



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HASHİMOTO TİRODİTLİ HASTALARDA
D VİTAMİN METABOLİZMASI;
25(OH) D VİTAMİNİ, 1,25 (OH)₂ D VİTAMİNİ ORANI

DR. DUHAN HOPURCUOĞLU

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. SAADET OLCAY EVLİYAOĞLU

İSTANBUL - 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve şefkati esirgemeyen, mevcut olanaklarla bizlerin en iyi şekilde eğitim almasını sağlayan, asistan temsilciliği gibi zorlu bir görev sırasındaki tutumu ile bana kız çocuğuymuş gibi hissettiren ve tarafımca bir baba gibi hissettiğim Sn. Prof. Dr. Ahmet Tayyar ARVAS'a,

Uzmanlık eğitimim ve tez dönemim boyunca yardımlarını esirgemeyen, sabırla en iyisini yapmak için bilgi , birikim ve tecrübelerini paylaşan tez danışmanım Sn. Prof. Saadet Olcay EVLİYAOĞLU'na,

Çalıştığım zaman ve sonrasında bir aileye ait olduğumu hissettiren, tüm zorluklarla başa çıkmayı öğreten, bilgileri ile eğitimimizin üst seviyelerde olmasını sağlayan tüm Cerrahpaşa Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları hocalarıma,

Tez süresince tüm desteğini yanımda hissettiren, zaman fark etmeksizin laboratuvar hakkındaki tüm sorularıma cevap veren Sn. Prof. Dr. Mine KUÇUR ve tez yaparken daha da yakınlaştığım, desteği ve pozitif enerjisiyle mutluluk kaynağı olarak gördüğüm çok sevdiğim ablam Sn. Uzm. Bio. Nihan BURTECENE' ye,

Aynı ortamda çalışmaktan mutluluk duyduğum, daha samimi bir hal içinde abla-abi kardeş maneviyatında vakit geçirdiğim başta Uzm. Dr. Nilay GÜNEŞ, Uzm. Dr. Hande TURAN, Uzm. Dr. Aydılek DAĞDEVİREN ÇAKIR olmak üzere tüm değerli uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma,

Benim için ayrı yeri olan canım ablam Dilek BÜYÜK'e, her konuda destek ve yardımlarını bizden esirgemeyen, asistan temsilciliğim süresince zorlu durumlarda ellerinden geleni en muhteşem haliyle yapan kürsü sekreterlerimiz canım ablalarım Bircan ABUL NEMBRUT ve Türkan AKARÇAY'a ve pozitif enerjisiyle herşeyin üstesinden gelinebileceğini empoze eden canım abim Cemil abime,

Hastalarımızın bakım, tedavi ve izlemlerini bu zorlu fiziki şartlarda beraberce omuzladığımız tüm değerli hemşirelerimize, sağlık personelimiz ve tüm klinik sekreterlerimize,

Tezimin istatistiğini yapmamda bana yardımcı olan Dr. Deniz SEÇKİN'e,

Çocuk sağlığı ve hastalıkları başlangıcında tanıdığım ve Cerrahpaşa'nın bana verdiği en güzel hediyeleri olan, birlikteyken zamanın nasıl geçtiğini anlamadığım, gerek mesleki gerekse hayati destek grubum, can yoldaşlarım, ömürlük dostlarım, Uzm. Dr. Gözde APAYDIN, Uzm. Dr. Gözde YÜCEL, Uzm. Dr. Ada Bulut SİNOPLU, Uzm. Dr. Çiğdem ORUÇ ve Uzm. Dr. Gizem PAMUK'a

Bu zor ve özverili meslek için yola çıkarken hem iş ahlaklarımı hem de insanlıklarımı örnek aldığım, şimdi her ikisi de çok uzaklarda olmasında rağmen hep yanımda olduklarını hissettiğim canım teyzem Ecz. Refiye KOÇ ve canım dayım Prof. Dr. Ahmet Coşkun SÖNMEZ'e

Hayatımın her anında, sonsuz sevgi ve sabırla yanımda olan ve her zaman yanımda olmalarını dilediğim, en kıymetlilerim, sevgili annem, babam, kardeşlerim, amcam, yengem, Rezan Halam ve canım kuzenlerime,

Hayatımda olduğu için şükrettiğim, zorlu asistanlık süresince birebir desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, sabırla zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan değerli eşim Uğur'a,

Ve hayatıma başka bir anlam getiren canım kızım Melin'e

Sonsuz teşekkür ediyorum.

Saygılarımla

Dr. Duhan HOPURCUOĞLU

İstanbul,2019

İÇİNDEKİLER

	<u>sayfa</u>
ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	x
1. GİRİŞ AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.1. D VİTAMİNİ TARİHÇESİ.....	2
2.1.2. D VİTAMİNİ KAYNAKLARI.....	2
2.1.3. D VİTAMİNİ SENTEZ VE METABOLİZMASI.....	3
2.1.4. D VİTAMİNİNİN ETKİ MEKANİZMASI.....	7
2.1.5. D VİTAMİNİ DÜZEYİ.....	8
2.1.6. D VİTAMİNİ ETKİLERİ.....	9
2.1.6.1. İskelet Sistemine Etkileri.....	9
2.1.6.2. İskelet Sistemi Dışı Etkileri.....	10
2.1.7. D VİTAMİNİ VE İMMÜN SİSTEM.....	10
2.1.7.1. D Vitamini ve Doğal İmmünite.....	11
2.1.7.2. D Vitamini ve Kazanılmış İmmünite.....	12
2.2. TİROİD BEZİ.....	13
2.2.1. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ.....	13
2.2.2. TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ.....	15
2.2.3. TİROİD BEZİ HİSTOLOJİK YAPISI.....	16
2.2.4. TİROİD HORMON SENTEZ BASAMAKLARI.....	17
2.2.5. TİROGLOBULİN (TG).....	20
2.2.6. TİROİD HORMONLARININ SALGISININ DÜZENLENMESİ.....	20
2.2.6.1. TSH'nın Tiroid Hormon Salgısını Artırması.....	21
2.2.7. TİROİD HORMONLARININ TAŞINMASI.....	23
2.2.8. TİROİD HORMONLARININ ETKİLERİ.....	24
2.2.8.1. Tiroid Hormonlarının Karbonhidrat, Lipid ve Protein Metabolizmalarına Etkileri.....	24
2.2.8.2. Tiroid Hormonlarının Vitamin Metabolizmasına Etkileri.....	25
2.2.8.3. Tiroid Hormonlarının Oksijen Tüketimi, Isı Üretimi ve Serbest Radikal Oluşumuna Etkileri.....	25
2.2.8.4. Tiroid Hormonlarının Sempatik Sistem Üzerine Olan Etkileri.....	26
2.2.8.5. Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Sisteme Etkileri.....	26
2.2.8.6. Tiroid Hormonlarının Solunum Sistemine Etkileri.....	26

2.2.8.7. Tiroid Hormonlarının Hematopoetik Sisteme Etkileri	26
2.2.8.8. Tiroid Hormonlarının Gastrointestinal Sisteme Etkileri	27
2.2.8.9. Tiroid Hormonlarının Kas-İskelet Sistemine Etkileri	27
2.2.8.10. Tiroid Hormonlarının Diğer Endokrin Bezler Üzerine Etkisi	27
2.3. HASHİMOTO TİROİDİTİ (OTOİMMÜN TİROİDİT, KRONİK LENFOSİTİK TİROİDİT)	27
2.3.1. HASHİMOTO HASTALIĞI TARİHÇESİ	27
2.3.2. TERMİNOLOJİ, TANIMLAR VE SINIFLAMA	28
2.3.3. PATOLOJİ	29
2.3.4. PATOGENEZ	30
2.3.4.1. Patogeneizde hücrel immünitenin rolü	30
2.3.4.2. Patogeneizde otoantikörlerin rolü	31
2.3.4.3. Patogeneizde sitokin aracılı apoptozun rolü	31
2.3.5. PREDİSPOZAN FAKTÖRLER	32
2.3.5.1. Genetik faktörler	32
2.3.5.2. Endojen faktörler	32
2.3.5.3. Çevresel faktörler	32
2.3.6. İNSİDANS VE DAĞILIM	33
2.3.7. KLİNİK BULGULAR VE KLİNİK SEYİR	34
2.3.7.1. Hashimoto Tiroiditi ve Guatr	36
2.3.7.2. Hashimoto Tiroiditi ve Tirotoksikoz	37
2.3.8. TANI	37
2.3.8.1. Tanıda Guatr	37
2.3.8.2. Tanıda Tiroid Hormonları	38
2.3.8.3. Tanıda Tiroid Otoantikörleri	38
2.3.8.4. Subklinik Hipotiroidizm Tanısı	39
2.3.8.5. Tanıda USG'nin Yeri	39
2.3.8.6. Tanıda RAIU	40
2.3.8.7. Tanıda Sintigrafinin Yeri	40
2.3.9. TEDAVİ	40
2.3.9.1 L-Tiroksin Tedavisi	40
2.3.9.1.1. LT ₄ Gereksinimini Artıran Durumlar	41
2.3.9.1.2. Proflaktik tedavi	42
2.3.9.2. Selenyum'un Tedavideki Yeri	42
2.3.9.3. Tedavinin Tiroid Boyutları ve Nodüller Üzerine Etkileri	42
2.3.9.4. Cerrahi tedavi	43
2.3.10. PROGNOZ	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI VE TİPİ	45
3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE EVRENİ	45

3.3. ÇALIŞMAYA KABUL EDİLME KRİTERLERİ	45
3.4. VERİLERİN TOPLANMASI VE ÇALIŞMANIN YAPILMASI	46
3.5. KAN ÖRNEKLERİNİN ANALİZİ	47
3.5.1. Kalsiyum ölçümü	47
3.5.2. Fosfor ölçümü.....	48
3.5.3. Alkalen fosfataz ölçümü.....	48
3.5.4. Parathormon ölçümü	48
3.5.5. 25(OH) D vitamini ölçümü	48
3.5.6. 1,25(OH) ₂ D vitamini ölçümü	48
3.6. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ	49
3.7. MADDİ DESTEK VE ONAY	49
4. BULGULAR	50
4.1. ARAŞTIRMA GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ.....	50
4.2. GERİYE DÖNÜK VERİLER.....	51
4.1.3. KESİTSEL VERİLER.....	53
5.TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	71
7. KAYNAKLAR.....	72
EK-1.....	84
EK-2.....	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

25(OH) D vitamini	25-Hidroksi D Vitamin
7DHC	7-Dehidrokolekalsiferol
ABD	Amerika Birleşik Devleti
ALP	Alkalen Fosfataz
Anti-TG	Anti Tiroglobulin
Anti-TPO	Anti Tiroid Peroksit
ARK	Arkadaş
Ca	Kalsiyum
CC	Kolekalsiferol
Cm	Santimetre
DBP	D Vitamini Bağlayıcı Protein
DC	Dentritik hücre
DİT	Di İyodo Tirozin
DSS	Dünya Sağlık Örgütü
EC	Ergokalsiferol
FGF-23	Fibroblast Growth Factor 23
FOSL	FOS Ligandı
FSH	Folikül Stimulan Hormon
GH	Graves Hastalığı
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HbA1c	Hemoglobin A1C
HCG	Human Koriyonik Gonadotropin
IFN γ	İnterferon Gama
K	Katil
Kg	Kilogram
LH	Lüteinizan Hormon
MİT	Mono İyodo Tirozin
MS	Multiple Skleroz
Na	Sodyum
NIS	Sodyum İyon Symporter
NK	Natural Killer (Doğal öldürücü)
OTH	Otoimmün Tiroid Hastalığı

P	Fosfor
PTH	Parathormon
rT ₃	Reverse T ₃
SDS	Standart Sapma Sayısı
sT ₄	Serbest Tetraiyodotironin
T1DM	Tip 1 Diyabet Mellitus
T ₃	Triyodotrinonin
T ₄	Tetraiyodotironin
TFT	Tiroid Fonksiyon Testi
Tg	Tirogloblin
Th1	T Helper 1
Th2	T Helper 2
TLR	Toll Like Reseptör
TPO	Tiroid Peroksit
TRH	Tiroid Relasing Hormon
TSBab	Tiroid Stimulan Blokan Antikor
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TSHr	Tiroid Stimulan Hormon Reseptörü
USG	Ultrason
UV	Ultraviole
VDR	Vitamin D Reseptörü
VDRE	Vitamin D Reseptör Cevap Elemanı

TABLULAR

	<u>sayfa</u>
Tablo 1. D vitamini öncüllerinin ve metabolitlerinin terminolojisi.....	4
Tablo 2. Belirgin hipotiroidizmin semptom ve bulguları	36
Tablo 3. Hashimoto Tiroiditinin prezentasyonları.....	37
Tablo 4. Önerilen levotiroksin (LT ₄) tedavi dozu.....	41
Tablo 5. Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının demografik özellikleri	50
Tablo 6. Hashimoto Tiroiditli olgularda eşlik eden hastalık sıklığı.....	51
Tablo 7. Hashimoto Tiroiditli olgularda hastalık başlangıç yaşı, tanı tarihi, süresi	52
Tablo 8. Hashimoto Tiroiditli olguların tiroid ultrasonu	52
Tablo 9. Hashimoto Tiroiditli olguların tanıda serum TSH, sT4 ve tiroid oto-antikor düzeyleri.....	53
Tablo 10. Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının antropometrik özellikleri.....	54
Tablo 11. Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının serum D Vitamini düzeylerine göre antropometrik özellikleri	55
Tablo 12. Hashimoto Tiroiditli olgularda puberte ile D vitamini ilişkisi	55
Tablo 13. Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının 25(OH) D Vitamini düzeyleri ve cinsiyet karşılaştırması.....	57
Tablo 14. Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının D vitamini metabolizması ile ilgili karşılaştırması.....	58
Tablo 15. 25(OH) D vitamini düzeyi ≤ 12 ng/mL olan Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının karşılaştırması.....	61
Tablo 16. 25(OH) D vitamini düzeyi 12 -20 ng/mL olan Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının karşılaştırması.....	62
Tablo 17. 25(OH) D vitamini düzeyi ≥ 20 ng/mL olan Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının karşılaştırması.....	63

ŞEKİLLER

sayfa

Şekil 1. Ergokalsiferol ve Kolekalsiferol	4
Şekil 2. D vitaminin sentezlenmesi ve metabolizması ile Ca, P ve kemik üzerine etkileri.....	5
Şekil 3. D vitaminin doğal ve kazanılmış immunité üzerine olan etkileri	13
Şekil 4. Tiroid bezi anatomisi	14
Şekil 5. Tiroid bezinin embriyonel gelişimi.....	16
Şekil 6. Tirozin iyodinasyonunun ardışık aşamaları ve sonunda T ₄ ve T ₃ yapımı.....	18
Şekil 7. Tiroid hormon metabolizması.....	20
Şekil 8. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid aksı.....	22
Şekil 9. TSH ve TRH 'ın etki mekanizması.....	23
Şekil 10. Hashimoto Tiroiditli ile kontrol olgularının cinsiyet karşılaştırması	50
Şekil 11. Hashimoto Tiroiditli olgularda ailede eşlik eden tiroid hastalığı sıklığı	51
Şekil 12. Hashimoto Tiroiditli olgularda puberte ve cinsiyet dağılımı	53
Şekil 13. Hashimoto Tiroiditli olguların hastalık süresi ile D vitamini düzeylerinin ilişkisi.....	56
Şekil 14. Hashimoto Tiroiditli ve kontrol olgularının serum kalsiyum ve fosfor karşılaştırması.....	58
Şekil 15. Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının serum PTH ve ALP karşılaştırması.....	59
Şekil 16. Hashimoto Tiroiditli ve kontrol olgularının serum 25(OH) D vitamini karşılaştırması	59
Şekil 17. Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının serum 1,25(OH) ₂ D vitamini karşılaştırması	60
Şekil 18. Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının serum 25(OH) D vitamini 1,25(OH) ₂ D vitamini karşılaştırması.....	60

ÖZET

Hashimoto Tiroiditli Hastalarda D Vitamin Metabolizması;

25(OH) D vitamini, 1,25 (OH)₂ D Vitamini Oranı

Giriş: D vitamini, hayatsal önemi fazla olan ve ilk keşfedilen hormonlardan birisidir. Başlıca Ca , P metabolizması ile ilgili olmasının yanında immünolojik işlevler üzerine de önemli etkileri vardır. D vitamini eksikliğinin, otoimmün hastalıklar ile ilişkisi birçok çalışmanın konusu olmuştur.

Amaç: Biz çalışmamızda, Hashimoto Tiroiditlerinde, D vitamini metabolizmasını daha iyi anlayabilmek için, D vitamininin depo şekli olan serum 25(OH) D vitamini yanında etkin şekli olan 1,25(OH)₂ D vitamin serum düzeylerini belirlemeyi ve aralarındaki oranı hesaplayarak HT'li olguları ve kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Polikliniğine başvurmuş 51 HT'li olgu ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Polikliniğine başvurmuş 51sağlıklı kontrol olgu çalışmaya dahil edildi. D vitamini metabolizmasının karşılaştırılması için; her iki gruptaki olguların serum kalsiyum, fosfor, alkale fosfataz, parathormon, 25(OH) D vitamini, 1,25(OH)₂ D vitamini düzeyleri belirlendi ve 25(OH) D vitamini,/1,25(OH)₂ D vitamini oranları hesaplandı. Bu çalışma prospektif kesitsel-analitik tipte bir çalışmadır.

Bulgular: Hashimoto Tiroiditli 51 olgunun %86,3 (n=44)'i kız, %13,7 (n=7)'i erkekti. Kontrol grubuna dahil olan 51 olgunun %39,2 (n=20)'i kız, %60,8 (n=31)'i erkekti. Hashimoto tiroiditli olguların yaş ortalaması 13,3±3,2 yıl, kontrol grubunun ise 13,3±3,3 yıl olarak bulundu. Her iki grup arasında ağırlık SDS'si hariç diğer antropometrik değerlendirmeler farklı bulunmadı. Hashimoto Tiroidit'li olgularda ve kontrol grubunda D vitamini eksikliği ve yetersizliği oranları sırasıyla %62,8 ve %74,5 idi. Hashimoto Tiroidit'li olgular ile kontrol grubu arasında 25(OH) D vitamini, 1,25(OH)₂D vitamini düzeyleri ve 25(OH) D/1,25(OH)₂D oranları açısından anlamlı fark mevcut değildi (p>0,05).

Sonuç: Hashimoto tiroiditli olgular ve kontrol grubunda D vitamini eksikliği ve yetersizliği oranı yüksek bulunmakla beraber her iki grup arasında 25(OH) D vitamini, 1,25(OH)₂D vitamini düzeyleri ve 25(OH) D /1,25(OH)₂D vitamini oranları arasında bir fark bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: Hashimoto Tiroiditi, D vitamini, 25(OH) D vitamini, 1,25(OH)₂ D vitamini

SUMMARY

Vitamin D Metabolism in Hashimoto Thyroiditis; 25(OH) vitamin D and 1,25(OH)₂ vitamin D ratio

Background: Vitamin D is one of the first discovered hormones which has a vital importance. In addition to being related to Ca, P metabolism, it also has important effects on immunological functions. Several studies are conducted on the relation of vitamin D deficiency with autoimmune diseases in the past.

Study Objective: This study aims to compare serum levels of depot form 25 (OH) vitamin D, active form 1,25(OH)₂ vitamin and the ratio of 25 (OH) vitamin D to 1,25(OH)₂ vitamin D between the patients with Hashimoto Thyroiditis (HT) and control group in order to better understand vitamin D metabolism in HT.

Study Population and Methods: This prospective, analytical cross-sectional study was conducted at Istanbul University, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. A total of 51 patients with HT who admitted to outpatient clinics of the department of pediatrics and pediatric endocrinology; and 51 healthy volunteer included in the study. Plasma Ca, P, alkaline phosphatase, parathormone, 25(OH) vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D were measured and 25(OH) vitamin D/1,25(OH)₂ vitamin D ratio was calculated.

Results: Among the participants, 86.3% (n=44) were female, 13,7% (n=7) were male in HT group and 39.2% (n=20) were female and 13,7 (n=7) were male in control group. Mean age was 13,3±3,2 in HT and 13,3±3,3 was in control group. There was no significant difference between the anthropometric measurements other than the weight SDS. Vitamin D deficiency and insufficiency rates in HT and control group were %62,8 ve %74,5, respectively. There was no statistically significant difference between 25(OH) vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D and 25(OH) D/1,25(OH)₂D ratio (p>0,05).

Conclusion: Although vitamin D deficiency and insufficiency was found to be more common in the patients with HT, there was no statistically significant difference in 25(OH) vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D and 25(OH) D/1,25(OH)₂D ratio between 2 groups.

Key Words: Hashimoto Thyroiditis, 25(OH) vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D

1. GİRİŞ AMAÇ

D vitamini, hayatsal önemi fazla olan ve ilk keşfedilen hormonlardan birisidir. Eksikliğinde ise kalsiyum fosfor metabolizması bozukluğu gelişmektedir. Bu sıkça bilinen etkisiyken yapılan çalışmalarla D vitamininin aslında sadece kemik metabolizması ile ilgili olmadığı, kanser, otoimmünite vb. durumlar ile de ilişkili olabileceği saptanmıştır. D vitamini eksikliğinin otoimmün hastalıklar gelişimine neden olabileceği birçok çalışma ile desteklenmektedir.

D vitamini eksikliğinin tanısı için 25(OH) D vitamini düzeyine bakılması uygundur. Bunun en önemli nedeni yarılanma ömrünün uzun olmasıdır. 1,25(OH)₂D vitamini yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle eksiklik tanısında kullanımı uygun değildir.

Hashimoto Tiroiditi (HT) çocuklarda sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Bu hastalığın etiolojisi tam bilinmemektedir. İmmün toleransın bozulduğu bu hastalığın gelişiminde genetik ve çevresel etmenlerin olduğu düşünülmektedir. D vitamini eksikliğinin neden olduğu immuntolerans bozukluğunun da HT gelişimine neden olabileceği yapılan çalışmalarda savunulmaktadır.

Otoimmün bir hastalık olan HT’de D vitamini eksikliğinin nedenlerinden bazıları, D vitamini reseptörünün (VDR) fonksiyonlarında bozulma meydana gelmesi ya da D vitamininin inaktifliği sağlayan enzimlerin çalışmamasıdır. Bu durumlar sebebiyle, kontrolsüz 1,25(OH)₂D vitamini yapımı artmakta ve 25(OH) D vitamini düzeyi azalmaktadır. Bu durumda otoimmün hastalığa sahip olgularda 25(OH) D vitamini eksikliğine 1,25(OH)₂D vitamini düzeyinin yüksekliğinin eşlik etmesi, 25(OH) D vitamini/1,25(OH)₂D vitamini oranının düşük olması beklenebilir

Biz çalışmamızda, Hashimoto Tiroiditlerinde, D vitamini metabolizmasını daha iyi anlayabilmek için, D vitamininin depo şekli olan serum 25(OH) D vitamini yanında etkin şekli olan 1,25(OH)₂ D vitamin düzeylerini belirlemeyi ve aralarındaki oranı hesaplayarak HT’li olguları ve kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

Ülkemizde ve dünyada çocukluk çağı HT’de 25(OH) D vitamin düzeyi ile ilgili çalışmalar mevcut iken (1), 1,25(OH)₂D vitamini düzeyini araştıran çalışma bilginiz dahilinde yoktur. Bu açıdan çalışmamız, dünyada çocukluk çağı HT’li olgularda, D vitamini metabolizmasını araştırmak üzere serum 1,25(OH)₂D vitamininin de ölçüldüğü ilk çalışma olarak nitelendirilebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D VİTAMİNİ

D vitamini, hayatsal önemi fazla olan ve ilk keşfedilen hormonlardan birisidir. Dört halkadan oluşan bir sterol türevidir olup, yağda eriyen bir vitamindir. İskelet sisteminde etkili olan bir hormondur. Bu etkilerini; kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve alkalen fosfataz (ALP) miktarlarını ayarlayarak ve kemik metabolizmasını düzenleyerek gerçekleştirmektedir (2). D vitamini, iskelet mineralizasyon sürecinde direkt rol oynamamaktadır. Serum Ca ve P'un vücutta tutulmasını sağlamaktadır. Bu minerallerin kan düzeyini arttırarak kemik gelişimini sağladığı ve kemik mineralizasyonunu desteklediği bilinmektedir (3). D vitamini, hedef etkilerini bağırsak, böbrekler ve kas-iskelet sisteminde gösterdiği bilinmektedir (4). Ancak D vitamini reseptörü (VDR), vücudun başka dokularında da saptandığından, D vitamininin fonksiyonları hakkında giderek artan yeni görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (5).

2.1.1. D VİTAMİNİ TARİHÇESİ

İkinci yüzyılda raşitizm ilk defa Soranus of Ephesus tarafından Romalı çocuklarda tarif edilmiştir. 1582'de Bartholomaeus Reusner; çocuklarda kemiklerde eğrilik, güçsüzlük ve kaşeksinin görüldüğü bir hastalığın Hollanda ve İsviçre'de sık saptandığını belirtmiştir. Kelime olarak rikets, ilk olarak Londra'da 1634 yılında mortalite raporunda kullanılmıştır. D vitamini hakkında en detaylı bilgi, Glisson tarafından 1650 yılında hastalık hakkındaki yayınladığı bir kitapta yer verilmiştir. 1822'de ise Sniadecki, güneş ışığının hastalık üzerindeki iyileştirici etkisini belirtmiştir. 1918 yılında Mellanby, rikets hastalığını balık yağı ile önleyebileceğini belirtmiş ve riketsin bazı faktörler nedeniyle oluştuğunu söylemiştir. 1922'de Mc Callum tarafından; bu faktör, D vitamini olarak isimlendirilmiştir. 1937 yılında Albright, D vitaminine dirençli raşitizmi tanımlamıştır. 1975 yılında Haussler, D vitamininin bağlandığı nükleer reseptörü saptamıştır. Bugün ise D vitamininin, kemik metabolizması dışında insan sağlığı üstünde birçok faydalı etkisi bulunmuştur. D vitamini etkisi üzerine araştırmalar devam etmektedir.

2.1.2. D VİTAMİNİ KAYNAKLARI

D vitamini kaynakları, kolekalsiferol (D₃ vitamini) ve ergokalsiferol (D₂ vitamini) olarak isimlendirilmiştir. Yağlı balık türlerinde; yumurta sarısı, süt gibi hayvansal besinlerde; maydanoz, soğan, brokoli, su teresi gibi bitkisel besinlerin içeriğinde D vitamini bolca

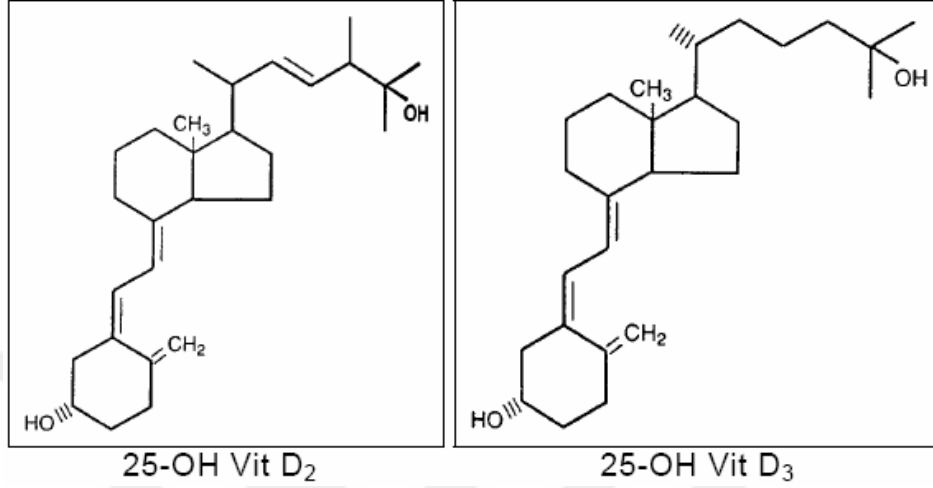
bulunmaktadır. D vitamini, yağda çözünebilir olduğundan balıkların etinden ziyade yağlı dokularında ve karaciğerlerinde çok daha fazladır. Maya ve mantarlar da büyük miktarlarda D₂ vitamini sentezlerler ve D vitamini için mükemmel kaynaklardır. İnek sütü ve anne sütünde de nispeten daha az D vitamini bulunmaktadır. Ancak günlük D vitamini miktarını karşılamak için besinler yeterli olmayabilir. Özellikle yağsız sütte D vitamini bulunmamaktadır (6). Besinlerle günlük karşılanamayan D vitamini miktarı, güneş ışığı ile deriden karşılanabilmektedir. Deri ile günlük D vitamini miktarının %90-95'i sağlanabilmektedir. Güneş ışığı, D vitamini sentezinde asıl kaynak olarak belirlenmiştir. Bu sentezin gerçekleşmesi için, güneş ışınlarının ülkeye geliş açısı, ülkenin deniz seviyesinden olan yüksekliği, mevsim süreleri, toplumun cilt rengi, atmosferdeki ozon miktarı, yerleşim yerindeki havanın kalitesi, güneş koruyucuları (15 faktörün üzerinde koruyucu krem kullanımını %99 oranında ciltte D vitamini üretimini bloke eder.), güneşe cam arkasından maruziyet, giyinme tipi, ileri yaş gibi faktörler etki eder (7,8). Solaryum ise farklı seviyelerde ultraviyole (UV) A ve UV B ışınları sağlamakla birlikte uygun bir D vitamini kaynağı değildir.

Melanin pigment miktarı, deriden D₃ vitamini sentezini etkileyen faktörlerden biridir. Melanin ile provitamin D₃ arasında güneş ışığı için yarışma bulunmaktadır. Deri pigmentasyonu fazla olan yani ten rengi koyu olan insanlarda, eşit düzeyde D vitamini sentezi için normal ten renkli insana göre daha uzun süre güneşe maruziyeti gerekmektedir. Zenith açısı, deride D₃ vitamini sentezi için diğer önemli olan faktördür. Bu açı, güneş ışınlarının deriye ulaştığı açıdır. Zenith açısının deriye ulaştığında, ölçülen açı ne kadar dikse UVB ışınlarının aldığı yol daha kısadır. Bu açı, kış aylarında (Kasım-Mart) daha dardır. Bu durum, güneş ışınlarının geliş açısının dar olduğu yerlerdeki toplumda D vitamini eksikliğinin görülmesinin nedenini açıklamaktadır.

2.1.3. D VİTAMİNİ SENTEZ VE METABOLİZMASI

D vitamini, steroid yapılı hormon olan D₂, D₃ ve D₄ vitaminlerine verilen ortak isimdir. D vitamini, vücutta sentez edilen tek vitamindir. D vitamininin insan vücudu için önemli olan iki formu, D₂ ve D₃'tür ve biyolojik olarak aktif değildir. D₂ vitamini, ergokalsiferol (EC) olarak da bilinen diyet ile alınan bitkisel kökenli formudur. D₃ vitamini ise hem hayvansal gıdalardan alınan hem de deride 7-dehidrokolesterolden (7-DHC) fotosentez ile sentezlenen ayrıca kolekalsiferol (CC) olarak da adlandırılan formdur. Güneş ışınlarının 290-310 nm dalga boyundaki UVB etkisiyle CC'ye dönüşüm olmaktadır. CC,

EC'den 5-10 kat daha etkilidir. CC, EC'den vücutta yaklaşık 2 kat daha fazla depolanır (9,10). Bu durumun nedeni, muhtemelen EC'nin D vitaminini bağlayıcı proteine (DBP) affinitesinin düşük olmasıdır. Ayrıca CC, EC'ye göre aktif formuna 5 kat daha fazla dönüşür (11).



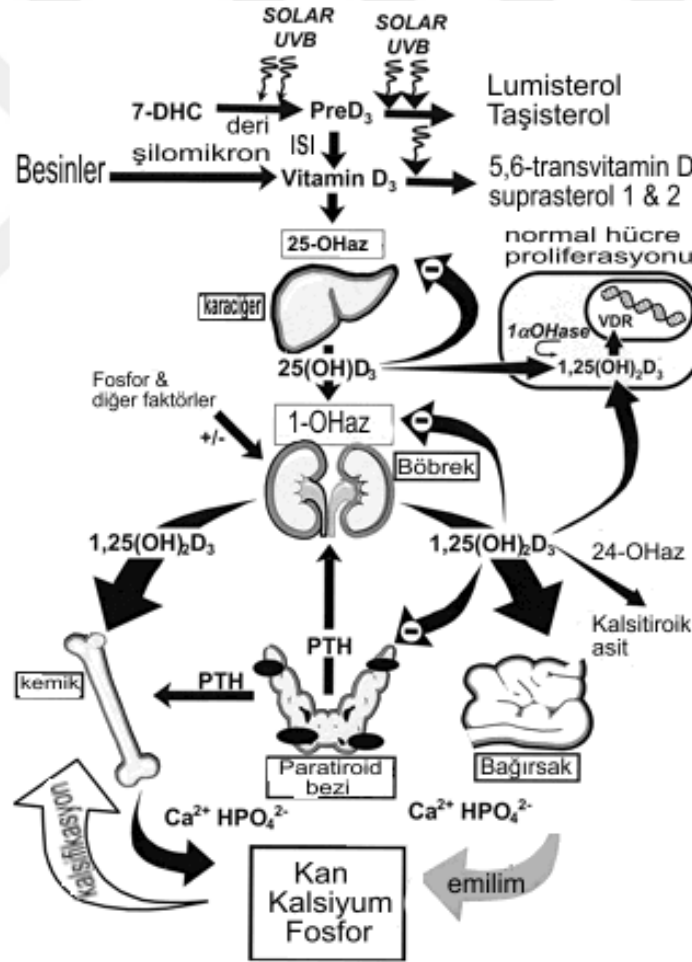
Şekil 1. Ergokalsiferol ve Kolekalsiferol (12)

Tablo 1. D vitamini öncüllerinin ve metabolitlerinin terminolojisi (12)

İsim	Klinik isim	Kısaltma	Açıklama
7-dehidrokolesterol	Provitamin D ₃	7DHK	Hücre zarında lipit
Kolekalsiferol	Previtamin D ₃ vitamin	CC	Diyetle ya da deride fotosentez ile oluşur
Ergokalsiferol	Previtamin D ₂ vitamin	EC	Diyetle sağlanır. Vitamin D ₃ 'e eşittir ve vitamin D prekürsörüdür.
Kalsidiol	25 hidroksi vitamin D	25(OH)D	Vitamin D düzeyinin en iyi göstergesi
Kalsitriol	1,25 dihidroksi vitamin D	1,25(OH) ₂ D	Vitamin D'nin aktif formu

İnsan vücudunda bulunan D vitamini miktarının çoğu, güneşteki morötesi ışınlarından UVB'nin etkisi ile deride sentezlenir. D vitamininin yaklaşık %10 kadarı diyet (yumurta, sakatat, süt, balık, hayvansal yağlar vb.) ile karşılanabilmektedir. Vücudun tüm D vitamini ihtiyacı, güneş ışığına maruziyet engellenmedikçe deride sentez edilerek yerine konabilir. Çalışmalarda D vitamini sentezinin güneş koruyucu kullanımından etkilendiği; sekiz faktörlü olanın % 95, on beş faktörlü olanın ise % 99'e varan oranlarda azalttığı tespit edilmiştir (13).

Hayvansal besin kaynaklı D₃ vitamini veya bitkisel besin kaynaklı D₂ vitamini ince bağırsaklardan enterositlerce emilir. Emilimi için safra asitleri gerekir. D₂ ve D₃ vitamin şilomikronlarla birleşir. Lenfatik ağ ile venöz dolaşıma katılır. Kanda ise D vitamini, D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanır ve portal sistem aracılığıyla karaciğere taşınır (14).



Şekil 2. D vitamini sentezlenmesi ve metabolizması ile Ca, P ve kemik üzerine etkileri (14)

D vitamini, karaciğer ve böbrekte hidroksilasyon ile aktif forma dönüşmektedir. Karaciğerde mikrozomal bir enzim olan 25-hidroksilaz enzimi ile 25. karbondan hidroksilasyonla 25-hidroksivitamin D'ye (25(OH) D vitaminine) dönüşür. Bu enzim; makrofaj, akciğer dokusu, duodenum, adrenal bezde de sentez edilmektedir. D vitaminin, 25 hidroksilaz enzimi ile olan değişiminin %90'ı karaciğerde, %10'u enzimin olduğu dokularda gerçekleşir. 25(OH) D vitaminin diğer ismi, kalsidiol olarak bilinmektedir. Kalsidiolun yarılanma ömrü 20 gündür. Kalsidiol, D vitamini deposunun ölçülmesi için kullanılabilir en uygun seçenektir (15). 25(OH)D vitamini, dolaşımda var olan D vitamininin en büyük bölümünü oluşturur. Bu miktar, kas ve yağ dokusunda depolanmış D vitamini ile denge halindedir. Kalsidiol, DBP'ye bağlanır. Kalsidiolun yalnız %1'i dolaşımda serbest bulunmaktadır. DBP'nin vücutta normalde alınan D vitamini miktarının beş katını bağlayacak kadar bulunması, D vitamini intoksikasyonuna karşı önemli koruyucu mekanizmalardandır (16).

25(OH) D vitamini, böbreğe kan ile gelir. Böbrekte kalsidiol, 1 α -hidroksilaz ile ikinci kez hidroksilasyona uğrar. D vitaminin, etkili formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye (1,25(OH)₂D vitamini) dönüşür. Aktif olan bu D vitaminine, kalsitriol denmektedir. 1 α -hidroksilaz, böbrek proksimal tubulus hücrelerindeki mitokondrilerde bolca bulunan sitokrom P450 enzimidir. Makrofaj, monosit, akciğer, meme dokusu, kemik dokusu, paratiroid bezde bulunur. Böbrek dışı olan bu dokulardaki 1,25(OH)₂D vitamini sentezi; gebelik, sarkoidoz, kronik böbrek yetmezliği, tüberküloz, romatoid artrit ve granülatöz gibi özel durumlar dışında katkı sağlamadığı bildirilmektedir (17). 1 α -hidroksilaz enzimi, negatif geri bildirim mekanizması ile sıkı bir kontrol altında tutulmaktadır. Bu enzim aktivitesinin düzenlenmesinde 1,25(OH)₂D vitamini, kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH), kalsitonin ve FGF-23(fibroblast growth factor) rol oynar.

D vitamininin etkisiz hale gelmesine neden olan enzim 24 hidroksilaz, hem karaciğerde hem de böbrekte bulunmaktadır. Aktif D vitamini, bu enzim ile etkisiz hali olan kalsitriol asite dönüşür ve safra yoluyla atılır. 24 hidroksilaz enziminin miktarı ya da aktivitesinin düşük olması durumunda 1,25(OH)₂D vitamininin miktarının yüksek olmasına neden olur. Ayrıca vücuttaki D vitamini düzeyi arttığında negatif geri bildirim ile 1 α hidroksilaz inhibe edilir ve 24 hidroksilaz aktive olur. Böylelikle D vitamini, kendi yıkımını artırır. Bu durumun, D vitamini artışına bağlı olarak hiperkalsemi oluşumunun yanında kemikten kalsiyum mobilizasyonuna bağlı intramembranöz kemik mineralizasyonunun bozulmasına engel

olabileceği düşünülmektedir. 1,25(OH)₂D vitamini, 1 α hidroksilaz enziminin aktivesini engellerken, 24 hidroksilaz enziminin salınımını artırdığı bilinmektedir (18,19).

Parathormon, 1,25(OH)₂D vitamininin sentezini uyarır. Bu etkiyi 1α-hidroksilaz enzimi üzerinden yapmaktadır. Enzim aktivitesini artırarak aktif D vitamini miktarı artırır. Böylelikle kemik dokusundan kalsiyum mobilizasyonu yapar. PTH etkisiyle, serum kalsiyum ve fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır. Ayrıca PTH, direk etki ile de böbrekten kalsiyum ve fosfor emilimi yapmaktadır. Primer hiperparatiroidide 1,25(OH)₂D vitamininin düzeyi artarken, hipoparatiroidide azalır (20).

FGF-23 ise FGF ailesine ait, mineralize olmuş kemikte osteositlerde sentezlenen bir proteindir. FGF-23, hastalıkta ve sağlıklıta serum Ca-P metabolizmasının düzenlenmesinde ve kemik- böbrek-paratiroid aksında anahtar role sahiptir (21). FGF-23, Sodyum (Na)-P kotransporter fonksiyonunu azaltmaktadır. Mevcut etki ile proksimal tübülden P emilimini azaltır. Ayrıca 1α-hidroksilaz enzimi miktarı azalırken, 24 hidroksilaz enzim aktivitesini artırır. Böylece 1,25(OH)₂D vitamininin miktarının azalmasına neden olur. Bu sayede intestinal P emilimi azalır. Toplamda etkisi, serum P düzeyini düşürmektir.

2.1.4. D VİTAMİNİNİN ETKİ MEKANİZMASI

D vitamininin, hücre üzerindeki etkisi aktif D vitamini olan 1,25(OH)₂D vitamininin reseptör etkileşimi ile olmaktadır. Bu etkileşim, steroid hormonlarında kullandığı direk çekirdekte bulunan Vitamin D reseptörü (VDR) üzerinden gen transkripsiyonunu düzenleyerek (genomik etki) ya da direk hücre zarındaki VDR üzerinden (genomik olmayan etki) oluşmaktadır. Genomik olmayan etki çok kısa sürede gerçekleşirken, genomik etki için daha uzun süre gerekmektedir (22).

D vitamininin etkisi, 1,25(OH)₂D vitamini ve reseptör birleşmesinden sonra oluşan bir dizi reaksiyon ile gerçekleşir. Bu kompleks hedef hücre zarını geçer ve hücre içinde retinoik asit X reseptörü ile bağlanır. 1,25(OH)₂D-VDR-RXR birimlerinden oluşan kompleks yapı oluşur. Bu kompleks yapı, DNA üzerindeki Vitamin D cevap elemanı (VDRE) olarak bilinen bölgeye bağlanır. Bu şekilde D vitamini işleyişi tamamlanmış olur. Ayrıca 1,25(OH)₂D vitamini; plazma zar reseptörüne bağlanıp (genomik olmayan etki) cAMP gibi ikincil habercilerin miktarını artırıp kalsiyum kanalları, damar düz kasları, pankreas beta hücreleri, bağırsak, ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir (23)

D vitamini ile ilgili gen transkripsiyon çalışmalarında, 1,25(OH)₂D vitamininin direk veya dolaylı olarak toplam genomun %0,8-5'inin düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu durumda 1,25(OH)₂D vitamini, hücrenin boyutsal büyümesinin sağlanması, DNA tamiri, hücrenin ölümü, zardaki transport işlemleri, hücresel metabolizma, oksidatif stres gibi birçok görevin organizasyonunda görev aldığı saptanmıştır. VDR genindeki genetik değişiklikler protein diziliminde farklılıklara neden olmakta ve kalsiyum döngüsünün yanında immünite ile de ilişkili olduğu görülmüştür (22).

2.1.5. D VİTAMİNİ DÜZEYİ

D vitaminin serum düzeyi, 1,25(OH)₂D vitamini ve 25(OH) D vitamini ölçümü ile olmaktadır. Serum 25(OH) D vitamini yarılanma ömrü yaklaşık 3 haftadır. Vücuttaki D vitamini deposuyla ilgili en iyi bilgiyi 25(OH) D vitamini düzeyi vermektedir. Ancak bu düzey ile, besinsel D vitamini ile ciltten sentez edilen D vitamin miktarı ayırt edilememektedir. D vitaminin normal düzeyi, PTH düzeyinin normal değerler arasında kalmasını sağlayan düzey olarak kabul edilmektedir. Buna eşik değer olarak adlandırılmaktadır. Holick MF ve ark.nın yaptığı çalışmada (24) D vitamini düzeyi ile PTH düzeyi arası ilişki değerlendirilmiş ve PTH'ın plato çizdiği D vitamini düzeyi 32 ng/mL olarak tespit edilmiştir. American Academy of Pediatrics verilerine göre yetişkinler için, D vitamini miktarının <50 nmol/L (20 ng/mL) olması eksiklik, 50-80 nmol/L (20-32 ng/mL) arasında olması yetersizlik olarak belirtilmiştir. Ancak çocuklar ve bebekler için referans değerler hakkında tam olarak görüş birliği mevcut değildir (25). Lawson Wilkins Kuzey Amerika Pediatrik Endokrin Cemiyeti (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society of North America) tarafından yapılan çalışmada, çocuklar ve bebekler için D vitamin düzeyi eğer <37,5 nmol/L (<15ng/mL) ise eksiklik, 37,5-50 nmol/L (15-20 ng/mL) ise yetersizlik olduğu belirtilmektedir (26). Son çalışmalarda D vitamini düzeyinin 30 ng/mL ile 36 ng/mL (75-90 nmol/L) arasında olması kabul edilmektedir (27). Munns ve ark.nın yayınladığı ortak görüşe göre (28) ise D vitamini eksikliği ≤12ng/mL, D vitamini yetersizliği 12-20 ng/mL, D vitamini yeterliliği ≥20 ng/mL olarak belirtilmiştir.

D vitamini biyolojik olarak en etkili şekli 1,25(OH)₂D vitamini olup yarılanma ömrü yaklaşık 3-6 saattir. Serum 1,25(OH)₂D vitamini düzeyinin normalleri ile ilgili kesin veriler olmamakla birlikte, 2 yaş-18 yaş arası 15-75 pg/ml (36-180 pmol/L) arasındaki değerler normal aralık olarak verilmiştir (29). Serum 25(OH) D vitamini seviyesi güneş ışığına maruziyet ile artarken, 1,25(OH)₂D vitamin düzeyi bu durumdan etkilenmemektedir.

1,25(OH)₂D vitamini, endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilmektedir. Etkili form olan 1,25(OH)₂D vitamini ölçümü D vitamini düzeyinin saptanmasında uygun değildir. 1,25(OH)₂D vitamininin yarılanma ömrü kısa olduğundan ve serum düzeyinin 25(OH) D vitaminine göre 1000 kat daha düşük olması nedeniyledir.

Hastada D vitamini yetersizliği varsa bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimi azalır. Buna bağlı serum iyonize kalsiyum düzeyinin azalması nedeniyle PTH sentezi ve salınımı artar. PTH salınımının artışına bağlı olarak direk etki ile bağırsaktan kalsiyum emilimi artar, böbrekten kalsiyum emilimi artar, fosfor emilimi azalır. Ayrıca 1 α hidroksilaz enzim aktivitesinin artışı ile 1,25(OH)₂D vitamininin miktarı artar. 1,25(OH)₂D vitamininin artışı nedeniyle de kemikten kalsiyum rezorpsiyonu, böbrekten de kalsiyum geri emilimi artar. Özetle 25(OH) D vitamini miktarının azalmasına rağmen PTH artışına bağlı 1,25(OH)₂D vitamininin düzeyleri normal ya da artmış olabilir (30).

2.1.6. D VİTAMİNİ ETKİLERİ

2.1.6.1. İskelet Sistemine Etkileri

D vitamini, iskelet sisteminin sağlamlığı açısından çok önemli yere sahiptir. D vitamini olmadığında sadece besinle alınan kalsiyumun %10-15'i, fosforun ise %60'ı kana geçmektedir. D vitamini ile olan kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi %80'e çıkmaktadır (30). D vitamini düzeyine göre, kemik yapımının ya da kemik yıkımının aktive olduğu bilinmektedir. D vitamini düzeyi normal olduğunda kemik yapımını aktive edici, mineralizasyonu artırıcı özelliği daha baskın durumdadır. Vücutta kalsiyum dengesi; bağırsaklar ve böbrekler, fosfor dengesi ise böbrekler üzerinden düzenlenmektedir. 1,25(OH)₂D vitamini, bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini sağlarken kemik mineralizasyonunu artırır. Ancak 25(OH) D vitamini düzeyi azalmaya başladığında kemik yıkımı özelliği daha baskın hale geçmektedir. Ayrıca bağırsaklardan kalsiyum emilimi azaldığından ikincil olarak PTH miktarı artmaktadır (sekonder hiperparatiroidizm). PTH etkisiyle 1 α hidroksilaz enzimi aktifleşmekte, 1,25(OH)₂D vitamin miktarı artmakta ve kemikten kana kalsiyum salınımını sağlayan osteoklastik aktivite artmaktadır. PTH ve 1,25(OH)₂D vitamininin etkisiyle, vücut için daha önemli olan kalsiyum düzeyinin normal aralıkta tutulması sağlanmaktadır. Bu etkiyle, kemik mineralizasyonu daha fazla artmaktadır. Bu durumda ise raşitizm denilen D vitamini eksikliğine bağlı olarak normal kalsiyum miktarını sağlamak için kemik üzerinden kalsiyumun sağlandığı bir hastalık oluşur. PTH,

böbrekten direk etki ile kalsiyum emilimini sağlarken fosfor emilimini azaltarak fosfatüriye neden olmaktadır. Bu ortamda, kemikten preosteoklastların olgun osteoklasta dönüştürülmesinde görevli olan osteoblastlar aktiflenir. Osteoklastların görevlerinden biri, kemikte mineralize kollajen matriksin çözülmesine neden olmaktadır. Osteopeni gelişir, osteoporoz oluşur ve kırık oluşma riskini artırır. Özetle serum 25(OH) D vitamini düzeyinin normali, yeterli kalsiyum emilimi ile birlikte PTH artışına neden olmayacak düzeyde olmasını sağlayan düzeydir (31).

2.1.6.2. İskelet Sistemi Dışı Etkileri

Son yapılan çalışmalarda D vitaminin kemik doku dışında başka birçok dokuda da fonksiyonu olduğu saptanmıştır. D vitaminin böbrek dışı dokularda sentez edildiğine dair ilk raporlar, 1981 yılında yapılan hem sarkoidoz hem de hiperkalsemisi olan hastalarda 1,25(OH)₂D vitamin düzeyinin yüksek olduğunun saptanması ile başlamaktadır. D vitamini yapımının nerede olabileceğine dair yapılan çalışmalarla; deri, beyin, meme, akciğer, prostat ve bağışıklık hücrelerinde olduğu saptanmıştır. Bu dokular ayrıca 1,25(OH)₂D vitaminine cevap verebilmektedir. Bu dokuların bazılarında 25(OH) D vitaminini 1,25(OH)₂D vitaminine dönüşümünü sağlayan 1 α hidroksilaz enzimi de bulunmaktadır (22). 1,25(OH)₂D vitamini hücre içinde bir çok fonksiyona neden olan yaklaşık 900 genin kontrolünü sağlamaktadır (32). Son yapılan çalışmaların sonucunda 1,25(OH)₂D vitamininin güçlü bir bağışıklık sistemi düzenleyicisi olduğu kanısına varılmıştır. D vitamini eksikliğine bağlı enfeksiyona yatkınlık, bazı kanser türlerinde (meme, pankreas, kolon, over, prostat, Hodgkin lenfoma) ve otoimmün hastalıklarda (Tip 1 diyabet, sistemik lupus eritramatozis, hashimoto, romatoid artrit,, Crohn hastalığı) artış olabileceği saptanmıştır (33). Ancak Marsall'ın yaptığı son büyük metaanalizlerin derlemesinde, D vitaminin bu hastalıklarda net etkisi olmadığı saptanmıştır (34).

2.1.7. D VİTAMİNİ VE İMMÜN SİSTEM

Yaklaşık 30 yıl önce farklı kanser hücre çalışmalarında VDR keşfedilmiştir. VDR'nin etkileşimde olduğu 1,25(OH)₂D vitamininin immün sistem üzerine etkileri de tartışılmaya başlanmıştır. Sonraki yıllarda bazı granülatöz hastalıklarda (sarkoidoz) hiperkalsemi nedeninin, makrofajlarda olan 1 α hidroksilaz üretimi nedeniyle oluşan yüksek serum 1,25(OH)₂D vitaminine bağlı olduğu görülmüştür. İmmün sistemin 1,25(OH)₂D vitamini sentezleme kapasitesi olduğu saptanmıştır. Bu hücrelerde VDR'nin

otokrin ve parakrin etki ile çalıştığı görülmüştür. Aktif T ve B hücrelerinde, makrofajlarda, dentritik hücrelerde de VDR ve 1α hidroksilaz bulunmaktadır (35).

D vitamininin; hem doğal, hem kazanılmış immün sistemin düzenlenmesinde görevli olduğu saptanmıştır. D vitamini, immün sistemde yer alan hücreleri direk ya da dolaylı yoldan etkileyerek onların immün yanıtını düzenler. Doğal immün yanıt, D vitamini ile artarken (monosit/makrofajların anti mikrobiyal etkisi ve antijen sunumu); D vitamini, kazanılmış immün yanıtı (T ve B hücrelerinin görevlerini) baskılar.

2.1.7.1 D Vitamini ve Doğal İmmünite

Doğal öldürücü hücreler (Natural killer- NK), sitotoksik T lenfositler, monosit ve makrofajlar patolojik mikroorganizmlara karşı ilk savunma sisteminde görev almaktadır. Bu savunma sistemi, özgül olmayan bir yanıttır. Görevleri patojenlere karşı ilk yanıtı vermek, onları fagosite etmek ve bunları ortamdaki uzaklaştırmaktır. Ayrıca makrofajlar, kazanılmış bağışıklıkta görev alan T lenfositlere antijen sunumu yaparak etki ederler. İlk cevapta önemli rolü olan dentritik hücrelerse, antijen sunumunda daha profesyonel çalışmaktadırlar. Ayrıca immün yanıtın düzgün organize edilememesi olan self tolerans oluşumunda görevlidirler (36).

D vitamini, serumda bulunan monositin dokudaki hali olan makrofaja dönüşümünde rol almaktadır. Bu etki, monosit ve makrofajlarda 1α hidroksilaz enziminin ve VDR'nin olması ile gösterilmiştir (37). Yapılan bir çalışmada (38), IFN γ ve lipopolisakkarit uyarısıyla makrofajlarda $1,25(OH)_2D$ vitamini sentezinin arttığı gösterilmiştir (39). $1,25(OH)_2D$ vitamininin; makrofajların, dokuya geçiş ve fagositik özelliklerini arttırdığı, monositlerde serbest oksijen radikallerinin ve nitrik oksit üretimini artırarak bakterilere karşı ilk ve özgül olmayan erken inflamatuvar cevabın oluşmasında rolü olduğu düşünülmektedir. VDR'nin ve 1α hidroksilazın yapımındaki genlerin indüklenmesiyle eş zamanlı TLR (Toll Like Reseptör) 2/1'in aktive olduğu gösterilmiştir. Özellikle TLR2/1'in $1,25(OH)_2D$ vitamini ile birleşmesinin sonucunda antibakteriyel protein olan katelisidin üretiminin arttığı ve monositlerin tüberküloz hastalığında bakterinin yok edilmesinde görev aldığı belirlenmiştir (40). Bazı hücre içi bakterilerin ise VDR disfonksiyonuna neden olup, anti mikrobiyal etkinliği azalttığı düşünülmektedir (41)

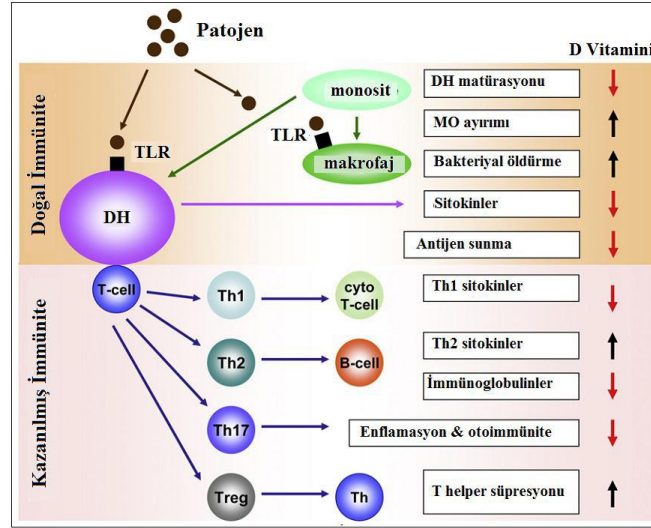
D vitamininin, immün yolda negatif geri bildirimle immüniteyi düzenleyici etkisi bulunmaktadır. Monositlerde inflamasyonu arttıran sitokinler olan IL-1, IL-6, TNF α , IL-8 ve IL-12 salınımını azaltmaktadır (42). Monositlerde TLR2 ve TLR4 ekspresyonunu azaltarak

inflamasyonu baskılar (39). Doğal immünitinin önemli hücrelerinden dentritik hücrelerinin olgunlaşmasını azalttığı, dentritik hücrelerin antijen sunma özelliğini azalttığı, T hücre cevabını baskıladığı, MHC class II ve kostimulatör (CD40, CD80, CD86) liganlarının ekspresyonunu azaltarak tolerans gelişimini desteklediği, immün sistemin düzenlenmesinde önemli rolü olan IL-12'nin yapımını azalttığı, antiinflamutar sitokin olan IL-10'un yapımını azalttığı gösterilmiştir (43). D vitaminin doğal immün sistem üzerindeki etkilerinin araştırılmasıyla, D vitaminin eksikliğinde yerine koyma tedavisi ile otoimmün hastalıkların tedavi edilebileceği düşünülmektedir.

2.1.7.2. D Vitamini ve Kazanılmış İmmünite

D vitamini, kazanılmış immüniteyi baskılayıcı etkiye sahiptir. Özellikle B hücrelerinin immunglobulin yapımını sağlayan plazma hücrelerine dönüşümünü azaltır, böylelikle immunglobulin yapımı da azalmaktadır. Antijenle uyarılmış T hücreleri, ortamda bulunan sitokinler ile T Helper 1 (Th1) veya T Helper 2 (Th2) hücre tipine dönüşmektedir. Th1 hücreleri proinflamatur sitokinler (IFN γ , IL-2 ve TNF α) yaparak kuvvetli hücreyel immün cevap oluştururlar. Th2 hücreleri ise inflamasyonu baskılayan sitokinler (IL-4, IL-5 ve IL-13) yaparak antikor aracılı immün yanıtta görev almaktadırlar (42,44).

D vitamini, T lenfositlerin fonksiyonlarını doğrudan veya antijen sunan hücreleri baskılayarak dolaylı yoldan baskılar. D vitamini, CD4⁺ T hücreleri baskılayarak güçlü antiproliferatif etkiye sahiptir. Yapılan araştırmada D vitaminin Th1 ilişkili sitokin (IFN γ ve IL-2) yapımını azaltarak immüniteyi baskılayıcı fonksiyona sahip olduğu görülmüştür. (36). D vitamini, Th2 hücreleri tarafından üretilen sitokinleri (IL-4, IL-10) de etkiler. Bu sitokinlerin yapımını artırıp Th1 etkilerini baskılamaktadır. Yapılan çalışmalarda in vitro ortama 1,25(OH)₂D vitamini eklendikten sonra IL-4, IL-5, IL-10 üretiminin arttığı saptanmıştır (45,46). Yapılan çalışmalarda D vitamini, CD+8 sitotoksik T hücrelerde de yüksek oranda belirlenmiştir. 1,25(OH)₂D vitamininin, CD+8 sitotoksik T hücrelerin sayıca artmasını ve bu hücrelerden sitokin salınımını düzenlediği gösterilmiştir (47) .



Şekil 3. D vitaminin doğal ve kazanılmış immünite üzerine olan etkileri (46)

T hücre ailesinin yeni keşfedilen maddesi T helper 17'dir (Th17). Th17'in salgıladığı IL-17'nin hücre dışı bakterilere karşı savunmada rolü olduğu, otoimmün ve alerjik hastalıkların patogenezinde önemli olduğu gösterilmiştir (48). Th17 de D vitamini etkisiyle inhibe olmaktadır.

2.2 TİROİD BEZİ

Tiroid bezi, vücutta bulunan endokrin bezlerden biridir. Trakeanın, önünde ve her iki tarafında bulunmaktadır. Erişkindeki ağırlığı yaklaşık 15-20 gram olarak ölçülmüştür. Tiroid bezi, Triiyodotiroinin (T₃) ve Tiroksin (T₄) hormonlarını salgılar. Bu hormonlar, normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasında önemli etkilere sahiptir. Tiroid salgısı, hipofiz bezinden salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (49).

2.2.1. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi; dış yüzeyinde mikrobülleri bulunan, yumuşak kıvamlı, damarsal açıdan oldukça zengin olması nedeniyle kırmızı- kahverengi görünümde olan iç salgı bezidir. Kelebek şeklinde görünüme sahip olup; sağ lob, sol lob, istmus ve piramidal lob olmak üzere 4 kısımdan oluşur. Sağ ve sol lob, trakeanın hemen önünde ve iki yanında bulunur. İstmus ve yukarı doğru uzanan lobus piramidalis trakeanın üzerinde bulunur. İstmus ile her iki lob birbirine bağlanır. Lobus piramidalis ise hyoid kemiğe doğru uzanan bir bölümdür.



Şekil 4. Tiroid bezi anatomisi

İstmusun boyutları, 1.2-2 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğindedir. İstmus, trakeanın ön yüzünde, trakeanın birinci ve ikinci halkaları arasında bulunmaktadır. Her iki tiroid lobunun üst kısmı tiroid kıkırdağının üst sınırına, alt kısmı ise 4. ve 5. trakea halkaları seviyesine kadar uzanır. Trakeanın her iki yanında bulunan loblar, 3-4 cm uzunluğunda olup kalınlığı ve genişliği 2-2.5 cm'dir. 12 haftalık fetusta tiroidin ağırlığı 80 mg, yenidoğanda 1 gr, erişkinde ise 15-20 gr ağırlığındadır (49,50).

Tiroid bezi "capsula fibrosa" adı verilen bağ dokusu ile korunmaktadır. Bu kapsülün, bezin parankimine doğru uzantıları bulunmaktadır. Bu uzantılar ile bez loblara ve lobüllere ayrılmaktadır. Bu kapsülün dışında bulunan "fascia servicalis profunda"nın "lamina pretrakealis"i krikoid ve tiroid kıkırdağının "linea obliqua"sına tutunarak sonlanır. Bu nedenle tiroid, yutma işlemi sırasında larinks ile birlikte hareket eder. Yan lobların arka yüzlerinde fibröz kapsül ile lamina pretrakealis arasında paratiroid bezler yer alır. Şekil 4 'de tiroid bezinin anatomik yapısı görülmektedir (50)

Tiroidin kanlanması iki çift arter yoluyla olur. Arteria thyroidea superior ve inferior bu iki arterin isimleridir. Arteria thyroidea superior, arteria karotis externa'nın koludur. Arteria thyroidea inferior ise arteria subklavia'nın bir dalı olan trunkus thyrocervicalis'ten köken alır. Tüm arterler birbiri ile anastomoz yaparlar. Tiroidin yüzeyinde bu arteriollerin anastomozundan oluşan bir ağ bulunmaktadır. Bu ağdan ayrılan arterioller, tiroid dokusunun derinliklerine kadar ilerler ve her bir folikülün çevresinde ayrı bir ağ oluşturur. Yoğun kan akımına sahip olan tiroidin, kan akımı 4-6 mL/dk/gr doku olup beyinden sonra en çok kanlanan organ olarak ikinci sırada yer alır.

Çok iyi kanlanan tiroid bezinin yüzeyinde ayrıca zengin bir venöz ağ bulunur. Tiroidin üst bölümünü vena thyroidea superior, lateral kısımlarını ise vena thyroidea media drene eder. Her iki grup ven de vena jugularis internaya açılır. Vena thyroidea inferior tiroidin alt bölümünü drene eder ve vena brachiocephalica'ya açılır (49).

Tiroid foliküllerini etrafında lenfatik kapillerlerden oluşan bir ağ bulunmaktadır ve lobüller arasındaki bağ dokuda yerleşen küçük lenfatik damarlar ile birleşir. Bu derin damarlar yüzeyde lenfatik bir ağ oluşturur. Bu ağdan çıkan toplayıcı lenfatik damarlar parakapsüler bölge, pretrakeal alan, juguler ven, rekürren laringeal sinir ve karotid kılıf boyunca yer alan lenf bezlerine drene olur. Trakeanın önünde istmusun hemen üstüne yerleşen lenf bezleri “Delfian” nodu olarak bilinen bir lenf nodudur. Hipertiroidi ya da malign hastalık oluştuğunda ele gelir hale gelir (51).

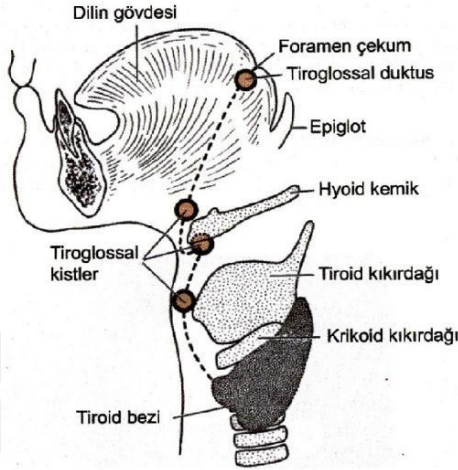
Tiroid bezinin sinirsel kontrolü, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları ile olur. Parasempatik lifler, nervus vagusun dalıdır. Sempatik lifler, servikal ganglionlardan çıkarlar ve damarları izleyerek tiroide girerek tiroidi innerve ederler (51).

2.2.2. TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Tiroid bezi; farens tabanında, tuberkulum impar ve kopula arasında, ileride foramen çekum adını alacak olan bir noktadan, epitelyal proliferasyon şeklinde ortaya çıkar (52). Kökeni farklı iki yapıdan (santral, lateral) gelişen tiroid, fekdasyondan yaklaşık 1 ay sonra belirir. Gebeliğin 16- 17.günlerinde yutak tabanının epitelinde önce bir kalınlaşma olur, bunu bir divertikulum oluşumu izler. Tiroidin merkez yapısını oluşturan bu divertikül, gelişimini devam ettirerek kaudal yönde ilerleyip gebeliğin 7.haftasında trakea ve tiroid kıkırdağının ön yüzünde nihai yerini alır. Tiroid, 8-9.haftaya kadar istmus ve lateral loblardan oluşan kalkan şeklindeki görünümünü kazanır. Kesik çizgiler göç yolunu göstermektedir (52) (Şekil 5).

Tiroidin lateral ve santral yapıları, hemen hemen aynı zamanda embriyonun 4-5.farengeal poşlarının “ultimobrankial” kısımlarından gelişir. Bu yapının tiroid dokusuna katkısı %10-15'dir. Bu dokudan köken alan C hücreleri (parafoliküler hücreler) santral parça ile 6-7.haftalarda birleşir (51). Ultimobrankial cisimden türeyen parafoliküler hücrelerden kalsitonin salgılanır (52).

Tiroid, embriyonel gelişimine devam ederken arkasında tiroglossal kanal olarak bilinen epitel hücrelerinden oluşan bir kalıntı bırakır. Tiroglossal kanal, gebeliğin en geç 7-8.haftalarında kaybolur. Tiroid gelişimine başladığı bölge dilin 2/3 ön ve 1/3 arka kısmının birleşiminde küçük bir çöküntü (foramen caecum) halinde kalırken, kanalın en alt bölümündeki hücrelerin farklılaşması ise piramidal lobu oluşturur (51). Şekil 5’de tiroid bezinin embriyonel gelişimi görülmektedir (52).



Şekil 5. Tiroid bezinin embriyonel gelişimi

2.2.3. TİROİD BEZİ HİSTOLOJİK YAPISI

Tiroid bezi, gelişimini tamamladıktan sonra ‘capsula fibrosa’ adı verilen bağ doku tarafından sarmalanır. Bu kapsül yapı, bezin parankimine uzantılar uzatarak bezi loblara ve lobüllere ayıran septaları oluşturur. Bu lobüllerin içerisinde, tiroidin temel yapısı olan folliküller bulunmaktadır. Her lobülde tek bir arterden beslenen ortalama 30-40 follikül vardır (49). Foliküller, 15-500 µm çapındaki küresel yapılardır. Foliküllerin içerisinde, jölemsi bir madde olan kolloid bulunmaktadır. Tiroid folliküllerinin makroskopik görüntüsü, bulunduğu bölgeye ve sahip olduğu göreve göre farklılık göstermektedir. Folikül hücreleri, TSH uyarısına bağlı olarak skuamöz (yassı) veya kolumnar (prizmatik) görünüm kazanabilir (51). Follikül hücreleri dinlenme fazında küboidal şekilleyken, aktif oldukları zaman prizmatik şekile dönüşürler (50).

Foliküllerin içinde hematoxilen-eozin ile boyamada pembe görünen ve kolloid adı verilen jölemsi görünümde protein yapıda bir madde bulunmaktadır. Kolloid yapı, folikül hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Sentezlenen maddeler, hücrelerin yüzeyindeki mikrovillüsler tarafından foliküller arası boşluğa iletilir. Tiroglobulin (TG), kolloidin başlıca bileşeni olup, glikoprotein yapıdadır. Bu yapı, tiroid hormonlarını içerir.

Tiroid parankim dokusu, stroma içine yerleşmiş embriyolojik kökeni farklı 3 tip epitel hücre topluluğundan oluşur. Bu hücreler:

1. Follikül hücreleri (tirosit): Tiroid hormon sentezinden sorumludur Hücrelerin en büyük miktarını oluşturur. Işık mikroskobunda, nötrofilik bir stoplazma, hücrede yerleşmiş bir nükleus, periodik-asit-schiff (+) vakuoller (fagozomlar) içerir (49).

2. Parafolliküler C hücreleri: Kalsitonin sentez ve salınımindan sorumludur. Follikül epitel hücreleri arasında veya tiroid interstisyumunda yer alırlar. Follikül hücresinden farkı, mitokondri yönünden oldukça zengin olmasıdır. TSH etkisinde değildir

3. Oksifilik hücreler (Askanazy hücresi, onkosit, Hurthle hücresi): İçerisinde çok fazla miktarda serotonin maddesi ve TSH reseptörü içermektedir. Tiroglobulin sentezi yapabilmesine rağmen fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (49).

Elektron mikroskobu ile tiroidin incelemesinde; follikül hücresinin apikal yüzeyi, lümenine doğru uzanan çok sayıda ince mikrovilluslar ile kaplıdır. Sitoplazma içinde çok sayıda vezikül mevcuttur. Bu egzositotik veziküller, yeni sentezlenen tiroid hormonu taşımaktadır. Bu veziküller apikal plazma membranına yapışarak TG'nin follikül lümenine geçişini sağlar. Bu sayede, lümeninde iyodinasyon işlemi gerçekleşir.

Tiroid, salgısını kendi içinde fazlaca depolayabilen tek iç salgı bezidir. İnsanlarda folliküllerin içinde organizmaya 3 ay yetecek kadar hormon bulunur (51).

2.2.4. TİROİD HORMON SENTEZ BASAMAKLARI

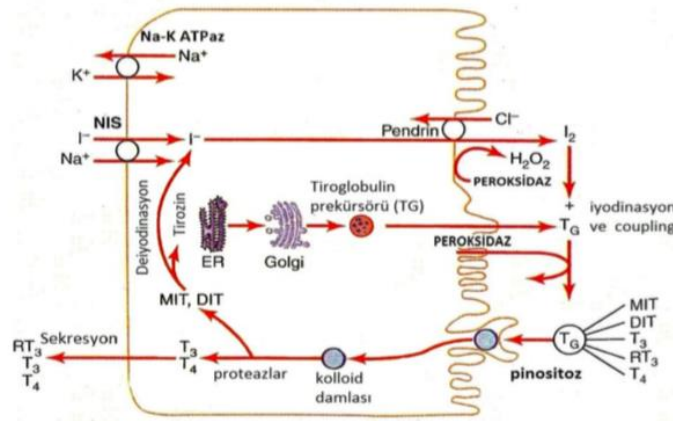
Tiroid bezi tarafından sentezlenen hormonlar; T_4 , T_3 ve metabolik olarak inaktif olan revers triiyodotironindir (rT_3)'tür. Tiroid hormon sentezinin düzenlenmesinde rol oynayan en önemli iki faktör; serum iyot düzeyi ve TSH'tır. T_4 ve T_3 'ün molekül ağırlıklarının yarısından fazlasını oluşturan iyot, tiroid hormon üretimi için en önemli hammaddedir. Bu nedenle iyot yetersizliğinde; tiroid bezinde hormon sentezi olumsuz etkilenmekte, iyot yetersizliği ileri boyutta ise TSH düzeyi yükselmekte ve bireylerde guatr gelişmektedir (53). İyotun çok fazla miktarda alımı ise 'Wolf-Chaikoff' etkisi ile tiroid hormon sentezinin baskılanmasına yol açmaktadır (54).

İyot, su ve besinler ile vücuda alınmaktadır. Ağızdan alınan iyot, mide ve ince barsak mukozasından emilmeden önce iyodide dönüşür. İyodidin plazmadaki yoğunluğu, $1\mu\text{g}/\text{dl}$ 'den

azdır. Tiroid dokusu, tiroid hormon sentezi için iyotu yakalama, taşıma ve foliküler lümende depolama özelliği mevcuttur. İyot, follikül hücrelerinin kapillere yakın membranında bulunan sodyum iyot symporter (NIS) taşıyıcı proteini ile plazmadan alınır (55).

T₄, T₃ için bir ön hormondur. T₃'ün büyük bir bölümü, folikül hücresinde depolanmış T₄'den deiyodinaz enzimi ile elde edilir. T₄, dört atom iyot, T₃ ise üç atom iyot içerir.

Tiroid hormon sentezini kontrol altında tutan en önemli faktörlerden biri ise TSH'dır. TSH, tiroid hormon sentez ve salınımının hemen her bölümünde etkisi olan bir hormondur. Hipofiz bezindeki tirotrop hücrelerden salınır. TSH'ın yapımı ve salınımı hem hipotalamustan salınan tiroid releasing hormon (TRH), hem de periferde dolaşan tiroid hormonlarının sayesinde olur. Salınımı, serum tiroit hormon düzeyi ile ayarlanmaktadır. Fazla hormon miktarı varsa negatif geri bildirim ile kontrol edilen TRH; hipofizin anteromedial bölgesinden TSH salınımını uyarır. TSH, hücre zarında bulunan G proteini ile birleşir ve siklik adenozin monofosfat (cAMP)'yi uyararak etki eder. TSH uyarısı sonucu tiroidin iyot yakalaması artar, tiroid hormon biyosentez basamakları aktive olur (55). Özellikle aktif tiroid hormonu olan T₃'ün yapımı ve salınımı gerçekleşir (54). Şekil 6 'da tirozin iyodinasyonunun sıralı aşamaları ve sonunda T₄ ve T₃ yapımı görülmektedir (49,56)



Şekil 6. Tirozin iyodinasyonunun ardışık aşamaları ve sonunda T₄ ve T₃ yapımı

Tiroid hormon sentez basamakları şöyle sıralanabilir:

1-İyodun tiroid bezi tarafından tutulması ve oksidasyonu: Tiroid bezi, plazmaya göre 20-50 kat fazla iyot içerir. Mevcut iyotun tirode geçişi, NIS taşıyıcı protein ile gerçekleşir. Tiroide alınan iyot kısa bir süre sonra okside olur. Bu işlem için demir içerikli bir enzim olan

tiroid peroksidaz (TPO), TPO'nun işlev gösterebilmesi için hidrojen peroksit (H_2O_2) ve iyotun bağlanacağı protein olan TG gerekmektedir (55).

2- Tiroglobulin (TG) deki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu ile organifikasyonu: Okside olan iyot, tiroid bezi içinde en fazla bulunan protein olan TG'ye bağlanır. TG, tiroid hormon sentez ve depolanması için temel elemandır (55).

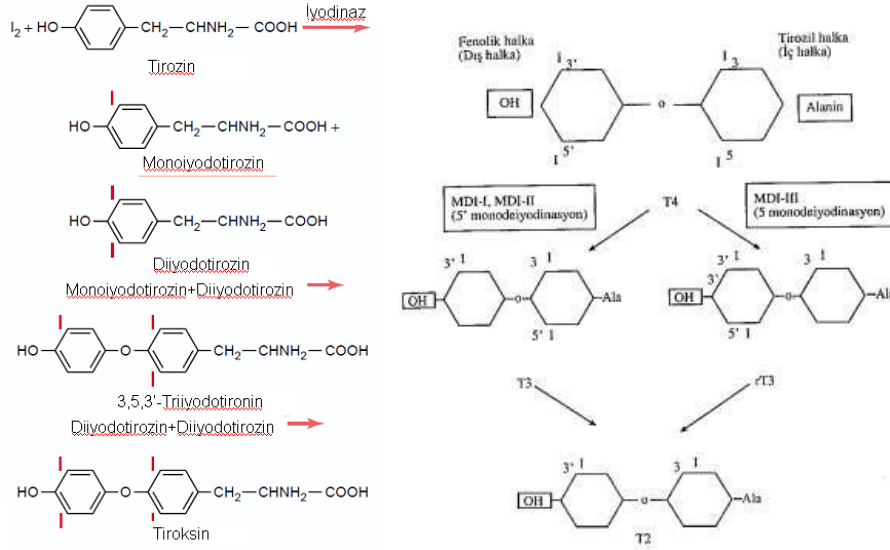
3- TG içinde iyodotirozinlerin (monoiyodotirozin-MİT, diiyodotirozin-DİT) birleşerek iyodotironinleri (triyyodotironin- T_3 , tetraiyodotironin- T_4) oluşturması: Okside olan iyotun TG üzerinde bulunan tirozin moleküllerine bağlanması ile MİT; MİT'in bir iyot ile daha reaksiyona girmesi ile de DİT oluşur (organifikasyon). İki DİT birleşerek T_4 'ü; bir DİT ve bir MİT birleşerek T_3 'ü oluşturur. Birleşme işlemi gerçekleştiğinde iyodotirozin molekülleri TG'e peptid bağları ile bağlı olarak bulunmaktadır. İyot fazlalığında DİT/MİT ve T_4/ T_3 oranı artar. İyot eksikliğinde ise bu oranlar azalır. Oluşan tiroid hormonları folikül lümeni içinde yer alan kolloidde depolanır (55,57).

4- TG'in proteolizisi ve iyodotirozin ile iyodotironinlerin TG'den ayrılması ve iyodotironinlerin dolaşıma verilmesi: Tiroid hormonlarının dolaşıma geçerek hedef dokulara gitmesi için TG'den ayrılması gerekir. Bu nedenle, foliküler hücrelerin apikal membranından bir miktar kolloid endositoz yolu ile hücre içine alınır. Hücre içinde lizozomlar ile birleşirler. Oluşan fagolizozomlarda tiroglobulin proteolizise uğrar. MİT, DİT, T_3 ve T_4 serbest hale geçer. T_4 ve T_3 dolaşıma salınırken, MİT ve DİT'lerin büyük kısmı hücre içinde kalır (55,57).

5- Tiroid içindeki iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ve açığa çıkan iyotun tekrar tiroid hormon sentezinde kullanılması: TG'den ayrılarak hücre içine alınan MİT ve DİT'in büyük kısmı dolaşıma geçemez ve deiyodinaz enzimi ile deiyodinasyona uğrar. Açığa çıkan iyot, tiroid içindeki iyot havuzuna geri döner ve yeniden hormon sentezinde kullanılır (57).

6- T_4 'ün T_3 'e deiyodinaz enzimi aracılığı ile dönüşümü: Vücuttaki T_3 'ün %85'i çevre dokularda T_4 'ün deiyodinasyonu ile oluşmaktadır (54,58).

Şekil 7'de tiroid hormonlarının moleküler yapısı ve tiroid hormon metabolizması gösterilmiştir (49).



Şekil 7. Tiroid hormon metabolizması

2.2.5. TİROGLOBULİN (TG)

Tiroglobulin; iki alt birimden oluşan oluşmaktadır. Bu iki alt birimden her biri 2500 amino asit rezidüsü içeren 330 kilodaltonluk tiroid bezine özgü çok büyük bir glikoproteinlerdir. TSH uyarısı ile tiroid hücresinde sentez edilerek, lümene salınır ve kolloid içinde yer alır. Tiroglobulin molekülü içerisinde, iyotun bağlanabildiği 66 kadar tirozil kökü bulunmaktadır (53). İyot eksikliğinde artan TSH uyarısı, TG değerlerinde de artışa neden olduğundan; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), TG'nin iyot alımının göstergesi olarak kullanılmasını önermektedir (59,60).

İyot yetersizliği olmayan bölgelerde, gebelik süresince TG'de artış olması beklenmez. Gebe kadınlara iyot takviyesinin verildiği iki küçük çalışmada, iyot eksikliğinde TG yoğunluğunun artışa geçtiği gösterilmiştir. Bu nedenle TG'in gebelikte iyot düzeyi belirlenmesi için, idrar iyot düzeyine destek olarak kullanılabilceği düşünülmektedir (61)

2.2.6. TİROİD HORMONLARININ SALGISININ DÜZENLENMESİ

Vücutta metabolik işlevlerini normal düzeylerde sürdürmek için, tiroid hormonunun her zaman dolaşımında uygun miktarda bulunması gerekir. Bunu sağlamak için hipotalamus ve ön hipofiz bezi yoluyla işleyen geri bildirim düzenekleri, tiroid salgı hızını ayarlamaktadır (49).

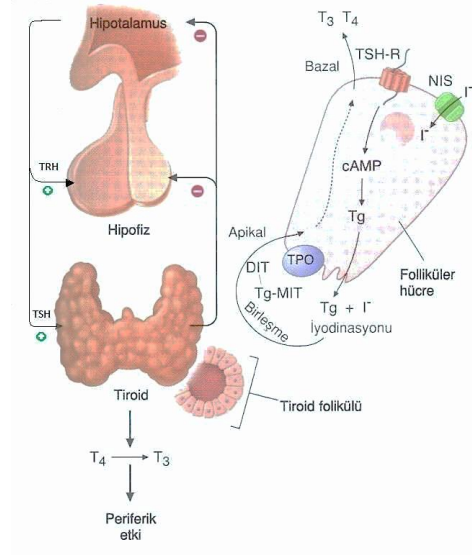
2.2.6.1. TSH'nın Tiroid Hormon Salgısını Artırması

TSH, ön hipofizde üretilip salınan ve birbirine nonkovalant bağ ile bağlı iki subünitten (α ve β) oluşan bir glikoproteindir ve tiroid hormon salınımını dengede tutmakla görevlidir (8,11). TSH ön hipofizin tirotrop hücreleri tarafından pulsatil bir şekilde salgılanır(62). α subüniti 96 aminoasit içerir ve lüteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH) ve human koriyonik gonadotropin (hCG) ile ortak yapıya sahiptir. Bu hormonların farklılıklarını, 113 aminoasitten oluşan β subüniti verir (63).

TSH salgısı hipotalamusun median eminensindeki sinir uçlarından salgılanan ve sonra hipotalamus- hipofiz-portal sistemiyle ön hipofize taşınan TRH tarafından düzenlenir (49). TRH tripeptid amid (piroglutamil-histidil-prolin-amid) yapısında basit bir maddedir. Ön hipofiz tirotrop hücrelerindeki reseptörlerine bağlanarak TSH ve prolaktin salgılanmasını artırır (63).

Ön hipofizden TSH salgılanması için öncelikle TRH'nın hipofiz hücre membranındaki TRH reseptörüne bağlanması gerekmektedir. Sonrasında, hipofiz hücresinde fosfolipaz ikinci haberci sistemi tetiklenerek büyük miktarda fosfolipaz C oluşur. Bunu kalsiyum iyonları ve diaçilgliserol (DAG) dahil birçok ikinci haberci ürünün oluşumu izler ve sonunda TSH salgılanır. (49,63). Tiroid hormonları, tirotropik hücrelerin TRH'ya duyarlılığını azaltarak TSH salgısının negatif geri bildirim ile inhibisyonunu sağlarlar (63). Tiroid hormon üretiminin azaldığı durumlarda, TSH ve TRH artarken; egzojen tiroid hormonu veya tiroid hormon sentezinin arttığı durumlarda TSH ve TRH üretimi baskılanır (64). Şekil 8 'da hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı gösterilmektedir (65).

Hipotalamik hormonlardan somatostatin ve dopamin, hipofizden TSH salgılanmasını baskılar; bu nedenle antidopaminerjik ilaçlar (haloperidol gibi) TSH salgısını artırır (63).



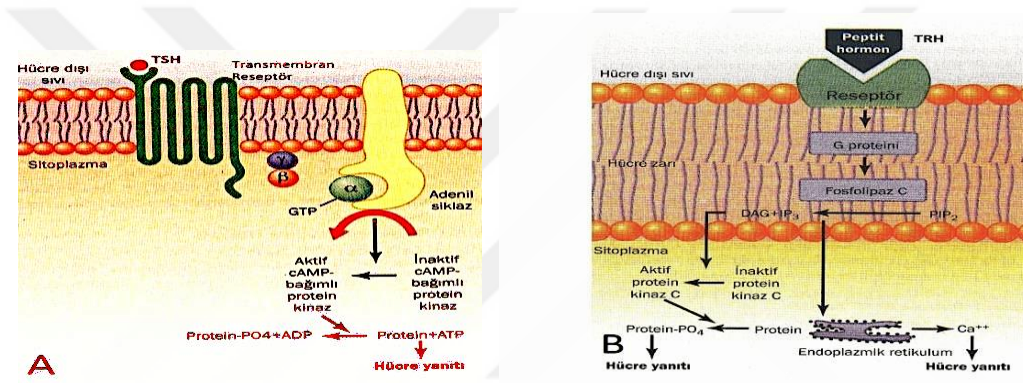
Şekil 8. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid aksı

TSH'nin tiroid bezindeki etkileri şu şekilde sıralanabilir:

1. Folliküler hücrelerinde NIS çalışma hızını artırarak "iyodür tutma" (iodide trapping) işlemini hızlandırır.
2. Follikül hücrelerinde TG sentezini artırır.
3. İyodürün oksidasyonu (I^- 'den I_2 oluşumu) ve tirozinin iyodinasyonunu (I_2 'nin tirozinlere eklenmesi, organifikasyon) artırır.
4. Daha önce depo edilmiş olan TG'in endositozu ile hücre içine alınmasını, hücre içi fagolizozom oluşumunu hızlandırır.
5. TG'in proteolizini artırarak iyodotirozin (MIT, DIT) ve iyodotironinlerin (T_3 , T_4) serbestleşmesini hızlandırır.
6. MIT ve DIT'in iyodotirozin deiyodiniz ile deiyodinasyonu artırır.
7. Tiroid hücrelerinin hacmini büyütür ve salgı işlevlerini artırır.
8. İşlevini artıran tiroid hücrelerinin hem sayısını artırır hem de hücrelerin kübik şekilden silindirik şekle dönüşmesi ve follikül lümenine doğru çok sayıda katlantı oluşturmasına yol açar (49,51).

TSH verildikten sonra oluşan ilk ve en önemli etki, TG'in endositozla hücre içine alınması ve proteolizisinin başlamasıdır. Bu sayede kana 30 dakika içinde T_4 ve T_3 serbestleşir. Diğer etkileri daha uzun sürede gerçekleşir (49). Şekil 9'da TSH'ın ve TRH'ın etki mekanizması görülmektedir (66).

TSH'nın uyarıcı etkilerine siklik adenosin monofosfat (cAMP) aracılık etmektedir. TSH'nın bazal membran yüzeyindeki özgül TSH reseptörlerine bağlanması, membranda adenilat siklazı aktive eder, bu da hücrede cAMP oluşumunu artırır. Sonrasında, cAMP ikinci haberci olarak protein kinazın çalışmasını tetikler ve tüm hücrede çok sayıda fosforilasyona yol açar. Sonuçta, hem tiroid hormon salgısında artışa, hem de uzun dönemde tiroidin kendi glandüler dokusunun büyümesine neden olur (49).



Şekil 9. TSH ve TRH 'ın etki mekanizması

2.2.7. TİROİD HORMONLARININ TAŞINMASI

Tiroid hormonlarının %99'undan fazlası plazmada karaciğerde yapılmış olan çeşitli plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur (63). Plazmadaki T_4 'ünün yaklaşık %70'i; miktarı az (yaklaşık 2 mg/dl) ancak tiroid hormonlarına karşı afinitesi çok yüksek olan tiroksin bağlayıcı globuline sıkıca bağlanır (64). Kalan T_4 'ün yalnızca %0,03'ü serbest (s T_4) halde iken, geri kalanı tiroksin bağlayıcı prealbumin (transtiretin) ve albumine bağlanır.

Plazmadaki T_3 'ün %0,3'ü serbest (s T_3) haldedir. Kalan T_3 neredeyse yarı yarıya TG ve albumine bağlıdır (64). T_3 , tiroksin bağlayıcı prealbumine hiç bağlanmaz.

T_4 ; TG, albümin ve prealbumine daha fazla afinite gösterdiği için metabolik klerensi ve eliminasyon hızı daha düşüktür (63).

Plazmada T_4 , T_3 'e göre çok daha fazla miktarda bulunur. Serbest halleri hormonal işlev gösterir. T_3 , T_4 'e göre daha fazla serbest yapıda bulunduğu için daha fazla işlev gösterir; fakat daha hızlı parçalanır (63). Kandaki serum T_3 (s T_3)/serum T_4 (s T_4) oranı yaklaşık 1/4-1/4,5 civarındadır (63).

2.2.8. TİROİD HORMONLARININ ETKİLERİ

Tiroid hormonları, hücrenin büyüme ve gelişimi için gerekli hormonlardır. Tiroid hormonunun hedef hücre etkilerini; hücresel büyüme ve farklılaşma üzerine etkiler, metabolik etkiler ve termogenik etkiler olarak birkaç ana başlıkta toplamak mümkündür (63).

Tiroid hormonlarının sistemler üzerindeki etkilerini şu şekilde özetleyebiliriz:

2.2.8.1. Tiroid Hormonlarının Karbonhidrat, Lipid ve Protein Metabolizmalarına Etkileri

Tiroid hormonlarının, karbonhidrat metabolizmasına etkisi karbonhidrat kullanımını artırma yönündedir. Bu etkiyi öncelikle insülin ve katekolaminler olmak üzere, hormonların karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkilerini artırarak yaparlar.

Fizyolojik dozda, insülinin etkinliğini arttırarak glukozun hücreler tarafından tutulmasını ve karaciğerde glikojen sentezini artırırken; yüksek dozlarda ve hipertiroidizmde katekolaminlerin ve glukagonun etkisini arttırarak glikojenolizi ve glukoneojenezi uyarıp hiperglisemi oluştururlar. Tiroid hormonları aynı zamanda glukozun barsaktan emilim hızını ve dokulara geçişini de hızlandırır. Yüksek tiroid hormon düzeyleri, insülin yıkımını ve diyabetlilerde insülin gereksinimini artırır (63,67).

Tiroid hormonları yağ metabolizmasını da hızlandırır. Özellikle lipidlerin hızla yağ dokusundan metabolize edilmesi, vücuttaki yağ depolarının azalmasına yol açar. Buna karşı tiroid hormonları plazma kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerini azaltır. Bunun nedeni; karaciğer hücrelerinde kolesterol sentezini artırırken, sentezlenen kolesterolün safraya salgılanmasını da belirgin şekilde hızlandırarak safra asidlerine dönüşümünü arttırmasıdır (49,67).

Tiroid salgısının azalması; kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin plazma düzeyinin yükselmesine ve karaciğerde aşırı yağ depolanmasına yol açar. Uzun süreli hipotiroidizmde, plazma kolesterolündeki artış genellikle ateroskleroza neden olur (49,63).

Kolesterol yapım ve yıkımı tiroid hormonları tarafından artırılır. Hipertiroidide hipokolesterolemi; hipotiroidide hiperkolesterolemi görülür (67). Serbest yağ asidi miktarı yükselirken kolesterol, fosfolipid, trigliserid seviyeleri azalır. Hipotiroidide; düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyi artarken, yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) düzeyi düşmektedir (67).

Tiroid hormonlarının proteinler üzerinde bifazik etkileri vardır. Yani hem protein sentezini hem de katabolizmasını artırır. Fizyolojik dozlarda sentez ağırlıkta iken, yüksek dozlarda yıkım ağırlık kazanır. Hipotiroidide gecikmiş olan somatik büyüme; tiroid hormonunun tedavi dozları ile düzelirken, aşırı miktardaki dozları ile baskılanır (53,67)

2.2.8.2. Tiroid Hormonlarının Vitamin Metabolizmasına Etkileri

Vitaminler bazı enzim ve koenzimlerin çalışması için gerekli olduklarından birçok enzimin hem miktarını hem de işlevini artıran tiroid hormonları, vitamin gereksinimini de artırır. Yüksek tiroid hormon seviyesinde suda çözünen vitaminlerin (tiamin, riboflavin, B12 ve C vitamini gibi) kullanımı artar (63). Hipotiroidide, serum vitamin A düzeyleri yüksektir. Karoten yüksekliği nedeniyle deri sarımsı bir renk alır. Hipertiroidizmde ise vitamin A kullanımı arttığı için vitamin A düzeyleri azalabilir. Vitamin E ve D seviyelerinin hipertiroidili hayvanlarda eksik olduğu gözlenmiştir. Otoimmün tiroid hastalıklarında B12 eksikliği topluma oranla yüksektir (53,67).

2.2.8.3. Tiroid Hormonlarının Oksijen Tüketimi, Isı Üretimi ve Serbest Radikal Oluşumuna Etkileri

Tiroid hormonları, dokuların oksijen tüketimini artırır. Özellikle T₃; beyin, dalak, testis, uterus, lenf nodülleri ve adenohipofiz hariç bütün dokularda Na-K-ATPaz'ı uyararak oksijen tüketimini ve ısı üretimini artırır. Bu etkileri, bazal metabolik hızdaki artışa yardımcı olur. Aşırı miktarlardaki tiroid hormon düzeyleri bazal metabolizma hızını normalin %60-100'üne kadar artırabilir. Bu etkiye bağlı tipik belirtiler aşırı terleme ve sıcağa dayanıksızlıktır (67).

Tiroid hormonları; süperoksit dismutaz enzim düzeyini düşürerek, serbest radikal üretiminde artışa da neden olur (67,68).

2.2.8.4. Tiroid Hormonlarının Sempatik Sistem Üzerine Olan Etkileri

Tiroid hormonları; kalp, iskelet kası, yağ dokusu ve lenfositlerde β -adrenerjik reseptör sayısını artırırken, kalp kasında α -adrenerjik reseptörleri azaltır. Sempatik sinirlerin deşarj frekansında artışa neden olamaz, dokuların sempatik uyarılara duyarlılığını artırır (67). Kalpte β 1-adrenerjik reseptörlerini artırır. Hipertiroidide, beta reseptörlerine bağlanma kapasitesinde artma ve reseptör sonrası cevapta artma nedeniyle katekolamin etkilerinde artış gözlenir. Fakat beklenmedik bir etki olarak, hipertiroidizmde α adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında belirgin bir artış olmaz ve periferik damar rezistansı artmaz (63).

2.2.8.5. Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Tiroid hormonları, kalpte β 1-adrenerjik reseptörlerin sayısını artırır. Aynı zamanda myokard hücrelerinde α myozin ağır zincirinin ve Ca^{+2} -ATPaz'ın çalışma hızını da artırır. Kalbin metabolizması, oksijen tüketimi, kontraktilitesi, atış hızı, atış hacmi ve debisini arttırır (63). Kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etkiler yapar. Fakat tiroid hormonunun çok yüksek düzeyleri, uzun süreli protein katabolizmasına bağlı kalp kasında güç kaybına neden olur (49).

Dokularda metabolizmanın artışı, oksijenin normalden daha fazla kullanımına ve dokulardan metabolik son ürünlerin daha fazla miktarda serbestleşmesine yol açar. Bu nedenle birçok dokuda vazodilatasyon ve kan akımında artış olur. Hipertiroidizmde, sistolik basıncın 10-15 mmHg artması ve diyastolik basıncın ise benzer miktarda düşmesiyle nabız basıncı sıklıkla artar (49,63).

2.2.8.6. Tiroid Hormonlarının Solunum Sistemine Etkileri

Tiroid hormonları, solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar. Ağır hipotiroidi vakalarında, mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon görülebilir (68).

2.2.8.7. Tiroid Hormonlarının Hematopoetik Sisteme Etkileri

Tiroid hormonları; eritrositlerdeki 2,3-difosfogliserat miktarını artırarak, hemoglobinden oksijenin ayrılmasını ve dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırır. Eritropoezi artırır (67).

2.2.8.8. Tiroid Hormonlarının Gastrointestinal Sisteme Etkileri

Gastrointestinal sistem motilitesini artırır. Bunun sonucunda hipertiroidide ishal; hipotiroidide motilite azalmasına bağlı konstipasyon oluşur (68). Ayrıca sindirim salgılarında ve iştahta artışa da neden olurlar (49).

2.2.8.9. Tiroid Hormonlarının Kas-İskelet Sistemine Etkileri

Tiroid hormonları, kemik dönüşümünü uyararak, kemik yıkımını ve daha az olarak da kemik yapımını artırır. Ayrıca kas tonusunun fonksiyonlarını gerçekleştirmesinde ve kasılma gevşeme fonksiyonunun sürdürülmesinde gereklidir (67). Yüksek tiroid hormon düzeylerinde protein katabolizması nedeniyle kaslar güçsüzleşir (63).

Hipertiroidizmin en tipik belirtilerinden birisi ince kas tremorudur. Bu tremor, merkezi sinir sistemi üzerinde tiroid hormonunun etki derecesini değerlendirmede önemli bir göstergedir (49).

2.2.8.10. Tiroid Hormonlarının Diğer Endokrin Bezler Üzerine Etkisi

Tiroid hormonunun artması, diğer endokrin bezlerin çoğunda salgı hızını artırırken, dokuların da hormonlara gereksinimini artırır. Tiroid hormonları, kemiklerin hem yapımını hem de rezorpsiyonunu artırarak paratiroid hormon gereksinimini artırır. Bu nedenle ileri hipertiroidi vakalarında hiperkalsemi ve osteoporoz eğilimi ortaya çıkabilir. Adrenal glikokortikoidlerin karaciğerde yıkım hızını da artırır. Bu durumda, ön hipofizden feedback mekanizmayla ACTH yapımında artışa ve adrenal bezlerden glikokortikoid salgılanma hızının artmasına yol açar (49).

2.3. HASHİMOTO TİROİDİTİ (OTOİMMÜN TİROİDİT, KRONİK LENFOSİTİK TİROİDİT)

2.3.1. HASHİMOTO HASTALIĞI TARİHÇESİ

1912 yılında Hashimoto, kronik tiroid hastalığı ve guatrı olan 4 hasta tanımladı ve bu hastalığı ilk defa struma lenfomatoza olarak adlandırdı. Bu hastaların tanımlanmasında; tiroid bezlerinde fibrozis, diffüz lenfositik infiltrasyon, parankimlerinde atrofi saptanmıştı. Diffüz lenfositik infiltrasyon; fibrozis, parankimal atrofi ve bazı asiner hücrelerde eozinofilik

değişikliklerle karakterize idi (69,70). Hashimoto'nun bu tanımlamasından sonra hastalığın sık görülmediği düşünülmekteyken, İİAB ve seroloji ile antikor kullanımı sonrası hastalığın tanısında artış saptanmasına yardımcı olmuştur (71).

2.3.2. TERMİNOLOJİ, TANIMLAR VE SINIFLAMA

Hashimoto Tiroiditi (HT), iyotun yeterli olduğu bölgelerde görülen hipotiroidinin en sık nedenidir. Tiroidit terimi, foliküler hasar olsun veya olmasın, “intratiroidal lenfositik infiltrasyon”un bir kanıtı olarak kabul edilir (72). Kronik otoimmün tiroiditlerin (OT) iki formu vardır. Tiroid volümünün arttığı guatröz form ve tiroid dokusunda atrofinin izlendiği atrofik formdur. Guatr ile beraber izlenen form daha sık gözlenir (73). HT tanımlanmasında her iki tip de kullanılabilirken, bazı ötürler sadece guatröz tipin HT tanımlanmasında kullanılmaktadır. Her iki tipte de tiroid otoantikörlerinin bulunmaktadır ayrıca farklı klinik ve patolojik görünümüne neden olan tiroid disfonksiyonu söz konusudur (54).

Dr.Amino ve arkadaşları, Hashimoto hastalığını klinik evresine göre 4 alt grupta toplamışlardır (74).

- **Subklinik OT:** Hastalığın erken döneminde görülmektedir. Otoantikörler pozitifdir. Tiroid bezi boyutları normaldir ve guatr yoktur. Serum sT₄, sT₃ ve TSH düzeyleri normaldir.
- **Kronik OT:** Hastalığın hafif şiddette olduğu dönemdir. Antikörler pozitifdir. Tiroid boyutları hafif artmıştır. Klinikte ötiroidi, hipotiroidi veya tirotoksikoz görülebilmektedir.
- **Klasik Hashimoto hastalığı:** Hastalığın ileri evresidir. Antikörler yüksek düzeyde pozitifdir. Tiroid bezi belirgin büyük ve serttir. Hastada, ötiroid, hipotiroidi veya tirotoksikoz görülebilmektedir.
- **Atrofik tiroidit:** Hastalığın son evresidir. Antikörlerdeki pozitiflik devam etmektedir. Tiroid bezi atrofiktir ve klinik hipotiroidiktir.

Sessiz tiroidit, OT'nin prezentasyonunun bir varyantı olarak görünmektedir. Tiroid bezinde otoimmün kaynaklı lenfositik inflamasyonun neden olduğu, tiroid hormonlarının serbestleşmesine ve geçici hipertiroidizme yol açan destrüktif tiroidit ile karakterizedir (72). Postpartum tiroiditin, sessiz tiroidit ile aynı olduğu kabul edilir ve bu terim postpartum dönemde sessiz tiroidit geçiren hastalarda kullanılır. Hastalık özellikle doğum sonrası dönemde yaygındır, ancak çocuklarda da gözlenmiştir. OT terimi, subakut (de Quervain) tiroiditi kapsamaz (72).

2.3.3. PATOLOJİ

Guatr genellikle piramidal lobta dahil bilateralidir. HT'li doku parçası açık sarımsı ve pembemsi renkte ve lastik kıvamında bir sertliktedir. Kapsüler yüzey, genellikle hafifçe lobüledir ve çevresindeki yapılara yapışmaz (75).

Hashimoto Tiroiditi histolojik olarak; epitelyal hücre yıkımı, diffüz lenfosit infiltrasyonu, nadir germinal merkezler, az kolloid içeren hacmi küçülmüş tiroid follikülleri ve fibrozis izlenmektedir (76). Tiroid hücreleri biraz daha büyük olma ve asidofilik karakterde boyanma eğilimindedir; bu nedenle Hurthle veya Askanazy hücreleri olarak adlandırılırlar ve bol miktarda mitokondri içerirler. Folliküler alanlar küçülmüştür, kolloid ise ya seyrek veya hiç yoktur (75). Fibrozis ise ya yok veya hafif-orta derecededir (64). Buna karşın OT'in atrofik formunda fibrozis, Riedel tiroiditindeki gibi şiddetlidir ve buna bağlı olarak tiroid bezi küçülmüştür (75). Çocuklarda oksifili ve fibrozis daha az, epitel hücrelerinin hiperplazisi daha belirgin olabilir. Elektron mikroskopunda, IgG'nin oluşturduğu yoğun bir materyal bazal membran boyunca bulunur.

Tiroiddeki lenfosit alt grupları, kanda buldukları oranlara kıyasla farklılık gösterir. İnfiltrat lenfosit hücrelerinin %60'ı T hücre markerları ve %30'u ise B hücre markerları sunar (64). Tiroid bezini en fazla infiltrat eden T hücreleri alfa/beta T hücre reseptörlerine sahip iken, gama/delta T hücreleri nispeten nadirdir. Hashimoto Tiroiditinde; fokal tiroidit, fibröz tiroidit, juvenil tiroidit ve atrofik tiroidit gibi histolojik varyantlar olabilir. Patolojik süreç, tipik olarak lobun tamamını veya tüm bezi kapsar. Çoğu vakada, biyopsi diffüz tiroiditten ziyade fokal tiroiditi gösterir. Mikroskopik açıdan benzer olan fokal tiroidit, lokal lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Fibröz tiroiditte, tiroid dokusu serttir ve fibröz doku ile kaplanmıştır. Patolojik olarak tiroid glandının yapısı bozulmuştur ve belirgin folliküler atrofi, yoğun fibrozis ve belirgin squamöz metaplazi vardır. Bu durum riedel tiroiditi ile karıştırılmamalıdır. Fibrozise bağlı oluşan parankim harabiyeti nedeniyle, tiroid epitel hücrelerinde hiperplastik değişimler olabilir. Juvenil tiroiditte, askanazy hücrelerinin sayısı azdır. Atrofik varyantta ise, fibrozis ve lenfosit infiltrasyonu vardır (69). Ağrısız (veya sessiz) tiroiditteki histolojik özellikler, HT'dekilerle hemen hemen aynıdır. Tüm örnekler fokal veya diffüz tip kronik tiroiditi gösterir ve lenfoid folliküller örneklerin yaklaşık yarısında vardır.

2.3.4. PATOGENEZ

Hashimoto Tiroiditinde immünolojik durum tipik olarak agresif ve yıkıcıdır. OT'nin HLA-DR3 ile ilişkili olduğu düşünülen atrofik tip ve HLA-DR5 ile ilişkili guatröz tip olmak üzere iki tipi vardır. HT'li hastalarda yapılan bir çalışmada, HT ve Graves hastalığı (GH) arasında, HLA sınıf II lokusunda açık farklılıklar gösterildi. HLA sınıf II genotipindeki bu farklılıklar, farklı immünopatolojik süreçlere ve ilişkili oldukları hastalıkların farklı klinik görünümüne katkıda bulunabilir. HT'ye yatkınlık oluşturan genlerden non-MHC sınıf II genleri incelenmiş ve elde edilen veriler sitotoksik T-cell antigen-4 (CTLA-4) ile OT arasında ilişki olduğunu göstermiştir (75).

2.3.4.1. Patogeneizde hücresel immünitenin rolü

OT patogenezinde, sellüler ve hümoral immünite birlikte rol oynar. Tiroid antijenlerine spesifik CD4⁺ T lenfositlerin aktivasyonu, patogenezin ilk adımı olduğuna inanılır. Bunlar bir kez aktifleştince, self-reaktif CD4⁺ T hücreleri, sitotoksik CD8⁺ T hücrelerinin yanı sıra otoreaktif B hücrelerini de tiroid içine toplar (72). CD4⁺ T hücrelerinin bu hastalıkta iki rolü bulunmaktadır. İlk görevi antikor üretimine yardımcı olmaktır (Th2 fonksiyonu). T hücreleri, tiroid antijenleri ile reaksiyona girerek aktive olur ve tiroid antikor yapımını uyarır. Tiroid antikorların üç ana hedefi; TG, TPO ve TSH reseptörüdür (TSHr). T hücrelerinin ikinci görevi, tiroid hücrelerine sitotoksik etkileridir (Th1 fonksiyonu). Bu hücreler tiroid hücre apoptozisini direkt olarak uyarma özelliğine sahiptir. Supresör T hücreleri ise HT'de çok azalmıştır. Bu hücrelerin azalması, organizmanın kendi doku antijenlerine karşı toleransın azalmasına neden olur. CD8⁺ T hücrelerinin direkt sitotoksitenin, hipotiroidizmin esas mekanizması olduğuna inanılmaktadır (54,72).

Hashimoto Tiroiditinde, NK (doğal öldürücüler) hücre fonksiyonlarında artış bildirilmiştir (77). Regülatör (veya supresör) T hücrelerinin disfonksiyonu; HT dahil olmak üzere, çeşitli organ spesifik otoimmün hastalıkların gelişimine yol açabilir (78). Tiroid otoimmünitesi tiroid dokusunda lenfosit birikimine ve tiroid epitel hücresi hasarından neden olur. Progresif tiroid hücre hasarı klinik tabloyu guatröz hipotiroidizmden, primer hipotiroidizme veya atrofik tiroidit tablosuna değiştirebilir. Primer hipotiroidi, HT'nin son evresi olarak kabul edilir. Lenfositik infiltrasyon, TSHr antikor yanıtının diğer self tiroid antijenlere, TPO'ya ve TG'ye intermoleküler yayılımıyla ilişkili bulunmuştur. (75).

2.3.4.2. Patogenezde otoantikörlerin rolü

Hashimoto Tiroiditli hastaların çoğunda TG ve TPO'ya karşı yüksek titrede antikör bulunur. Yapılan çalışmalarda, anti-TG ve anti-TPO antikörlerinin de patogenezde rolü olduğunu ortaya koymuştur. Anti-TPO antikörleri, TPO enziminin aktivitesini inhibe ederek ve NK hücre sitotoksitesini stimüle ederek hipotiroidiye neden olabilir (64,79). Bu antikörler, kompleman bağlayıcı veya sitotoksik olabilir. Ancak, anti-TPO'nun plasentadan fetusa geçişinin fetusda genellikle tiroid hasarına yol açmaması, sitotoksite için kanıtların yetersiz olduğunu gösterir. Bu nedenle; sitotoksik T hücreleri, NK hücreleri, regülatör veya supresör T hücrelerinin patogenezde önemli bir rol oynadığı düşünülür (75).

Atrofik hipotiroidizmin bir diğer nedeni de, tiroid stimülasyon blokan antikörlerin (TSBAb) gelişimidir. Bu antikörler TSH'nın TSHr'e bağlanmasını önler, fakat tiroid hücrelerini uyaramaz ve hipotiroidiye neden olur. Bu sendrom yenidoğanlarda, çocuklarda ve yetişkinlerde ortaya çıkar. Yetişkin hipotiroidik hastalardaki TSBAb prevalansı %10 olarak bildirilmiştir (80). Bu antikörler zamanla azalır ve hasta tekrar ötiroid hale gelebilir.

Son yıllarda NIS'a karşı otoantikörlerin varlığı, OT sahip olgularda gösterilmiştir. Bu antikörler, tiroid follikülleri içine iyot transportunu inhibe eder. HT olan hastalarda NIS antikörleri %15 oranında saptanmıştır (81).

2.3.4.3. Patogenezde sitokin aracılı apoptozun rolü

Hashimoto Tiroiditinde gözlenen tiroid hücre ölümünde infiltratif T lenfositlerin doğrudan bir etkisi olmayabileceği düşünülmektedir. Otoimmün hipotiroidizmlili hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu, tiroid epitel hücrelerinin sitokin aracılı apoptozu tarafından indüklenebilmektedir. Apoptozun karakteristik bir özelliği olarak, parçalanmış DNA partikülleri HT'li hastaların tiroid folikül hücrelerinde sıklıkla bulunmaktadır. Tiroid hücresinde temel olarak Fas ligand (Fas L) sunulduğu gösterilmiştir (82). Fas molekülü, tiroid hücresi dışında birçok farklı hücre yüzeyinde de bulunmaktadır. Böylece tiroid hücrelerindeki Fas-FasL etkileşimi apoptozu ve tiroid hücre yıkımını tetikleyebilir (83). Hipotiroidiye yol açan patolojik süreçlerde, apoptotik hücre ölümü hızlanmıştır ve FasL HT'li hastaların tiroid hücrelerinde yüksek düzeyde bulunmuştur.

2.3.5. PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

2.3.5.1. Genetik faktörler

OT'de, ailesel vakalar sık görülür. Hastalığın, etkilenen çocukların kardeşlerinde veya ebeveynlerinde görülme sıklığı %25 kadar yüksek olabilir (64). OT'li hastaların birinci derece akrabalarının çoğunda tiroid antikoru saptanmıştır (84). Danimarka'da yapılan bir çalışmada, monozigotik ikizlerde HT'nin görülme oranı %38 iken, dizigotik ikizlerde ise, bu oranın %10 olduğu bildirilmiştir (85).

Yapılan çalışmalarda; atrofik tiroidit ile HLA-DR3, guatröz tiroidit ile HLA-DR4 ve DR5 haplotiplerinin ilişkisi gösterilmiştir (64). DQA1*0102 ve DQB1*0602 gibi alellerin OT'e karşı koruyucu etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (75). Koreli hastalarda DR8 varlığının anti-TSHr antikora eşlik ettiği bildirilmektedir (86). OT'lerin Down, Turner ve Klinefelter sendromu gibi kromozomal hastalıklarda da sık görüldüğü bilinmektedir (87).

2.3.5.2. Endojen faktörler

Altta yatan genetik eğilime ek olarak; cinsiyet hormonları, glukokortikoidler ve düşük doğum ağırlığı da tiroid otoimmünitesinde rol oynayabilir. Kronik OT'de kadınlarda sık görülmesi seks hormonlarının etkisi ile olabileceğini düşündürmekle birlikte, yaşlı kadınlarda gençlere göre daha sık görülmesi östrojenin gerçek bir predispozan faktör olmadığını göstermektedir (88).

OT gelişiminde stresin rolü olabileceği öne sürülmüş, bununla birlikte hastalık uzun bir sürede oluştuğu için etiyolojideki rolü tartışmalı bulunmuştur. Ancak strese bağlı artan kortizol düzeylerinin immünsüpresyona ve takiben immünhiperreaktivite ile bu hastalığa yatkınlık yaratabileceği düşünülmektedir (89).

İngiliz kadınlarında düşük doğum ağırlığı ile anti-TPO antikoru varlığı arasında pozitif ilişki saptanmakla birlikte bu konuda ileri araştırmalar gerekmektedir (88).

2.3.5.3. Çevresel faktörler

Çevresel faktörler ile ilgili olarak; yüksek iyot alımı, selenyum eksikliği, tütün dumanı gibi kirleticiler, kronik hepatit C gibi bulaşıcı hastalıklar ve belli bazı ilaçlar (lityum, amiodarone gibi) OT gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (90). Hastalık bu faktörlerin

kombinasyonu ile ilişkili olabileceğinden ve uzun bir zaman sonra gelişebileceğinden, sıklıkla çevresel faktörlerle tiroid otoimmünitesi arasında direkt bir ilişki kurmak zordur (91).

Uzun süreli iyot maruziyeti TG'nin iyodinasyonunda artışa neden olur ve böylece TG'nin antijenik özelliğini artırarak duyarlı kişilerde otoimmün süreci başlattığı düşünülmektedir (75). Yunanistanda, HT çocuklardaki non-toksik guatrın en sık nedeni olarak bildirilmiş ve bunun iyodizasyon programının sonucu olduğu düşünülmüştür (92). İyod eksikliği olan bölgelere iyot desteği sağlanması ise, bu bölgelerde tiroidit sıklığının üç kat artmasına neden olmuştur (54). Diyetle fazla iyot alımının tiroide karşı gelişen otoimmüniteyi artırdığı, hafif iyot eksikliğinin ise OT'den koruduğu saptanmıştır (86).

H₂O₂ düzeyini artırabilen glutatyon peroksidaz, selenoproteinlerden bir tanesidir ve selenyum eksikliği selenoproteinlerin aktivitesini azaltır. Böylece inflamasyonu ve hastalık oluşumunu tetikler. Düşük kan selenyum düzeyi artmış tiroid volümü ve USG'de hipoekojenite ile ilişkili bulunmuştur. Selenyum desteği sağlanması, subklinik hipotiroidizm olgularında antikor titrelerinde düşüşe neden olmuştur (93).

Sigara dumanı, poliklorlu bifeniller, solventler ve metaller gibi çevresel kirlenimler otoimmün sürecin ve inflamasyonun başlamasından sorumlu tutulmuştur (91). Lityumun T hücre üzerindeki direkt etkilerinden dolayı OT'yi alevlendirdiği gösterilmiştir (94).

Düşük doz radyasyon maruziyetinin, geçici bir otoimmün reaksiyona yol açarak OT gelişimini artırdığı düşünülmektedir (88).

2.3.6. İNSİDANS VE DAĞILIM

Hashimoto Tiroiditi; çocuk ve adolesanlarda tiroid hastalığının, edinsel hipotiroidizmin ve guatrın en sık nedenidir (64). Hastalık özellikle 30-50 yaşları arasında daha sık görülür, fakat çocuklar dahil herhangi bir yaş grubunda gözlenebilir. Klinik olarak tanı konulandan daha fazla sıklıkta olduğu açıktır ve sıklığının arttığı tespit edilmektedir(75). Amerika Birleşik Devletinde 11-18 yaş arası çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada prevalans %1.2 olarak bildirilmiştir (54). Binay ve ark.nın çalışmasında ise çocuklarda %1,2-3 olduğu ve kızlarda sık olduğu söylenmektedir(95). Inoue ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada 6-18 yaşları arasındaki Japon çocukların %3'ünün tiroiditi olduğunu tespit edilmiş (96). Kronik OT'nin çocukluk prevalansı ergenlik döneminin başlarından ortalarına kadar olan dönemde en yüksek olup kadınlarda 2:1 oranında daha yüksek olduğu tespit edildi

(97), erişkinlerde ise bu oran 9/1 saptandı (54). 4 yaşın altında nadiren görülmektedir, ancak bebeklik döneminde bile bildirilen vakalar vardır (98). Okul çağındaki çocukların %1-2'sinde ve adolesanların %4-6'sında tiroid otoantikörleri pozitifdir (97).

2.3.7. KLİNİK BULGULAR VE KLİNİK SEYİR

Başlangıç öyküsünde enerji seviyesi, uyku düzeni, adet düzeni, soğuk intoleransı ve okul performansı sorgulanmalıdır.

Büyüme ve pubertal gelişim bozulabilir. Büyüme yetersizliğinin diğer endokrin nedenlerine benzer şekilde, kilo artışından daha ziyade boy büyümesi daha çok etkilenir ve kemik yaşı gecikmiştir (99). Kemik yaşında gecikmenin fazla olması, hipotiroidinin uzun süreli olduğunun göstergesidir. Adolesanlar tipik olarak puberteye geç girer, ancak daha küçük çocuklarda erkeklerde makroorşidi, kızlarda ise meme gelişimi ve galaktore ve/veya vajinal kanama ile kendini gösteren psödopuberte prekoks gözlenebilir. Galaktore, TRH uyarısına bağlı prolaktin sekresyonundaki artışın bir sonucudur. Daha küçük çocuklarda gözlenen erken pubertenin, yükselmiş TSH'nın folikül stimulan hormon (FSH) reseptörlerine bağlanmasından kaynaklandığı düşünülür (72).

Deride miksödematöz değişiklikler, konstipasyon, soğuk intoleransı, azalmış enerji ve artmış uyku gereksinimi sinsi olarak gelişir. Şaşırtıcı olarak, ağır hipotiroidili çocuklarda bile okul performansı fazla etkilenmez. Uzun süren hipotiroididen sonra hastalarda suprasellar genişleme ile hipofiz bezinde hiperplastik büyüme oluşabilir ve bazı çocuklarda başağrısı ve görme problemleri ortaya çıkar. Bu durumun tirotrop hiperplazisi sonucunda geliştiği düşünülür ve hipofiz tümörü ile karıştırılabilir. Bu değişikliklerin tümü yeterli T₄ tedavisi ile normale döner, ancak uzun süreli hipotiroidisi olan çocuklarda büyümeyi yakalama tam olarak gerçekleşmeyebilir (100).

Hashimoto Tiroiditli hastaların büyük bir kısmı asemptomatiktir. Çoğu kez rutin fizik muayene veya ultrasonografik inceleme sırasında tanı alırlar. Özellikle büyük çocuklarda ve adolesanlarda, HT hastalarının en sık hekime başvuru nedeni asemptomatik guatrdir (88). Hastalar, genellikle TSH düzeyleri normal veya hafif bir artmış olması ile tiroid fonksiyonunun korunduğu başlangıç evresinde tespit edilir. Bu aşamada, tiroid hastalığının semptom ve bulguları genellikle yoktur, ancak tiroid fonksiyonunun bozulması muhtemel olduğundan, hipotiroidizmin büyüme ve metabolik fonksiyonlar üzerine olumsuz etkilerini önlemek için tiroid disfonksiyonunun erken teşhis edilmesi gerekir (72). Başlangıçta ötiroid

olan çoğu çocuk ötiroid kalabilmekle beraber, hastaların bir kısmında hastalık ilerledikçe önce subklinik, ardından klinik hipotiroidi gelişir. Yıllar içinde subklinik hipotiroidisi olan çocukların yaklaşık yarısı ötiroid olurken, diğer yarısında belirgin hipotiroidi gelişir (100). Belirgin biyokimyasal bozukluk varlığında bile, hipotiroidizmin semptomlarının fark edilmesi zor olabilir (Tablo 2)(72). Sonunda tiroid atrofisi ve miksödem gelişebilir. Hastalık genç kadınlarda sıklıkla guatröz miksödeme neden olur. Guatröz hipotiroidizimli hastaların bazen tiroid atrofisine ilerledikleri gözlenmiştir (75).

Tiroid palpasyonuna ilaveten, ekstra oküler göz hareketleri, sıvı durumu ve derin tendon reflekslerinin değerlendirilmesi fiziksel muayenede önemli unsurlardır. OT, bir otoimmün poliglandüler sendromun başlangıcı olabilir ve tip 1 diyabet, çölyak hastalığı, Addison hastalığı ve pernisyöz anemi gibi eşlik etmesi muhtemel otoimmün hastalıklar tıbbi özgeçmişinde özellikle değerlendirilmelidir.

Ötiroidizmden hipotiroidizme ilerlemenin, tiroid hücre hasarı ve tiroiddeki iyot depolarının kaybına bağlı geri dönüşsüz bir süreç olduğu düşünölmüştür. Ancak günümüzde, hipotiroid hastaların dörtte birinin birkaç yıl içinde spontan normale döndüğü bilinmektedir. Bu durum, zaman içinde azalan ve tiroid fonksiyonlarının geri kazanılmasına olanak sağlayan artmış TSBAb'larının ilk etkisini yansıtır olabilir (101).

Anti-TPO ve TSH'nin progresif artışına ek olarak, başvuru anında guatr varlığı ve artmış anti-TG antikoru varlığı ileride hipotiroidizm gelişiminde etkili faktörler olabilir (75).

Tablo 2. Belirgin hipotiroidizmin semptom ve bulguları (4)

Guatr
Tartı artışı ve zayıf boy artışı
Kemik maturasyonunda gecikme
Pubertal bozukluklar (gecikmiş puberte veya psödopuberta prekoks)
Düzensiz menstrüal periyodlar
Letarji ve/veya kötü okul performansı
Yorgunluk
Bradikardi ve artmış kardiyak output
Kabızlık
Soğuk intoleransı
Hipotermi
Sıvı retansiyonu ve tartı alımı
Tartı artışı ve zayıf boy artışı
Kemik maturasyonunda gecikme
Yüzde şişlik
Kuru cilt
Vücut kıllarında artış
Derin tendon reflekslerinde azalma

2.3.7.1. Hashimoto Tiroiditi ve Guatr

En sık klinik bulgu guatrdır Etkilenmiş çocuk olguların çoğu klinik olarak ötiroid ve asemptomatik iken, az bir kısmında kitle etkisine bağlı boyunda basıya bağlı şikayetler olabilir. Guatrın büyüklüğü farklı boyutlarda olabilmektedir; küçük veya çok büyük bir guatr olabilir. Genellikle palpasyonda lastik kıvamında, yüzeyi düzensiz ve ağrısızdır. Çoğu hastada tiroid bezi diffüz büyür, ancak hastaların üçte birinde lobülerdir ve tiroid dokusu içinde tek veya multipl nodüller saptanabilir. Bu nodüllerin tiroid içindeki lenfoid folliküllere ait olduğu düşünülmektedir (54,97).

Bazı vakalarda tiroid bezi hızla büyüyebilir ve nadiren boyundaki yapılara basıdan dolayı disfaji, dispne, hafif ağrı ve hassasiyete neden olabilir. HT'de guatr boyutu genellikle yavaş yavaş büyür, fakat küçülüp spontan kaybolabileceği gibi ötiroid durumda yıllarca

değişmeden de kalabilir (97,100). HT'de guatr nedeni; tiroid bezinin lenfositlerle infiltrasyonuna ve bazı hastalarda hipotiroidizmde artan TSH düzeyine bağlı olabileceği düşünülür iken (54), çocukların çoğunda TSH düzeyinde artış olmaması nedeniyle, tiroidin lenfositlerle infiltrasyonu ile birlikte tiroid büyümesini uyaran immunoglobulinleri de guatr nedeni olarak suçlayan kaynaklar mevcuttur (97).

2.3.7.2. Hashimoto Tiroiditi ve Tirotoksikoz

Çok az çocukta hastalığın erken dönemlerinde sinirlilik, iritabilite, aşırı terleme gibi hafif tirotoksikoz bulguları gelişebilir (97). Bu durum çoğunlukla hasara uğramış tiroid bezinden T₃ ve T₄ deşarjı ile açıklanmaktadır. Hastalardaki tirotoksikoz bulguları GH'na göre daha hafif geçer ve kendiliğinden düzelme görülür. HT'de, GH olmadan da oftalmopati görülebilir ve bu durum hastaların %5-10'unda saptanır. Ayrıca Hashitoksikoz olarak adlandırılan, TSHAb antikoru ile oluşan ve klinikte GH'na benzer bir tirotoksikoz tablosu da bu hastalarda görülebilir (Tablo 3) (54).

Tablo 3. Hashimoto Tiroiditinin prezentasyonları (75)

Ötiroidizm ve guatr
Subklinik hipotiroidizm ve guatr
Primer tiroid yetersizliği
Hipotiroidizm
Adolesan guatr
Ağrısız tiroidit veya sessiz tiroidit
Postpartum ağrısız tirotoksikoz
Değişken hipo ve hipertiroidizm

2.3.8. TANI

2.3.8.1. Tanıda Guatr

Piramidal lob büyümesi ile diffüz, lastik kıvamında bir guatr varlığı ve tirotoksikoz belirtilerinin bulunmaması, HT tanısını düşündürülebilir. Trakea nadiren deviyeye olmuş veya basıya maruz kalmıştır. Böyle bir durumda, guatrın hipotiroidizm ile ilişkisi hemen hemen tanı koydurucudur. Ağrı ve hassasiyet olağan değildir, fakat bulunabilir. Hızlı bir başlangıç

enderdir, fakat guatr nadiren birkaç hafta içinde normal boyutunun birkaç katına büyür. Bez sıklıkla normal boyutunun 2-4 katı büyür. İstmus üzerinde Delphian nodu olmak üzere, satellit lenf nodları bulunabilir (75).

2.3.8.2. Tanıda Tiroid Hormonları

Primer hipotiroidizmde, tiroidin çalışmadığını gösteren en önemli gösterge artan TSH düzeyidir. Eğer ayırıcı tanıda santral hipotiroidizm varsa veya belirgin hipotiroidizm şüphesi yüksekse, sT₄ azalır. Hafif hipotiroidizmde, tip 2 iyodotironin 5'-deiyodinaz enzimi ile sT₄'ün sT₃'e dönüşümünün artması ve yüksek TSH düzeyinin etkisindeki rezidüel tiroid dokusundan öncelikle T₃'ün salgılanması serum sT₃ düzeyinin normal kalmasını sağlayabilir. Buna bağlı olarak, bazı hastalar normal sT₄ ve sT₃ düzeyleri ve hafif artmış TSH düzeyi ile birlikte klinik olarak ötiroiddir (75). HT'ye sekonder hipotiroidizmi bir hastada, artmış TSH ("tipik olarak" >10 IU/mL), düşük sT₄ ve pozitif anti-TPO antikoru olacaktır. Hastalığın erken dönemlerinde TSH normal olabilir ve guatrdan bağımsız olarak anti-TPO antikoru pozitif olabilir. Daha sonra, normal sT₄ seviyesi ile birlikte, TSH'da orta düzeyde bir artış (5-10 IU/mL) olur (subklinik hipotiroidizm) (72). Hastalığın ilk evrelerinde hasarlı tiroid bezinden T₄ ve T₃ deşarjı ile oluşan kısa süreli hipertiroidizm evresi görülebilir. Bu durumda TSH baskılanmış ve tiroid hormon düzeyleri artmıştır. Ancak çocukluk çağında, olguların çoğunda TSH ve tiroid hormon düzeyleri normaldir (94).

2.3.8.3. Tanıda Tiroid Otoantikoru

Guatr veya yüksek TSH düzeyleri varlığında, anti-TPO antikoru ölçümü hemen yapılmalıdır. Anti-TPO antikoru, HT için en hassas tarama testidir. anti-TPO titreleri negatif ise, anti-TG antikoru ölçümü önem kazanır (102). Yüksek düzeyler HT için tanısaldır (75). Tiroid antikoru serumda artması HT için spesifik değildir, diğer tiroid hastalıklarında ve normal popülasyonda da düşük konsantrasyonda pozitif bulunabilir. Ancak HT'de titreleri çok yüksektir. Hastalığın başlangıcında otoantikoru pozitifliği saptanmayabilir, bu nedenle izlemde antikor düzeylerini yinelenmek antikor pozitifliğini saptamak için gereklidir (86). Erişkinlere kıyasla genç hastalar daha düşük ve bazen negatif değerlere sahip olma eğilimindedir. Şüpheli durumlarda ölçümler tekrarlanmalıdır, çünkü otoantikoru titreleri hastalık ilerledikçe sonradan artabilir (97). Çocuk yaş grubunda düşük titreler bile tiroid otoimmünitesinin varlığı anlamına gelir (75).

Hashimoto Tiroiditinde sekonder hipotiroidizimli hastaların yaklaşık %90'ında anti-TPO antikoru pozitifdir. Genel popülasyonun %10-15'inde anti-TPO antikollarının pozitif olduğu unutulmamalıdır (aglutinasyon yöntemleri ile 1/100'den az ya da immunoassayler ile 100 IU/L'den az) (103). Anti-TG antikoru ise hastaların yaklaşık %50'sinde pozitifdir (97). Bu otoantikolların varlığı, tiroid epitelinde hasarı ve lenfositik infiltrasyonu gösterir ancak sitotoksik etkilerinin olmadığı düşünülür (54).

Hashimoto Tiroiditli olguların %10'unda antiTSHr antikolları saptanmıştır (80). Bu antikollar stimulan ve blokan olmak üzere iki türdür. TSAb varlığında hipertiroidizm kliniği ortaya çıkar. TSBAb varlığında guatr olmaksızın gelişen hipotiroidizm tablosu görülebilir (54). HT'li hastalarda antiTSHr antikolları GH'daki kadar şiddetli pozitif değildir. HT'de saptanan bir başka antikor da anti-NIS antikorudur ve olguların %10'undan azında gösterilmiştir (75).

2.3.8.4. Subklinik Hipotiroidizm Tanısı

Subklinik hipotiroidizm, dolaşımdaki serbest tiroid hormonları (sT₄ ve sT₃) düzeyinin normal ve TSH'nin miktarının ise yükselmiş olması olarak tanımlanır. Bu hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Ancak yetişkin popülasyonda yapılan çalışmalarda; TSH düzeyinin normalin üstünde ve tiroid antikollarının pozitif olduğu, risk faktörlerine sahip bireylerin belirgin hipotiroidizme ilerlemesi bakımından yüksek risk altında olduğu öngörülmektedir. Bu nedenle, guatr ya da tiroid otoantikolları ile birlikte TSH değerleri > 5 IU/mL olan veya tek başına TSH değerleri > 10 IU/mL olan tüm hastalarda tiroid hormonu replasmanı önerilir (104).

2.3.8.5. Tanıda USG'nin Yeri

Tiroid bezinin ultrasonografisinde, seyrek germinal merkezler (psödonodüller) ile birlikte inflamasyon ve diffüz lenfositik infiltrasyona bağlı ekojenitede genel bir azalma (hipoekojenite) ve homogen görünümün bozulması (heterojenite) gibi karakteristik yapısal bozukluklar görülür (97,105). HT tanısını doğrulamak ve izlemde tiroid nodüllerinin görünümünü incelemek için tiroid USG önerilir (72).

2.3.8.6. Tanıda RAIU

RAIU değişkindir ve TSH düzeyine, iyodür kullanımının verimliliğine bağlı olarak normalin alt sınırında bulunabileceği gibi yükselmiş de olabilir (75).

2.3.8.7. Tanıda Sintigrafinin Yeri

USG incelemesinde nodüler bir görünüm saptanması durumunda sintigrafi önerilir, fakat genellikle gerek duyulmaz. HT'de sintigrafik bulgular çok değişken olabilir. Tiroid dokusunda güve yeniği manzarası gözlenebileceği gibi diffüz, nodüler veya multinodüler görünüm de tespit edilebilir (106).

2.3.8.8. Tanıda İİAB'nin Yeri

Dolaşımdaki otoantikörlerin ölçümündeki gelişmeler ve USG, HT teşhisinde İİAB ihtiyacını önemli ölçüde azaltmıştır (72). Bezde gizli bir nodülü olduğu düşünölen hastalar dışında İİAB'ne nadiren gerek duyulur. İİAB tipik olarak, lenfositleri, makrofajları, yetersiz kolloidi ve birkaç epitel hücresinde Hurthle hücresine dönüşümü gösterir. Böyle bir durumda, Hurthle hücreleri farklı bir adenomu göstermemektedir. Biopsi sonuçları çocuklarda daha az sıklıkta tanısaldır (75).

2.3.9. TEDAVİ

Guatr küçük boyuttaysa ve hastalık sıklıkla asemptomatik olduğu için, çoğu hastada tedaviye gerek olmadığı düşünölmür. Belirgin hipotiroidizm varsa, tam doz tiroid hormon replasmanı başlanması gerekir (75). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada, artmış TSH düzeyi ve beraberinde pozitif otoantikör testlerinin varlığının (anti-TPO veya anti-TG), belirgin hipotiroidizme ilerlemede bir risk faktörü olduğu gösterildi. Bu nedenle, TSH düzeyi >10 IU/mL olan tüm olgularda veya TSH >5 IU/mL ile birlikte guatr veya otoantikör varlığında tiroid hormon replasmanı başlanması önerilir (104). Tiroid replasmanının devam eden tiroidit sürecini durdurduğuna dair hiçbir kanıt yoktur, fakat tedavi alan bazı hastalarda antikör düzeylerinin yıllar içinde düştüğünü gösteren çalışmalar vardır (107).

2.3.9.1 L-Tiroksin Tedavisi

Tercih edilen replasman tedavisi Levotiroksin (LT₄)'dir. Bağırsak emiliminin iyi olması ve 5-7 günlük uzun bir yarılanma ömrü nedeniyle günde bir kez oral

uygulanabilmektedir. Bazı vakalarda, tiroid bezi normalin altında çalışırken bile baskılanamayacağından, kısmi dozla tedaviye başlamak daha uygundur (75). Bu nedenle bazı yazarlar, LT₄'ün kademeli olarak başlanması yaklaşımını savunmaktadır (108). Alternatif olarak, başlangıç dozu hastanın yaşına ve ideal vücut ağırlığına dayanarak tahmin edilebilir (Tablo 4) (97). İlacın uzun yarılanma ömrü 5-6 haftalık süreç içinde dengelenmeyi sağlar ve doz ayarı biyokimyasal izleme dayanılarak kişiye özgü yapılmalıdır (97). LT₄ replasman tedavisinin amacı TSH'yı normal veya normalin alt sınırlarına çekmektir. Tiroid fonksiyon testleri, LT₄ tedavisine başlandıktan veya doz ayarından yaklaşık 6-8 hafta sonra alınmalıdır (72).

Tablo 4. Önerilen levotiroksin (LT₄) tedavi dozu

Yaş	Doz (mcg/kg/gün)
0-3 ay	10-12
3-6 ay	8-10
6-12 ay	6-8
1-3 yaş	4-6
3-10 yaş	3-4
10-15 yaş	2-4
>15 yaş	2-3
Erişkin	1.6-1.8

Tedaviye başlandıktan sonra çoğu hastada uzun süre devam edilir. Ancak, başlangıçta hipotiroid olan bireylerin %20 kadarının daha sonra iyileşeceği ve tedavi kesilse bile normal tiroid fonksiyonuna sahip olacakları saptandı. Bu durum sitotoksik antikorların durulmasına veya TSBAb modülasyonuna işaret eder (109).

2.3.9.1.1. LT₄ Gereksinimini Artıran Durumlar

Çeşitli rahatsızlıklar ve ilaçlar L T₄ gereksinimde değişikliğe neden olabilir. Kalsiyum ve demir ilaçları, sukralfat, potasyum bağlayan reçineler, alüminyum içeren antiasitler ve safra asidi bağlayan reçineler gibi, LT₄'ün emilimini bozduğu bilinen herhangi bir ilaç kullanımından en az 20 dakika önce LT₄ uygulanmalıdır. Özellikle antidepresanlar ve nöbet ilaçları başta olmak üzere diğer tüm ilaç etkileşimleri kontrol edilmelidir (72).

2.3.9.1.2. Proflaktik tedavi

Hashimoto Tiroiditli ötiroid hastalarda LT₄ (1-2 µg/kg/gün) ile bir yıl uygulanan proflaktik tedavi denemesi, anti-TPO antikörlerini ve tiroitteki B lenfositlerini azalttığı gösterildi (110). Bu durum, proflaktik LT₄ tedavisinin hastalığın ilerlemesini durdurmada yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Subklinik hipotiroidizmin tedavi edilip edilemeyeceği halen tartışma konusudur (75). Bu hasta grubunun remisyona girerek ötiroidizm gelişme olasılığı vardır. Ancak pek çok pediatrik endokrinolog normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak amacı ile çocukluk yaş grubunda subklinik hipotiroidizmi LT₄ ile tedavi etme eğilimindedir (54). Aksoy ve arkadaşları profilaktik tiroid hormon tedavisinin 15 aydan sonra, tiroid antikör düzeylerinde ve tiroid boyutlarında azalmayla ilişki oluşturduğunu gösterdi (111).

Ötiroidizmi ve guatrı olan hastalarda tedavi tartışmalıdır. Aseptomatik ve küçük guatrı olan olgularda tedavi gerekmez. Eğer guatr lokal bası semptomları nedeniyle veya kozmetik açıdan sorun oluşturuyorsa, TSH'yı suprese edecek dozlarda LT₄ tedavisi denenebilir. Tedaviden birkaç ay sonra, tiroid hormonları guatr boyutlarında sıklıkla bir azalmaya neden olur. Altı aylık tiroid hormon tedavisi sonucu hastaların %50-90'ında guatr büyüklüğü yaklaşık 1/3 oranında küçüldüğü belirlenmiştir. Yaşlı hastalarda daha fazla fibrozis olabileceği ve bu yüzden tiroidin küçülmeye daha az eğilimli olduğu gözükmektedir. Genç hastalarda sıklıkla 2-4 hafta içinde yanıt oluşur (75).

2.3.9.2. Selenyum'un Tedavideki Yeri

Selenyum, periferde T₄'ün T₃'e dönüşümünü artıran Tip 1 iyodotironin 5'-deiyodinaz ve H₂O₂ oluşumunu artıran glutatyon peroksidaz enzimlerinin yapısında yer alır. Hashimoto Tiroiditi olan olgularda yapılan bir çalışmada, 200 µg Selenyum'un l-selenomethionine formunda ve oral olarak 6 ay verilmesi anti-TPO düzeylerinde anlamlı bir düşüşe ve tedaviyi bırakma ise anti-TPO düzeylerinde tekrar artışa neden oldu. Ancak hastalık aktivitesi yüksek ve orta olanlarda yapılan farklı bir çalışmada, selenyumun immunolojik faydasının (TPOAb ve sitokin üretimi açısından) olmayabileceği bildirildi (112).

2.3.9.3. Tedavinin Tiroid Boyutları ve Nodüller Üzerine Etkileri

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, HT tanılı ötiroid çocuk ve adolesan olgulara 24 ay boyunca 1.3 µg/kg/gün dozunda tiroksin tedavisi verilmiş ve bu tedavinin tiroid

boyutlarında anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiş, fakat otoantikör düzeyleri ve tiroid fonksiyonları üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (113).

Özellikle ergenlerde yapılan muayene ile bazı hastalarda, diffüz büyümüş tiroidin yanı sıra peritiroidal lenf nodları ve belirgin bir nodül açığa çıkarılabilir. Bu tür nodüller İİAB, USG ve gerekirse sintigrafi ile değerlendirilmelidir. Tiroid hormon tedavisi lenf nodlarında veya nodülde regresyona neden olabilir. Değerlendirme sonrası belirsizlik devam ederse, lenf nodları persiste ederse veya nodül büyürse, cerrahi eksplorasyon endike olur.

2.3.9.4. Cerrahi tedavi

Cerrahi; tiroid hormon tedavisine yanıt alınamayan, büyük ve bası semptomları olan guatrlarda bir tedavi seçeneğidir (54). Bu tedavi guatrı ortadan kaldırmasına karşın genellikle hipotiroidizme neden olur. Etkin bir hormon tedavisi veya bir steroid tedavisi sürecinden sonra ciddi ağrı, kozmetik problemler veya bası semptomları devam ederse cerrahi tedavinin endike olduğuna inanılır (75).

2.3.10. PROGNOZ

Çocuk ve ergenlerde HT'nin doğal seyri henüz tam olarak bilinmemektedir. İtalya'da yapılan retrospektif bir çalışmada, 160 HT'li çocuğun açıklanan sonuçlarında; TSH düzeyleri zaman içinde büyük dalgalanmalar göstermiş ve toplu analizde, tiroid fonksiyonlarında progresif bozulmaya eğilim olduğu görülmüştür (114). Ancak çalışmada, son değerlendirmede 84 hastanın (%52,5) tiroid fonksiyonları normaldi. Araştırmacılar TSH düzeyleri normal ve artmış olan gruplarda, hastalığın seyrini öngörebilmek için prognostik faktörleri analiz etmişler ve klinik ölçümleri, tiroid hacimleri ve otoantikör titrelerinin her iki grupta benzer olduğunu bulmuşlar. Eşlik eden hastalıkların prognozu kötüleştirmediği tespit edilmişti. Çünkü, izlem sonucunda eşlik eden hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında, TSH düzeylerinin artış sıklığında hiçbir fark olmadığı gösterildi (72). Çocuklardan elde edilen önceki bulgularla uyumlu olarak, bazal TSH düzeyleri hastalık seyrinin öngörülmesinde değerli bir gösterge değildi. Tiroid fonksiyonlarında bozulma olan grupta, son kontrolde her iki tiroid antikoru da önemli ölçüde yüksek bulunmuştu; ancak, anti-TG antikörları başlangıçta zaten yüksek iken, anti-TPO antikörları zaman içerisinde progresif artış göstermiştir (115). Bu bulgular, anti-TPO antikörlarının tiroid disfonksiyonunun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Çocukların nihai değerlendirmesi, başvuru anında

belirgin yüksek anti-TG ve TSH düzeylerine ve büyük tiroid hacmine sahip olmalarının tiroid fonksiyonlarındaki bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan, 5 yıllık takip sürecinde, hastaların %50'sinden fazlasının ötiroid olarak kaldığı ya da ötiroid hale geldiği bilinmelidir (72).

Subklinik hipotiroidizmi olan hastaların izleminde, büyüme ve puberte tamamlandıktan sonra adolesanlarda LT₄ tedavisini kesilmesi denenebilir. Hipotiroidizmin kalıcı olup olmadığını tespit etmek ve gerekiyorsa tedaviye yeniden başlamak için, ilaç tedavisi kesildikten 6-8 hafta sonra tiroid fonksiyonlarına yeniden bakılmalıdır (72). Subklinik hipotiroidizmi olan HT'li hastalar yavaş bir seyir göstererek zaman içinde belirgin hipotiroidizm geliştirebilir veya ötiroid hale dönebilirler. Hipotiroidizmi olan olguların %24'ünde remisyona görülmüştür; bununla beraber remisyona görülmeyen seriler de mevcuttur. Subklinik hipotiroidizmde remisyona girme şansı belirgin hipotiroidizme göre daha fazladır. Buna karşın atrofik tiroiditte remisyona girme şansı, guatröz hipotiroidizmden daha nadirdir. Guatrü büyük, TSH düzeyi yüksek olan ve ailede tiroid hastalığı öyküsü bulunan olgularda hipotiroidizmin remisyona girme şansı daha yüksek bulunmuştur (54).

Tiroid lenfoması HT'nin nadir fakat çok ciddi bir komplikasyonudur. İntratiroidal B lenfositlerin uzun süre uyarılması ile malign dönüşüm gerçekleştiği düşünülür. Özellikle tiroid bezinde ani büyüme ve ağrı gelişmesi lenfoma oluştuğunu düşündürmelidir (54).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI VE TİPİ

Bu çalışma; Hashimoto Tiroiditi bulunan çocuklarda D vitamini metabolizmasını değerlendirmek, 25(OH) D vitamini ile 1,25(OH)₂D vitamini oranını araştırmak amacıyla yapılmıştır. Bu çalışma, mevcut verilerin HT'li olgular ile herhangi bir hastalığı olmayan kontrol olguları arasında karşılaştırmak amacıyla yapılmış prospektif kesitsel-analitik tipte bir çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE EVRENİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından 02.05.2017 tarihinde onaylanan bu araştırma, 1 Haziran – 1 Ekim 2017 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı ve Çocuk Endokrin Bilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışmaya Haziran – Eylül 2017 tarihleri arasında; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Bilim Dalından takipli 55 Hashimoto Tiroiditli olgu ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Çocuk Polikliniğine başvurmuş herhangi bir kronik hastalığı olmayan 55 olgu alınması planlandı. Çalışmaya alınacak 4 HT bulunan olgunun ve 4 kontrol olgusunun alınan kan örnekleri hemoliz olduğu için çalışmaya alınamadı. Kontrol olgu sayısı HT hastaların sayısına eşit olacak şekilde tasarlandı. Hastaların yaşlarının benzer olmasına dikkat edildi. Ancak cinsiyet eşitliği çalışma süresinin yaz olarak planlanması bu nedenle sürenin az olması nedeniyle sağlanamadı.

3.3. ÇALIŞMAYA KABUL EDİLME KRİTERLERİ

Hashimoto Tiroiditi nedeniyle Çocuk Endokrin Polikliniğinden takip edilen, son bir yılda D vitamini eksikliği ya da yetersizliği tanısı almamış, herhangi bir sebeple D vitamini kullanmamış olgular hasta grubu olarak alındı. Kontrol grubu olarak sadece obezitesi olan başka ek hastalığı olmayan son bir yılda D vitamini eksikliği ya da herhangi bir sebeple D vitamini kullanmamış olgular seçildi. Hasta ve kontrol gruplarının ailelerine çalışmaya alınma kriteri olarak son bir yılda D vitamini kullanmamış olmaları önemle soruldu. Ailelerin verdiği bilgilere göre hastalar çalışmaya alındı.

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI VE ÇALIŞMANIN YAPILMASI

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniğine ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Polikliniğine başvurmuş olgular çalışmaya alındı. Hashimoto Tiroiditi olan 51 olgu ile Genel Çocuk Polikliniğine başvuran 51 olgunun D vitamini metabolizmaları karşılaştırıldı.

Hashimoto Tiroiditi tanısı, anti-TPO ve/veya anti-TG yüksekliği ve/veya USG görüntülerinde parankim heterojenitesinin belirlenmesi ile konuldu. Çalışmaya alınan olguların ilk başvuru tetkiklerinin bazıları, Sağlık Bakanlığına bağlı ünitelerde yapıldığından bu olgulardan başvuruda kan tetkiki alınmadı. Olguların tümünde anti-TPO ve/veya anti-TG yüksek saptandı.

En son yayınlanan uzlaşma raporuna göre D vitamini eksikliği ≤ 12 ng/mL, D vitamini yetersizliği 12-20 ng/mL, D vitamini yeterliliği ≥ 20 ng/mL olarak kabul edildi (28).

D vitamini sentezi, güneş ışığının dünyaya geliş açısından etkilenmektedir. Kış aylarında güneş ışınlarının dünyaya geliş açısı azalmaktadır. Kış aylarında D vitamini düzeyi, düşük çıkabileceğinden çalışmanın yaz aylarında yapılmasını planlandı. Yaz ayları olan Haziran-Eylül (Eylül ayı dahil) içerisinde olgulardan D vitamini metabolizmasını değerlendirmek için kan alındı. Gharib ve ark.nın yaptıkları çalışmada (116) Asyalı ırklardaki D vitamini eksikliği araştırılmış, D vitamini ile güneş ışığı arasındaki ilişkinin çalışmaya olan etkisi nedeniyle çalışma yaz aylarında gerçekleştirilmiştir. Bu makaleye göre yazın dahi Asyalı ırkta D vitamini eksikliği görülmektedir. Tamer ve ark.nın (117) D vitamini eksikliği ile HT arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışma ise kış ayında yapılmıştır. Yaz aylarında olguların güneşe maruziyetinin kontrol edilememesi nedeniyle çalışmayı etkileyeceği düşünülmüştür. Çalışmaya göre D vitamini eksikliği olan olgularda HT riski artmaktadır. Marques ve ark.nın yaptığı çalışmada (118) D vitamini eksikliğinin güneş ışığı almayan coğrafi özelliklere sahip popülasyonlarda, otoimmün hastalıklara prevalansını artıran neden olabileceği savunulmaktadır.

Hashimoto Tiroiditli ve kontrol olgularının antropometrik değerlendirmeleri muayene sırasında yapıldı. Antropometrik değerlendirmede boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi değerlendirildi. Boy için; ciddi boy kısalığı -2 SDS in altı, uzun boy ise +2 SDS'nin üzeri için tanımlanmıştır. Günümüzde çocuklarda ağırlık değerlendirmesi daha çok vücut kitle indeksi (VKI) ile yapılmaktadır. Dünya sağlık örgütüne (DSÖ) göre; (+2) SDS'in üzeri obezite, (+1)-

(+2) SDS arası aşırı kilo, (+1)-(-1) arası normal ağırlık, (-1)-(-2) arası düşük ağırlık (-2) altı ise aşırı düşük ağırlık olarak tanımlanmıştır. Olgular bu sınıflamalara göre değerlendirildi.

Kontrol grubu ise Genel Çocuk ve Adölesan polikliniklerine bilinen bir hastalığı olmayan, ateşsiz üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren ya da rutin çocuk muayenesine gelmiş olgulardan seçildi.

Her iki grupta da son bir yıl içinde D vitamini içeren damla, şurup ampul ya da D vitamini ile zenginleştirilmiş besin almama koşulu arandı.

Olguların ailelerine çalışma hakkında bilgi verildi. Olgulardan sorumlu ailelerine, bilgilendirilmiş onam metni okutularak yazılı izinleri ile imzaları alındı (EK: 1).

3.5. KAN ÖRNEKLERİNİN ANALİZİ

Olguların, Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) D vitamini, 1,25(OH)₂D vitamin düzeylerinin tespit edilmesi için kan numuneleri alındı.

Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) D vitamini, 1,25(OH)₂D vitamin ölçümü için; olgulardan alınan kan örnekleri kan alınacak bölge %70'lik alkollü pamukla temizlendikten sonra antekubital bölgeden venöz olarak alındı. Kan örnekleri deiyodinize kuru tüplere konuldu. Soğuk zincir ile biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. 4000 rpm'de yedi dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri alınarak iki ml'lik iki adet deiyodinize ependorff tüplere konuldu. Tüm serum örnekleri analiz gününe kadar -80 °C derin dondurucuda saklandı. Örnekler çalışma öncesi oda ısısına getirildikten sonra Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) D vitamini, 1,25(OH)₂D vitamin düzeyleri ölçüldü.

3.5.1. Kalsiyum ölçümü

Kalsiyum (Ca) düzeyleri, Cobas marka test kitleri kullanılarak elektrokemiluminesans immunoassay yöntemi ile Roche Cobas E602 (Tokyo Japan) cihazında analiz edildi. Sonuçlar mg/dL olarak verildi. Ca kiti için ölçüm aralığı 0,8-20,10 mg/dL'dir.

3.5.2. Fosfor ölçümü

Fosfor (P) düzeyleri, Cobas marka test kitleri kullanılarak elektrokemiluminesans immunoassay yöntemi ile Roche Cobas E602 (Tokyo Japan) cihazında analiz edildi. Sonuçlar mg/dL olarak verildi. P kiti için ölçüm aralığı 0,10-6,46 mg/dL'dir

3.5.3. Alkale fosfataz ölçümü

Alkale fosfataz (ALP) düzeyleri, Cobas marka test kitleri kullanılarak elektrokemiluminesans immunoassay yöntemi ile Roche Cobas E602 (Tokyo Japan) cihazında analiz edildi. Sonuçlar U/L olarak verildi. ALP kiti için ölçüm aralığı 5-1200 U/L'dir.

3.5.4. Parathormon ölçümü

Parathormon (PTH) düzeyleri, Cobas marka test kitleri kullanılarak elektrokemiluminesans immunoassay yöntemi ile Roche Cobas E602 (Tokyo Japan) cihazında analiz edildi. Sonuçlar pg/mL olarak verildi. PTH kiti için ölçüm aralığı 5.50-2300 pg/mL'dir.

3.5.5. 25(OH) D vitamini ölçümü

25(OH) D vitamini düzeyleri, Cobas marka test kitleri kullanılarak elektrokemiluminesans immunoassay yöntemi ile Roche Cobas E602 (Tokyo Japan) cihazında analiz edildi. Sonuçlar ng/mL olarak verildi. 25(OH) D vitamini kiti için ölçüm aralığı 3,00-70,00 ng/mL'dir.

3.5.6. 1,25(OH)₂D vitamini ölçümü

1,25(OH)₂D vitamin düzeyleri, Mybiosource MBS9303186 marka test kitleri kullanılarak Elisa yöntemi ile BioTek ELx800 Absorbance Microplate Readers cihazında analiz edildi. Sonuçlar pmol/L olarak verildi. 25(OH) D vitamini kiti için ölçüm aralığı 6,25-200 pmol/L'dir.

Serum 1,25(OH)₂D vitamini düzeyinin normalleri ile ilgili kesin veriler olmamakla birlikte, 2 yaş-18 yaş arası 15-75 pg/ml arasındaki değerler normal aralık olarak verilmiştir (29). Kullandığımız kitin birimi pmol/L olduğundan dönüştürücü ile çevirdiğimizde 36-180

pmol/L değerler normal kabul edilmiştir 25(OH) D vitamini ile 1,25(OH)₂D vitamini arasında birim farklılığı <http://unitslab.com/node/215> internet adresi kullanılarak giderildi. İki değer arasındaki oran hesaplanırken birimler eşitlendi.

3.6. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEğERLENDİRİLMESİ

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS Windows programının 21.0 versiyonu kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edildi. Tanımlayıcı istatistikler dahilindeki kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, normal dağılım gösteren devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) şeklinde, normal dağılıma sahip olmayan devamlı değişkenler ortanca ile belirtildi. Kategorik verilerin sıklık dağılımları verilerek gruplar arasında Chi-square (Ki-kare) testi kullanıldı. İki ayrı grubun belli bir değişkene ait ölçümlerini karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Korelasyon katsayısı (r); 0,000-0,249 arası zayıf; 0,250-0,499 arası orta; 0,500-0,749 arası güçlü; 0,750-1,000 arası çok güçlü ilişki olarak değerlendirildi.

3.7. MADDİ DESTEK VE ONAY

Çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi klinik araştırmalar etik kurulundan 02.05.2017 tarihli A-64 nolu karar ile onay alındı. Proje İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi (Proje no: TTU-2017-27341) ve Türk Pediatri Kurumu tarafından desteklendi. Tüm hastalara ve ebeveynlerine çalışmayla ilgili detaylı bilgi verildi, ebeveynlerinden yazılı onam alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, 1 Haziran – 1 Ekim 2017 tarihleri arasında; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Bilim Dalından takipli 51 olgu ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Çocuk Polikliniğine başvurmuş 51 olgu dahil edildi.

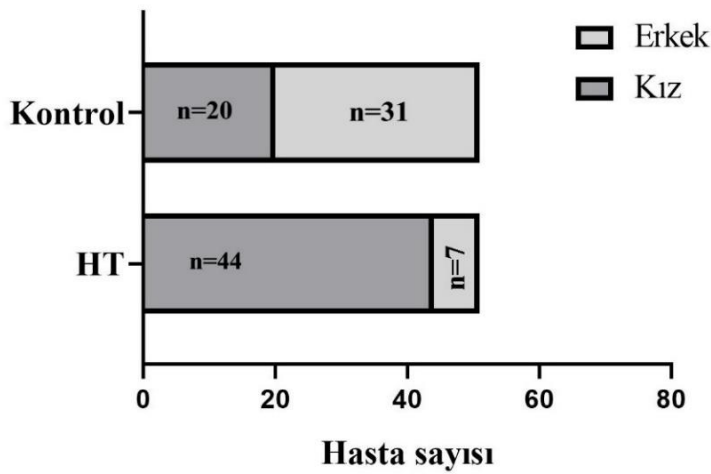
4.1. ARAŞTIRMA GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ

Hashimoto Tiroiditli 51 olgunun %86,3 (n=44)'i kız, %13,7 (n=7)'i erkekti. Kontrol grubuna dahil olan 51 olgunun %39,2 (n=20)'i kız, %60,8 (n=31)'i erkekti (Tablo 5) . HT'li olgular ile kontrol olguları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark mevcuttu (p=0.000). Kızlarda HT görülme sıklığı daha fazla saptandı. HT'li olguların yaş ortalaması 13,3±3,2 yıl olarak bulundu. Kontrol grubu olgularının ortalama yaşı 13,3±3,3 yıl olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). Çalışma grubu yaş benzerliği olmasına dikkat edildi. Ancak süre kısıtlı olduğundan cinsiyet parametresinin aynı olması sağlanamadı.

Tablo 5. Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının demografik özellikleri

	Hashimoto Tiroiditi	Kontrol
Cinsiyet (Kız/Erkek) (n, %)	44/7 (86,3/13,7)	20/31 (39,2/60,8)
Yaş* (yıl)	13,3±3,2 (5,5- 17,9)	13,3±3,3 (5-17,9)

*(ort. ± SD) (dağılım)



Şekil 10. Hashimoto Tiroiditli ile kontrol olgularının cinsiyet karşılaştırması

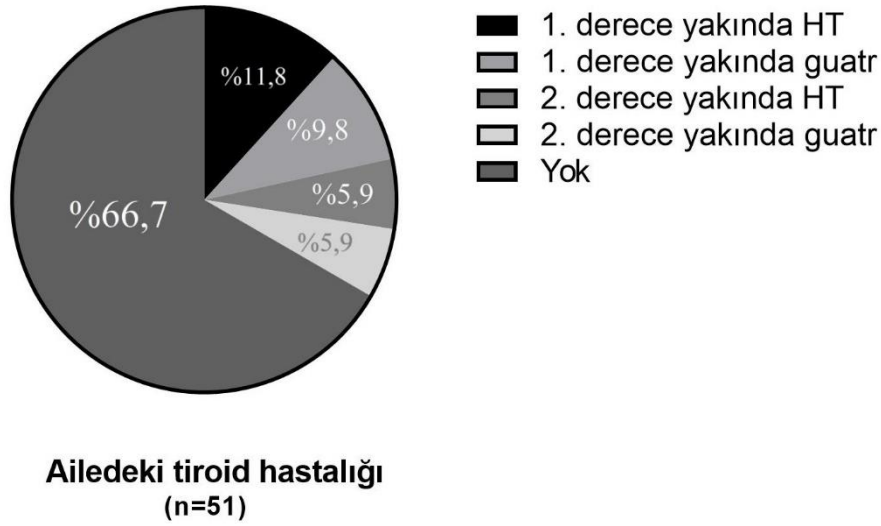
4.2. GERİYE DÖNÜK VERİLER

Hashimoto Tiroiditli olguların geriye dönük elde edilen hastalık bilgilerine göre %92,2 (n=47) olguda herhangi bir hastalık eşlik etmemekteyken, %7,8 (n=4) olguda obezite eşlik etmekteydi (Tablo 6).

Tablo 6. Hashimoto Tiroiditli olgularda eşlik eden hastalık sıklığı

	n, % hasta
Yok	47 (%92,2)
Obezite	4 (%7,8)

Hashimoto Tiroiditli olguların 1. derece yakınlarında HT %11,8 (n=6), 1. derece yakınlarında guatr %9,8 (n=5), 2. derece yakınlarında HT %5,9 (n=3), 2. derece yakınlarına guatr %5,9 (n=3) bulunmaktaydı. %66,7 (n=34) olgunun ailesinde herhangi tiroid hastalığı bulunmamaktaydı.



Şekil 11. Hashimoto Tiroiditli olgularda ailede eşlik eden tiroid hastalığı sıklığı

Hashimoto Tiroiditli olguların hastalık bulguları başladığında yaş ortalamaları $10,4 \pm 3,6$ yıl, tanı anındaki yaş ortalamaları $10,6 \pm 3,2$ yıl olarak belirlendi. Hastaların ortalama izlem süresi $2,7 \pm 2,4$ yıl idi (Tablo 7). Tanı alan en genç olgunun yaşı 2,3 yıl idi.

Tablo 7. Hashimoto Tiroiditli olgularda hastalık başlangıç yaşı, tanı tarihi, süresi

	ort. ± SD (dağılım)
Hastalık başlangıcı yaşı (yıl)	10,4±3,6 (28-199)
Tanı tarihi yaşı (yıl)	10,6±3,2 (28-199)
İzlem süresi (yıl)	2,7±2,4 (0-102)

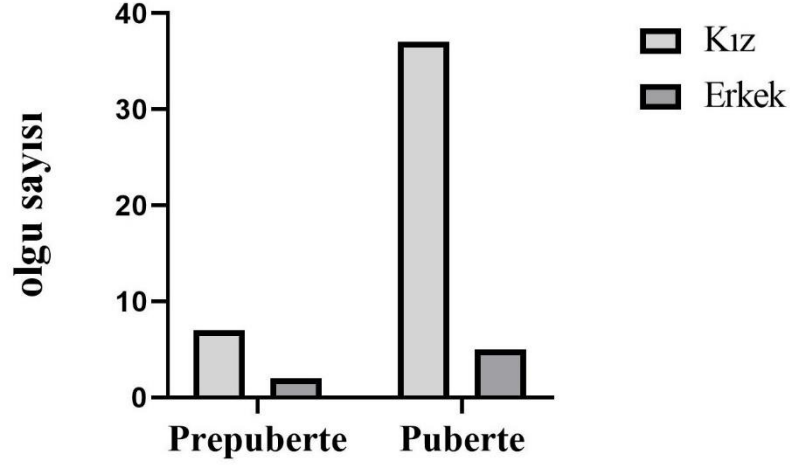
Hashimoto Tiroiditli olgulara tanı sırasında yapılan tiroid ultrasonu sonucunda sadece tiroidit görünümü %72,5 (n=37), sadece anekoik kistik nodül %2 (n=1), tiroidit ve anekoik kistik nodül %5,9 (n=3), tiroidit ve kolloid kist %3,9 (n=2), tiroidit ve nodül %11,8 (n=6), normal görünüm %3,9 (n=2) oranında belirlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Hashimoto Tiroiditli olguların tiroid ultrasonu

	n, % hasta
Sadece tiroidit	37 (%72,5)
Anekoik kistik nodül	1 (%2)
Tiroidit ve anekoik kistik nodül	3 (%5,9)
Tiroidit ve kolloid kist	2 (%3,9)
Tiroidit ve nodül	6 (%11,8)
Normal	2 (%3,9)

Hashimoto Tiroiditli olguların bir kısmına eşlik eden başka görünümler olsa da toplamda %94,1’inde HT ile uyumlu tiroidit bulunmaktadır.

Hashimoto Tiroiditli olguların %17,6’sının prepubertal, %82,6’sının pubertal olduğu belirlendi. Cinsiyet ile puberte ilişkisi değerlendirildiğinde prepubertal olguların 7’si kız, 2’si erkek (n=9), pubertal olanların ise 37’si kız, 5’i erkek (n=42) idi.



Şekil 12. Hashimoto Tiroiditli olgularda puberte ve cinsiyet dağılımı HT’li olgularda pubertedeki olgu sayısı daha fazla saptandı.

Hashimoto Tiroiditli olguların tanıda ortalama serum TSH ve serbest T₄ (sT₄) düzeyleri sırasıyla 5,1±5,9 (0,5-40,76) (µIU/ml) ve 1,2±0,2 (0,07-1,83) ng/dl idi. Ortalama serum anti-TPO 431,3 ±601,3 (30-4000) IU/L ve anti-TG 539±962 (0,9-4000) IU/L idi (Tablo 9). Bu bulgular HT’li olguların dosyalarından elde edildiğinden ve HT tanı zamanı alınan değerler olduğundan D vitamini ve diğer değerler ile bir karşılaştırma yapılmadı.

Tablo 9. Hashimoto Tiroiditli olguların tanıda serum TSH, sT₄ ve tiroid oto-antikor düzeyleri

	ort. ± SD (dağılım)
TSH (µIU/ml)	5,1±5,9 (0,5-40,76)
Serbest T₄ (ng/dl)	1,2±0,2 (0,07-1,83)
Anti-TPO (IU/L)	431,3 ±601,3 (30-4000)
Anti TG (IU/L)	539±962 (0,9-4000)

4.1.3. KESİTSEL VERİLER

Hashimoto Tiroiditli olguların son muayenelerinde yapılan antropometrik ölçüm ortalamaları; boy: 154 ±14,8 (118,5-180) santimetre (cm), boy SDS: 0,24 ±1,07 (-2,6-2,1),

ağırlık: 53,7±20,5(14,7-147,9) kilogram (kg), ağırlık SDS: 0,46±1,28 (-3,39 - 3,31) vücut kitle indeksi (VKI): 21,8±3,8 (13,90-30,5), VKI SDS: 0,5±1,1 (-2,0-2,8) idi. Kontrol grubu olgularının muayenelerinde antropometrik ölçüm ortalamaları; boy: 153,8 ±17,2 (102-187,5) cm, boy SDS: -0,09 ±1,12 (-2,1-2,1), ağırlık: 51,1 ±18,9 (17,1-125,3) kg, ağırlık SDS: 0,03±1,2 (-2,9-3,8) vücut kitle indeksi (VKI): 20,8 ±4,6 (14,3-35,8), VKI SDS: 0,1 ±1,2 (-2,7 - 3,0) idi (Tablo 10). Her iki grubun antropometrik değerlendirmesinde sadece ağırlık SDS'si, HT'li olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (p<0,05). Hashimoto Tiroiditi grubunda; 4 olgu (%7,8) obez, 18 olgu (%35,3) aşırı ağırlıkta, 22 olgu (%41,2) normal ağırlıkta, 6 olgu (%13,7) düşük ağırlıkta, 1 olgu (%2) aşırı düşük ağırlıkta saptandı. Kontrol grubunda ise 6 olgu (%11,8) obez, 5 olgu (%9,8) aşırı ağırlıkta, 31 olgu (%60,8) normal ağırlıkta, 8 olgu (%15,7) düşük ağırlıkta ve 1 olgu (%2) aşırı düşük ağırlıkta saptandı. İki grup arasında obezite sıklığı açısından istatistiksel anlamlılık yoktu. (p>0,05).

Tablo 10. Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının antropometrik özellikleri

	Hashimoto Tiroiditi	Kontrol	P
Boy * (cm)	154 ±14,8 (118,5-180)	153,8 ±17,2 (102-187,5)	(p>0,05)**
Boy SDS*	+0,24 ±1,07 (-2,6-2,1)	-0,09 ±1,12 (-2,1-2,1)	(p>0,05) ^Ω
Ağırlık * (kg)	53,7±20,5 (14,7-147,9)	51,1 ±18,9 (17,1-125,3)	(p>0,05)**
Ağırlık SDS *	0,46±1,28 (-3,39-3,31)	+0,03 ±1,2 (-2,9-3,8)	(p<0,05)**
Vücut Kitle İndeksi * (kg/m²)	21,8±3,8 (13,90-30,5)	20,8 ±4,6 (14,3-35,8)	(p>0,05)**
Vücut Kitle İndeksi SDS*	+0,5±1,1 (-2,0-2,8)	+0,1 ±1,2 (-2,7-3,0)	(p>0,05) ^Ω

Olguların antropometrik değerlendirmesinde iki grup arasında ağırlık SDS'si farklı idi. Diğer parametreler benzer saptandı.

*(ort. ± SD) (dağılım)

** Mann-Whitney U testi

Ω Student T-Test

Hashimoto Tiroiditli ve kontrol olgularının, gruplandırılmış D vitamini düzeylerine göre yapılan antropometrik değerlendirmelerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 11. Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının serum D Vitamini düzeylerine göre antropometrik özellikleri

	Hashimoto Tiroiditi			Kontrol		
	25(OH) D vitamini ≤ 12 ng/mL	25(OH) D vitamini 12-20 ng/mL	25(OH) D vitamini ≥ 20 ng/mL	25(OH) D vitamini ≤ 12 ng/mL	25(OH) D vitamini 12-20 ng/mL	25(OH) D vitamini ≥ 20 ng/mL
Boy * (cm)	157,2 \pm 16,8	156,1 \pm 16	149,6 \pm 15,8	158,5 \pm 16,8	151,8 \pm 18,8	153 \pm 14,7
Boy SDS*	-0,16 \pm 0,8	0,07 \pm 1,1	0,46 \pm 1,1	-0,2 \pm 1,2	-0,03 \pm 1,1	-0,05 \pm 1,1
Ağırlık * (kg)	61,6 \pm 28	54 \pm 19,2	47,7 \pm 17,6	57,7 \pm 24	48,7 \pm 19,2	49,6 \pm 11,9
Ağırlık SDS *	0,21 \pm 1,58	0,36 \pm 1,2	0,75 \pm 1	0,1 \pm 1,3	0,1 \pm 1,1	0,06 \pm 1,4
Vücut Kitle İndeksi * (kg/m ²)	22,1 \pm 4,5	22,1 \pm 4,9	21,1 \pm 4,3	22,2 \pm 5,4	20,2 \pm 4,9	20,7 \pm 3,1
Vücut Kitle İndeksi*	0,61 \pm 1,5	0,42 \pm 1	0,5 \pm 1,1	0,2 \pm 1,2	0,07 \pm 1,2	0,17 \pm 1,3

Gruplandırılmış serum D vitamini düzeylerine göre antropometrik ölçümlerde her iki grupta da fark yoktu.

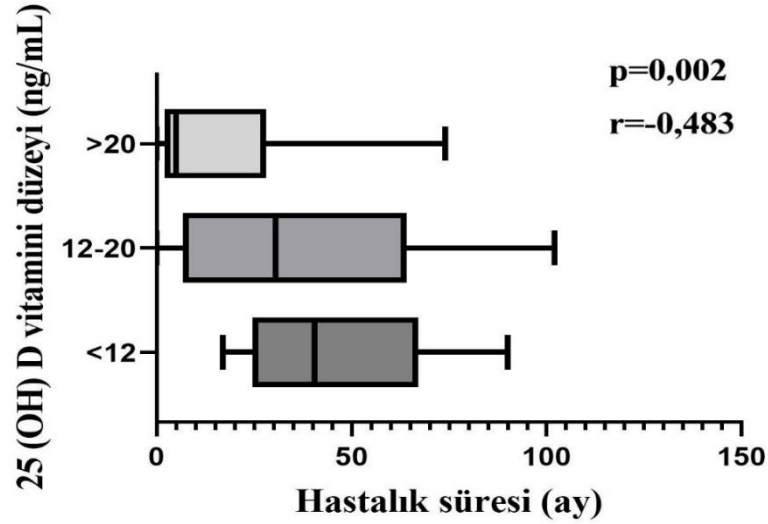
Hashimoto Tiroiditli olgularda pubertenin D vitamini ile olan ilişkisi incelendiğinde (Tablo 12), pubertenin D vitamini eksikliğine olan etkisinin anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$). Olgularının çoğu pubertede olduğundan D vitamini eksikliği sayısal olarak pubertede olan olgularda daha fazla saptandı.

Tablo 12. Hashimoto Tiroiditli olgularda puberte ile D vitamini ilişkisi

	25(OH) D vit ≤ 12 ng/mL	25(OH) D vit 12-20 ng/mL	25(OH) D vit ≥ 20 ng/mL	n, % hasta
Prepubertal	1 (%1,9)	3 (%5,8)	5(%9,8)	9 (%17,5)
Pubertal	13 (%25,4)	15 (%29,4)	14 (%27,4)	42 (%82,2)

Olgularının çoğu pubertede olduğundan D vitamini eksikliği sayısal olarak pubertede olan olgularda daha fazla saptandı.

Hashimoto Tiroiditli olguların D vitamini düzeyleri gruplandırıldığında, gruplar arası hastalık süresinde anlamlılık mevcuttu ($p=0,002$, $r=-0,483$) (Şekil 12). D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan olguların, D vitamini yeterli olan olgulara göre hastalık sürelerinin daha fazla olduğu görüldü.



Şekil 13. Hashimoto Tiroiditli olguların hastalık süresi ile D vitamini düzeylerinin ilişkisi. D vitamini eksik ve yetersiz olan olguların hastalık süresi daha uzundu.

Olguların 25(OH) D vitamini düzeyleri ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildiğinde (Tablo 13), HT'li olgularda ve kontrol grubunda D vitamini eksikliğinin kız cinsiyette daha fazla olduğu görüldü. HT'li olgularda gruplandırılmış tüm D vitamini düzeylerinde kızların çoğunlukta olduğu görüldü. Kontrol grubunda D vitamini yetersizliği ve yeterliliği erkeklerde daha fazla idi. D vitamini eksikliği ve yetersizliği oranları Hashimoto Tiroiditli olgularda ve kontrol grubunda sırasıyla %62,8 ve %74,5 olarak oldukça yüksek bulundu.

Tablo 13. Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının 25(OH) D Vitamini düzeyleri ve cinsiyet karşılaştırması

25(OH) D vitamini ng/mL	HT n, (%)*, (K/E)	Kontrol n, (%)*, (K/E)
Eksiklik(≤ 12 ng/mL)	14 (%27,5) (14/0)	12 (%23,5) (8/4)
Yetersizlik (12-20 ng/mL)	18 (%35,3) (16/2)	26 (%51) (8/18)
Yeterlilik (≥ 20 ng/mL)	19 (%37,3) (14/5)	13 (%25,5) (4/9)

D vitamini eksikliği her iki grupta kız cinsiyette daha fazla görülürken, D vitamini yetersizliği ve yeterlilik durumunda ise HT'li olgularda kız, kontrol grubunda erkek hakimiyeti vardı.

***Grupların kendi içindeki oranları**

Hashimoto Tiroiditli ve kontrol olgularının ortalama serum Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) D vitamini, 1,25(OH)₂D vitamini düzeyleri ve 25(OH) D/1,25(OH)₂D oranları tablo 14, şekil 14-18'de gösterilmektedir. D vitamini metabolizmasında en önemli ölçüt olan, 25(OH) D vitamini değerlendirmesinde 25(OH) D vitamini düzeyleri açısından HT'li olgular ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). HT'li olgularda kalsiyum ve fosfor düzeyi daha düşük saptandı. Her iki grup arasında Ca, P, ALP değerleri istatistiksel olarak farklı saptanırken PTH farklı saptanmadı. HT'li olgular ile kontrol olguları arasında 1,25(OH)₂D vitamini düzeyi ve 25(OH) D/1,25(OH)₂D oranı açısından anlamlı fark mevcut değildi ($p > 0,05$).

Tablo 14. Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının D vitamini metabolizması ile ilgili karşılaştırması

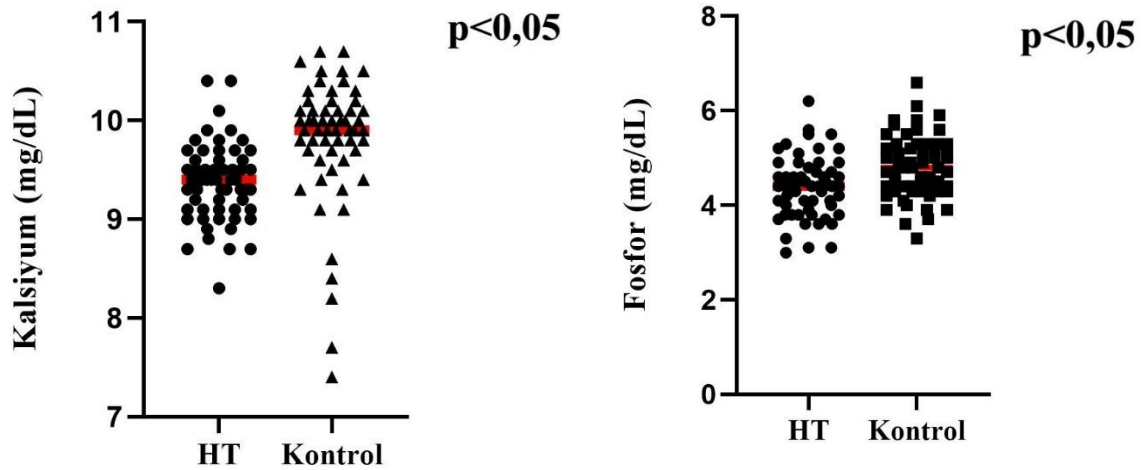
	Hashimoto Tiroiditi	Kontrol	p
Kalsiyum (mg/dL)*	9,3±0,3 (8,3-10,4)	9,7±0,6 (7,4-10,7)	p<0,05***
Fosfor (mg/dL)*	4,3±0,6 (3,0-6,2)	4,8±0,6 (3,3-6,6)	p<0,05**
Alkelen fosfataz (IU/L)*	154,8±89,7 (49-371)	205,4±91,9 (41-501)	p<0,05***
Parathormon (pg/mL)*	31,4±12,7 (7,4-68,27)	37,2±17,1 (8,4-75,2)	p>0,05***
25(OH) D vitamini (ng/ml) *	19,11±11,5 (3,83-52,9)	17,2±6,5 (6,7-34,0)	p>0,05***
1,25(OH)₂D vitamini (pmol/L)*	140,1±118,5 (2,8-530,3)	111,4±72,3 (14,5-419)	p>0,05***
25(OH) D/1,25(OH)₂D oranı*	873,1±2683,2 (36,4-19357,5)	532,4±404,2 (97,9-1935,9)	p>0,05***

Hashimoto Tiroiditli olgular ile kontrol grubu arasında serum Ca, P, ALP anlamlı farklılık saptandı. Diğer parametreler arasında anlamlı fark yoktu.

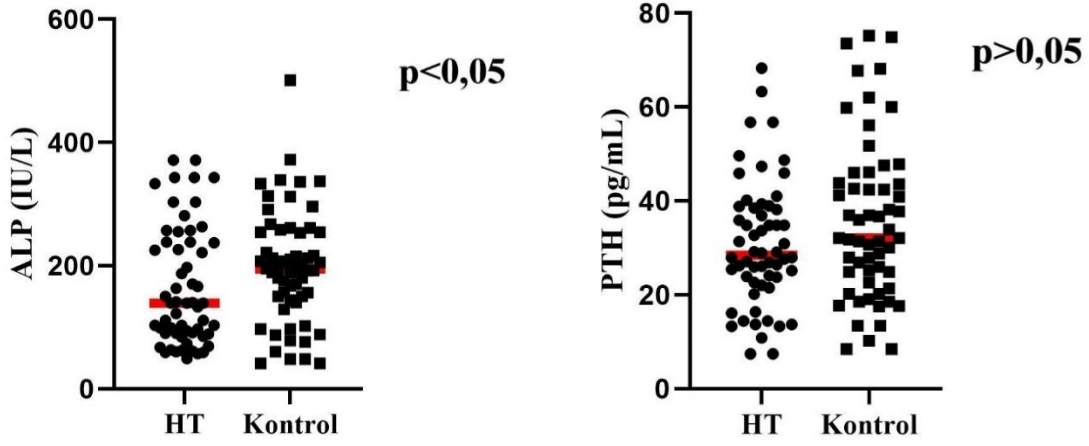
*ort. ± SD (dağılım)

** Pearson korelasyon analizi

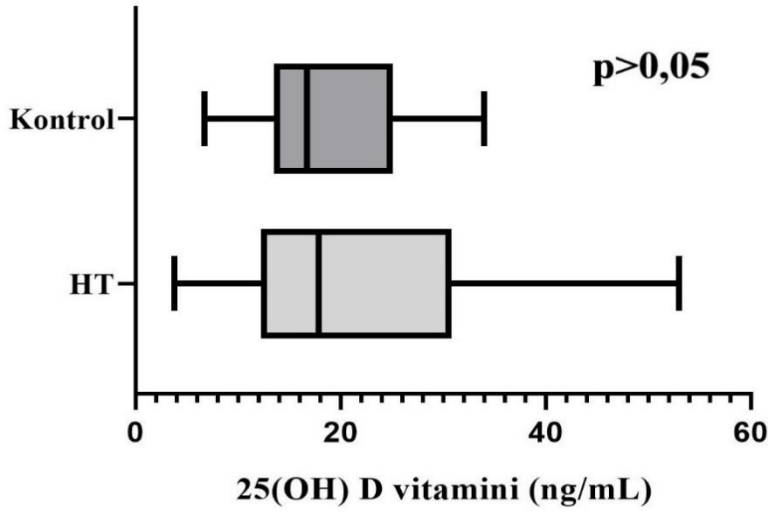
*** Spearman korelasyon testi



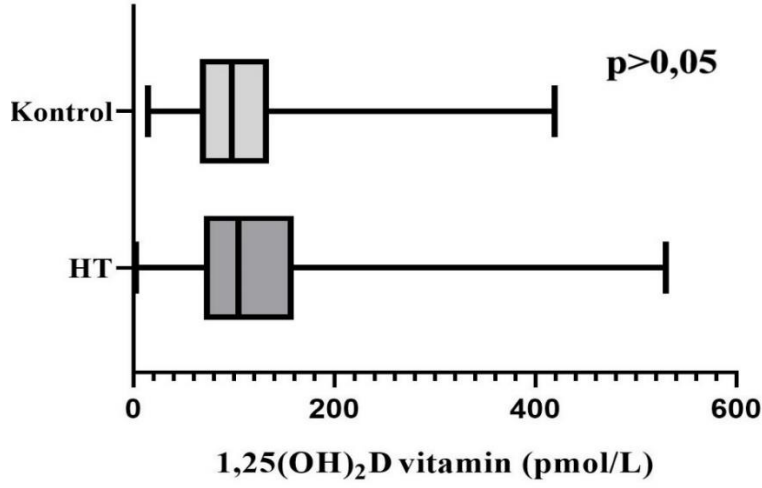
Şekil 14. Hashimoto Tiroiditli ve kontrol olgularının serum kalsiyum ve fosfor karşılaştırması. Hashimoto Tiroiditli olgularda serum Ca ve P düzeyleri kontrol grubuna göre düşüktü. (p<0,05).



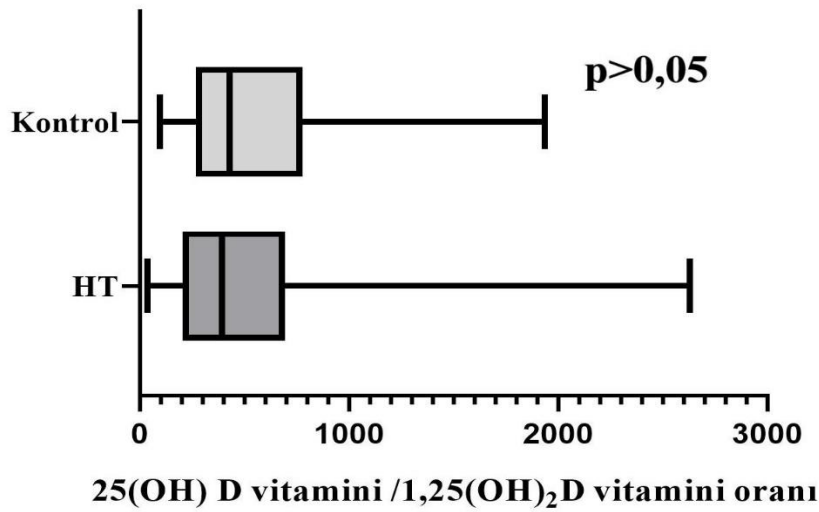
Şekil 15. Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının serum PTH ve ALP karşılaştırması. Alkale fosfataz düzeyi, iki grup arasında farklı saptandı ($p < 0,05$). PTH düzeyi arasındaki fark iki grup arasında anlamlı saptanmadı ($p > 0,05$).



Şekil 16. Hashimoto Tiroiditli ve kontrol olgularının serum 25(OH) D vitamini karşılaştırması. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0,05$)



Şekil 17. Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının serum 1,25(OH)₂D vitamini karşılaştırması. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05)



Şekil 18. Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının serum 25(OH) D vitamini 1,25(OH)₂D vitamini karşılaştırması. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05).

Hashimoto Tiroiditi ve kontrol gruplarında D vitamini eksikliği (≤ 12 ng/ml) olan olguların değerlendirilmesi Tablo 15’de verilmiştir. HT’li olguların 14’ünde, kontrol olgularının 12’sinde D vitamini eksikliği mevcuttu. D vitamini eksikliği olan bu grupta ortalama serum 25(OH) D vitamini düzeyi HT’li grup ile kontrol grubu arasında benzerdi ($p > 0,05$). Ortalama serum Ca düzeyi Hashimoto Tiroiditi grubunda düşük iken serum P düzeyi her iki grup arasında farksızdı. Serum PTH ve ALP , 1,25(OH)₂D vitamini, 25(OH) D vitamini /1,25(OH)₂D vitamini oranı her iki grup arasında benzerdi ($p > 0,05$).

Tablo 15. 25(OH) D vitamini düzeyi ≤ 12 ng/mL olan Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının karşılaştırması

	Hashimoto Tiroiditi (n=14)	Kontrol (n=12)	(p)
Kalsiyum (mg/dL)*	9,1±0,4 (8,3-9,8)	9,7±0,6 (8,2-10,3)	p<0,05***
Fosfor (mg/dL)*	4,1±0,4 (3-4,7)	4,3±0,6 (3,3-5,8)	p>0,05***
Alkale fosfataz (IU/L)*	123,8±55,5 (63-255)	211±130 (60-501)	p>0,05***
Parathormon (pg/mL)*	38,3±12,6 (22-68,2)	43,8±13,8 (25,9-75,2)	p>0,05**
25(OH) D vitamini (ng/ml) *	7,6±2,2 (3,8-11,57)	9,8±1,8 (6,7-11,9)	p>0,05**
1,25(OH)₂D vitamini (pmol/L)*	146,2±122,5 (33,6-432,9)	92,3±49,71 (4,5-164,8)	p>0,05***
25(OH) D/1,25(OH)₂D oranı*	190,1±113,5 (36,4-450,6)	459,4±516,1 (114,1-1935,9)	p>0,05**

Serum Ca değeri iki grup arasında farklı iken, serum P, ALP, PTH, 25(OH) D vitamini, 1,25(OH)₂D vitamini, 25(OH) D vitamini /1,25(OH)₂D vitamini oranı iki grupta da benzer saptandı.

*ort. ± SD (dağılım)

** Pearson korelasyon analizi

*** Spearman korelasyon testi

Hashimoto Tiroiditi ve kontrol gruplarında D vitamini yetersizliği (12-20 ng/mL) olan olguların karşılaştırması Tablo 16 da gösterilmiştir. HT'li olguların 18'inde kontrol olgularının 26'sında D vitamini yetersizliği mevcuttu. Serum 25(OH) D vitamini düzeyi iki grup arasında farklı saptanmadı ($p>0,05$). Kalsiyum ve fosfor değerleri ise kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ($p<0,05$). PTH ve ALP değerleri HT'li olgularda kontrol olgularına göre düşük saptandı ($p<0,05$). Serum 1,25(OH)₂D vitamini düzeyi ile 25(OH) D/1,25(OH)₂D oranı her iki grup arasında benzer saptandı ($p>0,05$)

Tablo 16. 25(OH) D vitamini düzeyi 12 -20 ng/mL olan Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının karşılaştırması

	Hashimoto Tiroiditi (n=18)	Kontrol (n=26)	p
Kalsiyum (mg/dL)*	9,4±0,3 (8,7-10,1)	9,7±0,6 (3,7-6,6)	p<0,05***
Fosfor (mg/dL)*	4,3±0,6 (3,3-5,5)	5,1±0,6 (3,7-6,0)	p<0,05**
Alkale fosfataz (IU/L)*	128,7±88 (49-343)	218,4±73,7(78-372)	p<0,05***
Parathormon (pg/mL)*	30,2±10,8 (16,1-63,3)	39,5±16,3 (17,6-73,5)	p<0,05**
25(OH) D vitamini (ng/ml) *	15,5±2,1 (12,4-19,6)	15,7±1,7 (13,1-19,4)	p>0,05***
1,25(OH)₂D vitamini (pmol/L)*	122,7 ± 91,8 (28,4-422,8)	112,6±68,4 (21,3-330,3)	p>0,05***
25(OH) D/1,25(OH)₂D oranı*	462,3±311,4 (104,4-1194,9)	499,7±360,8 (97,9-1743,4)	p>0,05***

Serum Ca, P, ALP, PTH değerleri iki grup arasında farklı iken, 25(OH) D vitamini , 1,25(OH)₂D vitamini ve 25(OH) D vitamini /1,25(OH)₂D vitamini oranı iki grupta benzer saptandı.

*ort. ± SD (dağılım)

** Pearson korelasyon analizi

*** Spearman korelasyon testi

Hashimoto Tiroiditi ve kontrol gruplarında D vitamini yeterli (>20 ng/mL) olan olguların karşılaştırması Tablo 17’de gösterilmiştir. HT’li olguların 19’ünde kontrol olgularının 13’ünde D vitamini yeterliliği mevcuttu.25(OH) D vitamini düzeyi her iki grup arasında benzer saptandı (p>0,05). Ortalama serum kalsiyum düzeyi kontrol grubuna göre daha HT’li olgularda düşük saptandı (p<0,05), ortalama serum fosfor düzeyi ise farksızdı . Serum ALP, PTH, 1,25(OH)₂ D vitamini, 25(OH) D vitamini /1,25(OH)₂D vitamini oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 17. 25(OH) D vitamini düzeyi ≥20 ng/mL olan Hashimoto Tiroiditi ve kontrol olgularının karşılaştırması

	Hashimoto Tiroiditi (n=19)	Kontrol (n=13)	p
Kalsiyum (mg/dL)*	9,3±0,3 (8,8-10,4)	9,8±0,8 (7,4-10,7)	p<0,05***
Fosfor (mg/dL)*	4,5±0,7 (3,1-6,2)	4,8±1,6 (3,9-5,9)	p>0,05**
Alkalen fosfataz (IU/L)*	202,3±95 (59-371)	174,4±83 (41-338)	p>0,05**
Parathormon (pg/mL)*	27,4±12,8 (7,4-56,7)	26,4±17,8 (8,4-74,8)	p>0,05***
25(OH) D vitamini (ng/ml) *	30,8±10,1 (20,1-52,9)	26,7±3,8 (21,6-34)	p>0,05***
1,25(OH)₂D vitamini (pmol/L)*	152±140,5 (2,8-530,3)	132,4±94,2 (43,6-419)	p>0,05***
25(OH) D/1,25(OH)₂D oranı*	1765,5±4303,1 (92,6- 19357,5)	685,1±373,1 (130,7- 1399,9)	p>0,05***

Serum Ca değeri iki grup arasında farklı iken, serum P, ALP, PTH, 25(OH) D vitamini, 1,25(OH)₂D vitamini, 25(OH) D vitamini /1,25(OH)₂D vitamini oranı iki grupta da benzer saptandı.

*ort. ± SD (dağılım)

** Pearson korelasyon analizi

*** Spearman korelasyon testi

5.TARTIŞMA

D vitamini ile otoimmün, kanser ve kardiovasküler hastalıklar arasında ilişki olabileceğine dair çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır (119,120). Hashimoto tiroiditi ile D vitamini arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların birçoğu erişkinlerde yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. D vitamini metabolizmasının değerlendirildiği çalışmalarda sadece 25(OH) D vitamini düzeyleri ölçülmüş etkin şekli olan 1,25(OH)₂D vitamini düzeyleri çalışılmamıştır. Bu çalışmada 25(OH) D vitamini ve 1,25(OH)₂D vitamini düzeyleri birlikte ölçülerek ve oranlanarak D vitamini metabolizması hakkında daha ayrıntılı bilgi alınması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 51 Hashimoto Tiroiditli (HT) olgu ile 51 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hastaların yaş ortalamaları HT'li olguların 13,3±3,2 yıl (5,5- 17,9) , kontrol grubunun 13,3±3,3 yıl (5-17,9) olarak saptandı. Olgularımız yaş olarak benzer seçtiğimizden iki grup arasında anlamlı fark mevcut değildi. En küçük olgumuz 5 yaş 6 aylık idi. Foley ve ark.nın (121) yaptığı çalışmada ise 9 ay ile 2 yaş arasında dört olgu değerlendirilmiş, normalde adölesan çağında daha fazla görülen otoimmün tiroiditin erken infantil yaşlarda da görülebileceği saptanmıştır.

Hashimoto Tiroiditli olgularda kız cinsiyet hakimiyeti olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda da çoğu otoimmün hastalıklarda kız cinsiyet hakimiyeti olduğu görülmektedir. Choi ve ark.nın (122) yaptığı çalışmada premenepozal kadınlarda düşük D vitamini düzeyinin otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Dittmar ark.nın yaptığı (123) çalışmada da kadınlarda, HT görülme sıklığı erkeklerden anlamlı olarak fazla bildirilmiştir. Benzer olarak De Vries ve ark.nın (124) çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada kız olgularda otoimmün tiroidit fazla olduğu kayıt edilmiştir. Özellikle 10 yaşından küçük çocuklarda da, HT'nin kız olgularda neden daha fazla görüldüğü bilinmemektedir. X-kromozomu inaktivasyonu, veya kromozomal faktörlerle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Ergenlik döneminde, erkeklerde serum östrojen düzeyinin artması, erkek çocuklarda pubertede HT görülme sıklığını artırıyor olabilir (125). Correale ve ark.nın (126) yaptığı çalışmada D vitamininin bağışıklık sistemini düzenleyici etkisinin kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu görülmüştür. Erişkinlerde D vitamini eksikliği ile cinsiyet arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, cinsiyet ile D vitamini eksikliği arasında bir ilişki belirlenmemiştir (127).

Hashimoto Tiroiditli olguların %7,8'inde tanı anında obezite eşlik etmekteydi. Obezite ve tiroid arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir (128). Yüksek serum TSH düzeyi, obez kişilerde sıklıkla bildirilmiş ve VKİ ile doğru orantılı bulunmuştur. Obezlerdeki

TSH yükselmesi çoğunlukla hipotiroidizmin göstergesi değildir, çünkü sT₃, sT₄ artmış, azalmış veya normal aralıkta artmış olabilir (129,130). Bazı yazarlar, başlangıçta şişmanlığın tiroid işlev bozukluğunun sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir (131). Hipokalorik diyet veya bariatrik cerrahi ile ağırlık kaybı, TSH seviyelerinde anlamlı bir azalmaya yol açmaktadır (132,133). Bu nedenle, TSH yüksekliği, obezite nedeni değil, sonucudur (134). Obezite ile ilişkili bu hormonal değişikliklerin yanı sıra, bazı çalışmalar obez kişilerin de HT geliştirmeye daha yatkın olabileceğini göstermiştir (135). Ong ve ark.ları (136), yaklaşık 2500 denekten oluşan 60-64 yaş aralığındaki kadınlarda, çocukluk çağında ağırlık artışı ve çocukluk çağındaki fazla ağırlığın, HT riskinde hafif bir artışa neden olabileceğini bir kohort çalışması ile bildirmiştir. Sonuç olarak, obezlerdeki tiroid hormonu değişiklikleri, çoğunlukla tiroide bağlı bir bozukluk sonucu değil, hipotalamik-hipofiz ekseninin düzensizleşmesi ile ilgilidir. (134).

Hashimoto Tiroiditli olguların ailesel tiroid taramasında 34 olguda ailesel herhangi bir tiroid hastalığı bulunmazken, 6 olguda 1. derece yakınlarında HT, 5 olguda 1. derece yakınlarında guatr, 3 olguda 2. derece yakında HT ve 3 olguda 2. derece yakınlarında guatr vardı. Son zamanlardaki genetik, aile ve ikiz çalışmaları, otoimmün tiroid hastalıklarında güçlü bir genetik yatkınlık tanımlamıştır (137). NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasından elde edilen verilere dayanarak hesaplanan HT için kardeş risk oranı %28'dir(138). Dittmar ve ark.nın (123) otoimmün tiroiditli (Hashimoto tiroiditi ve Graves) olguların ailelerinde, otoimmün tiroidit gelişme riskinin değerlendirildiği çalışmalarında; HT olan olguların çocuklarında ve kardeşlerinde HT gelişme riskinin sırasıyla 32 ve 21 kat arttığı saptanmıştır. Otoimmün tiroidit hastalığı olan olguların sağlıklı monozigotik ikizlerinde anti-TPO ve anti-TG antikoruna bulunma sıklığı sırasıyla %53 ve %47 iken, dizigotik ikizlerinde sırasıyla %22 ve %13 olarak bulunmuştur. Bu oran sağlıklı kontrol popülasyonunda ise %9 ve %7 olarak saptanmıştır (139).

Hashimoto Tiroiditli olgular, hipotiroidi, ötiroidi veya hipertiroidi kliniğinde gelebilirler. Ancak daha çok hipotiroidi kliniği ile karşımıza çıkmaktadırlar. İlk görülen hipotiroidi bulgusu boy uzamasının azalması ya da durmasıdır. HT'li olgularımız arasında sadece iki olguda (-2,66 ve -2,04 SDS) ciddi boy kısalığı mevcuttu. Boy SDS'i -2,66 olan olgunun HT tanı yaşı 16 yaş 4 ay idi, olgu puberteye girmişti ve tanı sırasında subklinik hipotiroidisi mevcuttu. Boy SDS'i -2,04 olan olgumuzun tanı yaşı ise 11 yaş 4 ay idi, puberteye girmişti ve tanı sırasında ötiroid idi. Kontrol grubunda da ise bir olguda ciddi boy

kısalığı bulunmaktaydı ve olgunun boy SDS -2,70 idi, 16 yaş 4 ay yaşında ve puberteye girmişti. Hashimoto Tiroiditli 2 olguda uzun boy bulunmaktaydı (sırasıyla boy SDS'leri: 2,16, 2,14). Kontrol hastalarında ise 1 olguda uzun boy bulunmaktaydı (boy SDS:2,14). Başvuru bulgularından olan ağırlık artışı değerlendirildiğinde her iki grup arasında ağırlık, VKİ, VKİ SDS'si açılarından anlamlı bir fark bulunmadı. Ağırlık SDS'si açısından iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$). Hashimoto Tiroiditi grubunda; 4 olgu obez, 18 olgu aşırı ağırlıkta, 22 olgu normal ağırlıkta, 6 olgu düşük ağırlıkta, 1 olgu aşırı düşük ağırlıkta saptandı. Kontrol grubunda ise 6 olgu obez, 5 olgu aşırı ağırlıkta, 31 olgu normal ağırlıkta, 8 olgu düşük ağırlıkta ve 1 olgu aşırı düşük ağırlıkta olarak belirlendi. Obezite sıklığı HT'li olgularda %7,8 , kontrol grubunda %11,8 olarak saptandı ve iki grup arasında farklılık yoktu. Benzer bir şekilde De Vries ve ark.nın (124) yaptığı çocukluk çağı HT'li olguların izlendiği çalışmada da olguların obezite prevalansı genel popülasyondan farksız idi. Aynı çalışmada tiroid işlevleri ile VKİ SDS'leri arasında da bir ilişki bulunmamıştı. Schumaker ve ark.nın (140) yaptığı çalışmada hipotiroidisi olan olgularda obezite veya fazla ağırlıkta olma prevalansı genel popülasyona benzer saptanmıştır.

Hashimoto Tiroiditli olguların çoğunluğunun pubertal olduğu belirlendi. HT'li olguların 9'nun (K/E 7/2), prepubertal, 42'sinin (K/E 37/5) pubertal olduğu saptandı. Hashimoto Tiroiditi ergenlik döneminde daha fazla bildirilmiştir. Kaloumenou ve ark.nın (141) yaptığı bir çalışmada kızlarda, anti-TPO Ab pozitif olma prevalansı Tanner evre II – V'de Tanner evre I 'e göre daha yüksek bulunmuştur (% 8,2'ye karşı % 2,2; $p <0,05$). Bu çalışmanın ilginç bir bulgusu, HT'nin kızlarda puberte ile ilişkisi olmasına rağmen erkeklerde böyle bir ilişki bulunmamıştır. De Vries ve ark.nın otoimmün tiroidi olan çocuklarda yaptığı, 114 olgunun katıldığı çalışmada; 32 olgu prepubertal, 41 olgu pubertal, 41 olgu postpubertal olarak saptanmıştır (124). Loviselli ve ark.ları (142) - pubertal evreyi değil yaşı dikkate alarak yaptıkları çalışmada - erkeklerde yaş artışı ile antitiroid antikor varlığının değişmediğini, oysa 11 yaşından sonra kızlarda anlamlı olarak arttığını gözlemişlerdir. Bulgular, pubertenin, HT'li hastaların cinsiyet dağılımında etkisi olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada da prepubertal dönemde erkek ve kız dağılımı birbirine yakın iken, pubertede kızlar çoğunluktadır (142). Kawabata ve ark.nın (143) östrojen ve almaçlarının otoimmün yanıtta ve özellikle tiroid hastalıklarında etkin olduğunu göstermişlerdir ve otoimmün hastalıkların neden kızlarda daha fazla olduğunu açıklayan çalışmalardan biridir.

Hashimoto Tiroiditli olgulara tanı sırasında yapılan tiroid ultrasonu sonucunda sadece tiroidit görünümü %72,5 (n=37), sadece anekoik kistik nodül %2 (n=1), tiroidit ve anekoik kistik nodül %5,9 (n=3), tiroidit ve kolloid kist %3,9 (n=2), tiroidit ve nodül %11,8 (n=6), normal görünüm %3,9 (n=2) oranında belirlendi (Tablo 8). Tiroid ultrasonu tanı anında yapıldı. Ultrason, tek bir kişi tarafından yapılmadı. Bu durum, verimizin kısıtlılığını oluşturmaktaydı. Günümüzde çocuklarda en sık görülen tiroid hastalığı olan HT ile tiroid kanserine dönüş arasında ilişki araştırılmaktadır. Bu nedenle HT olan olguların takibinde tiroid USG ile izlemlerinin önemi artmaktadır. Keskin ve ark.ları (144) HT tanısı olan 300 çocuğu değerlendirmiş ve HT'nin ultrason bulguları arka planında tiroid nodülü görülme oranını %13 olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda tiroidit ile birlikte nodül 9 olguda (%17,6) bulundu (3 olgu tiroidit ve anekoik kistik nodül, 6 olgu tiroidit ve nodül). Başka bir çalışmada Hashimoto Tiroiditi olan çocuklarda sonografik bulgular değerlendirilmiş ve bulguların değişken olduğu saptanmıştır. En sık gözlenen sonografik görünüm; genişlemiş tiroid içinde yaygın kaba ekojenik alanlar olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada tedavi ile sonografik görüntülerde herhangi bir değişiklikler saptanmamıştır (145).

Son yıllarda D vitaminin, bağışıklık sistemi üzerinde de etkili olduğu saptanmış ve bu durumun patofizyolojisini araştıran çalışmalar artmıştır. D vitamini, bağışıklık sisteminde düzenleyici rolündedir (118). Otoimmünitinin, doğuştan gelen bağışıklığın bozukluğu ile geliştiği düşünülmektedir (34). D vitamininin düzenleyici etkisi Th1'i baskılayıp Th2 hücrelerini etkinleştirerek, T lenfosit işlevlerini düzenlemesiyle olmaktadır. D vitamini bu görevini; IL-2, IL-5, IFN-gama, TNF alfa'yı azaltıp IL-4 yapımını artırarak gerçekleştirmektedir (42). D vitamini eksikliğinde, düzenleyici etkisi azalmaktadır. D vitamini reseptörü (VDR) mutasyonu ile otoimmünite arasında bir ilişki olduğu da düşünülmektedir (122,146). VDR aktivasyonunun, doğuştan gelen immüniteyi arttıracak ön sürülmüştür (34,147). Tiroid ve otoimmünite duyarlılığı hakkında yapılan genetik araştırmalarda; D vitamini reseptörü, D vitamini bağlayıcı protein, 1-alfa-hidroksilaz ve 25-hidroksilaz gen polimorfizmleri arasında bir ilişki olduğundan bahsedilmiştir. Ancak D'Aurizio ve ark.ı (148) deneyimlerine göre D vitamini ile tiroid otoimmünitesi arasında ilişki olmadığını savunmaktadırlar(149). Bu ilişkinin yetersizliği, çalışmaların çoğunun az sayıda değişkenle kesitsel anket şeklinde olması, çalışma popülasyonunun heterojenliği, kan örneklemeinin mevsimsel değişimi, D vitamini testlerinin metotlar arası analitik değişkenliği ve D vitamini eksikliği / yetersizliği tanımlarının birbiriyle çelişmesine bağlanmıştır. Otoimmün tiroidit oluşumunda D vitamininin rolünü, bununla ilişkili olarak hastalığın

önlenmesinde veya tedavisinde D vitamini desteğinin anlamını göstermek, hangi D vitaminin hangi dozda ve ne süreyle alınması gerektiğini belirlemek için daha fazla randomize, kontrollü, ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Otoimmün hastalıklarda D vitamini durumu birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Özellikle otoimmün tiroiditlerde D vitamini düzeyi birçok kez araştırılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında Hashimoto Tiroiditli olgularda kontrol grubuna göre D vitamini eksikliği (1,42,122) belirlenirken bazılarında böyle ilişki bulunamamıştır (150-152). D vitamininin immünite üzerine olan etkisi aydınlanmaya başlamış olsa da otoimmün hastalıkların gelişimindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Otoimmün hastalıklardaki D vitamini eksikliğinin nedeni de tam olarak aydınlatılmış değildir. Otoimmün hastalıklardaki D vitamininin etkisini irdeleyen bir çalışmada; otoimmün hastalıklarda, otoimmünitedeki bozukluk nedeniyle gelişen VDR disfonksiyonu sonucu 25(OH) D vitaminin düzeyinin düştüğü söylenmektedir. Bu çalışmaya göre; düşük serum 25(OH) D vitamini düzeyi, otoimmün hastalıkların nedeni değil, otoimmün hastalıklardaki uygunsuz düzenlemenin sonucu olarak görülür. VDR doğuştan gelen immün cevabın anahtarı olduğundan, VDR disfonksiyonu çok çeşitli patojenlerle kronik enfeksiyonlara yol açmaktadır. Kronik enfeksiyonlar ise enflamasyona ve otoimmün hastalık göstergelerinde sıklıkla yükselmeye neden olur. D vitamininin normalin dışındaki diğer bir metabolik modeli Marshall (153) tarafından sunulmuştur. Buna göre; bakteri kaynaklı VDR işlev bozukluğu nedeniyle gelişen çeşitli otoimmün hastalıklarda, 1,25(OH)₂ D vitamin düzeyi yükselmekte bu da 25(OH) D vitamin düzeylerini düşürmektedir. Yüksek 1,25(OH)₂D vitamini düzeyi karaciğerde 25 hidroksilazı inhibe ederek 25(OH) D vitaminini yapımını engellemektedir. Bu yüksek 1,25(OH)₂D vitamin düzeyinin 25(OH) D vitamini azaltma kabiliyeti in vivo gösterilmiş ve bu durum sarkoidozda D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (154).

Yüksek 1,25(OH) D vitamini, düşük 25(OH) D vitamini veya düşük 25(OH) D vitamini/1,25(OH) D vitamini oranı; VDR disfonksiyonu nedeniyle oluşan inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların önlenmesi için kullanılabilir. Hastalığa sahip asemptomatik olgularda, 1,25(OH)₂ D vitamini seviyelerinin yüksek bulunması ile olgulara erken tanı konulabileceği düşünülmektedir(41). Bu veriler otoimmün hastalıklarda 25(OH) D vitamini/1,25(OH)₂D vitamini oranının önemli olduğunu göstermektedir.

Diğer bir hipotez ise otoimmünite nedeniyle oluşan VDR disfonksiyonu sonucunda 24 hidroksilaz tam olarak etkin olmamasıdır. 24 hidroksilazın etkili bir biçimde işlev görmemesinden dolayı, 25(OH) D vitamininin fazla kullanıma bağlı 25(OH) D vitamini

düzeyinin azaldığı düşünülmektedir. Bu nedenle, 1,25(OH)₂ D vitamini düzeyi artmaktadır (1). Serum D vitamini düzeyindeki azalmanın diğer nedenleri ise; barsaktan iyi emilmemesi ya da vücudun D vitaminini gerektiği gibi etkinleştirememesi olabilir (117).

Evliyaoğlu ve ark.nın (1) yaptığı çalışmada çocukluk çağı HT'li olgular ile sağlıklı çocukların serum 25(OH)D vitamini düzeyleri karşılaştırılmış, HT'li olgularda D vitamini düzeyi kontrol olgularına göre düşük bulunmuş ve HT'li olgular arasında ötiroid olanlarda D vitamini eksikliğinin daha fazla olduğu görülmüştür. Çamurdan ve ark.ların (42) yaptığı çalışmada HT'li olgularda 25(OH) D vitamini düzeyi 12,48±4,6ng/mL, kontrol grubunda ise 23,16±7.8 ng/mL olarak saptanmış ve iki grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz değerleri de HT'li olgularda daha düşük saptanmış, PTH düzeyleri ise iki grupta benzer bulunmuştur. Mackawy ve ark.nın (155) erişkin hastalarda yaptığı çalışmada ise HT'li olgular ile kontrol grubunda 25(OH) D vitamini, TSH, sT₄, Ca, karşılaştırılmış. Serum 25(OH) D vitamini HT'li olgularda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmaya göre hipotiroidik olgularda serum 25(OH) D vitamini düzeyleri daha düşük saptanmıştır (156). Kivity ve ark.nın (127) yaptığı çalışmada otoimmün tiroiditli olgularda 25(OH) D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Benzer şekilde Wang ve ark.nın (157) yaptığı çalışmada da otoimmün tiroid hastalığı olan olguların düşük 25(OH) D vitamini seviyelerine sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yukarıdaki çalışmaların tersine, Efraimidis ve ark.nın (151) erken dönem HT olan ya da yeni tanı konulan olguları dahil ettikleri çalışmalarında da, D vitamini eksikliği ile HT arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Yukarıdaki belirtilen bazı çalışmaların aksine biz HT olgular ile kontrol grubu arasında 25(OH) D vitamini düzeyleri açısından bir fark bulmadık. Diğer çalışmalardan farklı olarak ayrıca ölçtüğümüz serum 1,25(OH)₂ D vitamini düzeyleri açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark belirlemedik. Ortalama serum Ca, P, ALP değerleri ise HT'li olgularda kontrol grubuna göre düşük saptandı. Buna karşın ortalama serum PTH düzeyi gruplar arasında farksızdı. Ortalama serum Ca düzeyi düşük olmasına rağmen bunun PTH'ya yansımaması ölçülen serum Ca değerlerinin normal aralıkta olması ile açıklandı. Ayrıca bu çalışmada serum D vitamini düzeyleri açısından gruplar arasında fark olmamasına rağmen, tüm olgularda ve serum D vitamini düzeylerine göre olgular gruplandırıldıklarında, tüm gruplarda, HT'li olgularda serum Ca düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olması ortak nokta olarak belirlendi. Özellikle D vitamini yeterli gruplarda bile HT'li olgularda serum Ca düzeyi kontrol grubuna göre düşük idi. Bu durum D vitamini dışında otoimmün tiroiditlerde

Ca metabolizmasını etkileyebilecek başka etmenlerin olabileceğini akla getirdi. Serum Ca ve HT arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere yaptığımız dizin taramamızda bu konu ile ilgili bulunan çalışmada; HT li olgularda tersine hiperkalsemi bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre HT'li olgularda serumda yüksek PTH ve serum kalsiyum seviyeleri saptanmıştır ve primer hiperparatiroidi ile arasında ilişki olabileceğivurgulanmıştır. Bu sonuca göre ise HT'li olguların aralıklı olarak primer paratiroidi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. HT ile kalsiyum arasındaki ilişkiyi açıklayıcı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Serum 1,25(OH)₂D vitamini düzeyleri ile ilgili dizinde çocuklarla ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Serum 1,25(OH)₂D vitamin düzeyi, D vitamini eksikliğinde hemen azalmadığından belirteç olarak kullanılması uygun değildir. 1,25(OH)₂D vitamininin yarılanma ömrü kısadır ve serum Ca ve P düzeyleri ile yakın bir şekilde kontrol edilmektedir (158). Bildiğimiz kadarıyla çocuklarda serum 1,25(OH)₂D vitamini düzeyinin ölçüldüğü tek çalışma Meguid ve ark.larının otizmlili olgularda yaptığı çalışmadır. Otizmlili olgularda kontrole göre 25(OH) D vitamini (28.5±16.4, 40.1±11.8 ng/mL) ve 1,25(OH)₂D vitamini (27.1±10.7, 32.8±9.1 ng/mL) düşük saptanmıştır (159).

Hashimoto Tiroiditi tanılı hastalarda D vitamin metabolizmasının yanı sıra 25(OH) D vitamini, 1,25 (OH)₂ D Vitamini oranını inceleyen bu çalışma, kesitsel verilere sahip olması nedeniyle güvenilir sonuçlar sunmaktadır. Bu hasta grubunda 1,25(OH)₂D vitamini düzeyini ve 1,25(OH)₂D vitaminin 25(OH) D vitamini ile olan ilişkisini inceleyen az sayıda çalışmadan biridir. D vitamini düzeyini göstermek için hangi mevsimin uygun olduğu bilinmemektedir. Çalışmamızın yaz mevsiminde yapılması da diğer çalışmalardan ayıran bir özelliktir. Çalışma kısıtlılıkları; olgu sayısının azlığı, çalışma popülasyonunun heterojenliği, beslenme, sosyal davranış farklılıkları (örn. dış mekan aktivitesi), geriye dönük elde edilmiş bilgilerin varlığı ve maddi sıkıntılar nedeniyle olguların kesitsel tiroid fonksiyon testlerine bakılamaması olarak sayılabilir. Tam olarak hangi düzeyin D vitamini eksikliği olarak tanımlanacağı konusunda görüş birliği bulunmaması da çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Çocuk olgularda HT'nin gelişmesinde D vitaminin önemini belirtecek ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- ❑ Hashimoto Tiroiditi görülme sıklığı kız cinsiyette ve puberteye girmiş olgularda daha fazla idi.
- ❑ Hashimoto Tiroiditi ve kontrol grubunda 25(OH) D vitamini, 1,25(OH)₂ vitamin düzeyleri ve 25(OH) D vitamini/1,25(OH)₂ D vitamini oranları benzer bulundu
- ❑ Çalışma yaz ayında yapılmış olmasına rağmen D vitamini eksikliği ve yetersizliği oranları Hashimoto Tiroiditli olgularda ve kontrol grubunda sırasıyla %62,8 ve %74,5 olarak oldukça yüksek bulundu. Görülme sıklığının iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılığı yoktu.
- ❑ D vitamini metabolizmasının otoimmün tiroid hastalıklarındaki yerinin anlaşılması için çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Evliyaoğlu O, Acar M, Özcabı B, Erginöz E, Bucak F, Ercan O, et al. Vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: A critical vitamin D level for this association? *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*; 2015 Jun;7(2):128-133.
2. Underwood JL, DeLuca HF. Vitamin D is not directly necessary for bone growth and mineralization. *Am J Physiol*. 1984 Jun;246(6 Pt 1):493-498.
3. Wacker M, Holick MF. Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013 Jan 10;5(1):111-148.
4. Amrein K, Venkatesh B. Vitamin D and the critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 Mar;15(2):188-193.
5. Dusso AS BA, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 289: F8–F28.
6. Mathieu C. Vitamin D and diabetes: where do we stand? *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 May;108(2):201-209.
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-281.
8. Özkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(4):137-143.
9. Trang HM, Cole D, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr*. 1998 Oct;68(4):854-548.
10. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov;89(11):5387-5391.
11. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Mar;96(3):E447-452.
12. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol*. 2006 Feb;54(2):301-317.
13. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2007 Apr 15;460(2):213-217.
14. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr;87(4):1080-1086.
15. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1137-1142.
16. Kurdoğlu G. D Vitamini eksikliği (Rahitis). Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediatric, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi*. 1993;427-432.

17. Onal H, Adal E, Alpaslan S, Ersen A, Aydin A. Is daily 400 IU of vitamin D supplementation appropriate for every country: a cross-sectional study. *Eur J Nutr.* 2010 Oct;49(7):395-400.
18. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience.* 2003;118(3):641-653.
19. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2008 Oct;65(10):1348-1352.
20. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci.* 2004 Dec;29(12):664-673.
21. Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism-pivotal role of fibroblast growth factor 23. *Intern Med.* 2008;47(5):337-343.
22. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Jun;39(2):381-400.
23. Miyamoto K-i, Kesterson RA, Yamamoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsumi S, et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol.* 1997 Jul;11(8):1165-1179.
24. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009 Feb;19(2):73-78.
25. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008 Nov;122(5):1142-1152.
26. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008 Aug;122(2):398-417.
27. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med.* 2011 Jan 20;364(3):248-254.
28. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):394-415.
29. 1,25-Dihydroxyvitamin D. Available at <http://www.aruplab.com/guides/ug/tests/0080385.jsp>.
30. Adams J, Hollis B. Vitamin D: synthesis, metabolism, and clinical measurement. In, *Disorders of bone and mineral metabolism.* In *Disorders of bone and mineral metabolism.* 2nd edition. Coe FL, Favus MJ(ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:157-174.
31. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi;* 2003;46:224-241.

32. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005 Aug;26(5):662-687.
33. Shaw NJ, Mughal MZ. Vitamin D and child health: part 2 (extraskeletal and other aspects). *Arch Dis Child.* 2013 May;98(5):368-372.
34. Marshall TG. Vitamin D discovery outpaces FDA decision making. *Bioessays.* 2008 Feb;30(2):173-182.
35. Kasapçopur Ö, Demirli N, Özdoğan H, Apelyan M, Çalışkan S, Sever L, et al. Evaluation of classification criteria for juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheumatol Int.* 2005 Aug;25(6):414-418.
36. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Jun;39(2):365-379.
37. Kreutz M, Andreesen R, Krause SW, Szabo A, Ritz E, Reichel H. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ production and vitamin D₃ receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *Blood.* 1993 Aug 15;82(4):1300-1307.
38. Stoffels K, Overbergh L, Giuliatti A, Verlinden L, Bouillon R, Mathieu C, et al. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin-D₃-1 α -hydroxylase in human monocytes. I *J Bone Miner Res.* 2006 Jan;21(1):37-47.
39. Koeffler HP, Reichel H, Bishop JE, Norman AW. γ -Interferon stimulates production of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ by normal human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985 Mar 15;127(2):596-603.
40. Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, et al. Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol.* 2009 Apr 1;182(7):4289-4295.
41. Waterhouse JC, Perez TH, Albert PJ. Reversing Bacteria-induced Vitamin D Receptor Dysfunction Is Key to Autoimmune Disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1173:757-765.
42. Çamurdan OM, Döğler E, Bideci A, Çelik N, Cinaz P. Vitamin D status in children with Hashimoto thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(5-6):467-470.
43. Penna G, Adorini L. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol.* 2000 Mar 1;164(5):2405-2411.
44. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan;94(1):26-34.
45. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4⁺ T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 2001 Nov 1;167(9):4974-4980.

46. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *J Immunol*. 2001 Nov 1;167(9):4974-4980.
47. Willheim M, Thien R, Schratlbauer K, Bajna E, Holub M, Gruber R, et al. Regulatory effects of $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D₃ on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3739-3744.
48. Stockinger B. Th17 cells: an orphan with influence. *J Immunol Cell Biol*. 2007 Feb-Mar;85(2):83-84.
49. Guyton A, Hall J. The thyroid metabolic hormones. *Textbook of medical physiology*. 8th Edition. W. B. Saunders Company. 1991:931-934.
50. Di Lauro R, De Felice M. Thyroid gland: anatomy and development. *Endocrinology*. 2007 Jun;148(6):2737-2746.
51. Cherella CE, Wassner AJ. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017;2017-11.
52. Sadler TW. Thyroid development and embryology. *Langmans Medical Embryology*. Ankara: Palme yayıncılık; 1996;7:312-315.
53. Kabalak T. Tiroid. Kabalak T. *Endokrinoloji el kitabı*. İzmir: Güven ve Nobel Tıp Kitabevileri, 2001: 356-359.
54. Gönç N, Yordam N. Çocukluk ve Adölesanda Tiroid Hastalıkları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (Eds). *Pediyatrik Endokrinoloji 1. baskı*. Ankara: Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 2003;261-360.
55. İşgor A. Anatomi. İşgor A(ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. İstanbul, Avrupa Tıp. 2000: 515-540.
56. Guyton A, Hall J. The thyroid metabolic hormones. *Textbook of medical physiology*. . 8th Edition. W. B. Saunders Company. 1991:931-934.
57. Guy VV, Johnny D. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. Sperling MA (ed). *Pediyatrik endokrinoloji*. 4th ed. Philadelphia (PA): Saunders P, 2014:186-208.
58. MacGillivray MH. Congenital hypothyroidism. Pescovitz OH, Eugster EA (Eds). *Pediyatrik Endokrinoloji: Mechanisms, manifestations, management*. 1st ed, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2004: 490-507.
59. WHO, Unicef, ICCIDD: Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. A Guide for Programme Managers, ed 3. Geneva, WHO, 2007.
60. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Carlé A, Pedersen IB, et al. Thyroglobulin as a marker of iodine nutrition status in the general population. *Eur J Endocrinol*. 2009 Sep;161(3):475-481.
61. Raverot V, Bournaud C, Sassolas G, Orgiazzi J, Claustrat F, Gaucherand P, et al. Pregnant French women living in the Lyon area are iodine deficient and have elevated serum thyroglobulin concentrations. *Thyroid*. 2012 May;22(5):522-528.

62. De Benoist B, McLean E, Andersson M, Rogers L. Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003. *Food Nutr Bull.* 2008 Sep;29(3):195-202.
63. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Kayaalp OS, Gürlek A. (eds). Tiroid hormonları, antitiroid ilaçlar, tirotropin ve tirotropin salıverici hormon. 10uncu Baskı, Ankara: Hacettepe-TAŞ, 2002:1252-71.
64. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007 May;20(5):559-578.
65. Jameson JL. A New Publishing Medium for the Endocrine Society. *J Endocr Soc.* 2017 Jan 12;1(1):1-2.
66. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid.* 1999 Jul;9(7):705-713.
67. Kamel, N. Tirotoksikoz. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*, 1. Baskı, M. Özata, A. Yöner (eds). İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 123-139.
68. Sayinalp S. Tiroid hastalıklarına giriş. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). *İç Hastalıkları*. 2nci Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:2167-2179.
69. Takami HE, Miyabe R, Kameyama K. Hashimoto's thyroiditis. *World J Surg.* 2008 May;32(5):688-692.
70. Hashimoto H. Zur kenntniss der lymphomatosen veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir.* 1912;97; 219-248.
71. McConahey W, Keating Jr Fr, Beahrs Oh, Woolner Lb. On the increasing occurrence of Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1962;22(5): 542-544.
72. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res.* 2010 Dec 14;2011:675-703.
73. Tunbridge W, Evered D, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977 Dec;7(6):481-493.
74. Amino N, Tada H. Autoimmune Thyroid Disease Thyroiditis. Leslie J, De Groot ed. *Endocrinology*. Third Ed. 1995, p: 726-740
75. Akamizu T, Amino N, De Groot L. Thyroiditis. Thyroid disease manager Hashimoto's Thyroiditis. <http://www.thyroidmanager.org>
76. Hammond L, Lowdell M, Cerrano P, Goode A, Bottazzo G, Mirakian R, et al. Analysis of apoptosis in relation to tissue destruction associated with Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *J Pathol.* 1997 Jun;182(2):138-144.
77. Hidaka Y, Amino N, Iwatani Y, Kaneda T, Nasu M, Mitsuda N, et al. Increase in peripheral natural killer cell activity in patients with autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity.* 1992;11(4):239-246.

78. Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N, Kuniyasu Y, Shimizu J, Otsuka F, et al. Thymus and autoimmunity: production of CD25⁺ CD4⁺ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance. *J Immunol.* 1999 May 1;162(9):5317-5326.
79. Rebuffat SA, Nguyen B, Robert B, Castex F, Peraldi-Roux S. Antithyroperoxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):929-934.
80. Tamaki H, Amino N, Kimura M, Hidaka Y, Takeoka K, Miyai K, et al. Low prevalence of thyrotropin receptor antibody in primary hypothyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Nov;71(5):1382-1386.
81. Dohan O, De la Vieja A, Carrasco N. Metabolism. Molecular study of the sodium-iodide symporter (NIS): a new field in thyroidology. *Trends Endocrinol Metab.* 2000 Apr;11(3):99-105.
82. Kotani T, Aratake Y, Hirai K, Fukazawa Y, Sato H, Ohtaki SJA. Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity.* 1995;20(4):231-236.
83. Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science.* 1997 Feb 14;275(5302):960-963.
84. Phillips D, Mclachlan S, Stephenson A, Roberts D, Moffitt S, McDonald D, et al. Autosomal dominant transmission of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Mar;70(3):742-746.
85. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):536-539.
86. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003 Jun 26;348(26):2646-2655.
87. Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000 Jun;29(2):357-374.
88. Gopalakrishnan S, Marwaha RK. Juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007 Sep;20(9):961-970.
89. Weetman AP. Cause of hypothyroidism: chronic autoimmune thyroiditis. Braverman LE, Cooper DS(eds). In Werner & Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text.* 10th edition.. Philadelphia, PA USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:525-535.
90. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. I *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Aug;4(8):454-460.
91. Brent GA. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2010 Jul;20(7):755-761.

92. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid*. 2003 May;13(5):485-489.
93. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc E, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N, et al. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007 Nov;20(11):1199-1205.
94. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1996 Jul 11;335(2):99-107.
95. Binay Ç, Şimşek E. Çocuk ve adolesanlarda Hashimoto tiroiditi/Hashimoto thyroiditis in children and adolescents. *Osmangazi Journal of Medicine*. 2016;38 (2), 1-8
96. Inoue M, Taketani N, Sato T, Nakajima H. High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: epidemiological and clinical study. *Endocrinol Jpn*. 1975 Dec;22(6):483-488.
97. LaFranchi S. Thyroiditis and acquired hypothyroidism. *Pediatr Ann*. 1992 Jan;21(1):29, 32-39.
98. Foley TP, Abbassi V, Copeland KC, Draznin MB. Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med*. 1994 Feb 17;330(7):466-468.
99. Chiesa A, Gruneiro de Papendieck L, Keselman A, Heinrich JJ, Bergada C. Final height in long-term primary hypothyroid children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998 Jan-Feb;11(1):51-58.
101. Takasu N, Yamada T, Takasu M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T, et al. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1992 Feb 20;326(8):513-518.
102. Foley Jr TP. Mediators of thyroid diseases in children. *J Pediatr* 1998;132:569-570.
103. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001 Jun;30(2):315-337.
104. Mandel SJ, Brent GA, Larsen P. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med*. 1993 Sep 15;119(6):492-502.
105. Enăchescu V, Popescu M, Bistriceanu M. Conventional and Doppler ultrasound in thyroid disease diagnosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2006 Jul-Sep;110(3):511-520.
106. Yarman S, Mudun A, Alagol F, Tanakol R, Azizlerli H, Oguz H, et al. Scintigraphic varieties in Hashimoto's thyroiditis and comparison with ultrasonography. *Nucl Med Commun*. 1997 Oct;18(10):951-956.

107. Papapetrou P, MacSween R, Lazarus J, Harden R. Long-term treatment of Hashimoto's thyroiditis with thyroxine. *Lancet*. 1972 Nov 18;2(7786):1045-1048.
108. Slyper AH, Swenerton PJ. Experience with low-dose replacement therapy in the initial management of severe pediatric acquired primary hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998 Jul-Aug;11(4):543-547
109. Okamura K, Sato K, Yoshinari M, Ikenoue H, Kuroda T, Nakagawa M, et al. Recovery of the thyroid function in patients with atrophic hypothyroidism and blocking type TSH binding inhibitor immunoglobulin. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990 Jan;122(1):107-114.
110. Padberg S, Heller K, Usadel K, Schumm-Draeger P. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? *Thyroid*. 2001 Mar;11(3):249-255.
111. Aksoy DY, Kerimoglu U, Okur H, Canpinar H, Karaağaoğlu E, Yetgin S, et al. Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J*. 2005 Jun;52(3):337-343.
112. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2007 Jul;17(7):609-612.
113. Karges B, Mucbe R, Knerr I, Ertelt W, Wiesel T, Hub R, et al. Levothyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May;92(5):1647-1652.
114. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr*. 2006 Dec;149(6):827-832.
115. Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Khuntigij P, Sriplung H. The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001 Feb;14(2):177-184.
116. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott M. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *Thyroid*. 2005 Jan;15(1):24-28; response 32-33.
117. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2011 Aug;21(8):891-896.
118. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte Â. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Rev Bras Reumatol*. 2010 Jan-Feb;50(1):67-80.
119. Mondul AM, Weinstein SJ, Layne TM, Albanes D. Vitamin D and cancer risk and mortality: state of the science, gaps, and challenges. *Epidemiol Rev*. 2017 Jan 1;39(1):28-48.

120. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens*. 2018 Jun;24:9.
121. Foley TP, Jr., Abbassi V, Copeland KC, Draznin MB. Brief report: hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med*. 1994 Feb 17;330(7):466-468.
122. Choi YM, Kim WG, Kim TY, Bae SJ, Kim H-K, Jang EK, et al. Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. *Thyroid*. 2014 Apr;24(4):655-661.
123. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly G, Research M. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Horm Metab Res*. 2011 Mar;43(3):200-204.
124. De Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child*. 2009 Jan;94(1):33-37.
125. Ahmed SA, Young P, Penhale WJC, immunology e. The effects of female sex steroids on the development of autoimmune thyroiditis in thymectomized and irradiated rats. *Clin Exp Immunol*. 1983 Nov;54(2):351-358.
126. Correale J, Ysraelit MC, Gaitán M. Gender differences in 1, 25 dihydroxyvitamin D3 immunomodulatory effects in multiple sclerosis patients and healthy subjects. *J Immunol*. 2010 Oct 15;185(8):4948-4958.
127. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Dankó K, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011 May;8(3):243-247.
128. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Thyroid and obesity: not a one-way interaction. *Endocrine*. 2014 Feb;45(1):92-97
129. Nyrnes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Jan;30(1):100-105.
130. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med*. 2008 Mar 24;168(6):587-592.
131. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4019-4024.
132. De Moraes CMM, Mancini MC, de Melo ME, Figueiredo DA, Villares SMF, Rascovski A, et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a morbidly obese population and improvement after weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2005 Oct;15(9):1287-1291.

133. Kok P, Roelfsema F, Langendonk JG, Frölich M, Burggraaf J, Meinders AE, et al. High circulating thyrotropin levels in obese women are reduced after body weight loss induced by caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Aug;90(8):4659-4663.
134. Versini M, Jeandel P-Y, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014 Sep;13(9):981-1000.
135. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Aug;95(8):3965-3972.
136. Ong KK, Kuh D, Pierce M, Franklyn JA, Health M, Scientific D, et al. Childhood weight gain and thyroid autoimmunity at age 60–64 years: the 1946 British birth cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;98(4):1435-1442.
137. Hall R, Stanbury JJC, immunology e. Familial studies of autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol.* 1967 Dec;2:Suppl:719-725.
138. Villanueva R, Greenberg D, Davies T, Tomer Y. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2003 Aug;13(8):761-764.
139. Heiberg Brix T, Skov Hansen P, Ohm Kyvik K, Hegedüs L. Aggregation of thyroid autoantibodies in first-degree relatives of patients with autoimmune thyroid disease is mainly due to genes: a twin study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94(11):4439-4443
140. Schumaker T, Censani M. Growth Failure and Excessive Weight Gain in a 10 Year Old Male With Obesity: Approach to Diagnosis, Management, and Treatment of Acquired Hypothyroidism. *Front Pediatr.* 2018; 6: 166.
141. Kaloumenou I, Mastorakos G, Alevizaki M, Duntas LH, Mantzou E, Ladopoulos C, et al. Thyroid autoimmunity in schoolchildren in an area with long-standing iodine sufficiency: correlation with gender, pubertal stage, and maternal thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2008; 18(7); 747-754,
142. Loviselli A, Velluzzi F, Mossa P, Cambosu M, Secci G, Atzeni F, et al. The Sardinian Autoimmunity Study: 3. Studies on circulating antithyroid antibodies in Sardinian schoolchildren: relationship to goiter prevalence and thyroid function. *Thyroid.* 2001 Sep;11(9):849-857.
143. Kawabata W, Suzuki T, Moriya T, Fujimori K, Naganuma H, Inoue S, et al. Estrogen receptors (α and β) and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in thyroid disorders: possible in situ estrogen synthesis and actions. *Mod Pathol.* 2003 May;16(5):437-444.
144. Keskin M, Savas-Erdeve S, Ayca Z. Co-Existence of Thyroid Nodule and Thyroid Cancer in Children and Adolescents with Hashimoto Thyroiditis: A Single-Center Study. In, *Horm Res Paediatr.* *Horm Res Paediatr.* 2016;85(3):181-187.

145. Set P, Oleszczuk-Raschke K, Von Lengerke J, Brämswig J. Sonographic features of Hashimoto thyroiditis in childhood. *Clin Radiol*. 1996 Mar;51(3):167-169.
146. Lin WY, Wan L, Tsai CH, Chen RH, Lee CC, Tsai FJ. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal*. 2006;20(3):109-112.
147. Marshall TG: VDR Nuclear Receptor Competence is the Key to Recovery from Chronic Inflammatory and Autoimmune Disease. Abstract presentation, Days of Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, May 2006.
148. D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun Rev*. 2015 May;14(5):363-369.
149. D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun Rev*. 2015 May;14(5):363-369.
150. Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, Tandon N, Sreenivas V, Tomar N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *Br J Nutr*. 2009 Aug;102(3):382-386.
151. Effraimidis G, Badenhop K, Tijssen JG, Wiersinga W. Vitamin D Deficiency Is Not Associated With Early Stages Of Thyroid Autoimmunity. *Eur J Endocrinol*. 2012 Jul;167(1):43-48.
152. Yasmeh J, Farpour F, Rizzo V, Kheradnam S, Sachmechi I. Hashimoto thyroiditis not associated with vitamin D deficiency. *Endocr Pract*. 2016 Jul;22(7):809-813.
153. Waterhouse JC, Marshall TG, Fenter B, Mangin M, Blaney G. High levels of active 1,25-dihydroxyvitamin D despite low levels of the 25-hydroxyvitamin D precursor – Implications of dysregulated vitamin D for diagnosis and treatment of chronic disease. Stoltz VD (ed). *Vitamin D: New Research*. New York: Nova Science Publishers; 2006:1-23.
154. Bell NH, Shaw S, Turner R. Evidence that 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits the hepatic production of 25-hydroxyvitamin D in man. *J Clin Invest*. 1984 Oct;74(4):1540-1544.
155. Shin DY, Kim KJ, Kim D, Hwang S, Lee EJ. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei Med J*. 2014 Mar;55(2):476-481.
156. Mackawy AMH, Al-Ayed BM, Al-Rashidi BM. Vitamin D deficiency and its association with thyroid disease. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2013 Nov;7(3):267
157. Wang S, Wu Y, Zuo Z, Zhao Y, Wang K. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine*. 2018 Mar;59(3):499-505.

158. Mathieu C, Laureys J, Sobis H, Vandeputte M, Waer M, Bouillon R. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ prevents insulinitis in NOD mice. *Diabetes*. 1992 Nov;41(11):1491-1495.
159. Meguid NA, Hashish AF, Anwar M, Sidhom G. Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism. *J Altern Complement Med*. 2010 Jun;16(6):641-645.



EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

D vitamini eksikliği çocuklarda sık görülen bir durumdur. Çocukların genelde güneşe az maruz kalması, beslenmelerinin yetersiz olması nedeniyle D vitamini eksikliği görülmektedir. Ancak yapılan araştırmalarda D vitamini eksikliğini başka nedenleri de olabileceği anlaşılmıştır. Bunlardan en önemlisi vücudun bağışıklık sisteminde oluşan dengesizliklerdir.

Hashimato tiroiditi de bağışıklık sisteminde meydana gelen dengesizlikler sonucu oluşur. Vücudun bağışıklık hücrelerinin yine kendi tiroid hücrelerini hasar vermesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Hastalar ötroid, hipertirodi ya da hipotirodi kliniğinde olabilirler. Bu nedenle hastalar takip edilirler.

Hashimato tiroiditi ile D vitamini eksikliği arasında ilişkiyi araştıran yeni bir çalışma yapmaktayız. Çalışmanın ismi “Hashimato Tiroditli Hastalarda D Vitamini Metabolizması; 25(OH) D vitamini, 1,25 (OH)₂ D Vitamini Oranı”dır. Bu çalışma ile Hashimato tiroiditli olguların D vitamini eksikliğini otoimmün hastalıklar arasında ilişkiyi bulmayı amaçlamaktayız.

Bu çalışmaya katıldığınızda maruz kalacağınız herhangi bir risk veya çalışmaya katılmanın yol açacağı bir rahatsızlık olmayacaktır. Çalışmada, poliklinik kontrolü sırasında hastalardan bir defa kan alınacak, kan alma işlemi dışında herhangi bir girişimsel işlem yapılmayacaktır. Alınan kan örneklerinden, D vitamini eksikliği tanısında kullanılan parametreler olan kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon, 25 (OH) D vitamini ve 1-25 (OH)₂ D vitamini düzeyi ölçülecektir. Sizin herhangi bir sorumluluğunuz olmayacaktır. Bu çalışmaya katılmak için herhangi bir ücret istenmeyecek, çalışmaya katıldığınız için ek ödeme de yapılmayacaktır. Bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kurumu (SGK)’ dan da herhangi bir ücret alınmayacaktır.

Çalışmamıza yaklaşık 55 hasta alınması planlanmıştır. 55 sağlam çocuk alınması planlanmıştır.

Çalışma süresi 4 ay olarak planlanmıştır.

Araştırmaya katılmak sizin isteğinize bağlıdır. İsteddiğiniz zaman ,herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın , hiçbir hak kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin sizin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunacaktır. Ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla siz veya yasal temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız. İlgili mevzuat gereğince kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz ve yasal temsilciniz zamanında bilgilendirileceksiniz. Araştırma hakkında , kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir yan etki hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için temasa geçebileceğiniz kişi, Dr. Duhan DEMİRCİOĞLU HOPURCUOĞLU ’dur. Kişinin 05554036556 numaralı telefonundan kendisine ulaşabilirsiniz.

‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana ,yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. ‘

‘Söz konusu araştırmaya , hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.’

‘Elde edilen bilgi ve materyallerin gelecekte başka araştırmalarda kullanılmasını kabul ediyorum.’

Gönüllünün ;

Adı soyadı:

Tarih:

İmza:

Yasal temsilcisinin ;

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırmacının ;

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

EK-2

HASHİMOTO TİRODİTLİ HASTALARDA D VİTAMİNİ METABOLİZMASI; 25(OH) D VİTAMİNİ, 1,25 (OH)₂ D VİTAMİNİ ORANI

Adı soyadı:

Dosya No:

Cinsiyet:

Doğum Tarihi:

Yaş:

Telefon:

Eşlik eden kronik hastalık:

Hastalık başlangıç yaşı:

Hastalık başlangıç tarihi:

Tanı tarihi:

Hastalık süresi (ay):

İyotlu tuz kullanımı:

Ailede guatr:

Ailede Hashimoto Tiroiditi:

Ailede diğer otoimmün hastalıklar:

Fizik İnceleme:

Antropometri:

Guatr:

Sistem incelemesi:

Puberte:

Laboratuvar:

TSH:

Serbest T₄:

Anti TPO:

Anti Tiroglobulin:

Kalsiyum:

Fosfor:

Alkalen fosfataz:

Parathormon:

25(OH)D vitamini:

1,25(OH)₂ D vitamin:

Tiroid USG: