in terms of public health. Due to the important functions of thyroid hormones in many points of metabolism, growth and development of children, hormone levels must be at an appropriate level for healthy system. For this reason, the importance of early diagnosis and treatment should not be forgotten. The results of our study are largely similar to the literature data. Our study is the first study to investigate the demographic features of Hashimoto's disease in children regionally.

Key Words: Hashimoto thyroiditis, autoantibody, hypothyroidism, Anti-TPO, Anti-TG

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tiroid Bezi.....	3
2.1.1 Fetal Gelişim.....	3
2.1.2 Fiziksel Görünüm ve Anatomik Lokasyon.....	3
2.1.3 Tiroid Bezi Histolojisi.....	4
2.1.4 Tiroid Fizyolojisi	6
2.2 Tiroid Hormon Regülasyon	8
2.3 Tiroid Hormonu Genel Etkileri.....	10
2.4 Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi	14
2.5 Hashimoto Tiroiditi	16
2.5.1 Prevalans ve Etiyoloji.....	16
2.5.1 Primer Hashimoto Tiroiditi	18
2.5.2 Sekonder Hashimoto Tiroiditi.....	19
2.5.3 Klinik Tablo.....	20
2.5.4 Tiroid Otoantikorları	23
2.5.5 Hashimoto Tiroiditinde Görüntüleme	25
2.5.6 Hashimoto Tiroiditinde Ailesel Yatkınlık.....	25
2.5.7 Hashimoto Tiroiditinde Tedavi	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1 Araştırma Popülasyonu.....	27
3.2 Araştırmanın Uygulanışı	27
3.3 Etik Kurul Onayı.....	28
3.4 İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29

5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	45
KAYNAKLAR.....	46



KISALTMALAR VE SİMGELER

T4	: Tiroksin
T3	: Triiodotiroksin
sT4	: Serbest T4
sT3	: Serbest T3
TSH	: Tiroid stimule edici hormon
TPO	: Tiroid peroksidaz
Anti-TPO	: Anti tiroid peroksidaz
Anti-TG	: Anti tiroglobulin
TG	: Tiroglobulin
MIT:	: Monoiodotiroksin
DIT	: Diiodotiroksin
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globülin
rT3	: Reverse T3
USG	: Ultrasonografi
TTF	: Tiroid transkripsiyon faktör
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü – 1
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
TNF-alfa	: Tümör nekroz faktör – alfa
BMR	: Bazal metabolizma hızı
ATP	: Adenzin trifosfat

GH	: Büyüme hormonu
TR	: Tiroid hormon reseptörü
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
TAG	: Tri açil gliserol
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
FFA	: Serbest yağ asitleri
IFN α	: İnterferon-alfa
CTLA4	: Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen – 4

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1.	Tiroid bezi anatomisi.....3
Şekil 2.	Tiroid bezi histolojik görüntülemesi.....5
Şekil 3.	Tiroid hormon sentezi.....7
Şekil 4.	Tiroid hormon düzenlenmesi.....9
Şekil 5.	Hipotalamik hipofizer tiroid kemik aksı.....11
Şekil 6.	Hashimoto tiroiditinde T ve B hücrelerin rolü.....17
Şekil 7.	Hastaların ek hastalıklarının dağılımı.....31
Şekil 8.	Hastaların mevcut şikayetlerinin dağılımları.....32
Şekil 9.	Hastaların tiroid fonksiyon bozukluğuna göre dağılımı.....35

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 1. Sadece TSH ölçümünün yanıltıcı olabileceği durumlar.....	14
Tablo 2. Tiroid fonksiyon testlerini etkileyen özel durumlar.....	15
Tablo 3. Hashimoto tiroiditinin klinikopatolojik dağılımı.....	18
Tablo 4. Hipotiroidizm semptom ve bulguları.....	21
Tablo 5. Tiroid bezinde büyüme ile seyreden durumlar.....	22
Tablo 6. Basitleştirilmiş palpasyonla guatr sınıflaması.....	23
Tablo 7. Tiroid otoantikör önerileri.....	24
Tablo 8. Çalışma grubunun demografik özellikleri.....	29
Tablo 9. Çalışma grubunun özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri.....	30
Tablo 10. Çalışma grubunun hastalık özellikleri.....	32
Tablo 11. Çalışma grubunun aldıkları tedavilerin dağılımı	33
Tablo 12. Hastaların biyokimyasal parametreleri.....	34
Tablo 13. İlk başvuru sırasında yeni tanı konan hastaların ve aldıkları tedavilerin dağılımı.....	36
Tablo 14. Çalışma grubunda TSH ile anti-TG ve TPO arasında korelasyonun değerlendirilmesi.....	36
Tablo 15. Boy kısalığı ile başvuranların TSH ile anti-TG ve TPO arasında korelasyonun değerlendirilmesi.....	36
Tablo 16. Adet düzensizliği ile başvuranların TSH ile anti-TG ve TPO arasında korelasyonun değerlendirilmesi.....	37
Tablo 17. Kılanma artışı ile başvuranların TSH ile anti-TG ve TPO arasında korelasyonun değerlendirilmesi.....	37
Tablo 18. Halsizlik ile başvuranların TSH ile anti-TG ve TPO arasında korelasyonun değerlendirilmesi	38

Tablo 19. Kabızlık ile başvuranların TSH ile anti-TG ve TPO arasında korelasyonun değerlendirilmesi.....	38
Tablo 20. Kilo değişimi ile başvuranların TSH ile anti-TG ve TPO arasında korelasyonun değerlendirilmesi.....	38



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi (kronik otoimmün tiroidit), dünyada iyotun yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. Tiroid yetmezliği popülasyonun yüzde 10' unda görülür ve prevalansı yaşla birlikte artar. Hashimoto tiroiditi okul çağındaki çocukların %2' sinde, adolesanların %6-8' inde görülmektedir (1). Ülkemizde ise okul çağındaki çocukların %3,6' sında görülmektedir (2). Hastalığın tanımlanması ilk kez 1912 yılında Hakeru Hashimoto tarafından, patoloji raporunda tiroid dokusunun lenfoid dokuya dönüştüğü gösterilerek açıklanmıştır (3).

Klinik olarak, tiroid epitel hücrelerinin apoptozunu içeren tiroid bezinin otoimmün aracılı tahribatına bağlı olarak, guatr oluşumlu veya guatr olmayan progresif tiroid yetmezliği ile karakterizedir. Neredeyse tüm hastalar bir veya daha fazla tiroid antijenine karşı yüksek serum konsantrasyonlarına sahiptir. Tiroiditin karakteristik özelliği olan foliküler yıkım, ağırlıklı olarak tiroid spesifik B ve T hücreleri içeren tiroidin yaygın lenfositik infiltrasyonu görülür (4).

Hashimoto tiroiditinin sebebinin, genetik duyarlılık ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu olduğu düşünülmektedir. Graves hastalığı ile ailesel ilişki ve Graves hastalığının bazen Hashimoto tiroiditine evrimleşebilmesi (bazen de bunun tersi), iki hastalığın fonksiyonel olarak olmasa da, patofizyolojik olarak yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (5).

Tiroid hücreleri Hashimoto tiroiditinde ya atrofiye uğramakta ya da Hürthle hücresi denilen mitokondri bakımından zengin, daha kalın bir foliküler hücre tipine dönüşmektedir. Çoğu Hashimoto tiroiditi formu sonuçta hipotiroidizmle sonuçlansa da hastalar ötiroid hatta hipertiroidizmle prezente olabilirler. Hashimoto tiroiditi tanısı; tiroid antijenlerine karşı dolaşımdaki antikörlerin gösterilmesine (çoğunlukla tiroperoksidaz ve tiroglobülin), tiroid sonogramında ekojenitede azalmanın görülmesine ve klinik bulgulara dayanılarak konur. Tedavisi ise

semptomatiktir ve gerektiğinde hipotiroidizmi düzeltmek için sentetik tiroid hormonlarının kullanılmasına dayanır. Guatr, çevredeki servikal yapıların belirgin bir şekilde sıkışmasına neden olacak kadar büyükse veya tiroid bezinin bazı bölgelerinde sitolojisi benign olarak tespit edilemeyen bir nodülün özelliklerini taklit ettiğinde cerrahi yapılır (6).

Tez çalışmamızda Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Adolesan ve Genel Pediatri polikliniklerine başvuran ve tiroid antikorları pozitif değerde olan ve Hashimoto tiroiditi tanısı alan veya bu tanıyla takibe gelen tüm hastalar dahil edilerek klinik, demografik, laboratuvar ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi planlandı. Bilgilere hasta dosyalarından retrospektif olarak ulaşıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid Bezi

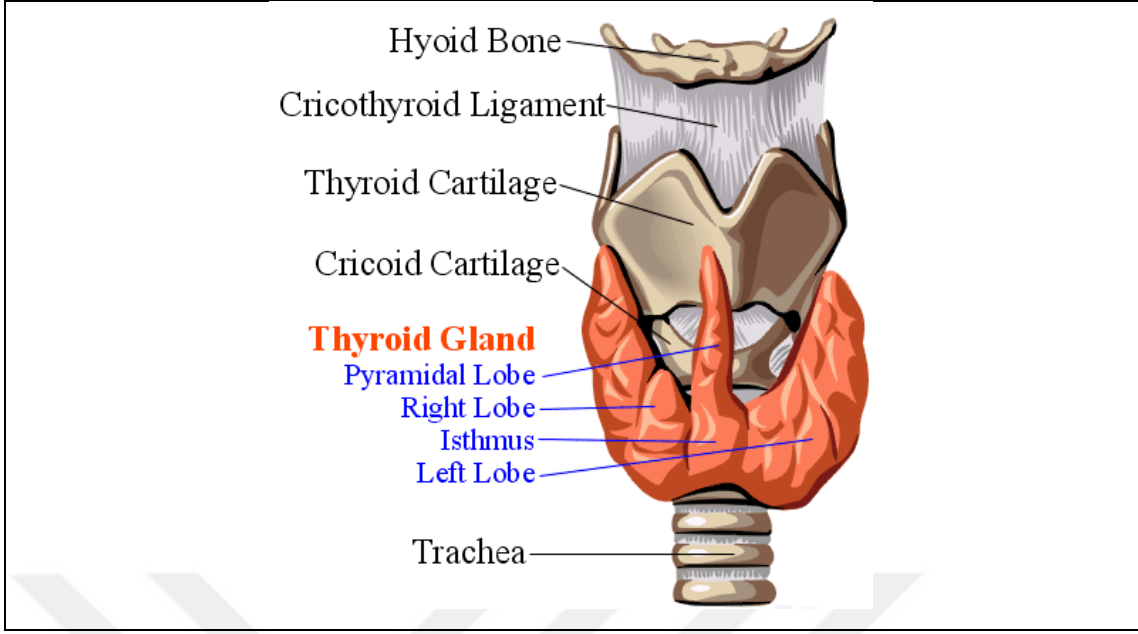
2.1.1 Fetal Gelişim

Fetal tiroid, dil tabanında (foramen cecum) foregutun dışarı doğru poş oluşturmasıyla gelişir. 8-10. Haftalarda tiroid kartilaj üzerindeki normal yerine geçer. Tiroidin bilobe görünümü gebeliğin 7. Haftasında görünmeye başlar ve gebeliğin 10. Haftasında karakteristik tiroid follikül hücresi ve kolloid oluşumu gözlenir. Tiroglobulin sentezi 4. haftada, iyot hapsi 8-10. haftada, Tiroksin (T4) oluşumu, az miktarda Tiriioddtiroksin (T3) sentezi ve sekresyonu ise 12. haftada başlar (7).

Tiroid bezinin oluşum ve gelişiminde bazı transkripsiyon faktörlerinin rol oynadığı kanıtlanmıştır. Bunlar; TTF-1 (Tiroid Transkripsiyon Faktör)/NKX2.1, TTF-2 (FOXE1 olarak da adlandırılır), NKX2.5 ve PAX8 olarak sıralanırlar. Ayrıca tiroid bezinin kaudal migrasyonunda ve yerleşiminde de görev almaktadır (4).

2.1.2 Fiziksel Görünüm ve Anatomik Lokasyon

Almanlar, tiroidi "kalkan bezi" (Schilddrüse) olarak adlandırıyorlar ve Yunanca' dan türeyen İngilizce adı da aynı anlama geliyor. Böyle bir terim, şeklinin en hatalı izlenimini verir. Bununla birlikte, Minoan kültüründe, memeli tiroid bezininkine benzer bir şekle sahip bir kalkan kullanılması ilginçtir. Önden görüldüğü gibi bez neredeyse bir kelebek şeklindedir. Kendini fibröz doku ile larinks ve trakeanın ön ve yan kısımlarına sıkıca sabitler (Şekil 1).



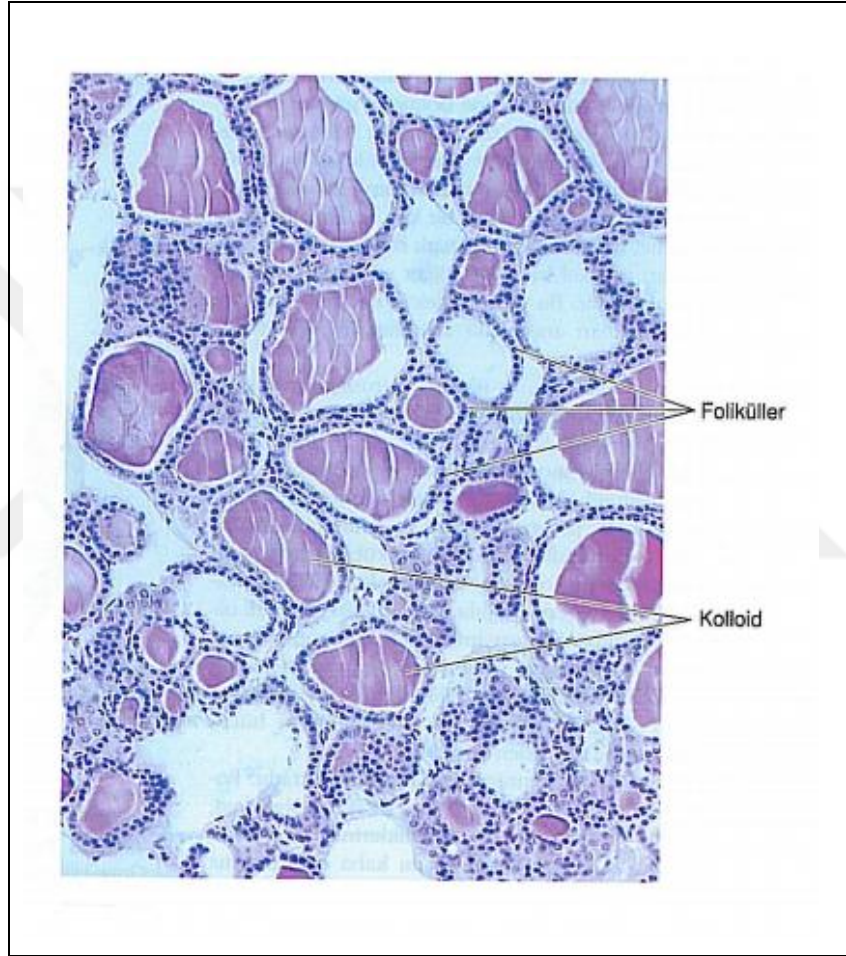
Şekil 1. Tiroid bezi anatomisi- Akçakaya ve ark. (8)' dan alınmıştır.

Önden bakıldığında, yüzeyi dışbükeydir; arkadan bakıldığında ise içbükey. İsthmus trakeanın karşısında, krikoid kıkırdak seviyesinin hemen altında yer almaktadır. Lateral loblar larinksin her iki kenarı boyunca uzanmakta ve kabaca konik çıkıntılar, tiroid kıkırdağının orta seviyesine ulaşmaktadır. Üst ekstremiteleri bezin üst direkleri olarak bilinir. Benzer şekilde, yanal lobların alt ekstremiteleri alt kutuplar gibi konuşlansa bile, üst kısımları kadar belirgin çıkıntı oluşturmazlar (9).

2.1.3 Tiroid Bezi Histolojisi

Tiroid folliküllerinin morfolojik olarak görünümü, bezin bölgesine ve bölgenin fonksiyonel aktivitesine göre değişiklik göstermektedir. Aynı bezde, prizmatik epitel ile sınırlandırılan folliküllerin yanında, kolloid içeren ve kübik ya da yassı epiteli olan daha büyük folliküller de bulunur. Bu farklılığa rağmen, folliküllerin dağılımı çoğunluk olarak yassı epitel olması durumunda, bezin hipoaktif olduğu düşünülmektedir. Tirotropin ise tiroid hormon yapımını uyarmakta, follikül epitelinin yüksekliğini artırırken kolloid miktarını ve follikül

boyutlarını azaltmaktadır. Follikül hücrelerinin tabanındaki hücre zarı ise tirotropin reseptörleri açısından zengindir. Bu hücrelerin bazal kısmı kaba endoplazmik retikulumdan zengindir. Çekirdek hücre merkezinde ve yuvarlaktır. Tepe kutup farklı bir golgi kompleksine ve küçük salgı granüllerini içerisinde barındırır. Bu bölge lizozom ve büyük fagozomlardan zengindir. Mitokondriler ve düz endoplazmik retikulum sisternaları sitoplazmaya dağılmış haldedir (Şekil 2).



Şekil 2. Tiroid bezi histolojik görüntülemesi - Basic Histology: Text & Atlas, 10th Edition (10) 'dan alınmıştır.

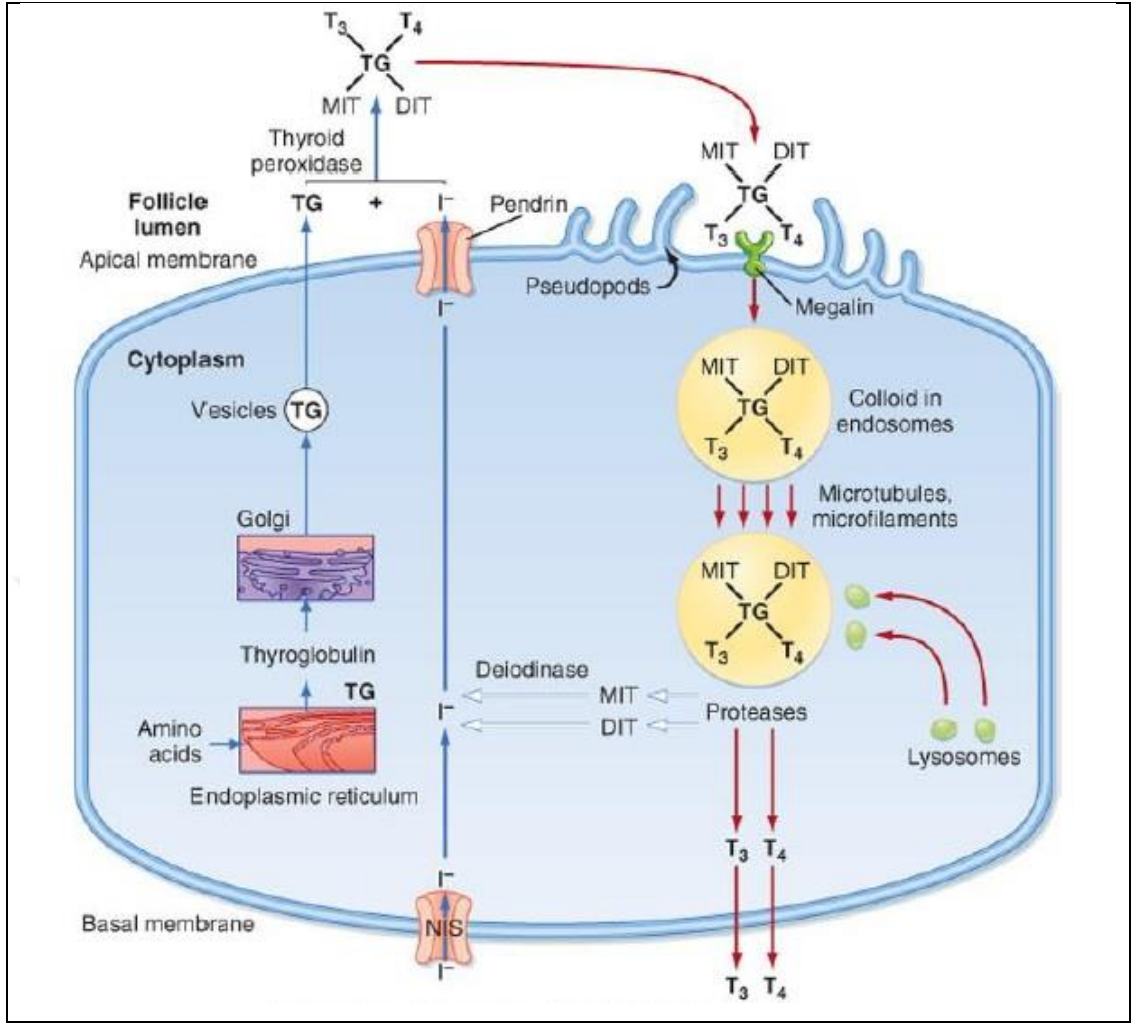
Parafoliküler veya C hücreleri ise follikül epitelinin bir parçası olarak veya tiroid follikülleri arasında ayrılmış hücre kümeleri şeklinde bulunmaktadırlar. Parafoliküler hücreler, follikül hücrelerle kıyaslandığında daha büyüktür ve follikül hücrelerden daha soluk boyanmaktadır. Bu hücrelerin çok sayıdaki hormon

içeren granülleri dikkat çekicidir. Kan kalsiyum seviyesinde görevli olan kalsitonin hormonunun sentez ve salgılanmasından parafoliküler hücreler sorumludur. Kalsitonin salınımı kan kalsiyumundaki yükselme ile aktive edilir (10).

2.1.4 Tiroid Fizyolojisi

Tiroid bezinin temel işlevi T4 ve T3'ü sentezlemektir. İyotun bilinen tek fizyolojik rolü bu hormonların sentezindedir. Günlük önerilen diyet iyot miktarı yenidoğanlar için 110-130 µg, çocuklar için 90-120 µg ve ergenler ve yetişkinler için 150 µg'dır (7). Tiroid hormon salınımı ön hipofizden salınan Tiroid Stimulan Hormon (TSH) ile denetlenir. Ayrıca kalsiyum metabolizmasında rol alan kalsitonin de tiroid bezinden salınır. Tiroid hormon sentezi tiroid bezinin folliküllerinde gerçekleşir. Sentezlenen hormonların %93'ü T4, %7'si T3'tür. Sentez sonrası dokulara ulaşan T4'ün tamamı T3'e dönüşmektedir. Bu iki hormonun da görevi aynı olsa da hızları ve etki süreleri farklılık arz etmektedir. T3, T4'ten 4 kat daha potent olmasına rağmen yarı ömrü T4'ten kısadır (11).

İyot tiroid follikül hücreleri içerisine taşınırken elektriksel ve kimyasal gradiyentin aksi yönünde hareket ettirilir. İyot transportu sodyum transportuna bağımlıdır ve bu nedenle de doyurulabilir, enerji bağımlı ve oksidatif mekanizmalara ihtiyaç duymaktadır. Sodyum iyot transportörü, tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral membranında bulunan intrinsik bir transmembran proteindir (Şekil 3). Tiroid folliküllerinde iyot; pendrin denen membran iyodür-klorür transporteri ile follikül hücrelerinin apikal yüzeyinden eksositotik veziküllere difüze olur (12).



Şekil 3. Tiroid hormon sentezi - Berne & Levy Principles of Physiology. 6 th Edition (13) ' dan alınmıştır.

Bu veziküllerde iyodür hızlı bir şekilde okside olarak tiroglobulinin birkaç tirozin rezidüsüne kovalent bağ ile bağlanır. İyodür oksidasyonu, hidrojen peroksite ihtiyaç duyan, tiroid peroksidaz tarafından katalizlenir. Bu enzim, tiroglobülin tirozin rezidülerinin yaklaşık yüzde 10'unun iyotlaşmasını katalize eder. T4, iki diiyodotirozin rezidüsü ve T3'ün bir tiroglobülin molekülü içinde bir monoiyodotirozin (MIT) ve bir diiyodotirozin (DIT) birleştirilmesiyle oluşturulur. Bu reaksiyonlar da yine tiroid peroksidaz (TPO) tarafından katalize edilir (14).

Tiroglobülinden serbest bırakılan iyodotirozinler, iyodotirozin deiodinaz ile deiyonize edilir. İyodürün çoğu tiroid hormon sentezi için geri dönüştürülür.

İyodotirozin deiodinazı kodlayan gen olan DEHAL1'deki homozigot mutasyonlar, kalıtsal ve bazen ciddi hipotiroidizm ve guatlarda iyodotirozin deiodinaz eksikliğine neden olur (15).

T3 ve T4 dolaşıma geçtikten sonra karaciğerden sentezlenmiş olan plazma ptoteinleri; tiroksin bağlayıcı globulin, tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albümine bağlanarak taşınırlar.T4 ün bu proteinlere afinitesi T3 e göre daha yüksek olduğundan dokulara dağılımı yine T3 e göre daha yavaş olmaktadır. Plazma yarı ömürlerinde T4 ile T3 arasında 6 kat kadar fark vardır (11).

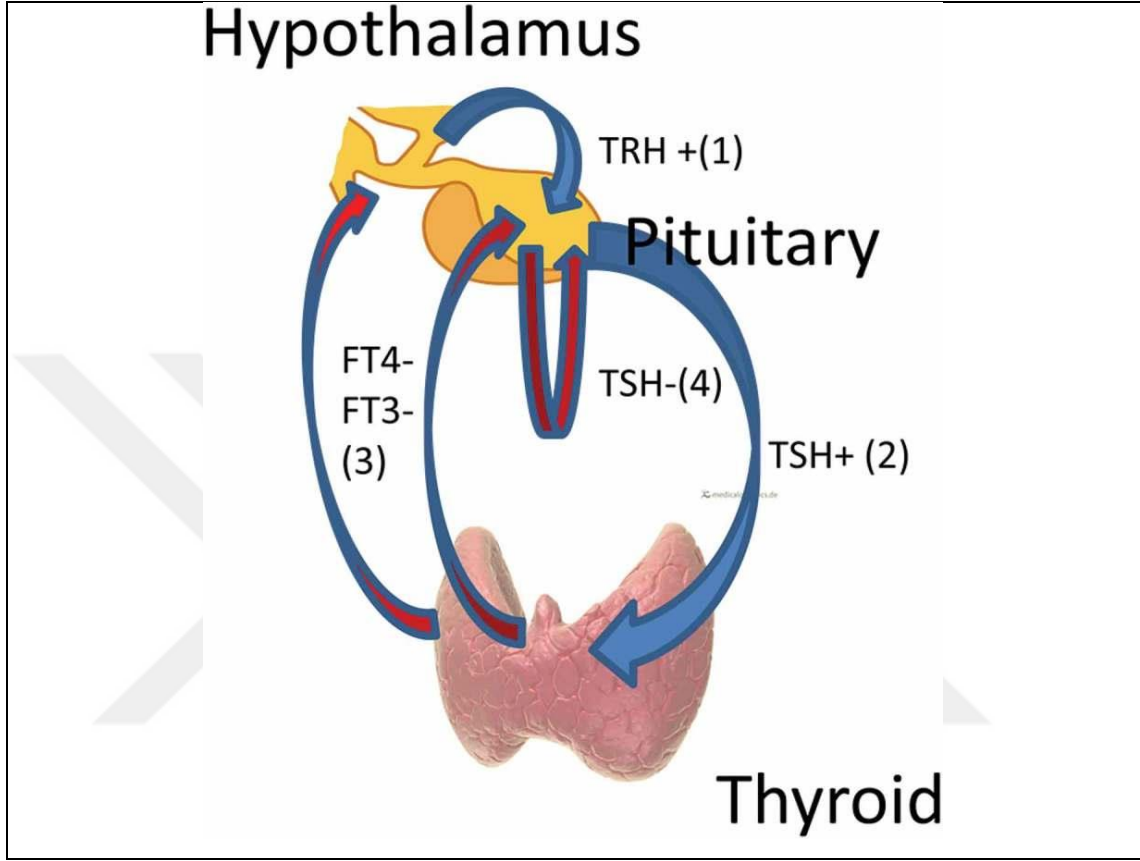
2.2 Tiroid Hormon Regülasyon

Regülasyonun asıl iki elemanı TRH ve TSH tır. Hipotalamustan TRH, hipofiz bezinden ise TSH salınımı tiroid bezi fonksiyon kontrolünde ilk adımlardır.

TSH hipofizin anteromedial bölgesinden, pulsatil olarak diurnal ritmle salgılanır. Bu sebeple sabah erken saatlerde ve akşamın geç saatlerde pik yaparken, gün ortası ve gece saatlerinde ise TSH düşük konsantrasyondadır. TSH in tiroid glandında tiroid hormonlarının oluşturulması, tiroid bezine iyot alınması ve tiroid bezinin büyümesi gibi etkileri bulunmaktadır. Dolaşımda olan tiroid hormon seviyesinin artması veya azalmasına göre, hipofiz bezi de TSH salınımını azaltır veya artırır (Şekil 4). Bu sayede tiroid hormon seviyeleri dengede tutulmuş olur (16).

TSH, tirositlerde bazal membrandaki TSH reseptörlerine bağlanır ve membrandaki adenilat siklazı aktive edilir. Hücre içerisinde bulunan siklik AMP (cAMP) sentezi de artmış olur. cAMP ikincil mesajcı olarak fonksiyon görerek protein kinazı aktive eder. Bu sayede hücrede fosforilizasyon arttırılır. Tiroid hormon üretimi ve sekresyonu artar, tiroid hücreleri boyutlarında artış gözlenir.

TRH, hipotalamusta bulunan paraventriküler nükleusa ait parvosellüler nöronal sistemde yapılarak median eminensdeki primer pleksusa aksonlarla taşınır ve portal ven vasıtasıyla ön hipofize ulaştırılmış olur (11).



Şekil 4. Tiroid hormon düzenlenmesi – Fitzgerald ve ark. (17)'dan alınmıştır.

Ön hipofize ulaşan TRH tirotrop hücreleri stimule eder. Bu sayede TSH üretimi ve salınımı uyarılır. TRH salınımı, serbest dolaşımda olan T3 tarafından kısıtlanabilmektedir. Ayrıca T3, TSH yapımı üzerine de inhibitor etki gösterir. Dolaşımdaki TSH miktarı, TRH tarafından uyarıcı ve T3'ün inhibe edici etkisi sayesinde dengededir. Periferde T4 ve T3 azalması durumunda; pozitif geribildirim ile hipofizde TSH, hipotalamus da TRH salınımını artırılarak tiroid hormonları seviyeleri arttırılır. T4 ve T3 normalin üzerinde seyretmesi halinde ise, negatif geribildirim ile TSH ve TRH üretimi ve salınımı azaltılır. Bu sayede tiroid hormonlarının salınması azaltılmış olur (18).

Tiroid glandı; TSH reseptörlerine ek olarak İnsülin benzeri büyüme faktörü – 1 (IGF-1), epidermal büyüme faktörü (EGF), gama interferon ve tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa), büyüme faktörleri için de reseptörler içerir. IGF - 1 ve EGF büyümeyi artırırken, gamma interferon ve TNF-alfa büyümeyi inhibe ederler (19).

2.3 Tiroid Hormonu Genel Etkileri

Tiroid hormonu enerji metabolizmasının bütün komponentlerini, enerji harcanmasının modülasyonunda her noktada kritik rolle hedef almaktadır. Tarihsel olarak, dolaylı kalorimetri ile bazal metabolik hız (BMR) ölçümü, TH ve TSH' nin doğrudan ölçümü için immünoassay yöntemlerinin ortaya çıkmasına kadar tiroid hormon aktivitesinin değerlendirilmesi için altın standart olarak kullanılmıştır (20).

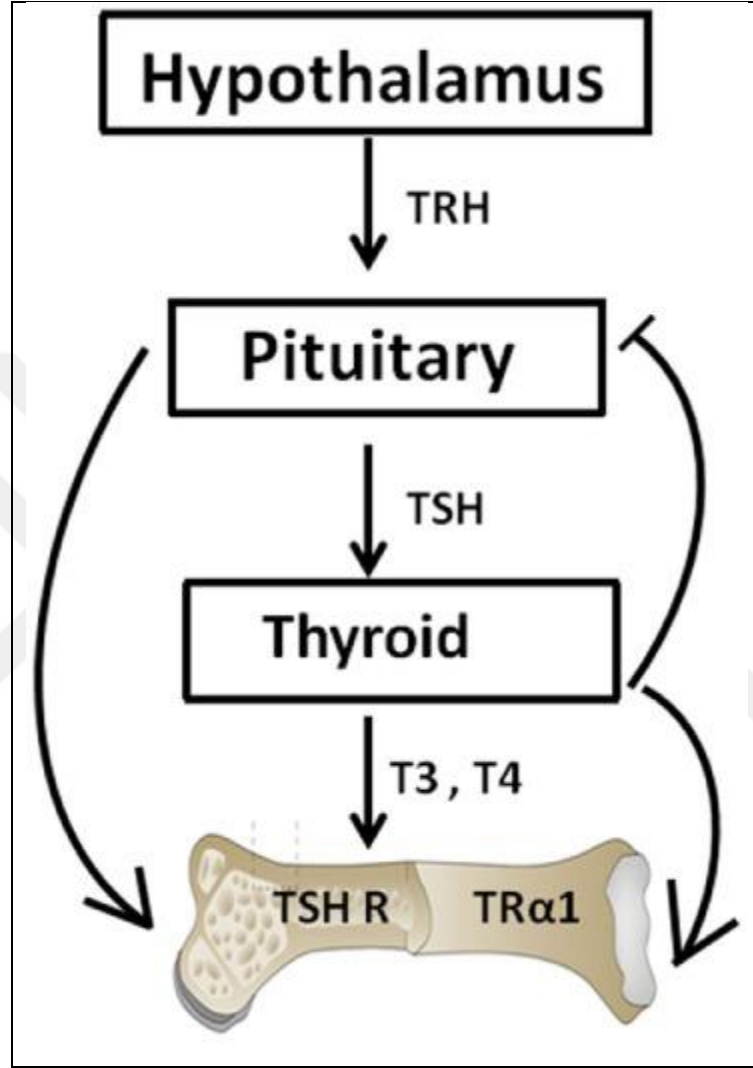
Tiroid hormonu vücudun hemen hemen tüm bölgelerinde metabolizma hızını arttırmaktadır. Yalnızca beyin, retina, dalak, testis, akciğer, uterus, adenohipofiz istisna oluşturmaktadır. Hem protein sentez hızında hem de protein katabolizmasının hızını artırır. Çocuklarda büyüme hızı artar. Mitokondrinin sayısı ve aktivitesi artar; böylece adozintrifosfat (ATP) sentezi de artmış olur. İştahta artışa sebep olmasında rağmen vücut ağırlığında kayba neden olmaktadır.

Tiroid hormonu üretilmediğinde BMR hemen hemen normalin yarısına inmektedir. Tiroid hormonu azaldığında ise iştahta azalmaya rağmen vücut ağırlığında artış gözlenmektedir. Vücut ağırlığında artış ise özellikle miksödematöz dokularda sıvı birikimi nedeniyle görülmektedir (11).

Kemik ve kıkırdak dahil tüm dokularda tiroid hormonunun etkisi, üç değişkenden etkilenir:

1)Dolaşımdaki hücrelere aktarılan fraksiyon olan serbest tiroid hormonunun miktarı

- 2) Tiroksinin (T4), triiyodotironin (T3) 'e dönüşümü ile aktivasyonu
- 3) Tiroid hormon reseptörlerinin (TR) tiroid hormonunun biyolojik etkisini gösterdiği dokulardaki yapısı (18)(Şekil 5).



Şekil 5. Hipotalamik hipofizer tiroid kemik aksı - Balıram ve ark. (21) 'dan alınmıştır.

Tiroid hormonundaki eksiklik kemik büyümesi üzerinde negatif etkilere neden olmaktadır. Gecikmiş kemik gelişiminde; hem tiroid hormonunun kemik üzerindeki doğrudan etkisi, hem hormonun GH salınımindaki etkisi hem de IGF-

1 salınımlı üzerindeki dolaylı etkisi ile etkili olmaktadır. Hem tiroid reseptör alfa (TR α) hem de tiroid reseptör beta (TR β) kemik hücrelerinde eksprese olurlar.

TR β ' nın kemik üzerindeki rolünü incelemek için, TR β genindeki mutasyonların neden olduğu Tiroid hormonuna karşı olan direnç sendromu (RTH) büyüme anormalliklerini incelenmiştir. Mutant TR β , bazı dokularda değişken derecelerde tiroid hormon yoksunluğuna neden olarak, tiroid hormonuna doku yanıtını azaltır. Kemik ile ilgili olarak, mutant TR β ' nın neden olduğu kısmi tiroid hormon eksikliği kısa boya neden olur ve kemik büyümesini geciktirir, ancak kısmi tiroid hormon eksikliği, mutlak tiroid hormon eksikliğini yaptığı kadar büyümeyi zayıflatmaz. Bu gözlemler normal kemik gelişimi ve büyümesi için sağlam bir TR β ' nın gerekli olduğunu göstermektedir (18).

Tiroid hormonlarının artması durumunda doku metabolizması da hızlanır. Böylece oksijen tüketimi ve metabolik son ürünlerde de artış gözlenir. Bunun sonucu olarak da dokularda kan akımı artar ve artan vücut ısısını azaltma amaçlı damarlarda vazodilatasyon görülür. Vazodilatasyonun sebebiyle intravasküler kan akımında artış gözlenir. Böylelikle vücut ısısının azaltılmış olur.

Tiroid hormonunun azalması halinde, katekolamin reseptörleri ve kalpteki beta reseptör sayısı azalarak, kalbin kontraktilite hızı azaltılır, sistolik basınç azalırken diyastolik basınç ise artar. Doku metabolizma hızı azaldığından, oksijen tüketimi azaltılır, dokulara giden kan akımı da azalarak vücut ısısı azaltılmış olur (11).

Tiroid hormonlarının kalp üzerindeki ana etkilerine triyodotironin (T3) sebep olmaktadır. Asıl olarak T3 genellikle kalbin sistolik evresinde kasılma kuvvet ve hızını artırırken kalbin diyastol evresinde ise gevşeme hızını arttırmaktadır. Ek olarak, T3, koroner vasküler tonüs dahil olmak üzere vasküler direnci azaltır ve koroner arteriyolar anjiyojenezi hızlandırmaktadır. Bu çoklu tiroid hormonu etkilerine büyük ölçüde nükleer bazlı tiroid hormon reseptörlerinin (TR), özellikle TR α ve TR β etkisiyle aracılık edilmektedir. TR α , kalpteki baskın TR

izoformudur ve T3' ün nükleer TR' lere bağlandığı ve kardiyomiyositlerdeki sinyallerin daha etkin olduğu alt tipidir (19).

Tiroid hormonu birçok hormonun sekresyonunu arttırmakla birlikte, dokuların hormon gereksinimlerinin de artmasına yol açmaktadır. Artmış T4 seviyesi doku seviyesinde glukoz metabolizmasını hızlandırmasından dolayı pankreastan da insülin salımının artmasına sebep olur. Yine tiroid hormonu kemikte osteoblastik aktiviteyi artırır. Bu sayede paratiroid hormona olan ihtiyaç da artmış olur.

Ayrıca tiroid hormonu glukokortikoidlerin karaciğerde metabolize edilerek inaktif forma dönüşünü de arttırmış olur. Bu durum feed-back yoluyla ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını, adrenal bezden glukokortikoid salımını artırır (11).

Tiroid hormonları, serum kolesterolünü ve intrahepatik lipid içeriğini azaltmak için hepatik dokuya spesifik trigliserit ve kolesterol metabolizmasında yer alan birçok basamakta etkin düzenleyici rolündedir. Hipotiroidizm kilo alımı ile de ilişkilidir. Hipotiroidizm de serum Tri Açıl Gliserol (TAG) ve Low Density Lipoprotein (LDL) kolestrol düzeyleri yükselirken, hipertiroidizmin ise tam olarak zıt etkisi vardır.

Tiroid hormonları serum kolestrolünü kolestrol sentezi üzerindeki etkileri ve LDL klirensindeki artış yoluyla azaltmaktadır. Tiroid hormonunun lipidler üzerindeki katabolik etkileri asıl olarak Serbest Yağ Asitleri nin (FFA) , Tri Açıl Gliserolden mobilizasyonu sayesinde. Bunu da hem adipoz trigliserit lipazın hem de hepatik lipazın aktivitesinin ve transkripsiyonunu uyararak sağlanmaktadır.

Yine tiroid hormonu mitokondri sentezini indükleyerek mitokondriyal beta oksidasyonu regüle etmiş olur (22).

2.4 Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Tiroid fonksiyon bozukluğu düşünölen hastalardan ilk istenecek tetkik serum TSH tır. TSH düzeyinde patoloji saptandığında ise sT4 istenmelidir. Yalnız tek başına TSH seviyelerinin yanlış yorumlanabileceği bazı durumlar vardır (Tablo1).

Tablo 1. Sadece TSH ölçümünün yanıltıcı olabileceği durumlar – Levy ve ark. (23) 'dan alınmıştır

1) Santral hipotiroidizm (örn. Hipotalamik ve / veya hipofizer bozukluklar)
2) Tiroid dışı hastalıklar
3) Yakın zamanda tirotoksikoz tedavisi almış olmak (tiroid hormonları normal seviyelerine dönmüş olsa bile TSH suprese kalmış olabilir)
4) Tiroid hormon direnci
5) TSH salgılayan hipofiz adenomu (tirotropinoma veya TSHoma)

Bazı durumlar da ise tiroid fonksiyon testlerinde geçici bozulmalara sebep olmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Tiroid fonksiyon testlerini etkileyen özel durumlar – Levy ve ark. (23)
'dan alınmıştır.

1) İlaçlar: Amiodaron, lityum, tirozin kinaz inhibitörleri, immün modülatörler gibi bazı ilaçlar tiroid fonksiyonlarını bozarlar.
2) Heparin serum serbest tiroid hormonlarını artırır.
3) Hipotalamik-pituitar hastalıklar
4) Hasta ötiroid sendromu
5) Hamilelik

TSH seviyelerine göre hastalar ana olarak ötiroid, hipotiroid ve hipertiroid olmak üzere 3 grupta değerlendirilir. Bunlara ek klinik bulgu vermeyen 2 durum daha vardır; subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi.

Ötiroidi: Tiroid bezi normal fonksiyonunu icra etmektedir. Serum TSH, sT4, sT3 seviyeleri normaldir.

Subklinik Hipotiroidi: Serum TSH düzeyinin yüksekken; serum T3, T4 düzeylerinin normal olduğu ve klinik olarak hipotiroidi kliniği olmayan durumdur. Tiroksin malabsorbsiyonu, tedavi uyumsuzluğu, tiroid dışı hastalıkların iyileşme döneminde ve TSH direnç sendromunda görülebilmektedir.

Hipotiroidi: Serum sT4 ve sT3 seviyeleri düşüktür ve tiroid hormonunda eksiklik mevcuttur. Doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği ile karakterizedir. TSH in yüksek T4 ün düşük olması primer hipotiroidizm lehinedir. Otoimmün tiroiditler daha çok bu tabloyla karşımıza gelir.

Subklinik Hipertiroidi: TSH hormonu normalin alt sınırındayken tiroid hormonlarının artmış olduğu durumdur. Dopamin ve steroid gibi ilaç kullanımı

sonrası ve hipertiroidi tedavisinin başlangıç aşamalarında bu tabloyla karşılaşmak mümkündür.

Hipertiroidi: Serumda tiroid hormonlarının normalden daha yüksek konsantrasyonda bulunmasıdır. Serum sT4 ve sT3 seviyeleri de yükselmiştir. Buna karşın serum TSH seviyeleri düşük de normal de yüksek olarak da tespit edilebilir (4,23).

2.5 Hashimoto Tiroiditi

1912 yılında Dr. Hakaru Hashimoto, Struma Lenfomatosa olarak adlandırdığı, tiroide kronik hastalığı bulunan, tiroid bezlerinde diffüz lenfositik infiltrasyon, fibrozis, parankimal dokularda atrofi ve bazı asinüs bölgesi hücrelerinde eosinofilik değişiklikler olan 4 hastayı tanımlamıştır (3). Hashimoto'nun tanımlamasının ardından hastalıkla ilgili klinik ve patolojik bulgulara çalışmalar hız kazanmış. Hastalığa Hashimoto tiroiditi, kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve otoimmün tiroidit isimleri verilmiştir.

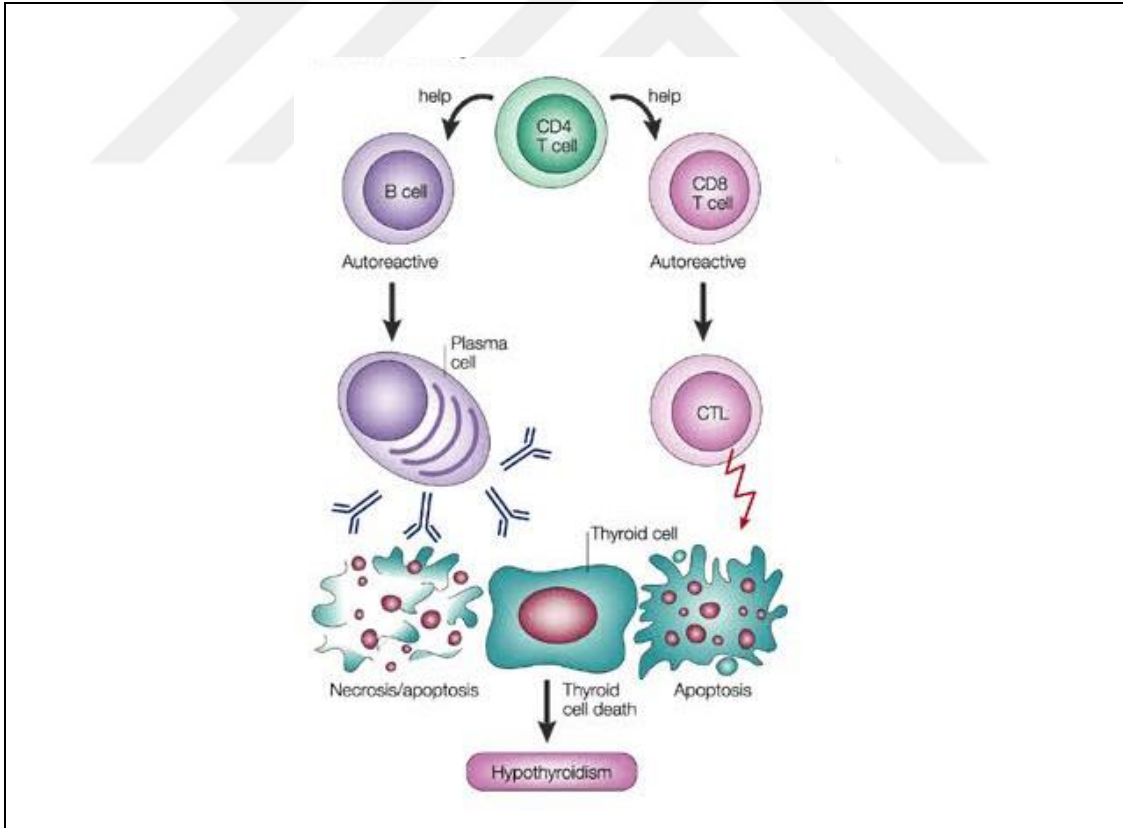
Uzun yıllar hastalığın pek de sık olmadığı düşünülürdü. Hashimoto tiroiditi tanıları çoğu zaman cerrahi operasyon sırasında cerrahlar tarafından veya tiroidektomi sonrası patologlar tarafından konulan bir tanı niteliğindedeyken, yapılan biyopsiler ve tiroid antikorları için serolojik testlerin yaygın kullanımı giderek daha 1960'larda bile daha sık tanı konulmasına olanak sağlamıştır. Hastalığın sıklığının artmasında bu nedenlerin etkili olduğuna da inanılmaktadır (24).

2.5.1 Prevalans ve Etiyoloji

Hashimoto tiroiditi genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkar. Bu nedenle de çok fatörlüdür (25). İyot eksikliği görülmeyen bölgelerde hipotiroidizmin en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir. Okul çağındaki çocuklarının % 1-2' sinde, adolesanların ise % 6-8' inde Hashimoto tiroiditi kanıtı kabul edilen

pozitif antitiroid antikoru vardır (7). Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 7 kat daha sık görüldüğü kabul edilmektedir. Hastalığın seyrinde progresif olarak tiroid fonksiyon kaybı gözlenir. Hafif (subklinik) hipotiroidizmi olan bu bozukluğu olan hastalarda tiroid uyarıcı hormonda (TSH) görülmektedir (26). Hashimoto tiroiditinde karakteristik olarak histopatolojide lenfositik infiltrasyon, lenfoid germinal hücreler ve tiroid foliküllerinin destrüksiyon görülür. İntratiroidal lenfositler T ve B lenfositlerden oluşmaktadır (25).

Hashimoto'nun tiroiditinde; otoreaktif CD4 + T lenfositleri, B hücrelerini ve CD8 + T hücrelerini tiroid dokusu içerisine alır (Şekil 6). Hastalığın ilerlemesi tiroid hücrelerinin ölümüne ve hipotiroidizme yol açar. Otoantikorların ve sitotoksik T lenfositlerinin (CTL) otoimmün tiroisit tükenmesine neden olduğu düşünülmektedir (27).



Şekil 6. Hashimoto tiroiditinde T ve B hücrelerin rolü. Stassi ve ark. (27)'dan alınmıştır.

Tablo 3. Hashimoto tiroiditinin klinikopatolojik dağılımı – Caturegli ve ark. (28) 'dan alınmıştır.

Primer Formlar		Sekonder Formlar
İzole	Başka hastalıklarla ilişkili	İnterferon alfa (hepatit c enfeksiyonu)
Klasik form	Diğer tiroid hastalıklarıyla ilişkili	CTLA4 blokan antikor (solid tümör)
Fibröz varyant	Otoimmün hastalıklarla ilişkili	Kanser aşılıları
IgG4 ilişkili varyant		
Juvenil form		
Hashitoksikoz varyant		
Ağrısız tiroidit (sporadik ve postpartum)		

2.5.1 Primer Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditinin en sık görülen formu primer Hashimoto tiroiditidir. Genellikle hastalığa neden olacak herhangi bir etken bulunamaz. Guatr en sık bu form için en sık görülen klinik durumdur. Patolojisine bakıldığında alt tipleri de dahil olmak üzere bezin lenfositik infiltrasyonu dikkat çeker. İzole olarak primer Hashimoto tiroiditi görüldüğü gibi, diğer otoimmün altyapılı hastalıklarla veya diğer tiroidin diğer bozuklukları ile de hastalığı görmekteyiz (28).

Tiroid bezinin büyüyüp sertleştiği klasik tip Hashimoto tiroiditinde tiroid hücreleri lenfositik hücreler tarafından infiltre edilmiş durumdadır. Lenfositik hücreler tiroisitlerle etkileşerek tiroid hasasını başlatırlar. Tiroid bezindeki sertleşmeden interstitumdaki fibrozisten kaynaklanmaktadır. Tiroid

hücrelerindeki hasar tipi atrofik, hipertrofik olarak heterojenlik gösterir. Hatta hiperkromatik çekirdekli, eosin ile pembe boyanan sitoplazmalı hücrelere de rastlanabilir ki bu hücrelere de Hürtle hücreleri denmektedir (29).

Hashimoto tiroiditinin fibröz varyantında ise lobülleşmiş, fibroze uğramış, büyümüş tiroidle karşılaşılır. Fibrosis başka tiroiditlerde de görülse de bu tipte daha baskındır. Tiroid dokusundaki lobülleşme de yine fibrosis nedeniyle bantlaşmadan kaynaklanmaktadır. Fibröz varyantın tüm Hashimoto tiroiditlerindeki sıklığı %10 dur (30).

IgG4 pozitif plazma hücrelerinin olduğu IgG4 ilişkili varyantta ise lenfoplasmatik sklerozan değişiklikler göze çarpar. IgG4 ilişkili varyant yaygın olarak bilinen fibröz varyantla benzerlikler barındırır. Buna rağmen histopatolojik olarak net detaylandırılmamıştır. Şimdiye dek üç tip stromal fibröz paterni saptanmıştır. Bunlar; interfoliküler fibroz, interlobüler fibroz ve skar fibroz olarak karşımıza çıkar (31).

Juvenil form ise 18 yaşından önce presente olan, ortalama yaşın ise 11 olduğu bir diğer Hashimoto tiroiditi varyantıdır. Kızlarda daha fazla görülmesine rağmen kız/erkek oranı çok büyük değildir. Çoğu hastada guatr vardır fakat genelde asemptomatik ilerlemektedir (28).

2.5.2 Sekonder Hashimoto Tiroidit

Bir takım faktörlerin sebep olduğu kanıtlanmış Hashimoto tiroiditi alt grubu Sekonder Hashimoto tiroiditi gurbunu oluşturur. En sık immünmodülatör ilaç kullanımı sonrasında görülmektedir.

İnterferon-alfa (IFN α), çeşitli malign ve malign olmayan hastalıklar, özellikle de hepatit C için önemli bir tedavi yöntemidir. Yalnız prospektif çalışmalar IFN α alan hepatit C 'li hastaların % 15 kadarında klinik tiroid

hastalığının geliştiği ve % 40 kadarında tiroid antikorlarının pozitif bulunduğu bildirilmiştir (32).

Yine CTLA-4 (sitotoksik t lenfosit ilişkili antijen -4) blokan antikor tedavisi ve kanser aşılarının kullanımında tiroid fonksiyonlarının bozulduğuna hatta tiroid otantikörlerinin pozitifleştiğini gösteren kuvvetli veriler mevcuttur (33).

Bunların dışında Hashimoto ve Graves hastalıkları vakalarında yüksek EBV enfeksiyonu prevalansının olması, EBV' nin otoimmün tiroiditte potansiyel etiyolojik rolü olduğunu varsayan çalışmalar da vardır (34).

2.5.3 Klinik Tablo

Başlangıçta genellikle sessiz bir klinik tablo olup semptom ve muayene bulguları hastalığın saptandığı evreye göre farklılıklar gösterir. Genellikle başvurularda guatr, hafif hipotiroidi veya nadiren hipertiroidi bulguları görülebilirken, bir çok hasta ise asemptomatik olup, otoimmün başka hastalıkların araştırılması esnasında tesadüfen saptanabilir. Saçlarda dökülme zayıflama Hashimoto tiroiditinde görülebildiği gibi, daha küçük yaşlarda ise hipotiroidi sebebiyle bağlı büyüme geriliği ve gecikmiş puberte nedeni de başvuru sebeplerini oluşturmaktadır (35)(Tablo 4). Hashimoto tiroiditi olan hastaların tiroid bezleri onlarca yıl değişmeden kalabilir, ancak genellikle yavaş yavaş büyüme eğilimindedir (36).

Tablo 4. Hipotiroidizm semptom ve bulguları – Cappa ve ark. (37) ‘dan alınmıştır.

- Guatr
- Lineer büyümede yavaşlama
- Kemik olgunlaşmasında gecikme
- Pubertal bozukluklar
- Adet düzensizliği
- Uyuşukluk
- Yorgunluk
- Uykuya meğil
- Okul başarısında azalma
- Bradikardi
- Soğuk intoleransı ve hipotermi
- Kabızlık
- Sıvı tutulumu sebebiyle kilo alımı
- Kuru cilt
- Yüzde şişlik
- Vücutta kıllanma artışı
- Derin tendon reflekslerinin gecikmiş gevşeme evresi

Fizik muayenede guatr tespit edilmesi tanıda yardımcı olmaktadır. Guatra sebep olan çeşitli durumlar vardır (Tablo 5).Tiroid bezinde guatr ilk olarak tiroidin

yan loblarında palpasyonla tespit edilebilir. Guatr hormonal veya immunolojik bir uyarıdan kaynaklanarak , inflamatuvar, proliferatif, infiltratif ve metabolik dengenin bozulması sebebiyle tiroid bezindeki büyüme olarak nitelendirilir (38).

Tablo 5. Tiroid bezinde büyüme ile seyreden durumlar - Siminoski ve ark. (38)
'dan alınmıştır.

- Endemik / iyot eksikliği guatr
- Multinodüler guatr
- Graves hastalığı
- Hashimoto tiroiditi
- Subakut tiroidit
- Ağrısız / postpartum tiroidit
- Maligniteler
- Guatrojenler
- Fazla iyot alımı

Tablo 6. Basitleştirilmiş palpasyonla guatr sınıflaması - Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination A guide for programme managers Second edition (39) 'dan alınmıştır.

- Grade 0: Palpe edilebilen veya görünür guatr yok
- Grade 1: Boyun normal pozisyondayken görünmeyen, palpasyonla tespit edilebilen (tiroid bezinde büyümeye neden olmayan nodüller bu kategoriye girmez)
- Grade 2: Boyun normal pozisyondayken açıkça görünen tiroid büyümesi ve palpasyonla tespit edilen guatr.

2.5.4 Tiroid Otoantikoları

Hashimoto tiroiditinde en önemli laboratuvar bulgusu tiroid otoantikolarının yüksek saptanmasıdır. Ancak bu otoantikolar diğer otoimmün ve otoimmün olmayan tiroid hastalıklarında, hatta normal populasyonda bile yüksek tespit edilebilmektedir. Klinik uygulamada en sık kullanılan antikolar, tiroglobulin (TG) veya tiroid peroksidaz (TPO) enzimine karşı yapılan antikolardır.

Anti-Tiroid Peroksidaz (Anti-TPO) antikoru, tiroid hastalıklarının otoimmün altyapılı olanlarının tanısında oldukça kabul gören ve yaygın olarak kullanılan parametredir. Bu antikor komplemanı bağlayabilmektedir. Guatr sebebiyle veya guatr olmaksızın primer hipotiroidizm ile başvuran hastalarda kronik otoimmün tiroidit tanı ve izleminde önemli yer tutmaktadır. Hashimoto tiroiditi tanısındaki önemine rağmen prognostik değeri için kesin bilgi mevcut değildir. Ancak yüksek titrede pozitiflik saptanan hastaların hipotiroidizm insidansının çok daha fazla pozitif sonuç verdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (40).

Antitiroglobulin antikoru IgG sınıfı bir antikor olup Anti-TPO nun aksine komplemanı bağlamaz. Yüksek titrede pozitiflik durumunda Hashimoto tiroiditi, Graves ve Basedow hastalığı gibi tiroidin otoimmün altyapılı hastalıklarını yüksek olasılıkla işaret ederken düşük titrede pozitiflik, sadece tiroid bezi hastalıklarını değil, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritamatozus, atrofik gastrit, otoimmün Addison hastalığı, kronik hepatit gibi tiroid dışı hastalıklarda da karşımıza çıkabilmektedir.

Antitiroglobulin antikoru, tiroid peroksidaz antikorunun klinik önemi anlaşılincaya kadar Hashimoto tiroiditi için geçmişte tanı kriteri olarak kullanılırken son zamanlarda tiroid peroksidaz antikorunun Hashimoto tiroidindeki yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle, antitiroglobulin antikorunun tek olarak tanı kullanımı gittikçe azalmıştır (Tablo 7). Ancak Anti- TPO antikorunun varlığında destekleyici olarak veya kuvvetli klinik şüphe var ve Anti- TPO bakılmadığı durumlarda tanı kriteri olarak değeri vardır (41).

Tablo 7. Tiroid otoantikor önerileri - Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu 2019 (42) ' den alınmıştır.

Otoimmün tiroid hastalığı tanısı için (OİTH) anti-TPO bakılması yeterlidir.

OİTH risk faktorlerinin mevcudiyetinde veya tedavi kararlarını etkileyebilecek durumların varlığında anti-TPO ölçülmelidir

Anti-Tg ölçümü, anti-TPO'nun negatif olduğu OİTH' de yapılmalıdır.

Diferansiye tiroid kanseri takibinde Tg ile birlikte anti-Tg bakılmalıdır.

2.5.5 Hashimoto Tiroiditinde Görüntüleme

Tiroid bezinin hacminin artmasını USG ile tespit etmek objektif ve kabul gören bir yöntemdir. Tiroid hacmi açısından yaş, cinsiyet ve hatta ülke ve ırka göre belirlenmiş üst sınırlar vardır. Her ülkenin kendi üst sınırlarını kullanması daha doğru bir yaklaşım olarak kabul görmektedir. USG de tespit edilen hacim hastanın yaş ve cinsiyetine göre belirlenmiş hacimden büyük ise guatr tanısı konmaktadır.

Ayrıca tiroid bezinin kıvamı, hassasiyeti, nodül veya servikal lenf nodunun varlığı tanıda kıymetli diğer bulgulardır. Yumuşak kıvamlı guatrlar Hashimoto tiroiditini düşündürür. Bunun yanında sert kıvamlı tiroid bezi ve lenf nodunun varlığı malignite lehine yorumlanabilir. Multinodüler guatr yine Hashimoto tiroiditini gösterir (43).

2.5.6 Hashimoto Tiroiditinde Ailesel Yatkınlık

Hashimoto tiroiditinin ailesel yatkınlığa bağlı ve genetik geçişli otoantikörler temelinde geliştiği bilinmektedir. Dittmar ve ark. (44)'in çalışmasında Hashimoto tiroiditi olan hastaların çocuklarının % 14'ünde, kardeşlerinin ise % 15' inde yine Hashimoto tiroiditi mevcuttu.

2.5.7 Hashimoto Tiroiditinde Tedavi

Hashimoto tiroiditi olan hastalarda genellikle asemptomatik klinik izlenmekte olduğundan daha çok TSH seviyesi >10 IU/mL ya da TSH <5 IU/mL ve guatr varlığında veya tiroid antikor pozifliği mevcutken tiroid replasman tedavisi vermek düşünülür. Tedavinin asıl amacı klinik ve laboratuvar olarak ötiroid hale hastayı getirmek olup bu amaçla ilk ve en çok tercih edilen ilaç levotiroksindir (45). Ayrıca Hintze ve ark.(46)' in çalışmasında farklı dozda levotiroksin kullanan

2 gruptaki hastalarda, plasebo kullanan gruba göre tiroid bez volumünde belirgin düşüş gözlenmiştir. Özen ve ark. (47) 'ın 101 hasta ile yaptığı 3 yıllık çalışmalarında ise LT-4 kullanan bu hastaların 3 yılın sonunda Anti-TG düzeylerinde azalma saptanmıştır.

Hashimoto tiroiditinin tedavisi hastalığın evresine bağlı olarak şekillenmektedir. Hastalar ötiroid iken yalnızca izlem yapılırken; hipotiroidi durumundaki hastalara levotiroksin ve tiroid hormonu, hipertiroidi olan durumlarda ise propiltiourasil veya metimazol tedavileri uygun görülmektedir (4).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Araştırma Popülasyonu

Tanımlayıcı tipteki bu araştırmada Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Adolesan ve Genel Pediatri Polikliniklerinde 2012-2019 yılları arasında tiroid otoantiklorları (anti-TSH ve anti-TG) bakılan 965 hastadan değerleri pozitif, Hashimoto tiroiditi tanısı konan ve/veya Hashimoto tiroiditi tanısıyla takip edilen 96 hasta klinik, demografik, laboratuvar ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Vaka sayımız çok değildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Anti – TPO (Anti Tiroid Peroksidaz) seviyesini ≥ 115 IU/ml olması
2. Anti – TG (Anti Tiroglobulin) seviyesinin ≥ 35 IU/ml olması
3. 18 yaşından küçük olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Anti – TPO (Anti Tiroid Peroksidaz) seviyesini <115 IU/ml olması
3. Anti – TG (Anti Tiroglobulin) seviyesinin <35 IU/ml olması

3.2 Araştırmanın Uygulanışı

Hasta veri sisteminden tarama yapılarak 2012-2019 yılları arasında Adolesan ve Genel Pediatri Polikliniklerine başvurmuş tiroid antiklorları istenen hastaların taraması yapılmıştır. 965 kadar hastanın arasında çalışma kriterlerini karşılayan 95 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyetleri, antropometrik ölçümleri, tiroid muayeneleri, başvuru sırasında varsa şikayetleri, kronik eşlik eden hastalık öyküsü, aile öyküsü, laboratuvar tetkikleri ve radyolojik bulguları, başlanan veya devam edilen tedavi ve dozu, tanı anındaki yaşları, hastaların takip süresi incelenmiştir.

Hastaların TSH, T4 parametreleri değerlendirilmiştir ve hastane laboratuvar sisteminin referans değerlerine göre gruplandırılmıştır. TSH, sT4 ve sT3 testleri Roche Cobas® 6000 cihazı 601 modülünde ECLIA (Elektrokemilüminesansimmunoassay) metoduyla çalışıldı. TSH referans aralığı 0,27-4,2 uIU/ml, T4 referans aralığı 0,93-1,7 ng/dl dir. TSH>4,2 uIU/ml ve T4 0,93-1,7 ng/dl ise subklinik hipotiroidi, TSH>4,2 uIU/ml ve T4<0,93 ng/dl ise aşikar hipotiroidi, TSH 0,27-4,2 uIU/ml ve T4 0,93-1,7 ng/dl ise ötiroid, T4>1,7 ng/dl ise hipertiroidi olarak gruplandırılmıştır.

3.3 Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesinde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (sayı: 2019-13,tarih: 03.07.2019).

3.4 İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Paket program 20.0 sürümü kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogov Smirnov Testi ile değerlendirildi. Değişkenler arasında korelasyonun değerlendirilmesinde Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. Korelasyon katsayısı 0,00-0,24: zayıf, 0,25-0,49: orta düzeyli korelasyon, 0,50-0,74:güçlü korelasyon ve 0,75-1,00:çok güçlü korelasyon olarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya %83,2'si (n=79) kız, %16,8'i (n=16) erkek olmak üzere 95 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 75 tanesine yeni tanı konmuş, 20 tanesi daha önce Hashimoto tanısı konan takip için başvuran hastalardan oluşmaktadır. Hastanemizde yeni tanı konulan hastaların (n=75) yaş ortalaması $10,7 \pm 4,7$ yıl, ortancası 12,0 yıldır (minimum: 0,0, maksimum: 17,0). Hastanemize başvurularından önce tanı alanların yaş ortalaması $12,3 \pm 3,6$ yıl, ortancası 13,5 yıldır (minimum: 4,0, maksimum: 17,0). Hastaların %33,0'ü (n=31) on yaş altı grupta, %67,0'si (n=63) on yaş ve üzeri grupta yer almaktadır.

Takip amacıyla başvuran 20 hastanın ilk tanı anında 6 tanesi hipertiroidi ile 14 tanesi hipotiroidi ile tanı konmuş, tedavileri başlanmış ve tarafımıza yönlendirilen hastalardı. Daha önceden tanı konulan hastaların hastalık süresi ortalaması $4,4 \pm 2,6$ yıl, ortancası 4 yıldır (minimum: 1, maksimum: 11).

Hastaların boylarının %28,9'u 50-75 percentil, %22,9'u 25-50 percentilde, kilolarının %22,9'u 50-75 percentil, %18,2'si 25-50 percentildedir (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma grubunun demografik özellikleri

Boy Percentili	n (%)
<3 (-2 SD)	7 (8,5)
3-10	2 (2,4)
10-25	10 (12,0)
25-50	19 (22,9)
50-75	24 (28,9)
75-90	7 (8,4)
90-97	9 (10,9)
>97 (+2 SD)	5 (6,0)
Vücut ağırlığı Percentili	
<3 (-2 SD)	8 (9,6)
3-10	5 (6,0)
10-25	4 (4,8)
25-50	15 (18,2)
50-75	19 (22,9)
75-90	10 (12,0)
90-97	12 (14,5)
>97 (+2 SD)	10 (12,0)

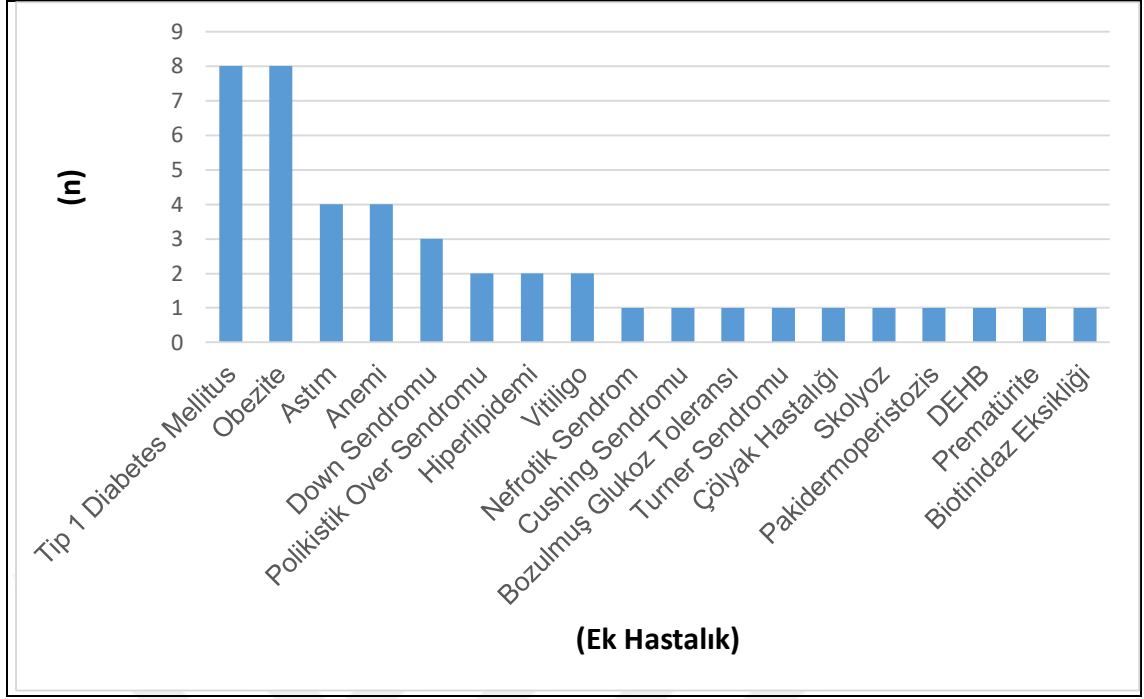
SD: Standart Deviasyon; %: sütun yüzdesi

Hastaların %43,0'ünde ek hastalık mevcuttur. Ek hastalıkların %18,6'sı Tip1 Diabetes Mellitus, %18,6'sı obezitedir. Hastaların %25,3'ünde Hashimoto tiroiditi için aile öyküsü vardır (Tablo 9, Şekil 7).

Tablo 9. Çalışma grubunun özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri

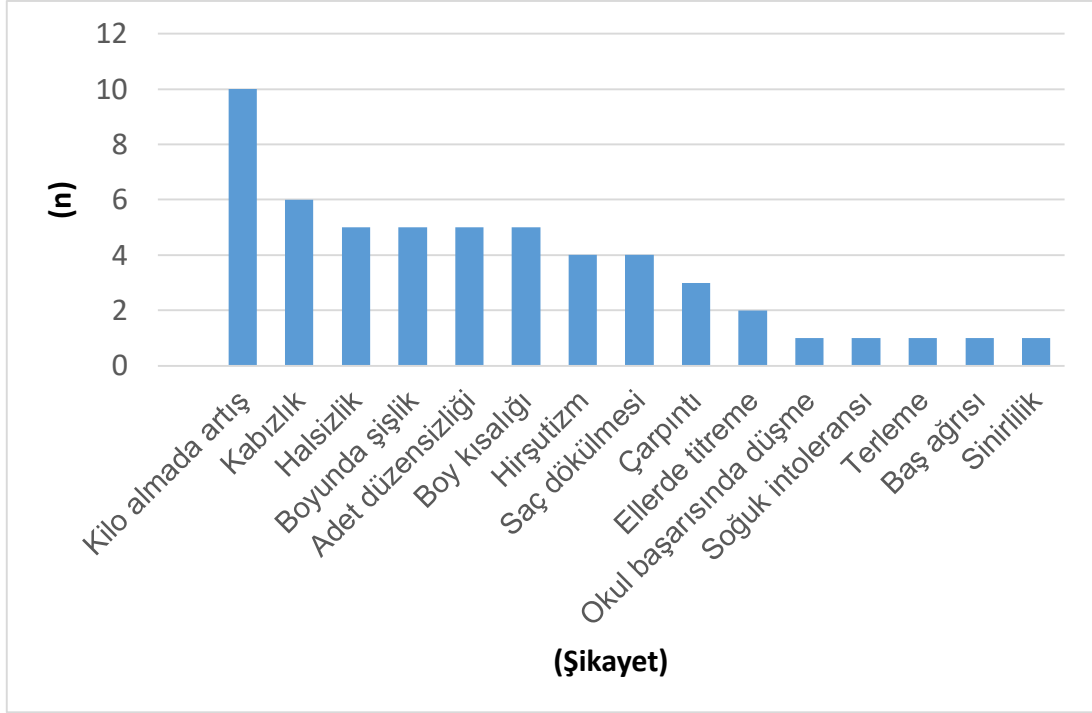
	n (%)
Ek Hastalık Varlığı	
Yok	53 (57,0)
Var	40 (43,0)
Ek Hastalık *	
Tip 1 Diabetes Mellitus	8 (18,6)
Obezite	8 (18,6)
Astım	4 (9,3)
Anemi	4 (9,3)
Down Sendromu	3 (7,1)
Polikistik Over Sendromu	2 (4,7)
Hiperlipidemi	2 (4,7)
Vitiligo	2 (4,7)
Nefrotik Sendrom	1 (2,3)
Cushing Sendromu	1 (2,3)
Bozulmuş Glukoz Toleransı	1 (2,3)
Turner Sendromu	1 (2,3)
Çölyak Hastalığı	1 (2,3)
Skolyoz	1 (2,3)
Pakidermoperistozis	1 (2,3)
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	1 (2,3)
Prematürite	1 (2,3)
Biotinidaz Eksikliği	1 (2,3)
Aile Öyküsü	
Yok	65 (74,7)
Var	22 (25,3)

‰: sütun yüzdesi, *: tüm komorbid durumlar üzerinden yüzde verilmiştir.



Şekil 7. Hastaların ek hastalıklarının dağılımı

Hastaların %51,6'sı şikayeti olduğunu belirtmiştir. Belirtilen şikayetlerin % 21,3'ü kilo almada artış, %12,8'i kabızlık, %10,6'sı halsizlik, %10,6'sı adet düzensizliği ve %10,6'sı boy kısalığıdır (Şekil 8, Tablo 10).



Şekil 8. Hastaların mevcut şikayetlerinin dağılımları

Tablo 10. Çalışma grubunun şikayet özellikleri

	n (%)
Şikayet varlığı	
Yok	44 (48,4)
Var	47 (51,6)
Şikayet*	
Kilo almada artış	10 (21,3)
Kabızlık	6 (12,8)
Halsizlik	5 (10,6)
Adet düzensizliği	5 (10,6)
Boy kısalığı	5 (10,6)
Hirşutizm	4 (8,5)
Saç dökülmesi	4 (8,5)
Boyunda şişlik	4 (8,5)
Çarpıntı	3 (6,3)
El titremesi	2 (4,2)
Okul başarısında düşme	1 (2,1)
Soğuk intoleransı	1 (2,1)
Terleme	1 (2,1)
Baş ağrısı	1 (2,1)
Sinirlilik	1 (2,1)

‰: sütun yüzdesi, *: şikayet olduğunu belirten hastalar içerisindeki yüzdedir.

Hastaların %65,3'ü tedavi almaktadır ve %45,2'si Levotroksin 50 mcg kullanmaktadır (Tablo 11). Metimazol kullanan hastalar daha önceden tanı alan ve hipertiroidik fazda olan hastalardı.

Tablo 11. Çalışma grubunun aldıkları tedavilerin dağılımı

	n (%)
Tedavi	
Yok	33 (34,7)
Var	62 (65,3)
Tedavi dozu	
Levotroksin 50,0 mcg	28 (45,1)
Levotroksin 100,0 mcg	11 (17,8)
Levotroksin 25,0 mcg	8 (12,9)
Metimazol 5 mg	4 (6,6)
Levotroksin 37,5 mcg	2 (3,2)
Levotroksin 12,5 mcg	2 (3,2)
Levotroksin 75,0 mcg	2 (3,2)
Levotroksin 125,0 mcg	1 (1,6)
Levotroksin 150,0 mcg	1 (1,6)
Levotroksin 200,0 mcg	1 (1,6)
Metimazol 7,5 mg	1 (1,6)
Metimazol 12,5 mg	1 (1,6)

%%: sütun yüzdesi,

Hastaların 57'sine USG ile görüntüleme yapılmıştır. USG Hashimoto tiroiditi tanı kriterleri arasında yer almamaktadır. USG yapılanların 50'sinde Hashimoto tiroiditi lehine bulgu saptanmıştır, 7'sinde bulgu saptanmamıştır.

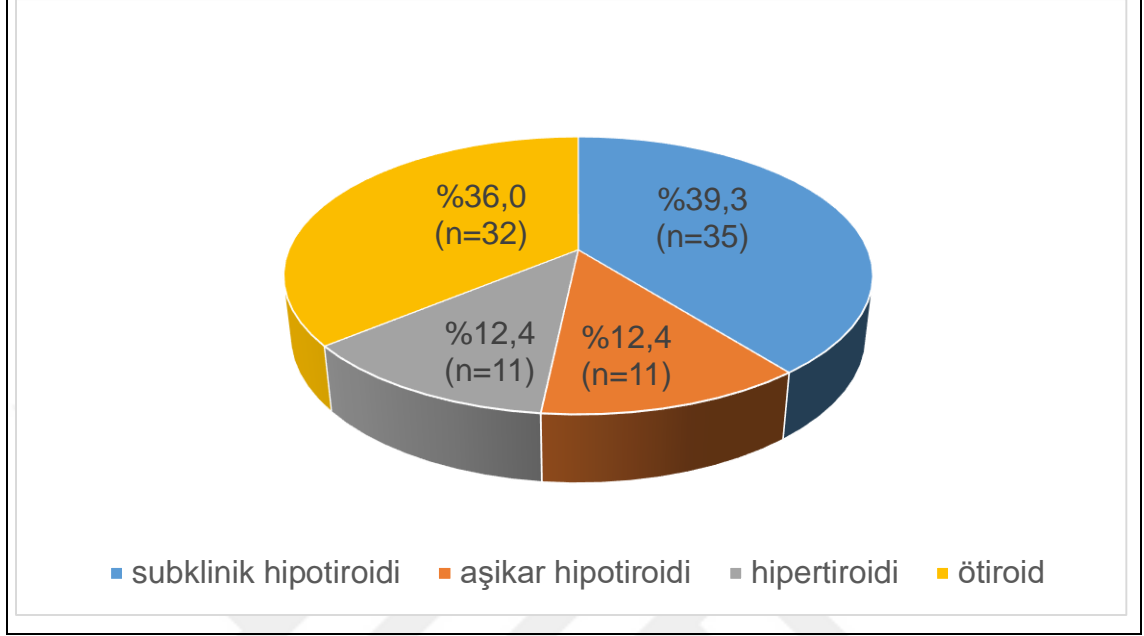
Hastaların TSH ortalaması $12,9 \pm 24,5$ mIU / L, ortancası 5,3 mIU / L'dir (0,0-100,0). Hastaların T4 ortalaması $1,3 \pm 0,5$ mIU / L, ortancası 1,2 mIU / L'dir (0,2-3,6). Hastaların T3 ortalaması $4,5 \pm 2,0$ mIU / L, ortancası 4,3 mIU / L'dir (1,2-14,2) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların biyokimyasal parametreleri

	Ortalama\pmss	Ortanca (minimum-maksimum)
Tiroid Stimulan Hormon (TSH) (mIU / L)	$12,9 \pm 24,5$	5,3 (0,0-100,0)
Tiroksin (T4)	$1,3 \pm 0,5$	1,2 (0,2-3,6)
Triiodotironin (T3)	$4,5 \pm 2,0$	4,3 (1,2-14,2)
Antitiroglobulin (Anti TG)*	$549,6 \pm 672,7$	359,0 (115,5-4000,0)
Antitiroglobulin (Anti TG)**	$573,5 \pm 743,8$	304,0 (127,0-3406,0)
Antitiroglobulin (Anti TG)***	$279,2 \pm 116,9$	259,5 (137,0-489,0)
Antitiroglobulin (Anti TG)****	$317,7 \pm 131,9$	306,0 (192,0-455,0)
Anti Tiroid Peroksidaz *	$288,9 \pm 204,9$	240,0 (6,5-600,0)
Anti Tiroid Peroksidaz **	$289,9 \pm 195,9$	207,0 (9,6-600,0)
Anti Tiroid Peroksidaz ***	$299,2 \pm 226,1$	246,5 (9,0-600,0)
Anti Tiroid Peroksidaz ****	$277,8 \pm 216,9$	190,0 (131,0-600,0)

ss: standart sapma. *: 1.Ölçüm, **: 2.Ölçüm, ***: 3.Ölçüm, ****:4.Ölçüm

Hastaların %39,3'ü (n=35) subklinik hipotiroidi, %12,4'ü (n=11) aşikar hipotiroidi, %12,4'ü (n=11) hipertiroidi, %36,0'sı (n=32) ötiroiddir (Şekil 9).



Şekil 9. Hastaların tiroid fonksiyon bozukluğuna göre dağılımı

Boyunda şişlik şikayeti olmayanların %30'u (n=12) ötiroid iken, boyunda şişlik şikayeti ile başvuranların %25'i (n=1) ötiroid idi.

İlk başvuru anında tanı konan 71 hastamız vardı. Bu 71 hastanın 20 tanesine tedavi başlanmadı. Bunların 13'ü ötiroid, 2'si hafif düzeyde subklinik hipotiroidi, 5'i hafif hipertiroidi durumda olduğundan tedavi başlanmadan takibe alındı (Tablo 13). 5 hasta mevcut durumda tarafımızca takibine devam ediliyor ve ötiroid durumda tedavisiz izlenmekte. 15 hasta ise takibe devam etmemiş veya erişkin endokrin hastalıklarına devredilmiş hastalardır.

Tablo 13. İlk başvuru sırasında yeni tanı konan hastaların ve aldıkları tedavilerin dağılımı

	Subklinik hipotiroidi	Aşık hipotiroidi	Ötiroidi	Hipertiroidi	Toplam (n)
Tedavi yok	2	-	13	5	20
LT4	32	9	10	-	51

LT4: Levotiroksin. 19 hasta eksik verilerden dolayı tiroid fonksiyon bozukluğuna göre gruplandırılmamış olup, tabloda yer almamaktadır.

TSH ile anti-TG arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). TSH ile TPO arasında pozitif yönlü orta düzeyli anlamlı korelasyon saptandı ($r: 0,272$, $p:0,024$) (Tablo 14).

Tablo 14. Çalışma grubunda TSH ile anti-TG ve TPO arasında korelasyonun değerlendirilmesi

TSH	Anti- TG	TPO
r	0,205	0,272
P*	0,091	0,024

r: korelasyon katsayısı, *p: Spearman Korelasyon Testi(<0.05)

Boy kısalığı şikayeti ile başvuran hastalarda TSH ile Anti-Tg ve TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Boy kısalığı ile başvuranların TSH ile anti-TG ve TPO arasında korelasyonun değerlendirilmesi

TSH	Anti- TG	TPO
r	0,100	-0,600
p	0,873	0,400

r: korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

Adet düzensizliği şikayeti ile başvuran hastalarda TSH ile Anti-Tg ve TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Adet düzensizliği ile başvuranların TSH ile anti-TG ve TPO arasında korelasyonun değerlendirilmesi

TSH	Anti- TG	TPO
r	0,400	0,335
p	0,600	0,581

r: korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

Kıllanma şikayeti ile başvuran hastalarda TSH ile Anti-Tg ve TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Kıllanma artışı ile başvuranların TSH ile anti-TG ve TPO arasında korelasyonun değerlendirilmesi

TSH	Anti- TG	TPO
r	0,800	0,949
p	0,200	0,051

r: korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

Halsizlik şikayeti ile başvuran hastalarda TSH ile Anti-Tg ve TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Halsizlik ile başvuranların TSH ile anti-TG ve TPO arasında korelasyonun değerlendirilmesi

TSH	Anti- TG	TPO
r	-0,257	0,316
p	0,623	0,684

r: korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

Kabızlık şikayeti ile başvuran hastalarda TSH ile Anti-Tg ve TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. Kabızlık ile başvuranların TSH ile anti-TG ve TPO arasında korelasyonun değerlendirilmesi

TSH	Anti- TG (n=3)	TPO
r	0,696	-0,464
p	0,125	0,354

r: korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

Kilo değişimi şikayeti ile başvuran hastalarda TSH ile Anti-Tg ve TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 20. Kilo değişimi ile başvuranların TSH ile anti-TG ve TPO arasında korelasyonun değerlendirilmesi

TSH	Anti- TG (n=3)	TPO
r	0,107	0,62
p	0,819	0,728

r: korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

5. TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditi (kronik otoimmün tiroidit), dünyanın iyotun yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. Genetik yatkınlık, yaş, cinsiyet, etnik köken, diğer otoimmün hastalıkların varlığı ve genetik sendrom varlığına göre varyasyonları olan pediatrik popülasyonun %1-2 sinde görülmektedir. (48) Kızlarda erkeklere göre 4-6 kat daha fazla görülmektedir (4). Hashimoto tiroiditi görülme sıklığı 6 yaş sonrasında artmakla birlikte adolesan dönemde 12-14 yaş aralığında pik göstermektedir (7).

Özsu ve ark. (49) 'ın çalışmasında kız / erkek oranı 3,6, Korkmaz ve ark. (50) 'ın çalışmasında 3,3, Kara ve ark. (51) 'ın araştırmasında 5,6, Yeşilkaya ve ark. (52) 'ın çalışmasında 8,7, Dilek ve ark. (53) 'ın çalışmasında 7,5, Demirbilek ve ark. (54)'ın çalışmasında ise 6,4 idi. Aversa ve ark.(55) 'nın yaptığı çalışmada oran 3,09 du. Zois ve ark. (56) 'nın yaptığı çalışmada 2,2, Sklar ve ark (57) nın çalışmasında ise bu oran 6,5 idi. Markovic ve ark. (58) nın çalışmasında ise 5 idi. Bizim çalışmamızda hastaların %83,2'si (n=79) kız, %16,8'i (n=16) erkek olarak dağılmıştı ve kız/erkek oranı 4,9 du. Yayımlanmış araştırmalarda Hashimoto tiroiditi kızlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir ve çalışma bulgularımız literatürü desteklemektedir.

Hastaların tanı yaşları incelendiğinde antiroid antikorların pozitifliğini inceleyen bir çalışmada, okul çağındaki çocukların % 1-2' sinde ve ergenlerin % 6-8'inde otoimmün tiroid hastalığının kanıtı olarak pozitif antiroid antikorları saptanmıştır (7). Tanı yaş ortalaması ülkemizden yapılan çalışmalarda; Kara ve ark. (51) 'ın yaptığı çalışmada $13,4 \pm 3,2$, Korkmaz ve ark (50) 'ın araştırmasında $11,3 \pm 3,0$, Özsu ve ark. (49)'ın çalışmasında ise $11,5 \pm 2,8$ Yeşilkaya ve ark (52) da ise ortalama tanı yaşı $12,4 \pm 2,97$ bulunmuştur. Uluslararası çalışmalarda Fava ve ark (59)'ın yaptığı çalışmada 18 yaş altında tanı alan hastaların yaş dağılımı 8-15 yaş, ortancası 13,54, Sklar ve ark. (57) 'ın çalışmasında yaş ortancası 12,9 (7,5-17,5), Aversa ve ark (55)'ın çalışmasında (2,5-17,4) yaş ortancası 10,5, Zak ve ark (60) 'ın araştırmasında $12,3 \pm 2,3$ idi. Bizim çalışmamızda ise yeni tanı alan

hastaların (n=71) yaş ortalaması $10,7\pm 4,7$, ortancası 12,0 idi ve bu değerler ulusal ve uluslararası literatürle uyumluydu.

Hastaların puberte durumları değerlendirildiğinde hastalarımızın %33'ü (n=31) prepubertal, %67,0'si (n=63) pubertal grupta yer almaktadır Dilek ve ark (53) 'ın çalışmasında hastaların %74.5 i, Özsu ve ark (49) 'ın yaptığı çalışmada %72 si (n=77), Kara ve ark. (51) 'ın çalışmasında %77,2 si Korkmaz ve ark (50) 'ın çalışmasında %62,6 sı, Yeşilkaya ve ark. (52) 'ın çalışmasında ise %88.7'si (n=86) pubertaldi. Bu açıdan çalışmamız literatür verileriyle uyumludur.

Tanı sonrası izlem süreleri değerlendirildiğinde Dilek ve ark (53) 'ın yaptıkları çalışmada vakaların izlem süresi ortalama 23.9 ± 15.3 (1-51 ay), Kara ve ark (51) 'ın yaptığı çalışmada ise hastaların takip süreleri $22,5\pm 10,3$ ay (4- 54 ay) idi. Bizim çalışmamızda polikliniğimize başvurusuyla yeni tanı alan 71 hasta, daha önceden tanı konulmuş ve kontrol amaçlı başvuran 20 hasta vardır. Hastalık süresi bilgisine ulaşılamayan 4 hasta vardı. Daha önceden tanısı konmuş kontrol hastalarının hastalık süresi ortalaması $4,4\pm 2,6$ yıl, ortancası 4,0 yıldır. Çalışmamızda hastalık takip süresinin uzun olmasının bölgemizdeki tek 3. basamak sağlık hizmeti veren hastane olmamızdan kaynaklanabiliyor olduğu kanaatindeyiz.

Hastalığın boy ve vücut ağırlığı üzerine olan etkisi ile ilgili olarak Hastaların boylarının %28,9'u 50-75 persentil, %22,9'u 25-50 persentildedir. Hastaların kilolarının %22,9'u 50-75 persentil, %18,2'si 25-50 persentildedir. Hastalığın doğal seyriyle uyumlu olarak daha çok asemptomatik ve ötiroid durumda tanı alan hastalarımızın boy ve kilo persentilleri normal aralıktaydı.

Hashimoto tiroiditi komorbit durumlar açısından incelendiğinde otoimmün poliglandüler sendromun nadiren ilk bulgusu olabilir ve Tip 1 diyabet, Çölyak hastalığı, Addison hastalığı ve Pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıkların birlikte ortaya çıkma olasılığı göz önünde bulundurularak anamnez ve fizik muayeneye önem verilmelidir (37). Otoimmün tiroid hastalarında diğer otoimmün

bozuklukların prevalansında önemli bir artış vardır. Bunlardan; Vitiligo, Kronik Otoimmün Gastrit, Sjögren Hastalığı, Romatoid Artrit, Multipl Skleroz, Polimiyalji Romatika, Çölyak Hastalığı, Diyabet, Sistemik Lupus Eritematozus, Sarkoidoz, Alopesi, Psoriatik Artrit, Sistemik Skleroz ve Hepatit C Virüsü İle İlgili Karışık Kriyoglobulinemi, Addison Hastalığı Ve Ülseratif Kolit için de anlamlı bir prevalans artışı gösterilmiştir (61). Kara ve ark. (51) 'nın çalışmasında Hashimoto tiroiditi olan hastalarda en sık görülen ek hastalık PCOS %2,7 (n=5) olarak bulunmuştur. Demirbilek ve ark. (54) çalışmasında eşlik eden en sık hastalık %6.2 oran ile tip 1 DM idi ve bunu %3,7 ile hipogonadizm takip etmiştir. Yeşilkaya ve ark. (52) 'ın çalışmasında Tip 1 DM %6,2 ve Çölyak hastalığı %4,1 sıklığındaydı, Özsu ve ark (49) 'ın çalışmasında Tip 1 DM %21,7 , Zac ve ark. (60) 'ın çalışmasında tip 1 DM sıklığı % 14 saptamıştır. Bizim çalışmamızda hastaların %43,0' ünde ek hastalık mevcuttu. Bu ek hastalıkların %18,6'sı, tüm hastaların %8,3 ü (n=8) Tip1 Diabetes Mellitus ve ek hastalığı olanların %18,6'sında, tüm hastaların %8,3' ünde (n=8) obezite, ek hastalığı olanların %9,3'ünde (n=4) Astım, %9,3'ünde (n=4) Anemi mevcuttu. Bulgularımız literatür bilgilerine paraleldi.

Kronik lenfosittik tiroidit tanısının aile içinde kümelenmesi sık görülen bir durumdur. Etkilenen çocukların kardeşlerinde veya ebeveynlerinde hastalığın görülme sıklığı %25 e kadar yükselebilir (7). Demirbilek ve ark (54) 'ın çalışmasında aile öyküsünde tiroid hastalığı pozitif olanların oranı % 41,1 , Dilek ve ark (53) 'ın çalışmasında %50, Yeşilkaya ve ark. (52) 'ın çalışmasında %41,6, Kara ve ark. (51) 'ın çalışmasında %45, Korkmaz ve ark (50) 'ın çalışmasında %51,8 , Özsu ve ark (49) 'ın çalışmasında çalışmasında % 35,8 idi. Zak ve ark (55) 'ın çalışmasında ise aile hikayesi pozitifliği %25, Sklar ve ark (57) 'ın çalışmasında %27, Fava ve ark (59) 'ın çalışmasında %30,4, yine Aversa ve ark(55) 'ın çalışmasında %22,2, Markovic ve arkadaşlarının çalışmasında %37.1 (58) bulunmuştur. Hastalarımızın %25,3 ünün (n=22) aile bireylerinin en az birinde tiroid hastalığı mevcuttu. Desai ve Karandikar (62) 'ın çalışmasında ise oran %33 tü. Bizim çalışmamızda hastaların %25,3'ünde Hashimoto tiroiditi için aile öyküsü vardır Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi ile ailesel yatkınlık ilişkisi açısından literatürle uyumlu sonuçlar elde edildi.

Hashimoto tiroiditi olan hastaların en sık başvuru sebepleri arasında; guatr, zayıf lineer büyüme, kemik olgunlaşması gecikmesi, pubertal bozukluklar (pubertal gecikme veya yalancı puberte prekoks) düzensiz adet dönemleri, okul başarısında düşme, kabızlık, soğuk intoleransı gösterilmektedir (37). Genelde hastaların başvuru sebebi asemptomatik guatrdır. Hastaların diğer nonspesifik semptomları araştırırken veya şikayetleri yokken rutin tetkiklerinde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanabilir (62). Demirbilek ve ark. (54)'ın çalışmasında hastaların başvuru şikayetlerinin %7,4 ü boy kısalığı, %4,9 u kilo alma idi. Dilek ve ark (53) 'ın çalışmasında ise boyunda şişlik şikayeti %41,1 di. Yeşilkaya ve ark. (52)'ın çalışmasında ise boyunda şişlik şikayeti %49,4 , boy kısalığı % 8,2 idi. Kara ve ark (51) 'ın çalışmasında ise başvuru şikayetleri arasında halsizlik (%44), saç dökülmesi (%25), kabızlık (%23) ve boyunda şişlik (%21) oranlarındaydı. Korkmaz ve ark. (50) 'ın çalışmasında ise başvuruda olguların %34.9'u (n=29) asemptomatik, şikayeti olanların ise %27.7 (n=23) si ise boyunda şişlikle başvurmuştu. Özsu ve ark. (49) 'ın çalışmasında ise boy kısalığı %26, kilo artışı %13, Markovic ve ark (58) 'ın çalışmasında ise en sık başvuru şikayeti %44,3 le boyunda şişlikti. Çalışmamızda şikayet belirten hastaların şikayetlerin % 21,3'ü kilo almada artış, %12,8'i kabızlık, %10,6'sı halsizlik, %10,6'sı adet düzensizliği ve %10,6'sı boy kısalığıdır. Asemptomatik olan ise 44 hastamız vardı (%48,4). Asemptomatik hasta sayımızın fazla olması literatür bilgileriyle paralellik göstermektedir. Kilo almada artış oranının yüksek olması yine literatür bilgisiyle uyumludur.

Levotiroksin (LT4); en sık tercih edilen, TSH ve serbest tiroksinin hızlı normalleştirilmesi amacıyla en iyi sonucu sağlayan replasman tedavidir. İyi bağırsak emilimi ve 5-7 günlük uzun yarı ömrünün yanında günde bir kez oral kullanıma olanak sağlaması da tercih nedenleri arasındadır (7,37). Yeşilkaya ve ark (52) 'ın çalışmasında olguların izlemi esnasında kullanılan levotiroksin dozunun ortanca değerinin 25 µgr/gün (25-125 µgr/gün) olduğu saptanmış. Çalışmamızda hastaların %65,3'ü tedavi almaktadır ve tedavi alanların %45,2'si

Levotroksin 50,0 mcg kullanmaktadır. Levotroksin kullanların ortalama kullandığı doz 62mcg dır.

Tiroid USG' si, Hashimoto tiroiditi olgularında dokudaki eko değışikliklerini göstermede faydalı ve sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Lenfositik infiltrasyonla bağlı değışen derecelerde görülebilen fibrozis ve folliküler yapının bozulması, US'de fokal veya yaygın hipoekojenite, hipoekoik "mikronodüler" (psödonodüler) görünüm, izole yama biçiminde hipoekojenite ve hiperekoik septasyon saptanabilir. Tiroid parankim hasarına bağlı olarak ekojenite giderek azalır, istmus başta kalınlaşır, sonra incebilir. Tiroid kapsülü düzensiz ve kesintili görülebilir, santral ve periferik reaktif özellikli LAP'lar sık görülür (42). Demirbilek ve ark. (54) 'ın çalışmasında Hashimoto lehine pozitif USG bulguları olan hastaların yüzdesi %92,6 , Dilek ve ark (53) 'ın çalışmasında bu oran %85,3, Yeşilkaya ve ark (52) 'ın çalışmasında %92,8 idi. Kara ve ark. (51) 'ın çalışmasında ise hastaların USG lerinin %12'sinde boyut artışı, %62'sinde heterojenite ve %13'ünde nodül saptandı. Korkmaz ve ark. (50) 'ın çalışmasında tiroid ultrasonografisinde %60 (n=48) olguda parenkimde heterojenite, %6.3 (n=5) olguda psödonodüler görünüm, %22.5'unda (n=18) parenkimde heterojenite ve psödonodüler görünüm birlikte saptanmıştır. Özsu ve ark (49) 'ın çalışmasında ise USG yapılan hastaların %64'ünde kronik tiroiditle uyumlu bulgular saptanmıştır. Hastalarımızın 57' sine USG ile görüntüleme yapılmıştır. USG yapılanların 50'sinde (Usg yapılanların %87,7 si) Hashimoto tiroiditi lehine kronik tiroiditle uyumlu olarak fibrozis, folliküler yapının bozukluğu, fokal - yaygın hipoekojenite, psödonodüler görünüm bulgularından en az biri saptanmıştır, 7'sinde bulgu saptanmamıştır. Bu açıdan çalışmamız literatür verilerini desteklemektedir.

Hastaların TSH ortalaması $12,9 \pm 24,5$ uIU / L, ortancası 5,3 mIU / L'dir (0,0-100,0). Laboratuvarımızın TSH için referans aralığı ise 0,27-4,2 uIU / L. Hastaların T4 ortalaması $1,3 \pm 0,5$ ng / dL, ortancası 1,2 mIU / L'dir (0,2-3,6). Laboratuvarımızın T4 için referans aralığı 0,93-1,7 ng/dL. Hastaların T3 ortalaması $4,5 \pm 2,0$ mIU / L, ortancası 4,3 mIU / L'dir (1,2-14,2). Demirbilek ve arkadaşlarının

çalışmasında iyot eksikliği olmayan hastaların 14'ü (% 35) ötiroid, '22'si (% 55) hipotiroidi ve 4'ü (% 10) hipertiroiddi. İyot eksikliği olan hastaların 16'sı (% 51.6) ötiroid, 13'ü (% 41.9) hipotiroidi ve ikisi (% 6.5) hipertiroidi idi(54). Dilek ve arkadaşlarının çalışmasında 28 (% 27.5) vaka ötiroidi, 56 (% 55) vaka subklinik hipotiroidi ve 18 (% 17.5) vaka aşikâr hipotiroidi kliniğine sahip olup, hipertiroidi olan vaka yoktu(53). Yeşilkaya ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %55.6 (n=54) ve %44.3 (n=43) ötiroidizm olduğu tespit edildi(52). Kara ve arkadaşlarının çalışmasında tanı anında hastaların %35'inde ötiroidi, %29'unda subklinik hipotiroidi, %22'sinde hipotiroidi, %4'ünde subklinik hipertiroidi ve %10'unda hipertiroidi saptandı(51). Özsu ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların %42,5'i ötiroid, %24,5'i subklinik hipotiroidizm, %29'u aşikâr hipotiroidizm ve %2,8'i subklinik hipertiroidizm tablosunda idi (49). Fava nın İtalya daki çalışmasında hastaların %30,4 ü ötiroid, %60,8 i hipotiriod, % 8,6 sı aşikâr hipotiriddi(59). Yine İtalya da Aversa nın çalışmasında hastaların %52,6 i ötiroid, %29,1 i subklinik hipotiroid, %17,5 i aşikâr hipotiroid, %0,8 i hipertiroiddi(55). Zois ve arkadaşlarının çalışmasında ise %24 oranında hastalarda subklinik hipotiroidi mevcuttu(56). Sklar ın çalışmasında tanı anında hastaların %40 ı ötiroid, %33 ü subklinik hipotiriod, % 27 si aşikâr hipotiriddi(57). Zak ın Polonya daki çalışmasında hastaların %63 ü ötiroid, %26 sı subklinik hipotiriod, %11 i aşikâr hipotiroid (60) idi. Bizim hastalarımızın %39,3'ü (n=35) subklinik hipotiroidi, %12,4'ü (n=11) aşikâr hipotiroidi, %12,4'ü (n=11) hipertiroidi, %36,0'sı (n=32) ötiroiddir

Çalışmamızda TSH ile TPO arasında pozitif yönlü orta düzeyli anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,272, p:0,024). Ghorraishian ve ark.(63)'in çalışmasında da anlamlı korelasyon saptanmıştır (p=0.002). Lee ve ark.(64)'in konjenital hipotiroidi vakalarında yaptığı çalışmada TSH reseptör ve TPO genlerindeki mutasyonlar arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda daha önce bölgemizde yapılmayan tiroid otoantikor pozitif, Hashimoto tiroiditi tanısı alan veya bu tanıyla takip edilen hastaların demografik özelliklerini literatürle karşılaştırmayı planladık.

Literatür verileriyle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da Hashimoto tiroiditinin kızlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü ve adolesan dönemde pik yaptığı görülmüştür. Vakalarımızda en sık eşlik eden hastalık Tip 1 DM idi ve literatürler uyumluydu. Hashimoto tiroiditi patogenezinde genetik faktörler rol oynadığı için bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak yüksek pozitif aile öyküsü saptandı. Hastalarımızın çoğu literatür bilgisine paralel olarak asemptomatikken veya kilo almada artış şikayetiyle başvurmuştur. Yalnız literatür bilgisinden farklı olarak guatr (boyunda şişlik) şikayetiyle başvuran hasta oranımız düşüktür. USG yapılan hastalarımızın büyük oranında kronik tiroidit bulgularına rastlanmıştır. Yine literatür bilgisiyle uyumlu olarak hastalar yüksek oranda ötiroid ve hipotiroid klinikteydi.

Çalışmamızın sonuçları büyük oranda literatür verileriyle benzerlik göstermektedir. Çalışmamız bölgesel olarak ilk defa çocuklarda Hashimoto hastalığının demografik özellikleri inceleyen bir çalışmadır. Literatür bilgisinden farklı olarak bölgemizde guatr nedeni ile başvuru sayısı literatürde bildirilenden daha azdır. Bu durum şehrin sahil kıyı şeridinde olması, genel iyot eksiliği ve guatr prevalansı oranları bilinmemekle birlikte açıklayıcı olabilir. Bu durumun nedenini ortaya koyacak daha geniş hasta sayısı ve parametre ile kohort çalışmaları yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Hollowell JG, Staehling NW, Dana Flanders W, Harry Hannon W, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489–99.
2. Doğan M, Acikgoz E, Acikgoz M, Cesur Y, Ariyuca S, Bektas MS. The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and the relationship between urinary iodine level and Hashimoto thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011 Jan 1;24(1–2):75–80.
3. Hashimoto H. Zur kenntniss der lymphomatosen verändererung der schilddruse (struma lymphomatosa). *Acta Klin Chir.* 1912;97(Zur Kenntnis der lymphomatosen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa):219–248.
4. Hoskins NM. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Nina F. Schor JWSGI, Behrman. RE, editors. Vol. 33, American Journal of Health-System Pharmacy. Philadelphia: Elsevier; 1976. 79–80 p.
5. Tamai H, Ohsako N, Takeno K, Fukino O, Takahashi H, Kuma K, et al. Changes in thyroid function in euthyroid subjects with a family history of graves' disease: A foliow-up study of 69 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980 Nov;51(5):1123–7.
6. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr;13(4–5):391–7.
7. Robert M. Kliegman M, Joseph W. ST Geme 111 M, Nathan J. Blum M. *Nelson Textbook of Pediatrics, 21th edition 2020 pdf.* In: Ari J. Wassner JRS, editor. *Nelson Textbook of Pediarics.* 21th ed. Elsevier; 2019. p. 4308–38.
8. Akcakaya A, Koc B, Ferhatoglu F. Thyroid Anatomy and Surgical Approach. *Med J Okmeydani Train Res Hosp.* 2012;28(Supplement 1):1–

- 9.
9. Maenhaut C, Christophe D, Vassart G, Dumont J, Roger P., Opitz R. Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid. Endotext. 2000.
10. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji.pdf. 10th ed. McGraw-Hill Companies; 2003.
11. Khonsary S. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Vol. 8, Surgical Neurology International. Philadelphia: Saunders; 2017. 275 p.
12. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. Thyroid. 2000 Apr;10(4):321–30.
13. Levy M, Berne R, Koeppen B, Stanton B. Berne & Levy Principles of Physiology. 6 th Editi. 1988. 818 p.
14. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. UpToDate - Thyroid hormone synthesis and physiology. UpToDate. 2014. p. 1–16.
15. Moreno JC. Identification of novel genes involved in congenital hypothyroidism using serial analysis of gene expression. Horm Res. 2003;60(SUPPL. 3):96–102.
16. Masters PA, Simons RJ. Clinical use of sensitive assays for thyroid-stimulating hormone. J Gen Intern Med. 1996 Feb;11(2):115–27.
17. Fitzgerald SP, Bean NG. Thyroid stimulating hormone (TSH) autoregulation reduces variation in the TSH response to thyroid hormones. Temperature. 2018 Oct 2;5(4):380–9.
18. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action. J Clin Invest. 2006;116(10):2571–9.
19. Walls G V., Mihai R. Thyroid gland embryology, anatomy, and physiology. Endocrine Surgery in Children. 2017.
20. Yavuz S, Salgado Nunez del Prado S, Celi FS. Thyroid Hormone Action and Energy Expenditure. J Endocr Soc. 2019;3(7):1345–56.
21. Baliram R, Latif R, Zaidi M, Davies TF. Expanding the role of thyroid-stimulating hormone in skeletal physiology. Vol. 8, Frontiers in Endocrinology. Frontiers Media S.A.; 2017.

22. Sinha RA, Bruinstroop E, Singh BK, Yen PM. Nonalcoholic fatty liver disease and hypercholesterolemia: Roles of thyroid hormones, metabolites, and agonists. *Thyroid*. 2019 Aug 7;29(9):1173–91.
23. Gurnell M. CME endocrinology. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2013;13(3):282–6.
24. McConahey WM, Keating FR, Beahrs OH, Woolner LB. On the increasing occurrence of hashimoto's thyroiditis. Vol. 22, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1962. p. 542–4.
25. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res*. 2010 Dec 14;2011:675703.
26. Terry F Davies. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis) - UpToDate.
27. Stassi G, De Maria R. Autoimmune thyroid disease: New models of cell death in autoimmunity. Vol. 2, *Nature Reviews Immunology*. European Association for Cardio-Thoracic Surgery; 2002. p. 195–204.
28. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. Vol. 13, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier; 2014. p. 391–7.
29. Hoda SA, Hoda RS. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed. Vol. 12, *Advances in Anatomic Pathology*. 2005. 103 p.
30. Katz SM, Vickery AL. The fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol*. 1974;5(2):161–70.
31. Li Y, Zhou G, Ozaki T, Nishihara E, Matsuzuka F, Bai Y, et al. Distinct histopathological features of Hashimotos thyroiditis with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25(8):1086–97.
32. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: Toward a new classification. *Hepatology*. 2006 Apr;43(4):661–72.
33. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. Vol. 98, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013. p. 1361–75.
34. Janegova A, Janega P, Rychly B, Kuracinova K, Babal P. The role of

- Epstein-Barr virus infection in the development of autoimmune thyroid diseases. *Endokrynol Pol.* 2015;66(2):132–6.
35. Fatourechi V. Demystifying autoimmune thyroid disease. In: *Postgraduate Medicine*. McGraw-Hill Companies; 2000. p. 127–34.
 36. Takami HE, Miyabe R, Kameyama K. Hashimoto's thyroiditis. Vol. 32, *World Journal of Surgery*. MDText.com, Inc.; 2008. p. 688–92.
 37. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. Vol. 2011, *Journal of Thyroid Research*. 2011.
 38. Siminoski K. Does This Patient Have a Goiter? *JAMA J Am Med Assoc.* 1995 Mar 8;273(10):813–7.
 39. World Health Organization. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. WHO, Geneva. 2007.
 40. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med.* 1996 Jul 11;335(2):99–107.
 41. Nordyke RA. The Superiority of Antimicrosomal Over Antithyroglobulin Antibodies for Detecting Hashimoto's Thyroiditis. *Arch Intern Med.* 1993 Apr 12;153(7):862.
 42. Tiroid Çalışma Grubu. Tiroid hastaliklari tani ve tedavi kilavuzu. 2015.
 43. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003 Jun 26;348(26):2646–55.
 44. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly GJ. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Horm Metab Res.* 2011 Mar;43(3):200–4.
 45. Lee HS, Hwang JS. The natural course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Sep 20;27(9–10):807–12.
 46. Hintze G, Emrich D, Köbberling J. Therapy of Endemic Goitre: Controlled Study on the Effect of Iodine and Thyroxine. *Horm Metab Res.* 1985 Jul 14;17(07):362–5.
 47. Özen S, Berk Ö, Şimşek DG, Darcan Ş. Clinical course of Hashimoto's thyroiditis and effects of levothyroxine therapy on the clinical course of the disease in children and adolescents. *JCRPE J Clin Res Pediatr*

- Endocrinol. 2011;3(4):192–7.
48. Penta L, Cofini M, Lanciotti L, Leonardi A, Principi N, Esposito S. Hashimoto's disease and thyroid cancer in children: Are they associated? Vol. 9, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
 49. Özsu E, Mutlu RGY, Çizmeçi F, Hatun Ş. Characteristics of our patients with hashimoto thyroiditis. *Turk Pediatr Ars*. 2011 Mar;46(3):252–5.
 50. korkmaz özlem, Özen S, Gökşen D, Darcan Ş. Clinical charecteristics and follow- up findings of the cases Pediatric Hashimoto' Thyroiditis- Retrospective a single centre experience. *Konuralp Tıp Derg*. 2019;11(1):89–94.
 51. Özlem Kara U, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi B, Endokrinoloji Kliniği Ç, Tarihi G. Hashimoto Tiroidili Çocuk ve Adolesanların Tanı Anındaki ve İzlemedeki Klinik ve Laboratuvar Özellikleri . *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2019;
 52. Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M, Cinaz P. Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. Vol. 50, *Gulhane Medical Journal*. 2008.
 53. Dilek E, İscan B, Ekuklu G, Tutunculer F. A Retrospective Evaluation of the Cases Diagnosed as Hashimoto's Thyroiditis. *Tuberculin Ski Test Child*. 2013;11(2):73–7.
 54. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: A retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007 Jan;20(11):1199–205.
 55. Aversa T, Corrias A, Salerno M, Tessaris D, Di Mase R, Valenzise M, et al. Five-Year Prospective Evaluation of Thyroid Function Test Evolution in Children with Hashimoto's Thyroiditis Presenting with Either Euthyroidism or Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*. 2016;26(10):1450–6.
 56. Zois C, Stavrou I, Svarna E, Seferiadis K, Tsatsoulis A. Natural course of autoimmune thyroiditis after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid*. 2006 Mar;16(3):289–93.
 57. Sklar CA, Qazi R, David R. Juvenile Autoimmune Thyroiditis: Hormonal

- Status at Presentation and After Long-term Follow-up. *Am J Dis Child*. 1986 Sep 1;140(9):877–80.
58. Marković S, Kostić G, Igrutinović Z, Vuletić B. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Srp Arh Celok Lek*. 2008;136(5–6):262–6.
 59. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, Parlato G, Michniewicz A, Indrieri A, et al. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid*. 2009 Apr 1;19(4):361–7.
 60. Zak T, Noczyńska A, Wasikowa R, Zaleska-Dorobisz U, Golenko A. Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999-2004 in Lower Silesia, Poland. Vol. 4, *Hormones* (Athens, Greece). 2005.
 61. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: What do we know so far? *J Immunol Res*. 2015;2015.
 62. Binay Ç, Şimşek E, Üniversitesi EO, Fakültesi T, Endokrinoloji Ç, Dalı B. Çocuk ve Adölesanlarda Hashimoto Tiroiditi. *Osmangazi J Med*. 2016;38(2):1–8.
 63. Ghorraishian SM, Hekmati Moghaddam SH, Afkhami-Ardekani M. Relationship between Anti-Thyroid Peroxidase Antibody and Thyroid Function Test. *Iran J Immunol*. 2006 Sep;3(3):146–9.
 64. Lee ST, Lee DH, Kim JY, Kwon MJ, Kim JW, Hong YH, et al. Molecular screening of the TSH receptor (TSHR) and thyroid peroxidase (TPO) genes in Korean patients with nonsyndromic congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Nov;75(5):715–21.