

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

11–18 YAŞ ARASI SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA HASHİMOTO
TİROİDİTİ SIKLIĞI

Dr. Mehmet AÇIKGÖZ

(Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yaşar CESUR

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

11-18 YAŞ ARASI SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA HASHİMOTO
TİROİDİTİ SIKLIĞI

Dr. Mehmet AÇIKGÖZ

(Uzmanlık Tezi)

VAN - 2009

ÖNSÖZ

Eğitimim boyunca ve tez konusu seçiminde, çalışmamda yardımlarını, bilgi ve deneyimini esirgemeyen değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Yaşar CESUR'a;

İhtisasım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve yetişmemde büyük katkıları olan hocalarım Prof. Dr. Abdurrahman ÜNER, Prof. Dr. Şükrü ARSLAN, Prof. Dr. Abdullah CEYLAN, Prof. Dr. Fahrettin GÜLMEHMET, Prof. Dr. Hüseyin ÇAKSEN, Yrd. Doç. Dr. Sinan AKBAYRAM, Yrd. Doç. Dr. Cihangir AKGÜN, Yrd. Doç. Dr. Sevil ARI YUCA;

Pediatrist olmanın ne demek olduğunu, yapmam gereken fedakârlıkları anlamamda önemli yeri olan ve sonsuza kadar sevmeye devam edeceğim Sayın Prof. Dr. Dursun ODABAŞ'a

Asistanlığım boyunca birlikte çalışma olanağı bulduğum Uzm. Dr. Murat DOĞAN ve diğer asistan arkadaşlarım ile tüm pediatri ailesine,

Saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER	VII
TABLolar	VIII
1. ÖZET	IX
2. ABSTRACT	XI
3. GİRİŞ VE AMAÇ	1
4. GENEL BİLGİLER	3
4.1. Tiroiditler	3
4.1.1. Otoimmün Tiroiditler	4
4.1.1.1. Hashimoto Tiroidit (Kronik Lenfositik Tiroidit, Kronik Otoimmün Tiroidit)	4
4.1.1.1.1. Prevalans	6
4.1.1.1.2. Etiyopatogenez	7
4.1.1.1.2.1. Hashimoto Tiroiditinde T Hücrelerinin Rolü	8
4.1.1.1.2.2. Hashimoto Tiroiditinde B Hücrelerinin Rolü	8
4.1.1.1.2.3. T Hücrelerinin Süpressör Etkisinin Rolü	9
4.1.1.1.2.4. Hashimoto Tiroiditinde Tiroid Dokusu Harabiyetinin Muhtemel Mekanizmaları	9
4.1.1.1.2.4.1. Moleküler Benzerlik	9
4.1.1.1.2.4.2. "Bystander" Aktivasyonu	10
4.1.1.1.2.4.3. Tiroid Hücrelerinde HLA Antijen Ekspresyonu	10
4.1.1.1.2.4.4. Tiroid Hücre Apoptozisi	10
4.1.1.1.2.5. Hashimoto Tiroiditinde Tiroid Hücre Hasarını Kolaylaştıran Muhtemel Faktörler	11
4.1.1.1.2.5.1. Genetik Yatkınlık	11
4.1.1.1.2.5.2. Enfeksiyonlar	12
4.1.1.1.2.5.3. Seks Steroidleri ve Gebelik	12
4.1.1.1.2.5.4. Fetal Mikrokimerizm	12
4.1.1.1.3. Histopatolojisi	13
4.1.1.1.4. Patofizyoloji	15

4.1.1.1.5. Klinik Tablo	15
4.1.1.1.6. Hashimoto Tiroiditinde Laboratuvar Testleri	18
4.1.1.1.6.1. Otoantikorlar	18
4.1.1.1.6.1.1. Anti-Tiroid Peroksidaz Antikoru (Anti-Tpo)	19
4.1.1.1.6.1.2. Antitiroglobulin Antikor (ATA)	20
4.1.1.1.6.1.3. Antimikrozomal Antikor (AMA)	21
4.1.1.1.6.1.4. Sodyum-İyot Simporter (NIS) Antikoru	21
4.1.1.1.6.1.5. Tirotropin-Reseptör (TSH-R) Antikoru	22
4.1.1.1.6.1.6. İdrar İyot Düzeyi	23
4.1.1.1.7. Tiroid Görüntülemesi	24
4.1.1.1.7.1. Tiroid Ultrasonografisi	24
4.1.1.1.7.2. Tiroid Sintigrafisi	25
4.1.1.1.8. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)	26
4.1.1.1.9. Hashimoto Tiroiditinde Tanı	26
4.1.1.1.10. Hashimoto Tiroiditinde Tedavi ve Prognoz	27
4.1.1.1.10.1. Ötiroid Vakaların Tedavisi	27
4.1.1.1.10.2. Subklinik (Kompanse) Hipotiroidi	28
4.1.1.1.10.3. Aşikâr Hipotiroidi	29
4.1.1.1.10.4. Hipertiroidi	29
4.1.1.1.10.5. Prognoz	29
4.1.1.1.11. Hashimoto Tiroiditi ile İlişkili Hastalıklar	31
4.1.1.1.12. Hashimoto Ensefalopatisi	33
4.1.1.1.13. Hashimoto Tiroiditi ve Malignite	33
4.1.2. Subakut Granülomatöz Tiroidit (De Quervain Tiroiditi)	34
4.1.3. Subakut Lenfositik Tiroidit	35
4.1.4. Doğum Sonrası Tiroidit	36
4.1.5. Akut Süpüratif Tiroidit	37
4.1.6. Riedel Tiroiditi	37
5. MATERYAL VE METOT	39
6. BULGULAR	41
7. TARTIŞMA	53
8. SONUÇLAR	60
9. KAYNAKLAR	63

KISALTMALAR

ADCC	: "Antibody dependent cell cytotoxicity", Antikor bağımlı hücresel sitotoksiste
AMA	: Antimikrozomal antikor
Ab	: Antikor
Anti-TPO	: Anti-tiroidperoksidaz antikor
Anti-Tg	: Antitiroglobulin antikor
ELISA	: "Enzyme linked immunoassay"
hCG	: "Human chorionic gonadotropin" İnsan koryonik gonadotropini
HLA	: "Human Leucocyte Antigen" İnsan lökosit antijeni
HPLC	: Yüksek basınçlı likit kromatografisi
IFN	: "Interferon"
IgG	: "Immüoglobulin G"
IL-2	: "Interleukin-2"
LATS	: "Long acting thyroid stimulator", Uzun etkili tiroid uyarıcısı
MHC	: "Major histocompatibility kompleks"
NIS	: Sodyum-iyot simporter
RAIU	: Radyoaktif iyot uptake
RIA	: "Radioimmunoassay"
sT3	: Serbest triiyodotreonin
sT4	: Serbest tiroksin
SDS	: "Standart deviation score", Standart sapma skoru
Th₂	: "helper T hücreleri"
Th₁	: "sitotoksik T hücreleri"
İİAB	: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
TPO	: Tiroidperoksidaz enzimi

T₃	: Triiodotironin
T₄	: Tiroksin
TSH	: Tirotropin
TSH-R	: Tirotropin reseptörü
TSH-R Ab	: Tirotropin reseptör antikoru
WHO	: "World Health Organization" Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1. Hashimoto tiroiditinde tiroid dokusunun mikroskopik incelenmesi (Ave B)	13
4.2. Hashimoto tiroiditinde bir ince iğne aspirasyon biyopsi preparatı	14
4.3. Hashimoto tiroiditinde tanısal yaklaşım	27
6.1 Otoimmün tiroidit tespit edilen çocukların cinsiyet dağılımı	42
6.2 Otoimmün tiroiditi olan ve otoimmün tiroiditi olmayan gruplarda cinsiyet dağılımı (Ave B)	44
6.3 Otoimmün tiroiditli vakaların idrarla iyot atılımı	44
6.4 Otoimmün tiroiditi olan ve olmayan gruplarda idrarla iyot atılımının dağılımı	45
6.5 İyot eksikliği, fazlalığı ve normal iyot düzeyi olan vakalarda otoimmün tiroidit sıklığı	46
6.6 Guatr olan ve guatr olmayan gruplarda cinsiyet dağılımı (Ave B)	48
6.7 Guatr tespit edilen vakaların idrar iyot atılımı	49
6.8 Guatrı olan ve olmayan çocukların idrar iyot atılımı	51
6.9 Çalışmaya Alınan Tüm Vakalarda İyot Durumu	53

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
4.1 Tiroiditlerin sınıflandırılması ve klinik özellikleri	3
4.2 Otoimmün tiroiditlerin sınıflandırılması	5
4.3 Hipotiroidi belirti ve bulguları	17
4.4 Hipertiroidi belirti ve bulguları	17
4.5 Tiroid otoantikörler prevalansı	19
4.6 Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre guatr büyüklüğünün değerlendirilmesi	25
4.7 Hashimoto tiroiditinde <i>Japon Tiroid Derneği</i> tam kriterleri	26
4.8 Poliglandüler sendrom özellikleri	31
4.9 Hashimoto tiroiditine eşlik eden hastalıklar	32
6.1 Otoimmün tiroiditli vakaların tiroid otoantikör durumunun değerlendirilmesi	43
6.2 Otoimmün tiroiditi olan ve olmayan grupların idrar iyot düzeylerine göre dağılımı	46
6.3 Otoimmün tiroiditli vakaların idrar iyot düzeylerine göre tiroid hormonları, TSH ve tiroid antikörleri özellikleri	47
6.4 Guatrı olan ve olmayan vakaların cinsiyet dağılımı	48
6.5 Guatr tespit edilen çocukların tiroid otoantikör durumunun değerlendirilmesi	49
6.6 Otoimmün tiroiditi olan ve olmayan guatrlı vakaların tiroid hormonlarının ve idrarda iyot atılım miktarlarının değerlendirilmesi	50
6.7 Guatr tespit edilen vakaların tiroid ultrasonografi bulguları	52

1. ÖZET

Çocuk ve ergen yaş grubunda Hashimoto tiroiditinin görülme sıklığı % 0,3 ile % 9,6 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Çocuk ve ergenlerdeki ötiroid guatrların % 55-65'inden Hashimoto tiroiditi sorumlu tutulmaktadır.

Bu çalışma, 2008– 2009 yılı eğitim ve öğretim döneminde, Van ili merkez ilköğretim ve lise okullarında 11 – 18 yaş grubunda, yaş ortalaması 14.57 ± 2.33 yıl olan, 500'ü kız, 500'ü erkek toplam 1000 öğrencide Hashimoto tiroiditi sıklığının saptanması amacıyla yapılan kesitsel bir çalışmadır. Bu amaçla Van iline ait üç ilköğretim ve üç lise okulu belirlendi. Bu okullarda öğrenciler rastgele örnekleme metoduyla seçildi.

Serum tiroid peroksidaz antikor ve/veya tiroglobulin antikor pozitif olan ve ultrasonografik olarak tiroid parankimi heterojen görünümde olan tespit edilen 36 (% 3,6) vaka otoimmün tiroidit olarak kabul edildi. Vakaların 32'si (% 88,8) kız, 4'ü (% 11,2) erkek olup kız / erkek oranı 8 idi. Vakaların yaş ortalaması $15.99 \pm 2,1$ yıl idi. Tiroid otoantikorlarından tiroid peroksidaz antikor pozitifliği % 88 olurken, tiroglobulin antikor pozitifliği % 61 bulundu. Otoimmün tiroiditli tüm vakalar ötiroidikti. Ultrasonografik olarak altı hastada (% 16,6) tek, dört hastada (% 11,1) multipl nodül saptandı.

Otoimmün tiroiditli vakaların idrarla ortalama iyot atılımı 126.54 ± 65.54 µg/l bulundu. Otoimmün tiroidit tanısı almayan çocukların ortalama iyot atılımı ise 93.03 ± 57.61 µg/l idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$).

Palpasyon yöntemi ile guatr tespit edilen 175 vakanın 103'ü (% 58,8) kız, 72'si (% 41,2) erkekti. Yaş ortalaması 15.84 ± 2.37 yıl, idrarla ortalama iyot atılımı 95.92 ± 70.79 µg/l, kız/erkek oranı 1.43 idi. Guatr tespit edilen çocukların 109'unda (% 62,2) iyot eksikliği saptandı. Guatr tespit edilen vakaların 31'ine (% 17,7) otoimmün tiroidit tanısı konuldu. Guatrlı vakaların tümü ötiroidikti. Ultrasonografi ile tiroid bezi parankimi değerlendirilen hastaların %

41,2'sinde tiroid parankimi heterojen yapıda olup, 11 vakada tek nodül, beş vakada multinodüler görünüm saptandı.

Otoimmün tiroidit sıklığı, çalışmaya katılan tüm vakalarda % 3,6 iken, guatrli vakalarda % 17,7 bulundu. Sonuç olarak özellikle ergenlik çağında rutin muayene sırasında tiroid muayenesinin ihmal edilmemesi ve guatrli vakalarda tiroid hormonlarının yanı sıra tiroid antikorlarınada bakılması gerektiği kanaatine varıldı.

2. SUMMARY

The frequency of Hashimoto's Thyroiditis in Healthy Children Between the Ages of 11-18

The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and adolescent has been reported between 0.3% and 9.6 %. In these age groups, Hashimoto thyroiditis is responsible for 55-65 % of euthyroid goiter.

The present study was a cross sectional study, which was performed between 2008 and 2009 school year in primary and high schools located in city center of Van and included 1000 school children [500 girls, 500 boys] whose mean age was 14.57 ± 2.33 years with the range of 11 and 18 years and in which autoimmune thyroiditis (AT)'s frequency was tried to find. First three primaries and three high schools were selected in Van region and in these schools, subjects were selected via randomization sampling method.

Of all subjects, 36 (3.6 %) children were diagnosed with AT after detection of anti-TPO and/or anti-Tg positivity and paranchymal heterogenity on thyroid gland ultrasonographic examination. Of all subjects with AT, 32 (88.8 %) was girl, 4 (11.2 %) was boy (girl/boy was 8/1) and the mean age of these subjects was found to be 15.99 ± 2.1 years. In children with AT, anti-TPO positivity and anti-Tg positivity were found to be 88 % and 61 %, respectively. All patients with AT were in euthyroid state. Thyroid gland ultrasonographic examinations were performed in all patients with AT and single nodule was determined in six (16.5 %) children with AT, multiple nodules were seen in four (11.1 %) children.

In children with AT, the mean iodine excretion in urine was $126.54 \pm 65.54\mu\text{g/L}$. Additionally, it was found to be as $93.03 \pm 57.61 \mu\text{g/l}$ in children without AT. When we

compared the mean iodine excretion in children with AT with that in children without AT, a statistically significant difference was found ($p < 0.01$).

All children included in the study, were examined about goiter via palpation method and goiter was determined with this method in 175 patients of whom 103 (58.8 %) was girl, 72 (41.2 %) was boy, girl/boy ratio was found to be 1.43. The mean age of patients with goiter was 15.84 ± 2.37 years and the mean iodine excretion in urine was 95.92 ± 70.79 $\mu\text{g/L}$. Of patients with goiter, 109 (62.2 %) had iodine deficiency, 31 (17.7 %) had AT. All patients with goiter were in euthyroid state. Additionally, paranchymal heterogeneity in ultrasonographic examination of gland was found in 41.2 % patients, single nodul was determined in 11 patients and multiple nodules in five patients.

In present study, the frequency of AT was found to be 3.6% in all children and 17.7 % in children with goiter. In conclusion, we think that thyroid gland examination should be performed especially in adolescent children, and investigations of anti-TPO and anti-Tg should be done in children with goiter.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroidit terimi, inflamasyon, fibrozis veya lenfositik infiltrasyonun ön planda olduğu farklı tiroid hastalıklarını kapsamaktadır. Hepsi tiroidit olarak adlandırılmakla birlikte, etiyolojileri ve doğal seyirleri farklı olabilmektedir. Çocuk ve ergen yaş grubunda en sık karşılaştığımız tiroidit, kronik lenfositik veya kronik otoimmün tiroidit olarak da tanımlanan Hashimoto tiroiditidir.

Hashimoto tiroiditi otoimmün mekanizmalarla oluşan bir hastalıktır. Hastalığın ortaya çıkışında, hücresel bağışıklıkta rolü olan T-lenfositlerinin humoral bağışıklıktan sorumlu B hücrelerini uyarması ve B hücrelerinin tiroid dokusu elemanlarına ve salgılarına karşı oluşturduğu otoantikörlerin rolü vardır.

Hashimoto tiroiditi, genetik yatkınlığı olan kişilerde ve cinsiyet olarak da kızlarda daha sık görülür. Kız/erkek oranı ile ilgili çocuk ve ergen yaş grubunda yapılan çalışmalarda 2.1-9.7/1 arasında oldukça farklı rakamlar bildirilmektedir. Hastaların %30 ile 40'ında ailede otoimmün tiroidit veya diğer otoimmün hastalıklar ile ilgili öykü vardır. Çocuk ve ergenlerde guatr ve hipotiroidizmin en sık sebebi olarak Hashimoto tiroiditi gösterilmektedir. Ülkemiz için bu konuda yapılmış geniş çaplı bir araştırma yoktur.

Guatr çocukluk ve ergenlik dönemin sık görülen klinik bozukluklarından biridir. Yapılan prospektif çalışmalarda iyot eksikliği olmayan bölgelerde yaşayan okul çocuklarında % 6'ya varan oranlarda bildirilmiştir. İyot eksikliğinin en sık ve belirgin bulgularından biri guatrdır. Çevresel iyot eksikliği sonucunda TSH sekresyonu ve tiroid bezi tarafından iyot alımı artar ve sonuçta tiroid bezinde hipertrofi ve hiperplazi gelişir. Ülkemizde şimdiye kadar bölgelere göre guatr sıklığı ve iyot eksikliği ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre genel olarak ülkemiz orta derecede İyot eksikliği bölgesi olarak kabul edilmektedir. Sağlık Bakanlığı 1995 yılından itibaren tüm illerde "İyot Eksiklikleri Hastalıkları ve Kontrolü Programı" başlatmıştır.

İyot eksikliği olmayan bölgelerde ise guatrın en sık nedeni otoimmün tiroidittir. Otoimmün tiroidit gelişimi ile iyot arasındaki ilişkiye yönelik farklı birçok yayın bildirilmiştir. Özellikle genetik yatkınlığı olanlarda, yüksek doz iyot kullanımının tiroid otoimmünitesine katkısı, son yıllarda üzerinde en çok durulan konudur. Yapılan toplum tabanlı populasyon çalışmalarının çoğunda İyot eksikliği bölgelerinde uygulanan iyodinizasyon programlarından dolayı tiroidit prevalansında artış görülmüştür.

Bu çalışmanın amacı ilköğretim ikinci kademe öğrencilerinde (11–18 yaş) tiroid otoimmünite sıklığını belirlemek. İdrarda iyot atılım düzeyine göre iyot eksikliği durumunu belirlemek ve idrar iyot düzeyi normal olan çocuklar ile idrar iyot düzeyi düşük olan çocuklarda tiroidit sıklığı karşılaştırmaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tiroiditler

Tiroidit terimi, inflamasyon, fibrozis veya lenfositik infiltrasyonun ön planda olduğu farklı tiroid hastalıklarını kapsamaktadır. Hepsi tiroidit olarak adlandırılmakla birlikte, etiyolojileri ve doğal seyirleri farklı olabilmektedir (1). Tiroiditler etiyolojileri, klinik ve histolojik bulgularına göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Tablo 4.1’de tiroiditlerin cinsiyet oranları, patolojik bulguları, tiroid fonksiyonları, tiroid peroksidaz (TPO) antikorları düzeyleri, eritrosit sedimentasyon (ESR) hızı ve iyot yakalama oranlarına dayanan sınıflandırılması görülmektedir (2).

Tablo 4.1: Tiroiditlerin Sınıflandırılması ve Karakteristik Özellikleri (2)

Özellikleri	Hashimoto Tiroiditi	Ağrısız Doğum sonrası Tiroidit	Ağrısız Sporadik Tiroidit	Ağrılı Subakut Tiroidit	Süpüratif Tiroidit	Riedel Tiroiditi
Cinsiyet oranı (K : E)	8–9 : 1	—	2 : 1	5 : 1	1 : 1	3–4 : 1
Nedeni	Otoimmün	Otoimmün	Otoimmün	Bilinmiyor	Enfeksiyöz	Bilinmiyor
Patolojik bulgular	Lenfositik infiltrasyon, germinal merkez, fibrozis	Lenfositik infiltrasyon	Lenfosit infiltrasyonu	Dev hücre, granülom	Abse	Yoğun fibrozis
Tiroid işlevleri	Hipotiroidizm	Tirotoksikoz, hipotiroidizm, veya her ikisi	Tirotoksikoz, hipotiroidizm, veya her ikisi	Tirotoksikoz, hipotiroidizm veya her ikisi	Genellikle ötiroidizm	Genellikle ötiroidizm
TPO antikorları	Kalıcı, yüksek titre	Kalıcı, yüksek titre	Kalıcı, yüksek titre	Titre düşük veya negatif, ya da geçici	Yok	Genellikle mevcut
ESR	Normal	Normal	Normal	Yüksek	Yüksek	Normal
24-saat ¹²³I yakalama	Değişken	<%5	<%5	<%5	Normal	Düşük veya normal

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, TPO:Tiroid peroksidaz, ¹²³I: iyot 123

4.1.1. Otoimmün tiroiditler

Otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH), tiroid antijenlerine yönelik otoimmün yanıt sonucu oluşan, ortak özelliklerin yanı sıra patogenetik ve klinik farklılıkları olan endokrin sistemin sık görülen hastalıklarındandır (3).

Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditinin ailesel yatkınlığı, insan lökosit antijeni (HLA) altgrupları ile ilişkileri, her iki hastalıkta otoantikorların pozitif olması, bazı Graves hastalarında hipotiroidi, Hashimoto tiroiditli hastalarda da hipertiroidi, hatta oftalmopati görülebilmesi, otoimmün tiroid hastalığı tanımının aslında hipertiroididen hipotiroidiye uzanan bir spektrum olduğunu göstermektedir. Bu düşünceden yola çıkılarak otoimmün tiroiditler yeniden sınıflandırılmıştır (4) (Tablo 2,2). Ancak yine de otoimmün tiroiditler için kabul edilmiş uluslararası bir sınıflandırma yoktur.

Özellikle genetik yatkınlığı olanlarda, yüksek doz iyot kullanımının tiroid otoimmünitesine katkısı, son yıllarda üzerinde en çok durulan konudur. Yapılan toplum tabanlı populasyon çalışmalarının çoğunda iyot eksikliği bölgelerinde uygulanan iyodinizasyon programlarından dolayı tiroidit prevalansında artış görülmüştür (5–7).

Benzer patogenez ve patolojik bulguları nedeniyle bütün kronik Otoimmün tiroiditler için Hashimoto tiroiditi tanımının kullanılması oldukça yaygındır.

4.1.1.1. Hashimoto tiroidit (kronik lenfositik tiroidit, kronik otoimmun tiroidit)

1912’de Hashimoto Struma Lenfomatosa olarak adlandırdığı tiroidde kronik hastalığı olan 4 hasta tanımlandı. Bu hastaların tiroid bezleri diffüz lenfositik infiltrasyon, fibrozis, parankimal atrofi ve bazı asiner hücrelerde eosinofilik değişikliklerle karakterizeydi (8). Hashimoto’nun orijinal tanımlanmasından sonra bu hastalığa ait klinik ve patolojik bulgulara çalışmalarda sıkça rastlandı. Hastalığa Hashimoto tiroiditi, kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son zamanlarda otoimmün tiroidit isimleri verilmiştir. Klasik olarak hastalık, genç veya orta yaş kadınlarda tiroid bezinin ağrısız, diffüz büyümesi olarak ortaya çıkar. Sıklıkla hipotiroidizm ile seyreder. Yıllarca hastalığın yaygın olmadığı düşünülür ve tanı genellikle operasyon sırasında cerrah tarafından veya tiroidektomi sonrası patoloğ tarafından konuldu. İğne biyopsisi ve antikorlar için serolojik testlerin artan kullanımı giderek daha sık tanı konulmasına neden olmuştur ve sıklığın arttığına dair nedenler olduğuna inanılmaktadır (9).

Tablo 4.2: Otoimmün Tiroiditlerin Sınıflandırması (4)

Tip 1 Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı tip 1)

1A: Guatröz

1B: Guatröz olmayan

Özellikleri: Ötiroid, normal TSH

Tip 2 Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı tip 2)

2A: Guatröz (Klasik Hashimoto hastalığı)

2B: Guatröz olmayan (birincil miksödem, atrofik tiroidit)

Özellikleri: Artmış TSH ile beraber persistan hipotiroidi

2C: Geçici subakut tiroidit (örneğin doğumsonrası tiroidit)

Özellikleri: Geçici olarak başlayabilir, geçici hipotiroidizmi takiben düşük radyoaktif yakalayan tirotoksikoz

Graves Hastalığı

Özellikleri: Hipertiroidi veya ötiroid baskılanmış TSH.

TSH-R uyaran antikor pozitif

Anti TPO ve anti tiroglobulin antikor genellikle pozitif

Hashimoto tiroiditi, otoimmün bir hastalık olup, genetik geçiş özelliğine sahiptir. Tiroid antikorları, birinci derece akraba olanlar arasında yüksektir. Hatta ikiz veya üçüzlerden birisi hasta ise diğerlerinde de antikor bulunma oranı çok yüksektir. Hashimoto tiroidit’li hastalarda HLA-DR₅ varlığı yaklaşık üç kat fazladır (10).

Hashimoto tiroiditi’nin çocukluk ve ergen yaş grubunda ilk klinik bulguları guatra eşlik eden ötiroidizm, hipertiroidizm, hipotiroidizm veya guatsız hipotiroidizm ile karakterizedir. Guatr diffüz olarak büyüyebileceği gibi tiroid dokusu içinde tek veya multipl nodüller de saptanabilir. Hastalığa servikal lenfadenopatiler eşlik edebilir. Hashimoto tiroiditi’nde guatr nedeni, tiroid bezinin lenfositlerle infiltrasyonu ve bazı hastalardaki hipotiroidizmde artan TSH uyarısıdır. Zaman ilerledikçe guatrlı ya da guatsız ötiroidi veya hipertiroidi yerleşir (10).

Çocukluk çağındaki hipotiroidizm ile seyreden Hashimoto tiroidit’leri, büyüme geriliği ve okul başarısında düşmeye neden olur. Hastalarda Graves Hastalığı’na göre daha hafif seyreden tirotoksikoz tablosu görülebilir. Hastaların % 5-10’unda oftalmopati saptanır. Hashimoto ensefalopatisi, otoimmün tiroidit seyrinde görülen nadir bir klinik tablodur (11).

Hastalığın ilk evrelerinde hasar görmüş tiroid bezinden T₄ ve T₃ deşarjı ile ortaya çıkan kısa süreli hipertiroidizm evresi görülebilir. Tanıda antitiroid antikorların varlığı önemlidir. Vakaların % 20-50’sinde anti-Tg pozitifliği, % 90’da ise anti-TPO pozitifliği saptanır. Hastalığın başlangıcında antitiroid antikor pozitifliği saptanmayabilir, bu nedenle izlemde antikor düzeylerini yinlemek antikor pozitifliğini saptamak için gereklidir. Hashimoto tiroidit’li vakaların % 10’unda görülen TSHRa Graves hastalığı’ndaki kadar şiddetli pozitif değildir (11).

Hashimoto tiroidit’li hastalar aşıkâr hipotiroidizm geliştirmiş ise mutlaka tiroid hormonları

ile tedavi edilmelidir. Subklinik hipotiroidizmde ise tedavi tartışmalıdır. Tiroid hormon tedavisine yanıt alınmayan, büyük ve bası semptomlarına neden olan guatrırlı vakalarda tedavi seçeneği cerrahidir (10).

Hashimoto tiroiditi, genetik olarak yatkın bireylerde ve cinsiyet olarak kızlarda daha sık görülür. Hastaların % 30 ile 40'da aile hikâyesi vardır (12). Kız / erkek oranı 2,1–9,7 / 1'dir (12–17).

4.1.1.1.1. Prevalans

Hashimoto tiroiditinin prevalansı ile ilgili farklı rakamlar bildirilmiştir. Hastalığın tanısı için kabul edilen tanı kriterlerinin farklı olmasıdır. Çalışmanın yapıldığı bölgenin çevre faktörleri, bireylerin genetik farklılıkları, kız/erkek oranları ile çalışmanın yapıldığı yaş grubu hastalığın prevalansını etkilemektedir. Görülme sıklığının son 50 yılda giderek arttığı belirtilmektedir (18). Bu artışa neden olarak diyetle alınan iyot miktarının artması (19–21) veya Hashimoto tiroiditinin tanısında daha güvenilir laboratuvar testlerinin kullanılması ileri sürülmektedir (15).

Erişkin yaş grubun otopsi serilerinde tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu, % 20–40 oranlarında bildirilmiştir (7).

Çocuk ve ergenlerde guatr ve hipotiroidizmin en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir (3,7,13,14,19). Çocuk ve ergenlerdeki ötiroid guatrırların % 55-65'inden, tiroiditlerin ise hemen hemen tamamından Hashimoto tiroiditi sorumlu tutulmaktadır (12). Yine bu hastalarda hipotiroidizm görülme sıklığı % 20 ile % 50 arasında değişmektedir (15). Okul çağı çocukların % 2'si, ergenlerin ise % 4-6'sında otoimmün tiroid hastalığı kanıtı pozitif antitiroid antikörlere sahiptir (22). Inou ve arkadaşları Japonya'da sağlıklı okul çocuklarında Hashimoto tiroiditi insidansını % 0,3 olarak bildirmişlerdir (23). Lombardi ve arkadaşları İtalya'da iyot eksikliği olan Pescopagano bölgesindeki 1–14 yaş grubundan 419 çocuk ve ergende Hashimoto tiroiditi prevalansını % 0,7 olarak bildirmektedirler (24). Rallison ve arkadaşları 11 ile 18 yaş arası çocuklarda Hashimoto tiroiditi prevalansını 1000 çocukta 12 olarak bildirmişlerdir (13). Marwaha ve arkadaşları Hindistan'da 10–18 yaş grubunda 6283 sağlıklı kız çocuğunda yaptıkları taramada kronik lenfositik tiroidit prevalansını % 2,1 olarak bulmuşlardır (25). Hindistan'da 16–20 yaşlarında 330 sağlıklı kız çocuğunda yapılan diğer bir araştırmada ise Hashimoto tiroiditi insidansı % 4 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (26). Almanya'da iyot eksikliği olmayan bölgeden 660 çocuk ve ergende anti-TPO antikor pozitifliği % 3,4 bulunmuştur (27).

İsveç çalışmasında 59 okul çocuğunda duyarlı immünolojik yöntemle ölçülen anti-TPO sıklığı % 8 bulunmuştur (28). Hindistan'da (29) guatr nedeniyle incelenen 1810 kız

çocuğunda % 7,2 olarak bulunurken, orta derecede iyot eksikliği olan Sardunya'da (30) % 2,92 olarak bildirilmiştir. Yunanistan'da Hashimoto tiroiditi insidansı % 3,3 ve % 9,6 olarak bulunmuştur (31). Delhide otoimmün tiroidit prevalansı % 2,59 olarak tespit edilmiştir (32).

Çocuk ve ergenlerde tiroid otoimmünitesi ile ilgili geniş kapsamlı çalışma az sayıdadır. Ülkemizde bu konuda sağlıklı çocuklarda yapılmış geniş çaplı bir araştırma ise yoktur.

4.1.1.1.2. Etiyopatogenez

Otoimmün tiroid hastalıkları, immün sistemin tiroidin otoantijenlerine karşı immün yanıt oluşturmaması ile ortaya çıkmaktadır. Tiroid hücrelerine karşı oluşturulan ve sonunda doku hasarı ile sonuçlanan immün atak, genetik faktörlerin oluşturduğu zeminde, çevresel faktörlerin katkısı ile oluşur. Bu hastalık bir aile içinde birçok bireyde ortaya çıkabilmektedir. Hashimoto tiroiditli hastalarda MHC sınıf II moleküllerinden HLA-DR₄, HLA-DR₅ ve HLA-DR₄ / HLA-DR₅ kontrollere göre daha sık olarak saptanmıştır (33,34). Hashimoto tiroidit'inin iki farklı şekilde ortaya çıktığı bildirilmiştir; artrofik tip (muhtemelen HLA-DR₃ gen kalıtımıyla ilişkilidir) ve guatröz tip (HLA-DR₅ ile ilişkilidir). Monozigotik ikizlerdeki otoimmün hipotiroidizm çalışmalarında, konkordans oranı 1'in altındadır ve bu nedenle çevresel faktörlerde etyolojik açıdan önemlidir (35). Hashimoto tiroidit'ine yatkınlık genleriyle ilişkili olarak, non-MHC sınıf II genler son zamanlarda araştırılmıştır. Sitotoksik T hücre antijen-4 (CTLA-4) ile ilişkiyi gösteren bazı veriler toplanmıştır. CTLA-4, T hücre aracılı immün işlevlerin ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıkların önemli bir negatif düzenleyicisidir. Otoimmün tiroid hastalığına yatkınlık gen bölgesindeki çinko-parmak geni (ZFAT), tiroglobulin geni ve protein tirozin fosfataz-22 (PTPN-22) geni ile ilişkili yeni çalışmalar yapılmaktadır (36). Yatkınlık oluşturan çevresel faktörler arasında; viral enfeksiyonlar (otoantijenleri açığa çıkarma, sitokin salınımı, moleküler benzerlik mekanizmaları ile), seks hormonları (otoimmün tiroid hastalıkları kadınlarda daha sıktır; östrojenler immün yanıtı artırır), diyet (iyot, tiroglobulinin immün yanıt oluşturma yeteneğini artırır) ve stres (nöroendokrin etkiler immün sistemi etkileyebilir) sayılabilir (37). Otoimmün tiroid hastalıklarında, tiroid hücreleri yüzeylerinde, antijen sunumunda önemli olan MHC sınıf II moleküllerini, hücreler arası ilişkilerde önemli olan adezyon kuvvet moleküllerini, apoptozisde önemli olan Fas molekülünü eksprese ederler ve sitokin sentezi yaparlar (37). Otoimmün tiroid hastalıklarında tiroid hücrelerinin yüzeyinde MHC sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu ilk olarak gözlemleyen Bottazzo, bunun otoimmün tiroid hastalıklarını başlatan olay olduğunu, tiroiddeki viral enfeksiyonun T lenfositleri uyardığını ve bu lenfositlerden salgılanan IFN-

gammanın MHC sınıf II ekspresyonunu sağladığını öne sürmüştür (38). Bugün ise, bu değişikliklerin, olayı başlatan faktörler olmayıp mevcut otoimmün yanıtın sonucu olduğu, özellikle aktif T lenfositlerden salınan sitokinlere bağlı olarak sonradan ortaya çıktığı; ancak devam eden yanıtı arttırabileceği düşünülmektedir (33).

4.1.1.1.2.1. Hashimoto tiroiditinde T hücrelerinin rolü

T hücrelerinin Hashimoto tiroiditi etiyopatogeneğinde iki temel rolü vardır. Bunlardan birisi, "helper Th₂ hücrelerinin" otoantikor yapımı için B hücrelerini uyarması; diğeri de "sitotoksik Th₁ hücrelerinin" tiroid hücrelerinde yaptığı harabiyettir (39).

Hashimoto tiroiditli hastaların T hücreleri, tiroid antijenleri ve bu antijenlerden oluşan peptidler ile etkileşir. Aktif hale geçen T hücreleri B hücrelerinden tiroid otoantikorlarının salınımını uyarır antikor bağımlı sitotoksisiteyi başlatır. Ayrıca T hücreleri, tiroid bezi hücrelerinde doğrudan apoptozisi indükler (40,41).

T hücreleri işlevlerini salgıladıkları sitokinler aracılığıyla gerçekleştirir. Hashimoto tiroiditli hastaların tiroid dokusunda her iki tip T hücresi (CD₄⁺ Th₁, CD₄⁺ Th₂) bulunur. Ancak Th₁ daha baskındır (39).

Otoimmün tiroid hastalıklarında tiroid hücreleri, normalin aksine interselüler adesion molekülü- 1 (ICAM-I) eksprese eder. Bu ICAM-I molekülü lenfositlerin yüzeyindeki lenfosit işlevi asosiye antijen-1(LFA-1) ile etkileşir (42). Deneysel otoimmün tiroid hastalığında anti-LFA-1 ve anti-ICAM-1 monoklonal antikorları, tiroiddeki lenfosit infiltrasyonunu azaltarak, hücresele otoimmüniteyi azaltmışlardır (43).

Otoimmün tiroid hastalıklarında tiroidi infiltre eden T lenfositler, tiroid içindeki immün olayın oluşmasından veya devam etmesinden, otoantikor yapımından sorumlu bazı sitokinlerin salgılanmasından sorumludur. Hashimoto tiroidit'li hastalarda IFN-gamma, IL-2 gibi T Hepler 1 kaynaklı sitokinlerin mRNA'ları yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, Hashimoto tiroiditinde T hücre aracılı sitotoksik yanıtın hakim olduğunu göstermektedir (44).

4.1.1.1.2.2. Hashimoto tiroiditinde B hücrelerinin rolü

Otoimmün tiroid hastalıklarında, tiroid dokusunun birçok antijenik komponentine karşı otoantikorlar oluşur. Tiroid otoantijenleri içerisinde iki tanesi esas hedef antijendir: Bunlar, tiroglobulin (Tg) ve TPO'dur. Tiroid otoantikorlarının varlığı, tiroide yönelik bir otoimmün yanıtın bulgusu olmakla birlikte; her zaman tiroid işlev bozukluğu ile birlikte olmayabilir (45).

Hashimoto tiroiditli hastaların B hücreleri, "T helper" hücreleri tarafından aktif hale

geçirilir. Aktif hale geçen B hücreleri etkisini tiroid otoantikörlerinin sentez ve salımını artırarak gösterir. Bu nedenle, tiroid otoantikörlerinin üretim yerinin tiroid bezi olduğu belirtilmektedir. Antitiroid ilaç tedavisi ile tiroid otoantikör titresinin düşmesi ve tiroidektomi veya radyoaktif iyot ile tiroid bezinin ablasyonu sonrası bu otoantikörlerin tamamen kaybolması da bu görüşü desteklemektedir (28,29).

4.1.1.1.2.3. T hücrelerinin süpresör etkisinin rolü

Hashimoto tiroiditli hastaların dolaşımdaki $CD8^+$ süpresör T lenfosit sayısı azalmıştır; dolayısıyla süpresör/sitotoksik T lenfosit oranı azalmıştır (45). Sonuçta otoantijenlere karşı tolerans kaybı olur (47). Toleransın bozulmasından süpresör T lenfositlerin işlevindeki azalma sorumlu tutulmuştur. Otoimmün tiroid hastalıklarında, antijen spesifik olarak süpresör T lenfositlerde defekt olduğunu gösteren bulgular vardır (48). Normal insanlarla karşılaştırıldığında, Graves hastalığı (GH) veya Hashimoto tiroidit olan hastaların $CD8^+ CD11b^+$ T lenfositlerinde, tiroid spesifik antijenle aktivasyonun azalmış olduğu saptanmıştır (49).

İnsanlarda tiroid otoantijenlerine spesifik süpresör T hücrelerinin varlığı tartışmalıdır. Ancak immün sistem, sitokin aracılı süpresyon mekanizmalarıyla tiroid dokusunda düzenleyici rol oynamaya çabalamaktadır. Bu süpresyon $CD8^+$ süpresör T lenfositlerinin etkisi dışında, doğrudan sitokin etkisi, anerjik T hücreleri ve $CD4^+$ T hücrelerinin Th_1 ve Th_2 alt grupları aracılığıyla olabilmektedir (39).

İmmatür T ve B hücreleri ikincil kostimülatör sinyallerin yokluğunda antijene bağlandığında delesyon meydana gelir. Hâlbuki matur hücreler aynı şekilde antijene bağlandığında delesyon olmaz, duyarsızlaşma olur. Buna anerji denir (50). Bu anerjik hücrelerin antijen spesifik T hücre proliferasyonu üzerinde kuvvetli süpresif etkisi vardır. Anerjik hücreler, antijen sunucu hücrelerin hücre yüzeyi için yanaşarak veya lokal IL-2 yaparak süpresif etki gösterirler (50). Ayrıca anerji kendi başına da apoptozis ve hücre yıkımına neden olabilmektedir.

4.1.1.1.2.4. Hashimoto tiroiditinde tiroid dokusu harabiyetinin muhtemel mekanizmaları

Hashimoto tiroiditi patogeneğinde ortaya atılan birçok mekanizma vardır. Bu hipotezler, aslında bütün otoimmün hastalıkların patogeneğinin temelinde varolduğı düşünölen mekanizmalardır. Bunlar;

4.1.1.1.2.4.1. Moleküler benzerlik

Bu hipoteze göre, Hashimoto tiroiditi, yapısal olarak tiroid dokusuna benzeyen yabancı antijenlere verilen immün cevap ile oluşur. Örneğın; bakteriler ve insanlarda sıcak şok

proteinleri bulunur. Bakteriyel enfeksiyon durumunda konak, bakteriyel sıcak şok proteinlerine T hücre ve antikor cevabı verir. Bu T hücre ve antikorlar, çapraz reaksiyonla konağın sıcak şok proteinleri ile de etkileşir. Eğer bu sıcak şok proteinleri tiroid dokusunda eksprese olmuşsa tiroidit meydana gelir.

4.1.1.1.2.4.2. "Bystander" aktivasyonu

Tiroid hücrelerinin viral infiltrasyonu veya tiroid dokusu içinde spesifik olmayan lenfosit aktivasyonu lokal sitokin salımına neden olur. Bu sitokinler de lokal olarak tiroid spesifik T hücrelerini aktive ederler. Bu hipotez hayvan deneylerinde gösterilen insülitis ile desteklenmektedir.

4.1.1.1.2.4.3. Tiroid hücrelerinde HLA antijen ekspresyonu

Hashimoto tiroiditli hastaların tiroid folliküler hücreleri üzerinde Majör histocompatibilite kompleksi klas II (MHC) antijenleri yer alır. Bu antijenler diğer insanların tiroid hücrelerinde bulunmaz. T hücrelerinin aktivasyonu (örn; viral enfeksiyonlar) sonucu salınan mediatörler (özellikle IFN-gama), tiroid folliküler hücreleri üzerinde MHC klas II moleküllerinin ekspresyonuna neden olur. Tiroid hücrelerinde eksprese olan MHC klas II molekülleri tiroid otoantijenlerini ve yabancı antijenleri T hücrelerine sunarlar. Böylece T hücreleri aktifleşir. Bu hipotezi destekleyen veriler vardır;

- a) Duyarlı farelerde IFN- γ ile tiroid folikül hücreleri üzerindeki MHC klas II molekülleri indüklendiğinde otoimmün tiroiditin arttığı gösterilmiştir (50).
- b) Tiroid foliküler hücre üzerindeki MHC klas II molekülleri, insan T hücrelerine viral peptid antijenlerini sunabilir (51).
- c) Otolog tiroid hücreleri, konvansiyonel antijen sunan hücrelerin varlığında klonlanmış tiroid antijen spesifik T hücrelerine bağlanabilir.

Bu bulgular, enfeksiyonların tiroid folikül hücreleri üzerindeki MHC klas II moleküllerinin ekspresyonunu artırdığını, bu tiroid hücrelerinin antijen sunucu hücre gibi davranarak tiroid dokusunda otoimmün cevabı başlattığını kuvvetle desteklemektedir. Ayrıca tiroid içi dendritik hücreler ve B hücreleri, antijen sunucu hücre gibi davranarak etkili antijen sunumu için ko stimülatör görevi görebilmektedir.

4.1.1.1.2.4.4. Tiroid hücre apoptozisi

Hashimoto hastalığında ana patolojik olay, tiroid hücre harabiyetidir. Apoptozis, normal gelişim, morfogenezis ve immün işlevlerin kazanılmasında önemli rolü olan planlanlı hücre ölümü mekanizmasıdır. Bazal düzeyde apoptoz, normal tiroid hücre döngüsü için gereklidir. Graves hastalığında antiapoptotik mekanizmalar, Hashimoto tiroiditinde ise proapoptotik mekanizmalar ön plandadır. Graves hastalığında T hücreleri, sitokinler ve tiroid stimulan antikorların aktive ettiği

antiapoptotik mekanizmalarla tiroid hücrelerinin yaşam süresi artar; sonuçta tiroid hiperplazisi olur. Hashimoto tiroiditinde ise T hücreleri ve sitokinlerle aktive olan proapoptotik mekanizmalar, tiroid hücre ölümünü indüklerler (41).

Otoimmün hipotirodizimli hastalarda tiroid işlev bozukluğu tiroid epitelyal hücrelerinin sitokin-aracılı apoptozisi ile ortaya çıkabilir. Apoptozisin karakteristik bir özelliği olan fragmente DNA, Hashimoto tiroiditin'deki foliküler tiroid hücrelerinde sıklıkla bulunmuştur (52). Fas ligandı (FasL)'nın esas olarak tiroisitler üzerinde eksprese olduğu gösterilmiştir ve Hashimoto tiroiditin'deki tiroid bezinde bol miktarda üretilen IL-1 alfa, tiroisitlerdeki Fas ekspresyonunu indüklemektedir. Bu nedenle tiroisitler üzerindeki Fas-FasL etkileşimi apoptozu ve tiroid hücre yıkımını indükleyebilir (53). Hashimoto tiroiditin'deki tiroid folikül hücrelerinde Fas ve FasL kuvvetli boyanırken Bcl-2 immün boyanması zayıftır; bu, sitokinlerin apoptozisde up-regulasyon yaptığını düşündürmektedir (54). Serum TSH'daki artış, tiroisitlerin Fas-aracılı apoptozisini inhibe edebilir (55). Bu mekanizma, otoimmün hücre ölümü için daha kabul edilebilir bir yol gibi görünmektedir.

4.1.1.1.2.5. Hashimoto tiroiditinde tiroid hücre hasarını kolaylaştıran muhtemel faktörler

4.1.1.1.2.5.1. Genetik yatkınlık

Hashimoto tiroiditine poligenetik bir yatkınlık söz konusudur. Hashimoto tiroiditine genetik yatkınlığın olduğunu gösteren bazı veriler vardır. Bunlar;

- a) Hashimoto tiroiditli hastaların ailelerinin otoimmün kökenli hastalıklara yatkın olduğu gösterilmiştir. Hasta bireylerin ailelerinde, Hashimoto tiroiditi ve diğer otoimmün hastalıkların insidansı artmıştır (7,14,16,17,56,57).
- b) Onikinci ve onüçüncü kromozomlar üzerinde Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olduğu düşünülen gen lokusları gösterilmiştir (58).
- c) Hastalık kızlarda erkeklere oranla 2 ile 9 kat daha sık görülür.
- d) Monozigotik ikizlerde konkordans %30 ile 60 arasında bulunmuştur (59).
- e) Down ve Turner sendromu gibi kromozomal bozukluklarda ve gonodal disgenезis olan bireylerde Hashimoto tiroiditi sıklığı artmıştır (60-63).
- f) HLA DR₃, HLA DR₄ ve HLA DQ allelleri ile Hashimoto tiroiditi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.
- g) Sitotoksik T lenfositlerin A4 promoter bölgesinde polimorfizm gösterilen bireylerin, normal populasyon ile karşılaştırıldığında otoimmün tiroidite daha yatkın oldukları

gözlenmektedir (41,64).

Sonuç olarak; Hashimoto tiroiditine genetik bir yatkınlığın olduğu kesinlikle kabul edilmektedir. Ancak gerek Hashimoto tiroiditinde, gerekse diğer otoimmün tiroid hastalıklarında bu genetik yatkınlığa neden olan gen hakkındaki bilgilerimiz oldukça sınırlıdır (50). Genetik geçişin şekli hakkında da yeterli bilgi mevcut değildir.

4.1.1.1.2.5.2. Enfeksiyonlar

İnsanlarda Hashimoto tiroiditine neden olduğu ya da yakın ilişkili olduğu bilinen bir enfeksiyon hastalığı yoktur (65). Ancak hayvan deneylerinde bazı viral enfeksiyonların tiroidit oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (65). Viral kökenli olduğu bilinen subakut granulomatöz tiroidit ile konjenital rubellada hastalıktan birkaç ay sonra tiroid otoantikörleri saptanabilir. Ayrıca bu enfeksiyonlar, MHC klas II molekül ekspresyonunu başlatabilir. Ne var ki, her iki hastalığın da seyirinde kronik tiroiditin varlığı söz konusu değildir.

4.1.1.1.2.5.3. Seks steroidleri ve gebelik

Hashimoto tiroiditinin kadınlarda daha sık görülmesi seks steroidlerinin rolünün olabileceğini düşündürmüştür. Testosteronun otoimmün tiroiditlerin oluşumunu önlediği, östrojenin ise indüklediğini gösteren deneysel çalışmalar vardır (59). Ancak erişkin bayanlarda genç bayanlara göre daha sık görülmesi nedeniyle, östrojenin rolünün önemli olmadığı düşünülmektedir. Tavuklarda yapılan deneysel çalışmada androjenlerin tiroidite karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (66).

Gebelikte T ve B hücre işlevleri azalmaktadır (67). Gebelik sonlandığında bu immünoşüpresyona rebound olarak immun aktivite artar ve doğum sonrası tiroiditi görülür. Gebelikteki immünoşüpresyon, T hücrelerinde Th2'ye kayma ve sitokin profilinde değişiklik ile ilişkilidir. Önceleri insan korionik gonodotropinin (hCG) rolünün östrojenden daha önemli olduğu düşünülmekteydi; şimdi ise, immünoşüpresyonda farklı etmenlerin immunomodülatör rol oynadığı bilinmektedir. "Trofoblast hücre kaynaklı faktör" ve "progesteron indüklediği blokan faktör" bunlardandır. Doğumsonrası tiroidit geçiren hastaların yaklaşık % 20'sinde sonraki yıllarda klasik Hashimoto tiroiditi görülmektedir (68).

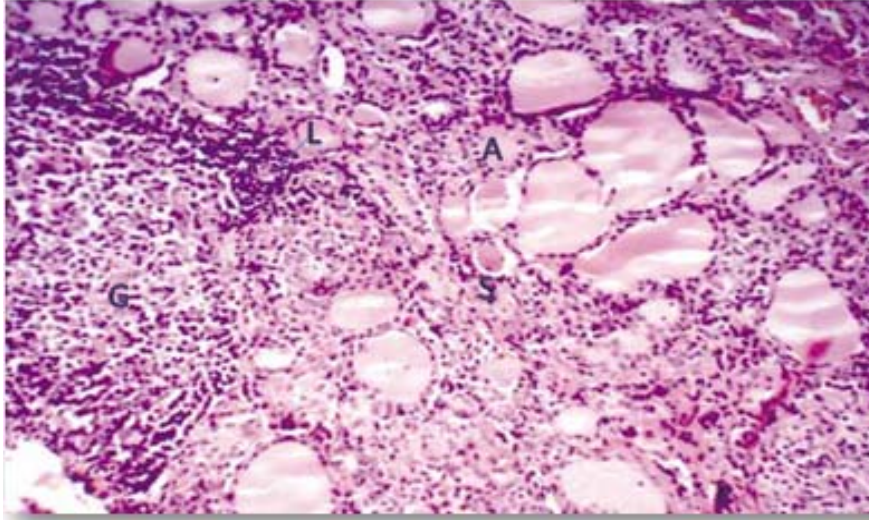
4.1.1.1.2.5.4. Fetal mikrokimerizm

Gebelik süresince kan yoluyla fetusun progenitor hücrelerinin anne dokusuna yerleşmesi fetal mikrokimerizm olarak tanımlanır. Fetal mikrokimerizmin otoimmün

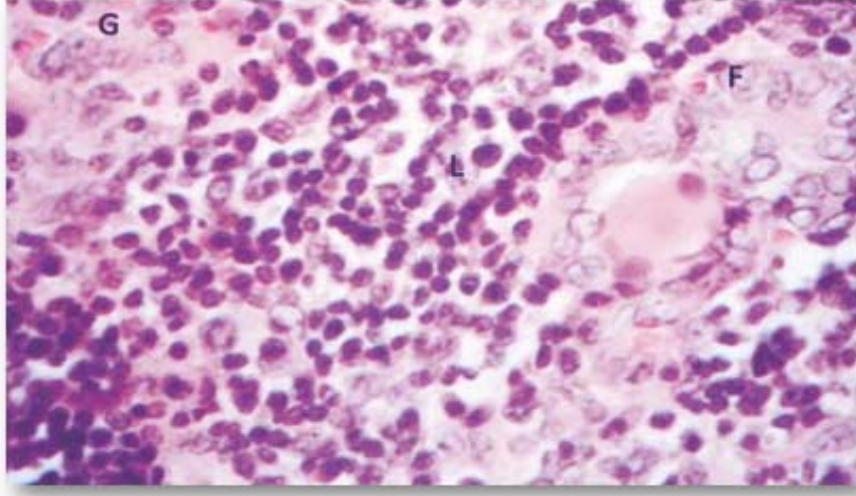
hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünölmektedir. Hashimoto tiroiditi patogeneğinde rolü olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (69–71). Anne dokusuna yerleşen toplam hücrelerin tiroid içi "graft versus host reaksiyonu", kronik inflamasyon veya bazı hormonların salınmasını uyararak Hashimoto tiroiditine neden olabileceği düşünölmektedir. Klintchar ve arkadaşları 17 Hashimoto tiroiditli kadın hastanın sekizinde (% 47) fetal mikrokimerizm varlığını göstermişlerdir (71).

4.1.1.1.3. Histopatolojisi

Hashimoto tiroiditinde morfolojik olarak bez, simetrik olarak genişlemiş, sert, lastik kıvamında ve belirgindir. Fakat normal büyüklükte, hatta fibrozise bağlı küçölmüş bile olabilir. Kesit yüzünün, kırmızı-kahverengi et görünümündeki normal tiroid dokusunun soluk, gri-beyaz doku ile kaplanmış olduğu görülür. Bu nedenle cerrahi sırasında neoplazi kuşkusunu uyandırır; ancak kapsül iyi korunmuştur. Hashimoto tiroiditi histopatolojisinde dikkat çeken en önemli özellik, tiroid dokusunun lenfositlerce yaygın infiltrasyonudur. Yer yer lenfosit folliküllerine rastlanır. Plazma hücre infiltrasyonu da görülür (Şekil 4.1). Tiroid follikülerinin büyük kısmı dejenere olmuştur. Bazı follikül hücreleri genişleyerek eozinofilik karakter kazanmıştır. Buna Askenazi veya Hurtle hücreleri denilmektedir (şekil 4.2).

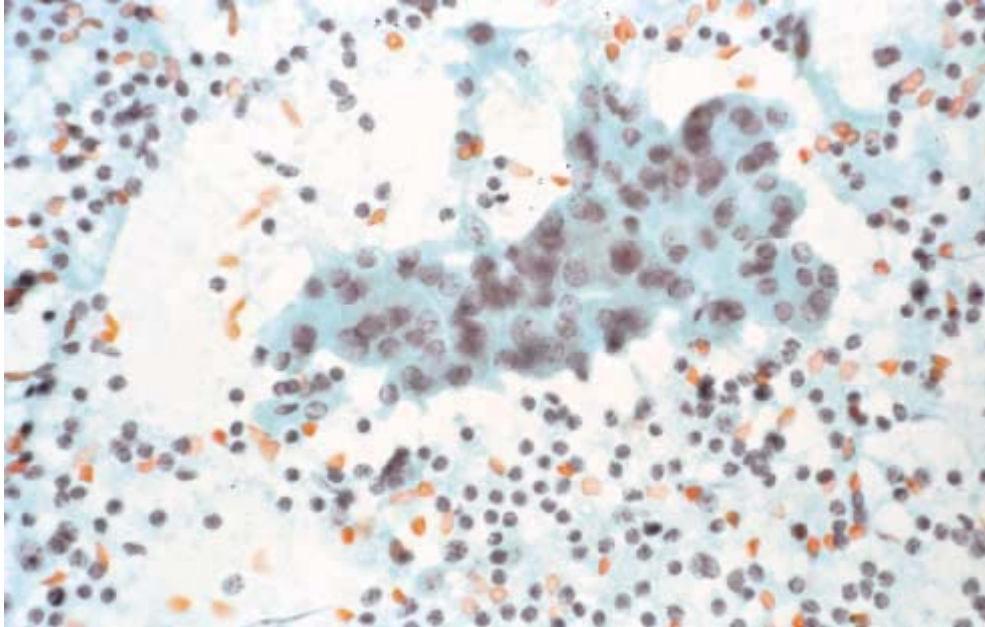


A



B

Şekil 4.1: Hashimoto Tiroiditinde Tiroid Dokusunun Mikroskopik İncelenmesi Hemotoksilen Eozin Boyası, Bx550; (G) Germinal Merkez, (L) Lenfositoplazmoid İnfiltrasyon, (F) Oksifilik Değişiklikler Gösteren Folikülü (7)



Şekil 4.2: Hashimoto Tiroiditinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Preparatında Lenfositlerce Çevrelenmiş Oksifilik Tiroid Hücresi Kümesi (Papanicolaou Boyası x600) (7)

4.1.1.1.4. Patofizyoloji

İyot organifikasyonu ve tiroid hücrelerinin otoimmün hasar sonucu, tiroid hormon sentezi bozulur. Perklorat discharge testi pozitifdir. Organik iyot havuzu döngüsü hızlanmıştır. İyodoproteinlerin (özellikle tiroglobulin) salınımı artmıştır. Hipotiroidizm görülmesi için tiroid dokusunun yaklaşık %90'ının harabiyete uğramış olması gerekir. Ancak hafif Hashimoto tiroiditli hastaların bir kısmında kronik iyot alımına bağlı olarak miksödem görülebilir (20). Yetersiz tiroid hormonu sentezi nedeniyle TSH salınımı artar. Bezin aktivitesi artar, ancak tirotoksikozis olmaz. Kronik TSH uyarısı nedeniyle bezde hiperplazi olabilir. İzleminde fibrozisin ilerlemesi ve hücre yıkımı nedeniyle bez atrofiye gidebilir.

4.1.1.1.5. Klinik tablo

Hastalığın başlangıcı genellikle sessiz olup belirti ve bulgular hastalığın bulunduğu evreye göre değişkenlik gösterir. Hastalar kliniğe guatr, hafif hipotiroidi veya nadiren hipertiroidi bulgularıyla başvurabilirler. Bazı vakalar ise asemptomatik olup, poliglandüler sendrom gibi otoimmün hastalıkların araştırılması sırasında tanı alabilir. Vitiligo ve alopesi de Hashimoto tiroiditine eşlik edebilir. Çocukluk yaş gurubunda hipotiroidiye bağlı büyüme geriliği ve gecikmiş puberte nedeniyle de başvuru olabilir. Bir diğer önemli başvuru sebebi de, okul başarısının düşmesidir (72).

Tiroid bezi, genellikle sert ve lastik kıvamında, orta büyüklükte ve yutkunmakla hareketlidir. Yüzeyi düz veya girintili olabilir. Ancak belirgin nodül saptanması, nadirdir. Her iki lob büyümekle beraber bez bazen asimmetrik büyür. Piramidal lob büyüyerek trakea, özefagus ve rekürren laringeal sinire bası yapabilir. Bölgesel lenf bezlerine bası nadirdir. Nadiren tiroid bezi hızlı büyür, hassas ve ağrılı olur. Bu durumda de Quervain tiroiditi ile karışabilir.

Hastaların önemli bir kısmı ötiroid tabloda başvurur; serum T_3 , sT_3 , T_4 , sT_4 ve TSH düzeyleri normal sınırlardadır. Rallison ve arkadaşlarının çalışmasında ötiroid hasta oranı % 87 olarak bulunmuştur (13). Bu hastalar, yıllar içinde tiroid dokusunda meydana gelen fibrozis ve harabiyete bağlı hipotiroidiye gidebileceği gibi, çok uzun yıllar ötiroid olarak kalabilirler (13,14,23,73,74). Diyetlerindeki iyot miktarı yüksek hastalarda hipotiroidizm geliştirme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (20,21).

Serum tiroid hormon düzeyleri normal iken TSH'nin artması, subklinik veya kompanze hipotiroidizm olarak tanımlanır. Yıllar içinde bu hastalarda aşikâr hipotiroidizm görülebilir. Ancak, bu ilerleyiş için gerekli süre, tahmin edilenden oldukça uzun olmaktadır. İngiltere'de

yapılan bir çalışmada 20 yıl boyunca izlenen kompanse hipotiroidili (hem TSH yüksekliği, hem de otoantikör pozitifliği olan) kadınların % 55'inde klinik ve biyokimyasal hipotiroidizm gelişmiştir. Yıllık ortalama ilerleme hızı % 4,3 olarak bulunmuştur. Sadece TSH yüksekliği olan kadın hastaların % 33'ünde klinik ve biyokimyasal hipotiroidizm saptanmış, yıllık ilerleme hızı % 2,6 bulunmuştur. Sadece tiroid otoantikör pozitifliği olanlarda ise klinik ve biyokimyasal hipotiroidizm % 27, yıllık ilerleyiş hızı % 2,1 olarak bulunmuştur. Kompense hipotiroidizmin aşikâr hipotiroidizme ilerleme oranı, bayanlarda erkeklere göre beş kat fazla bulunmuştur (7). Ayrıca bu risk bayanlarda yaşla birlikte artmaktadır. Başlangıçta ötiroid veya kompanse hipotiroidili olan bayanlarda ileri yaşlarda aşikâr hipotiroidi veya hipertiroidi daha sık görülmektedir (7). Başlangıçtaki TSH düzeyi ve tiroid otoantikör titresinin yüksek olması da, kompanse hipotiroidizmin aşikâr hipotiroidizme ilerleme riskini arttırmaktadır. Tirotropin düzeyi 20 mU/L ve antimikrozomal antikör titresini 1:100000'in üzerinde olan hastalarda aşikâr hipotiroidiye ilerleme hızı yıllık %25 olarak bulunmuştur (7). Serum TSH düzeyi hafif yüksek olan hastalarda TSH normale dönebilir. Bu hastaların % 10'unda ise otoantikörler negatifleşir (7).

Hashimoto tiroiditi hastalarının bir kısmı, kazanılmış hipotiroidinin klinik semptomları ile başvurur (Tablo 2,3). Çocuk ve ergen yaş grubunda kazanılmış hipotiroidinin en sık sebebi olarak Hashimoto tiroiditi gösterilmektedir (3,7,12–14,75,76). Tiroiditin hipotiroid fazı depolanmış tiroid hormonlarının dereceli olarak kaybından kaynaklanır. Kronik hipotiroidizm Hashimoto tiroiditi ile sıklıkla karakterize olsa da; tüm tiroidit tipleri kalıcı hipotiroidizme yol açabilmektedir. Özellikle serum tiroid antikörleri yüksek olanlarda ve ağır hipotiroidik faz gelişen hastalarda sık görülür. Tiroid işlevleri azaldıkça serum tirotropin (TSH) konsantrasyonu artar. Serum TSH konsantrasyonu artışı ve normal sT₄ ve T₃ konsantrasyonu birlikteliği subklinik hipotiroidizm veya hafif tiroid yetmezliği olarak bilinir. Tiroid yetmezliği ilerledikçe serum T₄ konsantrasyonu düşer ve TSH düzeyi artar ve artmış TSH ve düşük T₄ konsantrasyonu birlikteliği görülürse bu duruma aşikâr hipotiroidizm denir. Serum TT₃ ve sT₃ konsantrasyonları hastalık ilerlemedikçe düşmeyebilir. Çünkü artmış serum TSH konsantrasyonu, tiroitten T₃ salımını uyarır. Bu hastada serum T₃ konsantrasyonu normal seviyenin altına düştükten sonra hipotiroidizmin klasik semptom ve bulguları ortaya çıkar (2).

Tablo 4.3: Hipotiroidi Belirti ve Bulguları (77)

Guatr
Büyüme geriliği
İskelet olgunlaşmasında gecikme
Pübertal bozukluk(ergenlikte gecikme veya yalancı erken puberte)
Mental aktivitede yavaşlama (laterji ve okul performansında azalma)
Yorgunluk
Bradikardi (azalmış kardiyak atım)
Kabızlık
Soğuk intoleransı
Hipotermi
Sıvı retansiyonu ve kilo artışı (azalmış renal serbert su kilirensi)
Kuru, solgun deri
Derin tendon refleksinde yavaşlama
Kaslarda yalancı hipertrofi

Hashimoto tiroiditinde çocuk hastaların %5–10’unda ve erişkinlerin ortalama %6’sında hipertiroidizm görülür (78). Hipertiroidizm semptomları Tablo 4.4’te görülmektedir.

Tablo 4.4: Hipertiroidi Belirti ve Bulguları (79)

Guatr
Taşikardi
Sinirlilik
Nabız basıncında daralma
Proptozis
İştah artışı
Tremor
Kilo kaybı
Sıcağa tahammül edememe

Hipertiroidizm genellikle hastalığın başlangıç safhalarında olur ve hafif seyredir. Subklinik (serum tiroid hormon düzeyleri normal, TSH baskılanmıştır, klinik semptom görülmez)

olabileceği gibi tirotoksikozisin tüm bulgularını gösterebilir (Hashitoksikozis). Serum tiroid hormon düzeyleri yüksek, TSH çoğu zaman ölçülemeyecek kadar baskılanmıştır. Nedeni, hastalığın erken evresindeki tiroid hücre yıkımıyla salınan tiroid hormonlar olabilir (80). Zamanla artan doku harabiyeti ve artan fibrozis nedeniyle yeni hormon yapımı bozulacağından takibinde ötiroidi ardından da hipotiroid safhaya giriş olabilir. Bazen de aynı hastada Hashimoto tiroiditi ile Graves hastalığı birlikteliği nedeniyle hipertiroidizm görülebilir (81–83).

4.1.1.1.6. Hashimoto tiroiditinde laboratuvar testleri

Hashimoto tiroiditinde tiroid işlev testleri, hastalığın bulunduğu evreye göre değişir. Başlangıçta tiroid hormon yapımında artış olmaksızın TSH baskılanmıştır. Bunun nedeni harabiyete uğrayan tiroid hücrelerinden dolaşıma salınan tiroid hormonlardır. Radyoaktif iyot uptake (RAIU) artar, ancak serum T3 ve T4 düzeyleri normal kalır. Hasta ömetaboliktir. İzleminde azalan hormon yapımını kompanze etmek için TSH yükselir; ancak TSH'ya cevap azalmıştır. Radyoaktif iyot uptake ve serum T4 düşer. Artan TSH uyarısı nedeniyle serum T3 hafif yükselebilir. Serum T3 ve T4 düzeyi normal, TSH artmış olabilir. Buna subklinik (kompanze) hipotiroidizm denir. Bunu izleyen dönemde serum T3 ve T4 düşük, TSH'nın yüksek olduğu aşık hipotiroidi görülebilir. Hastalığın başlangıcı ve seyri belirtilen sırayla olmayabilir. Ayrıca klinik tablo kendi içinde değişkenlik gösterebilir.

4.1.1.1.6.1. Otoantikolar

Hashimoto tiroiditinde tiroid otoantikolarlarının pozitifliği, en önemli laboratuvar bulgularından biridir. Ancak bu otoantikolar diğer otoimmün ve otoimmün olmayan tiroid hastalıklarında, hatta normal populasyonda da pozitif saptanabilmektedir (Tablo 2,5). Klinik uygulamada en fazla kullanılan antitiroid antikolar, Tg veya tiroid peroksidaz (TPO) enzimine karşı yapılan antikordur. Kolloid antijeni, "sodyum/iyot simporter" (NIS), T₃ ve T₄'e karşı gelişen antikolar tanısal amaçla daha az kullanılır (84–86).

Tablo 4.5: Tiroid Otoantikörleri Prevalansı (87)

Grup	TSHr Ab (%)	TgAb (%)	TPOAb (%)
<i>Genel populasyon</i>	0	5-20	8-27
<i>Graves hastalığı</i>	80-95	50-70	50-80
<i>Otoimmün tiroidit</i>	10-20	80-90	90-100
<i>Hastaların akrabaları</i>	0	40-50	40-50
<i>IDDM hastalar</i>	0	40	40
<i>Hamile bayanlar</i>	0	14	14

4.1.1.1.6.1.1. Anti-tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO)

Anti-TPO antikörleri daha önceleri anti-mikrozomal (anti-M) antikor olarak isimlendirilmişken 1980' lerde mikrozomal antijenin TPO olduğu saptanmıştır. Tg'nin iyodinasyonunda görev alan bu enzime karşı hem hücresel hem de humoral immun yanıt oluşur (88). Bu enzim, tiroid epitel hücreleri mikrovillüslerinin lüminal yüzeyine yerleşmiştir. İnsanlarda TPO enziminin yapımını kodlayan bir gen vardır. Bu enzim, 107 kDa (kilo Dalton) ağırlığında 933 aminoasitli % 10 karbohidrat ve karboksi ucunda membranı çapraz geçen bir bölgeden oluşan glikoprotein yapısında bir antijendir. Tiroid peroksidaz (TPO) enzimi, tirozinin iyotlanmasını ve iyodotirozillerin birleşerek T₃ ve T₄ oluşturmasını sağlar.

Hashimoto tiroiditli hastaların tamamına yakın bir kısmında TPO enzimine karşı serumda antikor elde edilmektedir. Ayrıca düşük titrelerde diğer tiroid hastalıkları, hatta tiroid dışı hastalıklarda da pozitif saptanabilir. Bu antikörler, genellikle IgG₁ ve IgG₃ grubu olmakla beraber diğer gruplardan da olabilmektedir. İmmünglobulin G (IgG) grubu olmaları nedeniyle transplasental geçişi mümkündür. Özellikle IgG₁ ve IgG₃ alt grupları komplemanı fikse etme yeteneğine sahiptir. Poliklonal bir antikor olup, üzerinde birçok immunojenik epitop taşıdığı bilinmektedir.

Anti-TPO antikoru, direkt sitotoksik etkisiyle tiroid hücre lizisi yapabilir. Ayrıca TPO enziminin aktivitesini inhibe ederek etki göstermektedir. Otoimmün tiroiditlerin patogeneğinde önemli yeri olan "antikor bağımlı hücresel sitotoksikite (ADCC)" olayında anti-TPO antikörünün rolü olduğu gösterilmiştir (89).

Anti-TPO antikoru, otoimmün tiroid hastalıkları tanısında oldukça spesifik kabul edilen bir antikordur. Klinikte geniş bir kullanım alanı mevcuttur. Diffüz veya nodüler guatr nedeniyle kliniğe başvuran hastalar ile guatr olmaksızın birincil hipotiroidizm ile gelen hastalarda kronik otoimmün tiroidit tanı ve izleminde önemli bir parametredir. Hashimoto tiroiditi tanısındaki önemine rağmen

prognostik değeri için kesin bilgi mevcut değildir. Ancak yüksek titrede pozitiflik saptanan hastalarda, hipotiroidizm insidansının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (7). Tedavi alan hastalarda titresinin düştüğünü gösteren çalışmalar olduğu gibi, değişmediğini belirten çalışmalarında olması bu konunun henüz aydınlanmadığını göstermektedir (90–92). Ancak subklinik hipotiroidizmden aşikar hipotiroidizme ilerleme riskini belirlemek için bir kriter olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir (7).

Anti-Tg antikorlarından farklı olarak komplemanı aktive edebilir (88). Anti-TPO antikoru, Graves hastalığı tanısında TSH reseptör antikoru ile beraber kullanılabilir. Subakut lenfositik tiroiditteki geçici hipotiroidinin kronik lenfositik tiroidit ile ayırıcı tanısında, risk altındaki kadınlarda doğum sonrası tiroidit olasılığını ve hastalık olanlarda hipotiroidizm riskini saptamada kullanılabilir. Aile öyküsü olan bireylerde preklinik antikor pozitifliği önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmelidir. Anti-TPO antikoru (+) bulunan TSH düzeyleri yüksek vakalarda, belirgin klinik hipotiroidi riski, %5-26'dır (84–86).

4.1.1.1.6.1.2. Antitiroglobulin antikor (ATA)

Tiroglobulin, tiroid epitel hücrelerinde yapılan asinilerde depolanan ve tiroid hormonlarının ön maddesi olan iyotlu bir proteindir. Bir depo protein olmasına rağmen bir miktar dolaşımda da bulunur. Sağlıklı insanların serumunda az miktarda tiroglobulin saptamak mümkündür (93). Tg molekülünde immun yanıt oluşturabilen ve anti-Tg antikodon veya T lenfositler tarafından tanınan birçok epitop saptanmıştır (94). Tiroglobulin üzerinde en az 7 epitop mevcuttur; birçoğu 1097-1560. aminoasitlerin bulunduğu orta parçasındadır. Otoimmün tiroiditli hastalarda saptanan anti-Tg antikorlar sıklıkla 1149–1250. aminoasitleri içeren özel epitopu tanırken, sağlıklı kişilerde bulunan antikorlar başka bir bölgeye özgüdür (86). Klinik önemi açık değildir. Bu durum oluşan antikoronun neden klinik bulgu oluşturmadığının bir açıklaması olabilir. Bilinmeyen bir virüs veya ailesel olarak lizozomal enzimlerde görülebilen bir bozukluğun tiroglobulin yapısında küçük değişiklikler yaparak antijenik uyarıyı tetiklediği ve antikor oluşumu için zemin hazırladığı düşünülmektedir. Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi benzer mekanizmalarla uyarılan T ve B lenfositlerinin supresyonundaki bozukluğun otoantikor yapımına neden olabileceği de son zamanlarda kuvvet kazanan bir görüş olmuştur. Antitiroglobulin antikoru IgG sınıfı bir antikor olup kompleman bağlamaz. Yüksek titrede elde edilen pozitif değerler Hashimoto tiroiditi, Graves ve Basedow hastalığı gibi tiroidin otoimmün hastalıklarını kuvvetle düşündürür. Düşük titrede pozitiflik, diğer tiroid bezi hastalıklarının yanısıra, pernisiyöz anemi, atrofik gastrit, Otoimmün Addison hastalığı, sistemik lupus eritamatozus, kronik hepatit ve

hatta orta yaşın üzerindeki normal insanlarda görülebilir.

Antitiroglobulin antikoru, tiroid mikrozomal peroksidaz antikorunun klinik önemi anlaşılincaya kadar Hashimoto tiroiditi için kuvvetli bir tanı kriteri olarak kullanılmıştır. Ancak son zamanlarda tiroid mikrozomal peroksidaz antikorunun Hashimoto tiroidindeki yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle, antitiroglobulin antikorunun tek başına tanı değeri azalmıştır (93). Tiroid mikrozomal peroksidaz antikorunun varlığında destekleyici kriter veya kuvvetli klinik şüphe varlığında, tiroid mikrozomal peroksidaz antikorunun bakılmaması halinde tanı kriteri olarak kullanılmıştır.

Anti-Tg ve anti-TPO'nun ölçülmesi için "competitive binding radioassay, kompleman bağlayıcı reaksiyon, eritrosit aglütinasyon analizi, Coon'sun immünoflöresant tekniği, enzim-bağımlı immunosorbent analizi" gibi birçok teknik geliştirilmiştir (84–86).

4.1.1.6.1.3. Antimikrozomal antikor (AMA)

Mikrozomal antijen, endoplazmik retikulumdan meydana gelen ve burada sentezlenen tiroglobulini kolloide taşıyan küçük veziküllerin membranında bulunan bir lipoproteindir. Diğer tiroid antijenleri gibi antimikrozomal antikorlar da organa özgü olup komplemanı fikse ederler. Kompleman fiksasyon, hemaglutinasyon, indirekt immünoflöresan ve radioimmünoassay yöntemleriyle saptanabilir. Yüksek titrede elde edilen değerler, otoimmün tiroid hastalıkları (özellikle Hashimoto tiroiditi) için oldukça spesifiktir. Öyle ki Hashimoto tiroiditli hastaların ailelerinde sıklıkla pozitif bulunur. Yüksek titrede pozitif saptanmasının Hashimoto tiroiditinde prognoz hakkında da fikir verici olabileceği belirtilmektedir (7,19). Ayrıca 1 / 1600 titrede pozitif olması, hastalığın hipotiroidi ile seyretme olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir (7,19).

4.1.1.6.1.4. Sodyum-iyot simporter (NIS) antikoru

Tiroid hormon sentezinde birinci basamak, iyotun hücre içine taşınmasıdır. Bu işlem TSH aracılı aktif transportla gerçekleşmektedir. Tiroid epitel hücresi intrinsek membran proteinlerinden NIS, bu transpot işleminde rol alır. NIS, 80–90 kDa molekül ağırlığında, 13 segmentten oluşan bir transmembran proteindir. Deneysel çalışmalarda tiroid folliküler hücre kültürüne eklenen otoimmün tiroiditli hasta serumlarının bu simport peptidlerine bağlanarak, TSH'nın stimule ettiği RAIU 'ini inhibe ettiğini göstermiştir. Bu olay otoimmün tiroiditli hastaların serumlarında bu proteine karşı antikor varlığını düşündürmektedir. Klinik çalışmalarda, bu antikorların Hashimoto tiroiditli hastaların serumunda % 20'ye varan oranlarda pozitif olduğu gösterilmiştir. Graves Hastalarında ise pozitiflik oranı % 30–84 arasında değişmektedir (95,96). Bu protein, aynı zamanda tiroid

otoantijenlerinden biridir.

4.1.1.1.6.1.5. Tirotropin-reseptör (TSH-R) antikorlu

TSH-R, 764 aminoasitten oluşur. G protein ile birleşmiştir. İlk 415 aminoasitlik kısmı, 10 ekzonluk baz dizisi tarafından kodlanan ekstrasellüler kısmını oluşturur. Geriye kalan 329 aminoasitlik kısım ise yedi transmembran segmenti oluşturur. Bu segmentlerin arasına yerleşen intrastoplazmik segment ve intrastoplazmik kuyruk kısmı da bulunur. TSH, reseptörün ekstrasellüler kısmına birden çok noktadan bağlanır. TSH-R mRNA'sı tiroid dokusu dışındabirçok dokuda (fibroblastlar, yağ hücreleri, kalp kası hücreleri, hipofizer hücreler ve beyin) da gösterilmiştir. Ancak bu doku ve hücrelerdeki işlevleri henüz bilinmemektedir.

TSH-R antikorlu, ilk defa Graves hastalığı olan bireylerde gösterilmiştir. Graves hastalığı patogeneğinde 1956 yılından beri agonist (stimulan) TSH-R antikorlarının anahtar rolü oynadığı kabul edilmektedir. İlk tanımlandığında Long acting thyroid stimulator (LATS) olarak isimlendirilmiştir. TSH-R antikorunun IgG fraksiyonunun, TSH agonisti gibi davrandığı saptanmıştır. Daha sonra bu otoantikor, Hashimoto tiroiditli hastaların serumunda da tespit edilmiştir. Ancak bu hastalarda, Graves hastalarının aksine, TSH'nın etkisini bloke ettiği görülmüştür (95). Otoimmün bir hastalık olan Graves'in karakteristik otoantikorları, TSH reseptörüne karşı gelişen IgG grubu antikorlardır (97,98). TSH reseptörünü uyaran antikorlar (sTSH-R Ab) IgG₁ alt grubuna ait oligo veya monoklonal kaynaklı iken, TSH reseptörünü bloke eden antikorlar (bTSH-R Ab) poliklonal orijinlidir ve IgG₁, 2, 3 veya 4 alt grubuna ait olabilirler. TSH reseptöründe 55–254 aminoasit bölgesi sTSH-R Ab için, 370–400 aminoasit bölgesi ise bTSH-R Ab için önemli bölümlerdir. Gravesli vakaların %90'ında TSH-R Ab saptanabilir.

Diğer tiroid otoantikorlarının aksine TSH reseptör antikorlu, Graves ve Hashimoto tiroiditine spesifik olup diğer tiroid hastalıklarında saptanmaz. Bu nedenle TSH reseptörünü bloke edici veya stimüle edici antikorlarının pozitifliği tanısız olarak oldukça spesifik kanıt oluşturmaktadır. TSH reseptör antikorunun, farklı alt grupları olması nedeniyle, klinikte de farklı kullanım endikasyonları vardır. Bu antikorlar, sadece Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditinde saptanması nedeniyle, pozitif olması halinde bu iki hastalık dışındaki hastalıkları dışlatabilir (95).

TSH bağlayıcı inhibitor immünoglobulin (TBII), ötiroid Graves oftalmopatisi tanısında, Graves'li hastalarda antitiroid tedavi süresi ve rekürrens riskini belirlemede (özellikle çocuklarda), doğum sonrası tirotoksikozisinde Graves hastalığı ile postpartum tiroidit ayırıcı tanısında kullanılabilir. sTSH-R Ab veya bTSH-R Ab antikorlar, Graves hastalığı tanısında,

ötiroid Graves oftalmopatisi tanısında ve Graves hastalığında görülebilen geçici hipotiroidizmin ayırıcı tanısında kullanılabilir. Otoimmün tiroiditli annenin transplasental yolla bebeğine geçen otoantikörlerden bTSH-R Ab tranplasental geçiş ile bebekte geçici hipotiroidi yapabilir (3). sTSH-R Ab ve TBII düzeyi yüksek olan Graves hastalıklı annelerin yenidoğan bebekleri tirotoksikoz riski nedeniyle yakından izlenmelidir (95).

TSH-R Ab ölçümünde, "reseptör assay" ve "bioassay" olmak üzere başlıca iki tip yöntem kullanılmaktadır. Birinci jenerasyon reseptör assay ile sTSH-R Ab, aktif Graves hastalığı olan çocukların % 93'ünde pozitif bulunur. Rekombinant insan TSH reseptör proteininin kullanıldığı ikinci jenerasyon assay, çok daha duyarlı ve özgündür. Birinci jenerasyonla negatif sonuç alınan Gravesli 46 vakanın 41'inde ikinci jenerasyon assay ile sTSH-R Ab saptanması mümkün olmuştur. Bioassay metodunda kültüre edilmiş izole tiroid hücreleri kullanılır. İnsan TSH reseptörü ile transfekte edilmiş CHO hücrelerini kullanan yöntem aktif Graves hastalığı olan çocukların % 91'inde TSH uyarıcı antikörleri göstermiştir. Bioassay duyarlı ve özgün olmasına karşın, reseptör assaya göre zaman alıcı ve pahalıdır. İki yöntem arasında korelasyon gösterilememiştir (98).

4.1.1.1.6.1.6. İdrar iyot düzeyi

İdrarda iyot düzeyi (UI), diyetle alınan iyot miktarını belirlemeye olanak sağlar. İyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde, diyetle alınan iyot miktarı idrarla atılan iyot miktarı ile pozitif korelasyon göstermektedir (100). Rasmussen ve arkadaşları hafif iyot eksikliğinin olduğu bölgelerde de iyot alımı ile idrar iyot atılımı arasında korelasyonun olduğunu bildirmişlerdir (101).

İdrarda iyot atılımını ölçmek için spektrofotometrik yöntem, optimize potansiyometrik yöntem, nötron aktivasyon analizi, yüksek basınçlı likit kromatografisi (HPLC), "inductively coupled mass spectrometry", "intractivity laser spectrometry", "energy dispersive x-ray spectrometry" ve izotop dilüsyon analizi gibi bir çok yöntem kullanılmaktadır (102). Bunlardan kolorimetrik yöntemler, daha pratik ve basit yöntemlerdir. Biyolojik örneklerde iyot miktarının belirlemek için kullanılan yöntemler, organik iyodize bileşiklerin inorganik iyoda dönüştürülmesi ve inorganik iyodu kolorimetrik olarak ölçerken sonucu potansiyel olarak etkileyebilecek maddelerin uzaklaştırılması temeline dayanır (103). Örnekler ya kuru ya da ıslak kül olarak elde edilir. En sık kullanılan yöntemlerden biri, şerik amonyum sülfat (Sandell-Kolthoff reaksiyonu) yöntemidir ve 10–40 mg/L hassasiyetle sonuç verir. Diğer bir ölçüm yöntemi, "inductively coupled plasma

mass spectrometry" dir ve 2 mg/L hassasiyete sahiptir. Bir RIA çeşidi olan izotop dilüsyon analiz ise, hem idrar hem de suyun analizi için kullanılabilir (104).

Nutrisyonel iyot durumu, 24 saatlik idrarda iyot tayini ile belirlenebilir; ancak bu yöntem, pratik olmadığı gibi idrar toplama hatalarından da etkilenir (102). Son yıllarda UI'nunun diurnal varyasyon gösterdiği de bildirilmiş, sabah erken saatlerde veya son öğünden 8–12 saat sonra örneklerin toplanması önerilmiştir (103). Dünya sağlık örgütü (WHO) kriterlerine göre iyot eksikliği olmayan bölgelerde ortalama iyot atılımı 100 mg/L'den daha yüksek olmalı ve UI konsantrasyonu 50 mg/L'den daha az olanların oranı popülasyonun %20'sinden fazla olmamalıdır (105).

4.1.1.1.7. Tiroid görüntülemesi

WHO 1960 yılında guatr prevalans çalışmaları için bir kriter belirlemiş ve buna göre tiroid bezinin lateral lobunun çocuğun başparmağının distal falanksından büyük olması halinde tiroid bezinde diffüz büyümenin varlığı kabul edilmiştir (107). Tiroid bezinin hacminin ultrasonografi ile değerlendirilmesi daha objektif bir yöntemdir.

4.1.1.1.7.1. Tiroid ultrasonografisi

Tiroid bezinin büyüklüğünü değerlendirmek için kullanılacak en iyi yöntem ultrasonografidir (USG). Tiroid volümü, vücut ağırlığı yanı sıra boy, yaş, cinsiyet ve daha önemlisi popülasyonun iyot alımına bağlı olarak değişkenlik gösterir (106). Tiroid volümü ile en iyi korelasyon ise, vücut yüzeyi alanı veya vücut kitle indeksi ile bulunmuştur. Tiroid bezinin ultrasonografik incelenmesinde yüksek rezolusyonlu B-mod ultrasonografi kullanılır (108). Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre yapılan ve genellikle epidemiyolojik taramalarda kullanılan sınıflama Tablo 4.6'da verilmiştir. Tiroid hacimleri elipsoid model formüle göre hesaplanabilir (109).

Tiroid hacmi (ml)= (Sağ lob hacmi) + (Sol lob hacmi)

Sağ lob hacmi= (Sağ lobun maximum kalınlık (cm) x genişlik (cm) x yükseklik (cm) x 0,48 (düzeltme faktörü)

Sol lob hacmi= (Sol lobun maximum kalınlık (cm)) x genişlik (cm)) x yükseklik (cm) x 0,48 (düzeltme faktörü)

Tablo 4.6: Dünya Sağlık Örgütü Kriterlerine Göre Guatr Büyüklüğünün Değerlendirilmesi

Evre 0 = Görünen veya palpe edilen guatr yok

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

Büyümemiş tiroid bezi içinde palpe edilen nodül varlığı

Evre 2 = Boyun normal pozisyonda iken gözle görülen büyümüş tiroid bezi varlığı

Tiroid hacmi için yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş üst sınırlar vardır. Guatr sıklığı ülkeden ülkeye değişiklik gösterdiğinden ideal olarak her ülkenin kendi üst sınırlarını kullanması daha uygun olacaktır. Hesaplanan tiroid hacmi çocuğun yaş ve cinsiyetine göre belirlenmiş hacimden büyük ise guatr tanısı kesinleştirilir Guatrlı olgularda tiroid bezinin büyüklüğünün yanı sıra; kıvamı, hassasiyeti, nodül veya servikal lenf nodunun varlığı da önemlidir. Lastik kıvamındaki guatrlar Hashimoto tiroiditini düşündürürken, sert kıvamlı tiroid bezi ve lenf nodunun varlığı maligniteden şüphelendirir. Yine multinodüler guatr, iyot eksikliği veya Hashimoto tiroidine bağlı oluşabilirken; tek ve sert bir nodül, maligniteye işaret edebilir (119).

Hashimoto tiroiditinde tiroid ultrasonografisinde hipoekojenik alanlar ve buna bağlı heterojen görünüm karakteristiktir (108). Ancak bu görünüm spesifik olmayıp diğer tiroiditlerde ve tiroid hastalıklarında da görülebilir (110–112). Bu nedenle tanı tiroid işlev testleri ve tiroid otoantikoları ile desteklenmelidir. Sostre ve Reyes, tiroid bezi ultrasonografisinde tiroid bezi ekojenitesini dört farklı dereceye ayırarak bu bulguların hastalığın ağırlığı ile korelasyon gösterdiğini göstermişlerdir (113). Raber ve arkadaşları tiroid bezi ultrasonografisinde heterojen görünümün, otoimmün tiroidit varlığı ve tiroid işlev bozukluğunu %96 olasılıkla gösterdiğini bildirmişlerdir (114). Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığında görülen hipoekojenitenin ayırıcı tanısında renkli tiroid doppler ultrasonografi yararlı olabilir. Graves hastalığında yüksek tiroid içi akım ve pik sistolik hız görülürken, Hashimoto tiroiditinde azalmış tiroid içi akım ve pik sistolik hız görülür (115). Hashimoto tiroiditli hastalarda nodüler guatr varlığında bu nodüllerin karakteri ve takibinde de, tiroid ultrasonografisi değerli bir tanı aracıdır. Malignite şüphesinde nodülden ultrasonografi eşliğinde iğne biyopsisi almak da mümkündür (23, 116–118).

4.1.1.1.7.2. Tiroid sintigrafisi

Hashimoto tiroiditinin tanı ve takibinde, tiroid sintigrafisinin yeri kısıtlıdır. Ancak ultrasonografi ile saptanan nodüllerin aktivitesi hakkında bilgi verebilir. Hashimoto tiroiditli

hastaların sintigrafisinde, diffüz veya heterojen radyoaktif madde tutulumu dışında, spesifik bir bulgu mevcut değildir (178).

4.1.1.1.8. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)

Hashimoto tiroiditi tanısında tiroid İİAB ile sitopatolojik olarak tanı koymak mümkündür. Ancak invaziv bir işlem olması, tiroid otoantikörlerinin tanıdaki değerinin artması nedeniyle rutin kullanımda yeri yoktur. Hashimoto tiroiditinde çocuk ve ergen yaş gruplarında fibrozis oranının düşük ve hastaların bir kısmında fokal tutulum olması nedeniyle de İİAB, yüksek oranda yalancı negatif sonuç verebilmektedir. Tiroid otoantikörü negatif, ancak klinik olarak şüphe duyulması halinde, iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı konulabilir (120). Ayrıca nodüler guatrda dominant nodül mevcudiyetinde, tedaviye rağmen küçülmeyen veya giderek büyüyen nodül varlığında maligniteyi dışlamak için nodülden İİAB ile örnek alınarak sitopatolojik inceleme yapılması gereklidir.

4.1.1.1.9. Hashimoto tiroiditinde tanı

Hashimoto tiroiditinin tanı kriterleri, merkezler arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle bu hastalığın prevalansı konusunda bildirilen rakamlar da farklı olabilmektedir (7). Japon Tiroid Derneği'nin yayınladığı tanı kriterleri (Tablo 4.7) dışında günümüze kadar yayınlanmış, objektif tanı kriterleri yoktur (116). Ancak günümüzde antitiroid antikörlerin pozitifliği, üzerinde en çok görüş birliğine varılan tanı kriteridir. Genellikle antitiroid antikör pozitifliği ve / veya guatr veya tiroid işlevbozukluğu olması, tanı için yeterli kabul edilmektedir. Japon Tiroid Derneği'nin tanı kriterlerinde tiroid otoantikörleri önemli yer tutmaktadır. Hashimoto tiroiditi olduğu düşünülen, ancak laboratuvar olarak gösterilemeyen durumlarda yapılan İİAB ile de histopatolojik olarak tanı konulabilir. Tiroid ultrasonografisi ve sintigrafisi, çok değişken sonuçlar gösterebileceğinden tanısal değerleri kısıtlıdır. Şekil 4.3'te Hashimoto tiroiditinde tanı aşamaları görülmektedir.

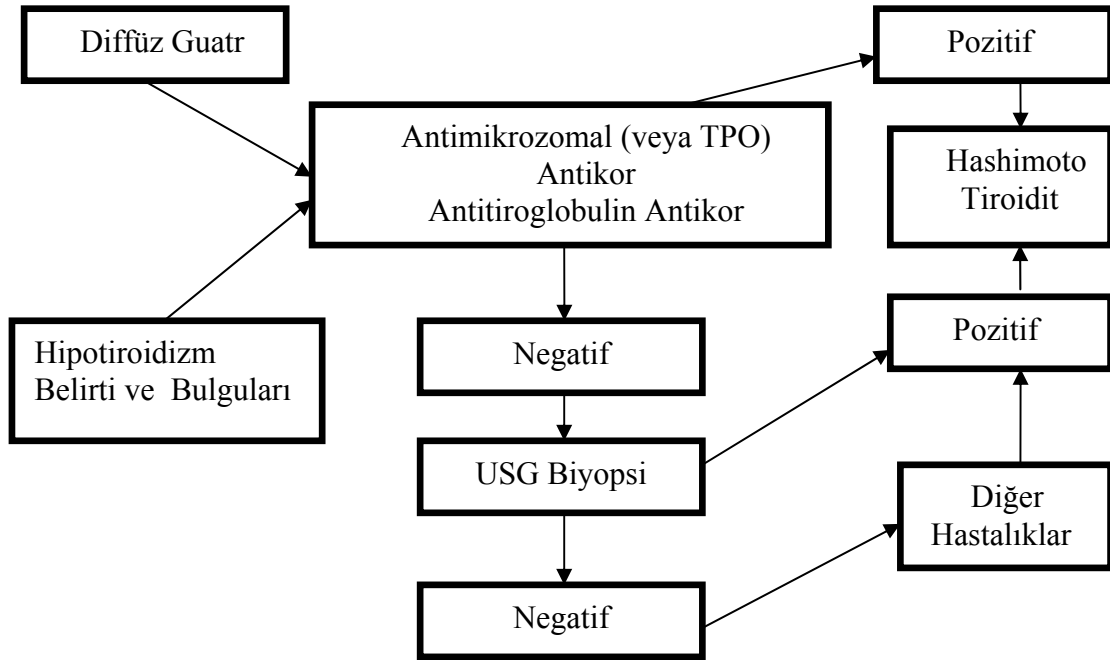
Tablo 4.7: Hashimoto Tiroiditinde Japon Tiroid Derneğinin Tanı Kriterleri (116)

1. **Klinik bulgular:** Diffüz guatr (iyot eksikliğine bağlı endemik guatr ve Graves hastalığı gibi diğer nedenler dışlandıktan sonra)
2. **Laboratuvar bulguları**
 - Antimikrozomal veya anti-tiroid peroksidaz antikörü pozitifliği
 - Antitiroglobulin antikörü pozitifliği
 - Sitopatolojik incelemede tiroid bezinde lenfosit infiltrasyonunun gösterilmesi

Klinik kriterlerden biri ile beraber bir tane de laboratuvar kriterinin pozitif olması Hashimoto

tiroiditi tanısı koydurur. Ayrıca;

- Primer hipotiroidizm saptanan bir hastada hipotiroidi başka bir nedene bağlanamıyorsa.
- Tiroid işlev bozukluğu ve guatr olmaksızın antimikrozomal ve antitiroglobulin antikoru pozitif saptanmışsa Hashimoto tiroiditi olabilir.
- Tiroid kanserli bir hastada otoantikorlar pozitif saptanmışsa bu hastada aynı zamanda Hashimoto tiroiditi de vardır denilebilir.
- Tiroid ultrasonografisinde tiroid parankimi hipoekojen veya heterojen saptanan bir hasta muhtemelen Hashimoto tiroiditidir.



Şekil 4.3: Hashimoto Tiroiditinde Tanısal Yaklaşım

4.1.1.10. Hashimoto tiroiditinde tedavi ve prognoz

Hashimoto tiroiditinin tedavisi, hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre değişmektedir.

4.1.1.10.1. Ötiroid vakaların tedavisi

Ötiroid ve küçük olan guatrların tedavisiz olarak izlenmesi önerilmektedir. Büyük, semptomatik ve kozmetik problemlere neden olan guatrlara Na L-tiroksin tedavisi verilir.

Hashimoto tiroiditinde Na L-tiroksin tedavisinin tiroid bezi hacmini küçülttüğü gösterilmiştir (14,16,121,122). Ancak küçük sert ve fibrotik guatrlar, Na L-tiroksin tedavisine cevap vermezler (73). Rother ve arkadaşları çocuk ve ergenlerde Na L-tiroksin tedavisinin sadece aşikâr hipotiroidizm olan hastalarda tiroid hacmini küçülttüğünü, ötiroid ve kompanze hipotiroidizm olan hastalarda tiroid hacmini belirgin küçülme yapamadığını, dolayısıyla bu hastalara tiroid hacmini küçültmek amacıyla tedavi verilmesini önermediklerini belirtmektedir (92).

4.1.1.1.10.2. Subklinik (kompanze) hipotiroidi

Kompanze hipotiroidizmi vakaların tedavi endikasyonları ile ilgili kesin deliller ve görüşler bulunmamaktadır (123). Erişkin yaş grubunda TSH düzeyi 10 mIU/ml ve üzerinde olan vakalarda tedavi önerilmektedir (124). Bu hastalarda tedavi ile serum lipid düzeylerinin düştüğü ve hipotiroidinin kliniğe henüz yansımamış bulgularının tedavisinin mümkün olduğu, hayat standartlarının iyileştiği bildirilmektedir (114). Kompanze hipotiroidinin aşikâr hipotiroidiye ilerleme riskinin olması da bu tedavi yaklaşımını destekler. Tirotropin düzeyi 5–10 mIU/ml olan hastalar klinik olarak takip edilebilir veya hastalar tek tek ele alınarak gerekli vakalarda tedavi başlanabilir (124). Özellikle tiroid otoantikör titresi yüksek olan hastalarda yüksek aşikâr hipotiroidizm riski nedeniyle Na L-tiroksin tedavisi verilmesi önerilmektedir (7,19).

Erişkin hastalarda genel eğilim TSH düzeyi 10 mIU/ml üzerinde olan vakaların tedavi edilmesi gerektiği şeklinde olmakla beraber, bir kısım yazarlar düzenli takip imkanı olan vakalara tedavi başlanmamasını, izlemde laboratuvar veya klinik hipotiroidizm görülmesi halinde tedavi başlanmasını önermektedir (125). Çünkü çok iyi dökümente edilmemekle beraber Na L-tiroksin tedavisinin de potansiyel yan etkileri vardır. Özellikle tedavi ile TSH'nın normalden daha fazla baskılanması ile subklinik hipertiroidizme bağlı yan etkilerden bahsedilmektedir. Çocuk ve ergen yaş grubunda bu konuda yapılmış çalışma sayısı azdır. Ancak erişkinlerde yapılan çalışmalarda subklinik hipertiroidizmin, kemik mineral dansitesini düşürdüğü, kalp hızını arttırdığı, sistol süresini kısalttığı gösterilmiştir (126,127). Serum TSH düzeyini normal sınırların altına düşürmese de 100 mikrogram günlük Na L-tiroksinin, erişkin premenopozal kadınlarda kemik mineral dansitesinin düşürdüğü gösterilmiştir (128). Yine erişkin yaş grubunda yapılan bir çalışmada TSH süpresyonu için Na L-tiroksin tedavisi alan hastalarda patolojik kemik kırık riskinin arttığı gösterilmiştir (129). Çocuk ve ergen yaş grubunda bu konuda yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada farklı sonuçlar bildirilmiştir. Radetti ve arkadaşları Na L-tiroksin tedavisi alan ötiroid 20 çocuk ve ergende kemik mineral dansitesinin azaldığını göstermişlerdir (130). Ancak ülkemizde çocuk ve ergen yaş grubundan 38 ötiroid guatrlı hastada yapılan bir çalışmada ortalama 2 yıl verilen Na L-tiroksin tedavisinin kemik mineral dansitesi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (131). Rovet ve arkadaşları, Na

L-tiroksin tedavisinin TSH'yi fizyolojik düzeyde tutsa bile çocukların %25'inde okul performansının düşürdüğünü bildirmektedir (132).

4.1.1.10.3. Aşikâr hipotiroidi

Bu vakalar için kabul edilen tedavi yöntemi, uzun süreli Na L-tiroksin tedavisidir. Önceleri aşikâr hipotiroidinin tedaviyle remisyona girme şansının % 5–10 gibi düşük oranlarda olması nedeniyle genellikle yaşam boyu tedavi verilmesi gerektiği belirtilmekteydi. Ancak çoğu erişkin yaş grubunda yapılmış aşikâr hipotiroidili hastalarda Na L tiroksin tedavisi sonrası daha yüksek oranlarda remisyon bildiren yayınlar da vardır (7,122,133). Aşikâr hipotiroidizmde % 24 gibi yüksek oranlarda düzelme bildirilmesi nedeniyle bu hastaların da belli aralıklarla tedavinin devamı aşamasında değerlendirilmeleri önerilmektedir (133). Tedavinin süresi ve remisyon oranları ile ilgili özellikle çocuk ve ergen yaş grubunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

4.1.1.10.4. Hipertiroidi

Hashimoto tiroiditinin hipertiroidi döneminin (Hashitoksikozis) tedavisi klinik bulgulara dayanmaktadır. Semptomatik vakalarda propranolol verilebilir. Ancak Hashimoto tiroiditine Graves hastalığının eşlik ettiği semptomatik hipertiroidi düşünülüyorsa, antitiroid tedavi de verilir. Hipertiroidi genellikle geçici olduğundan ve izlemde ötiroidizm veya hipotiroidizm görülebileceğinden hastalar yakından izlenmeli, hipotiroidizm geliştiğinde tedaviye replasman tedavisi eklenerek antitiroid tedavi kesilmelidir.

4.1.1.10.5. Prognoz

Hashimoto tiroiditinin özellikle çocuk ve ergen yaş grubundaki prognozu konusunda bilgilerimiz kısıtlıdır. Çocuk ve ergen yaş grubunda yapılan çalışmalarda Rallison ve arkadaşları 20 yıllık izlem sonrası bu hastaların üçte birinin tamamen normale döndüğünü, üçte birinin aynı kaldığını, üçte birinde de hipotiroidizm geliştiğini bildirmişlerdir (13,73). Marinoviç ve arkadaşlarının çalışmasında hipotiroidizmlili (kompanze ve aşikâr) hastaların % 28'inde tiroid işlevlerinin izlemde normale döndüğü bildirilmektedir (134). Erişkin yaş grubunda Na L-tiroksin tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, hipotiroidizmin % 24 'lere varan oranlarda (en az bir yıllık Na L-tiroksin tedavisinden sonra) remisyonla sonuçlandığı gösterilmiştir (7,122,135). Comotis ve arkadaşlarının çalışmasında remisyon % 11,4 olarak bildirilmiştir (122). Tiroid volümü 35 gramdan büyük, TSH'si 10 mIU/L'den yüksek ve ailede otoimmün tiroidit hikâyesi olan kimselerde remisyon şansının daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Ayrıca replasman tedavisi ile bezin hacmi küçülebilir

(14,16,74,91,92,122). Ancak bu tedavinin, ötiroid veya subklinik hipotiroidizmi olan hastaların aşikâr hipotiroidizme gidişini engellediğini gösteren kesin deliller yoktur. Atrofik tiroiditli vakalarda guatröz olanlara göre remisyon şansı daha düşüktür. Bunun nedeni tiroid bezin meydana gelen ileri derecede fibrozis ve bu hastalarda TSH reseptör blokajı yapan antikor pozitifliğinin guatröz tipe göre daha fazla olmasıdır (56). Ancak Na L-tiroksin tedavisi ile bu otoantikörlerin da negatifleşebileceği gösterilmiştir (136).

Subklinik (kompanze) hipotiroidizimli hastalarda yıllar içinde aşikâr hipotiroidizme gidiş söz konusudur. Ancak, bu ilerleyiş için gerekli olan süre, tahmin edilenden daha uzundur. Erişkin yaş grubunda yapılan çalışmalarda kompanze hipotiroidizmin aşikâr hipotiroidizme ilerleme riski, kadınlarda erkeklere göre beş kat fazla bulunmuştur. Ayrıca bu oran kadınlarda 45 yaş üstünde daha yüksektir. Başlangıçtaki TSH düzeyi ve tiroid otoantikör titresinin yüksek olması da kompanze hipotiroidizmin aşikâr hipotiroidizme ilerleme riskini arttırmaktadır. Tirotropin düzeyi 20 mU/L ve AMA titresi 1:100000'in üzerinde olan hastalarda aşikâr hipotiroidiye ilerleme hızı, yıllık % 25 olarak bulunmuştur. Serum TSH düzeyi hafif yüksek olan hastalarda TSH normale dönebilir. Bu hastaların % 10'unda ise otoantikörler negatifleşir. Diyetle alınan iyot miktarının artmasının aşikâr hipotiroidizme ilerlemeyi kolaylaştırdığı gösterilmiştir (7).

Tüm bu bilgiler ışığında Hashimoto tiroiditli hastalarda literatürde kabul görmüş standart tedavi kriterlerinden bahsetmek oldukça güçtür. Gerek tedavi edilecek hastaların, gerekse tedavi süresinin belirlenmesi klinikler arası farklılıklar göstermektedir. Ancak çoğu objektif olmamakla beraber, tedavi edilmesi gereken hasta grubu hakkında bazı kriterler yayınlamıştır (7). Buna göre;

- 1) Aşikâr hipotiroidi semptomları olan hastalar
- 2) Serum TSH düzeyi 10 mU/L'den yüksek olan hastalar
- 3) Aşikâr hipotiroidi riski yüksek olan hastalara (kuvvetli antitiroid antikor pozitifliği, TSH düzeyi 5-10 mU/L olması, erkek cinsiyet) Na L-tiroksin tedavisi verilmelidir.

Büyük guatr mevcudiyetini de tedavi kriteri kabul eden yayınlar vardır (7). Bu hastalarda tedavi ile guatr hacminde %30'lara varan oranlarda düzelmeden bahsedilmektedir (7).

Hashimoto tiroiditinde tedavi başlanan hastalarda hangi dozlarda Na L-tiroksin tedavisi verilmesi gerektiği de bu tedavinin potansiyel yan etkileri nedeniyle tartışma konusu olmuştur. Ross, bu konudaki tartışmaları gözönüne alarak bazı kriterler belirlemiştir (126). Buna göre Na L-tiroksin tedavisi;

a) Replasman amacıyla verilecekse, serum TSH düzeyini normal sınırlarda tutacak optimal doz verilmelidir.

b) Supresyon dozunda verilecekse, arzulanan klinik ve laboratuvar bulgularının sağlayacak en

düşük doz verilmelidir. Örneğin; tiroid kanserlerinde TSH'yi ölçülemeyecek düzeyde baskılayacak bir doz verilirken, guatr veya tiroid nodüllerini baskılamak için normal düzeyin hemen altında bir TSH düzeyini sağlayacak doz yeterli olmaktadır.

4.1.1.1.11. Hashimoto tiroiditi ile ilişkili hastalıklar

Hashimoto tiroiditine en sık eşlik eden otoimmün olay, otoimmün poliglandüler sendrom tip 2'dir. Otoimmün poliglandüler sendrom tip-2'de otoimmün tiroid hastalıkları, Addison hastalığı ve tip-I diabetes mellitustan en az ikisinin birlikteliği söz konusudur (Tablo 2,8). Bunlara ek olarak diğer organ sistemleri ile ilgili otoimmün bozukluklar eşlik edebilir (alopesi areata, vitiligo, atrofik gastrit...). Hashimoto tiroiditli hastalarda ve onların ailelerinde bu otoimmün bozukluklara yatkınlık vardır. TPOAb, diabetes mellituslu zenci çocukların yaklaşık % 4'ünde, beyaz çocukların ise % 20'sinde pozitif bulunur. Genel olarak tip-I diabetes mellituslu bireylerde Hashimoto tiroiditi prevalansı % 7–38 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (137). Ülkemizde Karagüzel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 57 Tip 1 diabetes mellituslu çocukta Hashimoto tiroiditi prevalansı % 21,4 olarak saptanmıştır (138). Tip 1 diabetes mellitus tanısıyla izlenen 260 hastanın yapılan taramasında Hashimoto tiroiditi prevalansı % 29 olarak bulunmuştur (139). Chin Lye Ch'ng ve arkadaşları Otoimmün tiroiditli 115 hastada yaptıkları çalışmada çölyak hastalığı prevalansını % 4,5 saptanmıştır (119). Ülkemizde ise Sarı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 101 otoimmün tiroiditli çocukta çölyak hastalığı prevalansı % 7,9 olarak saptanmıştır (120)

Tablo 4.8: Poliglandüler Sendrom Özellikleri (142)

Özellikler	APS-I	APS-II
Kalıtım modeli	Otozomal resesif	Poligenik
İlişkili gen	AIRE gen mutasyon	HLA-DR ₃ ve DR ₄
Cinsiyet	Eşit cinsiyet	Erkek baskın
Başlangıç yaşı	İnfant	20 ile 60 yaşlarda
Klinik özellikler	Mukokutanöz kandyazis	Tip I DM
	Hipoparatiroidizm	Otoimmün tiroid hastalığı
	Addison hastalığı	Addison hastalığı
Diagnostik Antikor	Anti-İnterferon	

Tablo 4.9: Hashimoto Tiroiditine Eşlik Eden Hastalıklar

Otoimmün hastalıklar	Otoimmün olmayan hastalıklar
Tip-1 diabetes mellitus	Miks kollajen doku hastalıkları
Otoimmün poliglandüler sendrom	Down sendromu
Alopesi areata	Turner sendromu
Otoimmün hepatitler	Klinefelter sendromu
Çölyak hastalığı	Kronik mukokutanöz kandidiazis
Kronik ülseratif kolit	Allerjik hastalıklar (bronşial astım, kronik ürtiker)
Crohn hastalığı	
İdiopatik trombosiopeni	
İdiopatik trombositopenik purpura	
SjÖgren sendromu	
Skleroderma	
Sistemik lupus eritematozus	
Primer bilier siroz	
Romatoid artrit	
Myastenia gravis	
Pernisiyoz anemi	
Atrofik gastrit	
Vitiligo	

Otoimmün tiroid hastalığının insidansı, konjenital rubellası olan çocuklarda da artmıştır. Lenfositik tiroidit özellikle Turner sendromu veya Down sendromu gibi bazı kromozomal hastalıklarla da ilişkilidir. Down sendromlu çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada % 28 antiroid antikorları (anti TPO), % 7 sinde subklinik hipotiroidi, % 7 sinde belirgin hipotiroidi ve % 7 sinde hipertiroidi bulunmuştur. Turner sendromlu kız çocukları ile ilgili bir çalışmada, % 41 de antiroid antikorlar (Anti TPO), % 18 de guatr, % 8 de subklinik veya belirgin hipotiroidi saptanmıştır (22). Mortensen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 107 Turner sendromu olan hastada Anti TPO antikor prevalansını % 45 olarak bulmuşlardır (143). Turner sendromlu 75 kız üzerinde yapılan bir

başka çalışmada, otoimmün tiroid hastalığı, ilk dekatta % 15 iken, 3. dekatta % 30'a yükseldiği bildirilmiştir. Klinefelter sendromlu erkek çocuklar da otoimmün tiroid hastalığı açısından risk altındadır (22).

4.1.1.1.12. Hashimoto ensefalopatisi

Hashimoto ensefalopatisi (HE) veya ensefaliti Hashimoto tiroiditi'nin çok nadir bir komplikasyonudur. Nörolojik komplikasyonlar bazen tiroid işlev bozukluğuyla ilişkilidir, ancak ensefalopatili hastalar genellikle ötiroiddir. Bu tablo, tedavi edilebilen, steroide cevap veren ve tiroid spesifik otoantikörlerin yükselmesi ile ilişkili olarak ilerleyici veya relaps olabilen bir durumdur (144). Bu tablo ilk olarak 1966'da tanımlanmıştır (145); nöbet veya stroke (felç, inme) benzeri dönemlerle ve sıklıkla myoklanus ve tremorla ilişkili olarak, subakut veya akut ensafalopati şeklinde ortaya çıkabilir (146). Pleositoz olmaksızın yüksek BOS proteinleri ve anormal EEG ile ilişkilidir. Bazı hastalarda belirgin rezidüel kısıtlılık kalır (147). Bazı hastalarda α -enolaza karşı antikörler belirlenmiştir (148); ancak bu antikör diğer otoimmün hastalıklarda da sıklıkla bulunur. Sawka ve ark. bu tablonun tiroid işlev bozukluğu veya antitiroid antikörler tarafından oluşturulmadığını ancak nadir bir otoimmün ensefalopatinin yaygın bir otoimmün tiroid hastalığı ile birlikteliğini yansıttığını bildirmişlerdir (149). Beyin spesifik antijenlere karşı antikörlerin belirlenmesi, bu hastalığın gerçek patogenezi açıklayabilir. Son zamanlarda, bir kısım HE'li hastaların serumlarında α -enolazın (NH₂-) terminaline karşı yüksek düzeyde spesifik otoantikörler olduğu bildirilmiştir (150,151). Son zamanlarda, steroidle geri dönüşümlü serebral hipermetabolizma da PET taramasında gösterilmiştir (152).

4.1.1.1.13. Hashimoto tiroiditi ve malignite

Hashimoto tiroiditinin, premalign bir hastalık olup olmadığı tartışmalıdır. Hastalığın premalign olduğunu düşündüren bulgular olduğu gibi; tiroid kanserlerine lokal bir cevap olduğunu düşündüren bulgular da vardır (153). Çocuklarda tiroid kanserlerinin %50'sinden fazlasına lenfositik tiroidit de eşlik eder (154,155).

Tiroid lenfoması, kronik otoimmün tiroiditin nadir ve çok ciddi komplikasyon yapan bir durumudur. Kronik otoimmün tiroidit tanısı alan 5592 japon kadında yapılan bir çalışmada, 8 yıl takip sonrası %0,1 oranında tiroid lenfoması gelişmiştir; beklenenden 80 kat daha fazla görülmektedir (7). Tiroid lenfomalı hastaların % 80-100'de kronik otoimmün tiroidit bulguları görülmüştür ve % 67-80 de tiroid antikörleri görülmüştür (7). Lenfomalar, nonhodjin B hücre tiplidir. Genellikle kadınlarda (50-80 yaş) görülür ve tiroid bezine sınırlıdır (7). Radyoterapi tek başına veya radyoterapi ile kemoterapi ile kombine edildiğinde survey, %13 ile %92 arasında

değişmektedir. 65 yaşın üstünde hızlı büyüyen kitlesi olanlarda prognoz en kötüdür (7).

Maceri ve arkadaşları 112 Hashimoto tiroiditli hastada tiroid kanseri insidansının % 6,3 olarak bildirmiş, bu oranın otopsi serilerinde bulunan sonuçlardan farklı olmadığını ve Hashimoto tiroiditinde malignansi riskinin artmadığını belirtmişlerdir (156). Ott ve arkadaşları ise 267 Hashimoto tiroiditli hastada tiroid kanseri insidansının % 23 olarak bildirmişlerdir (157). Lenfositik tiroidit prevalansının en yüksek olduğu tiroid kanseri, tiroid papiller Ca (% 58)'dir. Bu oran folliküler karsinomada % 20 ve folliküler adenomada % 14'tür (158). Hashimoto tiroiditi, histopatolojik olarak tiroid papiller Ca'ya benzer bulgular içerir. Bu nedenle ayırıcı tanıda dikkatli olmak gerekir (159,160).

Sonuç olarak, Hashimoto tiroiditi prekanseröz bir hastalıktan çok tiroid malignitelerine eşlik eden bir hastalık olarak düşünülmektedir (161). Bu hastalarda tiroid malignansileri yönünden daha dikkatli olmak gerekir. Hashimoto tiroiditi ile beraber görülen tiroid papiller karsinomun prognozunun daha iyi olabileceği bildirilmiştir (76).

4.1.2. Subakut granüloamatöz tiroidit (De Quervain Tiroiditi)

Subakut granüloamatöz tiroidit (dev hücreli tiroidit, subakut tiroidit veya De Quervain tiroidit), tiroid ağrısının en sık bilinen nedenidir. Ağrılı subakut tiroidit, %2 kişide meydana gelir. Kadınlarda erkeklerden 4 kat daha sık görülür ve sıklıkla 40–50'li yaşlarda ortaya çıkar (162). Çocukluk çağında nadir görülen; genetik yatkınlığı olan kişilerde viral ajanlarla oluşan ve tekrarlama riski olan bir hastalıktır. Genellikle kabakulak, kızamık, influenza, enfeksiyöz mononükleoz, adenovirus, koksaki ve rinovirus gibi viral enfeksiyonları takiben meydana gelir. Vakaların % 72 'sinde HLA:BW35 ekspresyonu görülmesi genetik yatkınlığı düşündürmektedir (163). Yazın tiroidit insidansı pik yapması, *coxsackie* virus A, *coxsackie* virus B ve *echovirus* enfeksiyonunun insidansının pik yaptığı döneme denk gelir (162).

Hastalığın klinik seyrinde kas ağrısı, farenjit, hafif ateş ve yorgunluğu takip eden hassasiyet, diffüz guatr ve kulağa yayılan boyun ağrısını içerir. Hastalık süresi boyunca, bez hassasiyetinde artma, glandın yeni bölümlerinde ağrı ve hassasiyet gelişebilir.

Hipertiroidizm etkilenen kişilerin yarısında görülür, aktive olmuş sitotoksik T lenfositlerin tiroid foliküler hücrelerine hasar vermesi, dolaşıma düzensiz, fazla miktarda T4 ve T3 salınmasıyla sonuçlanır. Bu süreç, tiroid depoları boşalınca kadar genellikle 3–6 hafta sürer. Genellikle trifazik dizilim gözlenir. Başlangıç fazındaki hastalarda artmış serbest T₄ ve süprese TSH'a eşlik eden hipertiroidizm ve bunu takip eden düşük serbest T₄ ve yüksek TSH'a beraber hipotiroidizm vardır. Birkaç hafta veya 6 ay kadar sürebilir. Hastalar

genellikle 6–12 ay içinde ötiroid hale geri döner. Buna rağmen hastaların % 10–15 de uzun dönem levotiroksin tedavisi gerektiren hipotiroidizm oluşur (162).

Hipertiroididen hipotiroidiye geçiş süresince, santral hipotiroidi için yanlış olabilen düşük TSH ve T4 seviyeleri bulunabilir.

Subakut granülamatöz tiroiditin diğer bulguları; yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (sıklıkla >50 mm/saat), yüksek CRP seviyesi, hafif anemi ve hafif beyaz küre artışıdır. Anti tiroid peroksidaz ve anti tiroglobulin antikor seviyeleri genellikle normaldir.

Subakut tiroiditteki hipertirodi ile Graves hastalığındaki hipertirodi ayrılmalıdır. Ekzoftalmus, pretibial miksödem, tiroid bezinde hipervasküleriteden dolayı üfürüm duyulabilir, trill alınabilir. Subakut tiroidit hastalarında bu bulgular yoktur. Hipervaskülerite doppler USG ile gösterilir. Subakut tiroidit hastalarında 24 saatlik radyoaktif iyot alımı düşüktür (< % 5). Graves hastalarında radyoaktif iyot alımı yüksektir.

Subakut granülamatöz tiroiditin tedavisi; tiroid ağrısını ve hassasiyetini nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar ile tedavi edilmesidir. Tedavinin başlangıcından ağrının tamamen yatıştırılmasına kadar geçen ortalama süre, beş haftadır. Eğer bir hafta içinde ağrı azalma olmazsa, günlük 40–60 mg dozunda prednison başlanabilir. Prednison 4–6 haftada azaltılarak kesilir.

Steroidler ortalama 48 saatte ağrıyı tamamen geçirmesine rağmen, erken veya geç tiroid işlev bozukluğunu engellemezler (162). Hipertiroidizm semptomları serbest T₄ konsantrasyonu normale dönene kadar propranolol veya atenolol gibi beta blokerle tedavi edilir.

4.1.3. Subakut lenfositik tiroidit

Subakut lenfositik tiroidit (sesiz sporadik tiroidit, ağrısız sporadik tiroidit) klinik ve patolojik olarak doğum sonrası tiroiditte benzer ama subakut lenfositik tiroidit gebelik yokken ortaya çıkar. Otoimmün orijindir. Tiroidde lenfositik infiltrasyon olduğu için kısmen Hashimoto hastalığına benzer; ama fibrozis, askanazy hücreleri ve yoğun lenfoid folikül oluşumu içermez (162). Kadınlarda erkeklere oranla 4 kat daha fazla bulunur. İyotun yeterli olduğu bölgelerde yaşayan kişilerde risk artmıştır (162).

Subakut lenfositik tiroiditli hastaların yarısı küçük guatr ile gelirler (148). T₄ ve T₃ serbest kaldığı için hastaların % 5-20'si hipertirodizm tablosu sergiler; bunu hipotiroidizm takip edebilir ve hastaların büyük çoğunluğunda normale dönüş olur. Hipertiroidi evresi ortalama 3–4 ay ve hastalığın toplam süresi 1 yıldan kısadır. Hastaların yaklaşık yarısında,

anti tiroid peroksidaz antikorları vardır.

Subakut lenfositik tiroidit subakut tiroditten, tiroid ağrısı ve hassasiyetin olmaması ile ayırt edilir. Tiroitte üfürüm, oftalmopati, pretibial miksödem, tiroid stimulan immünglobulinlerin olmaması ve RAIU yüksekliğinin olmaması ile Graves hastalığından ayırt edilir. Hipertirodizimin semptomatik tedavisi B blokerlerle yapılır. Semptomatik hipotiroidi için levotroksin başlanabilir. Tedavi giderek azaltılarak 6–9 ayda kesilebilir.

4.1.4. Doğum sonrası tiroidit

Doğum yapmış kadınların % 5–7 sinde bir otoimmün süreç sonucu postpartum tiroidit gelişir. Hastaların yarısında otoimmün tiroid hastalığı hikâyesi vardır ve hashimoto hastalığında olduğu gibi HLA-DRB, HLA-DR₄ ve HLA-DR₅ ile ilişkilidir (162). İlk trimesterde veya doğumdan sonra TPO antikorları yüksek ise, hastalık daha sık görülmektedir (2).

Çoğu hasta doğumdan sonra 2–6 hafta içinde ağrısız, küçük, hassas olmayan, sert guatr ile prezante olurlar. % 43 hastada iyileşme fazından önce hipotiroidi, % 32 hastada hipertirodi ve % 25 hastada hipertirodiyi takiben hipotiroidi oluşur (148). Buna rağmen % 30–50 hastada dokuz yıl içinde kalıcı hipotiroidi gelişir (162).

Doğum sonrası tirod hastalığının akut fazında, antitiroid peroksidaz antikorları ve hipoekojenik USG paterni kalıcı hipotirodizmin prediktif faktörleridir (162). Spontan abortus hikâyesi olan kadınlarda kronik hipotiroidizm daha sıktır. Ağrısız doğum sonrası tiroiditin ilk atağı görüldükten sonra daha sonraki gebeliklerde görülme sıklığı % 70'tir. Birçok ağrısız doğum sonrası tiroidit vakasında hassasiyeti olmayan sert kıvamlı bir guatr görülebilir. Anti-TPO ve anti-Tg antikorlarının yüksek serum konsantrasyonları görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı normaldir (2).

Ağrısız doğum sonrası tiroidit, doğum sonrası zamanda oluşan Graves hastalığından ayırt etmek önemlidir. Tiroid bezi üzerinde sesli üfürüm bulunması, ekzoftalmus, doppler USG de görülen hipervaskülerite ile artmış kan akımı, serumda tiroid stimulan immünglobulin bulunması ve yüksek RAIU, Graves hastalığının karakteristik bulgularıdır. Doğum sonrası tiroiditte bu bulgular bulunmaz (162). RAIU ve görüntülenmesi, emziren kadınlara uygulanmamalıdır.

Hipertirodizimin semptomatik tedavisi, B blokerlerle yapılır. Emziren kadınlar uyarılmalıdır; çünkü B blokerler süte geçer. Semptomatik hipotiroidi için levotroksin başlanabilir. Tedavi azaltılarak 6–9 ayda kesilebilir. Antitiroid peroksidaz antikorları olan

ötiroid kadınlarda % 25 doğum sonrası tiroidit gelişme riski vardır. Bundan dolayı yatkın gebe kadınlar (tip I Diyabetes mellitus, doğum sonrası depresyon öyküsü olanlar, otoimmün tiroid hastalığı açısından güçlü bir aile öyküsü olanlar) antitiroid peroksidaz antikoru açısından taranmalıdır (162). Antitiroid peroksidaz antikoru olan doğum sonrası tiroditli hastalar % 70 oranında bir sonraki gebeliklerinde risk taşırlar.

4.1.5. Akut süpüratif tiroidit

Süpüratif tiroidit, tiroid bezinin bakteriyel (*Streptococcus pyrogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*), fungal, mikobakteriyel veya parazitik enfeksiyon kaynaklı hastalıdır. Çok seyrek görülen bir tiroidit şeklidir. Tiroidi bezinin kanlanması, lenfatik drenajının zengin olması, yüksek iyot içeriği, hidrojen peroksit içeriği ve kapsüllü olduğu için genellikle enfeksiyona dirençlidir (162). Süpüratif tiroidit için predispozan faktörler, persistant tiroglosal kanal veya piriform sinüs fistülü gibi konjenital anomaliler, ileri yaş, immün süpresyon durumlarını içerir (162). Enfeksiyon, genellikle tiroid bezine komşu yapılardan doğrudan kan veya lenf sistemi yoluyla veya uzak bir odaktan yayılır. Süpüratif tiroditli hastaların yaklaşık yarısında önceden tiroid hastalığı mevcuttur.

Süpüratif tiroiditli hastalar, genellikle akut, tek taraflı boyun ön kısım ağrısı, derisi üzerinde eritem ve hassas tiroid ile prezente olurlar. Ateş disfaji, disfoni bulunur. Daha önceden tiroid hastalığının mevcut olmadığı, durumlarda tiroid işlevi genellikle normaldir. Fakat hipotiroidizm veya hipotiroidizmde olabilir. Nüks ataklar veya karışık bakteriyel floranın saptanması, enfeksiyonun tiroglosal kanal kalıntılarında veya daha sıklıkla piriform sinüs fistülünden kaynaklandığını gösterir (22). Eritrosit sedimentasyon hızı yükselmiştir; beyaz kan hücrelerinde sola kayma görülür. Lezyondan ince iğne aspirasyonu, gram boyaması ve kültür, en yararlı tanısal testlerdir. Parenteral antibiyotik verilebilir, gerekirse cerrahi drenaj yapılır. Enfeksiyon yatışınca, fistül araştırması için baryumlu özefagus grafisi yapılmalıdır; eğer fistül varsa eksteryorizasyon gerekir (22).

4.1.6. Riedel tiroiditi

Riedel tiroiditi, sistemik fibrotik sürecin lokal bir göstergesidir. Tiroid bezinin ilerleyici fibrozisidir. Tiroid etrafındaki dokularda fibrozis gelişir. Tiroid hastalığı nedeni ile cerrahi gerektiren hastalarda prevalans % 0,05 ine tekabül eder ve hastalığın sebebi bilinmemektedir. Hastaların % 67 de yüksek serum antikor seviyeleri vardır. Fakat antikoru fibrotik sürece ne kadar etki ettiği belirsizdir.

Riedel tiroiditli hastalar kaya gibi sert, fikse, ağrısız guatrla gelirler. Trakeal veya özefageal kompresyon ve hipotiroidizime bağı semptomlarla da gelebilirler. Fibrozis paratiroid dokuyu da etkilemektedir. Çoğu hasta başlangıçta ötiroittir sonradan normal tiroid dokusu kayboldukça hipotiroid faza girerler. Kesin tanı, açık biyopsi ile yapılır. Tedavisi cerrahidir. Tedavide glukokortikoidler, metotraksat ve tamoksifen gibi seçenekler kullanılmışsa da, genel olarak tedavi cerrahidir (2).

5. MATERYAL VE METOT

5.1. Materyal ve Metot

Bu çalışma, 2008– 2009 yılı eğitim ve öğretim döneminde, Van ili merkez ilköğretim ve lise okullarında 11 – 18 yaş grubu 500 kız, 500 erkek toplam 1000 öğrencide Hashimoto tiroiditi sıklığının saptanması amacıyla yapılan kesitsel bir çalışmadır. Bu amaçla Van iline ait üç ilköğretim ve üç lise okulu belirlendi. Bu okullarda öğrenciler rastgele örnekleme yöntemiyle seçildi.

5.2. Araştırma Ön Hazırlığı

Araştırmaya başlarken öncelikle Van ili Valiliği ve Milli Eğitim Müdürlüğünden gerekli izin ve onay belgeleri alınmış ve tarama yapılacak okullar saptandıktan sonra, ilgili okullara gidilerek okul görevlilerine yapılacak tarama hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir. Ayrıca bu yolla öğretmenlerden de öğrencilerini önceden bilgilendirmeleri istendi. Böylece tarama için bir ön hazırlık aşaması sağlanmış oldu.

5.3. Veri Toplama

Bu çalışma Van ili Valiliği ve Milli Eğitim Müdürlüğünden alınan onay ile 2008– 2009 eğitim ve öğretim döneminde, iki ay süren bir çalışma sonucunda yapıldı. Araştırma, tez danışmanı öğretim üyesi gözetiminde, araştırma görevlisi tarafından yürütülmüştür.

Bütün sınıflarda öncelikle öğrencilerin, öğretmenleri ve araştırmacı tarafından, yapılacak tarama hakkında tekrar bilgilendirilmeleri sağlandı. Çalışmaya alınan tüm çocuklardan idrar iyot tayini için okulda sabah idrar örneği alınarak çalışma anına kadar -25 C’de tutuldu; anti-TPO tayini için kan örneği alınarak santrifüj edildi, serum ayrılarak epandorf tüpü içinde -25 C’de derin dondurucuya bırakıldı. Palpasyon yöntemi ile guatr tespit edilen ve/veya anti-TPO antikoru pozitif çocuklar çocuk endokrin polikliniğine çağrılarak ayrıntılı anamnez (ailede tiroit hastalığı varlığı, kronik hastalık öyküsü dahil) alındı ve fizik muayene (vücut ağırlığı, boy ve nabız dahil) yapıldı; TSH, TT₄, sT₄, TT₃, sT₃, anti-TPO antikoru, anti-Tg antikoru, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP ile idrarda iyot çalışıldı; tiroid USG incelemesi yapıldı. İdrarda iyot düzeyine göre, iyot eksikliği durumu belirlendi. İdrar iyot düzeyi normal olan çocuklar ile idrar iyot düzeyi düşük olan çocuklarda tiroidit sıklığı karşılaştırıldı.

5.4. Otoimmün Tiroidit için Tanısal Kriterler

Serum anti-TPO ve / veya anti-Tg pozitifse ve tiroid bezi ultrasonografisinde hipoekojenik alanlar ve buna bağlı heterojen görünümün varsa otoimmün tiroidit tanısı konuldu (31).

5.5. Kullanılan Yöntemler

Serum numunelerinde TSH, T4, sT4, T3 ve sT3 tayinleri kemilüminisans immunassay yöntemiyle Roche otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak yapıldı. Anti-TPO ve Anti-Tg miktarları kemilüminisans immunassay metot ile DPC-immulite otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak tayin edildi.

İdrar örneklerinde iyot düzeyi, arsenik asitin serik asiti indirgemesi sonucu oluşan spektrofotometrik ölçüme dayanan Sandell-Kolthoff reaksiyonu ile ölçüldü (133).

Tiroid ultrasonografisi yapılırken vakalar yatar pozisyona getirildi ve boyun hiperekstansiyona getirildikten sonra her iki tiroid lobunun ayrı ayrı eni, boyu, derinliği ölçüldü; parankim ekoları ve nodül varlığı değerlendirildi. Tiroid hacmi: en x boy x derinlik x 0.479 formülü kullanılarak her bir lob için hesaplandıktan sonra her iki lobun toplamı tiroid hacmi olarak belirlendi. İstmus hacim hesabında dikkate alınmadı (134)

5.6. İstatistik Yöntemler

Çalışmamızın verileri, SPSS (veri 15.0) bilgisayar programına yüklenerek analiz edildi. Verilerin değerlendirilmesinde k^2 testi, Fisher kesin k^2 testi, Mann – Whitney U testi ve iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmış olup, $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

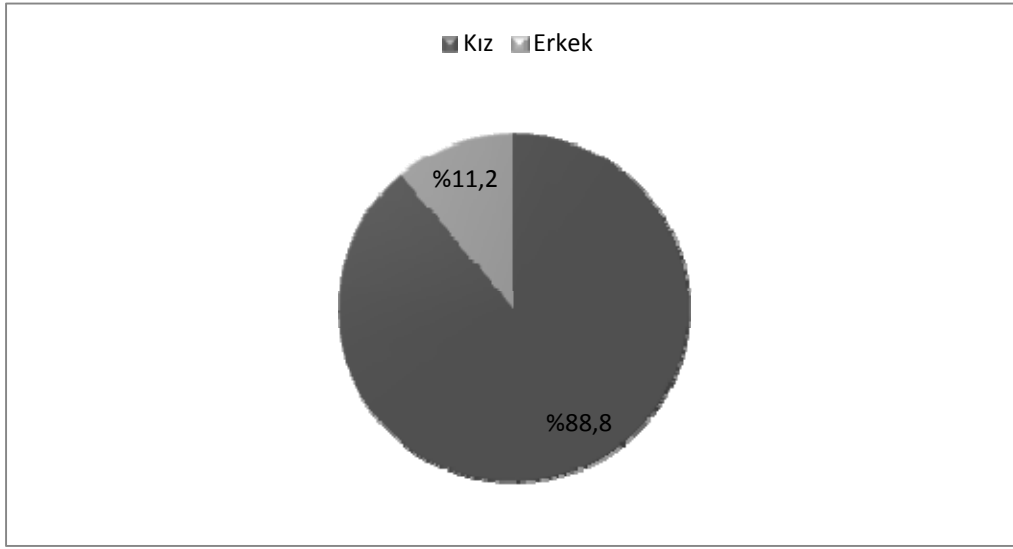
5.7. Etik Sorunlar

Araştırma için Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Komitesinden onay alınmıştır. Van il Milli Eğitim Müdürlüğü'nden gerekli izin alındı. Ayrıca örnekleme seçilen öğrencilerin muayenesi ve kan alınması için bilgilendirme ve veli izin-onam formu velilere gönderilerek onayları alındı. Araştırma kapsamındaki muayene ve tetkiklerden önce okul yöneticileri, sınıf öğretmenleri, rehberlik öğretmenleri ve öğrencilere de yürütülecek çalışmalarla ilgili bilgi verilerek, izinleri alındı.

6. BULGULAR

Çalışmaya 11 ile 18 yaş arasında (ortalama yaşları 14.57 ± 2.33 yıl) 500'ü kız ve 500'ü erkek 1000 çocuk ve ergen alındı.

Serum anti-TPO ve/veya anti-Tg pozitif olan ve tiroid bezinin ultrasonografik incelemesinde, hipoekojenik alanlar ve buna bağlı heterojen görünüm tespit edilen 36 (% 3,6) vaka otoimmün tiroidit olarak kabul edildi. Vakaların yaş ortalaması $15.99 \pm 2,1$ yıl iken otoimmün tiroidit tanısı almayan çocukların yaş ortalaması 14.52 ± 2.32 yıl idi. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$). Bu vakaların 32'si (% 88,8) kız, 4'ü (% 11,2) erkek olup kız / erkek oranı 8/1 olarak tespit edildi (şekil 6.1).



Şekil 6.1: Otoimmün Tiroidit Tespit Edilen Çocukların Cinsiyet Dağılımı

Otoimmün tiroidit tanısı alan vakaların 32'sinde (% 88,8) anti-TPO antikoru, 22'sinde (% 61,1) anti-Tg antikoru pozitif saptandı. Vakaların ölçülen tiroid otoantikor değerleri tanı için kabul edilen sınır değerler göz önüne alınarak üç gruba ayrıldı (tablo 6.1).

Tablo 6.1: Otoimmün Tiroiditli Vakaların Tiroid Otoantikör Durumunun Değerlendirilmesi

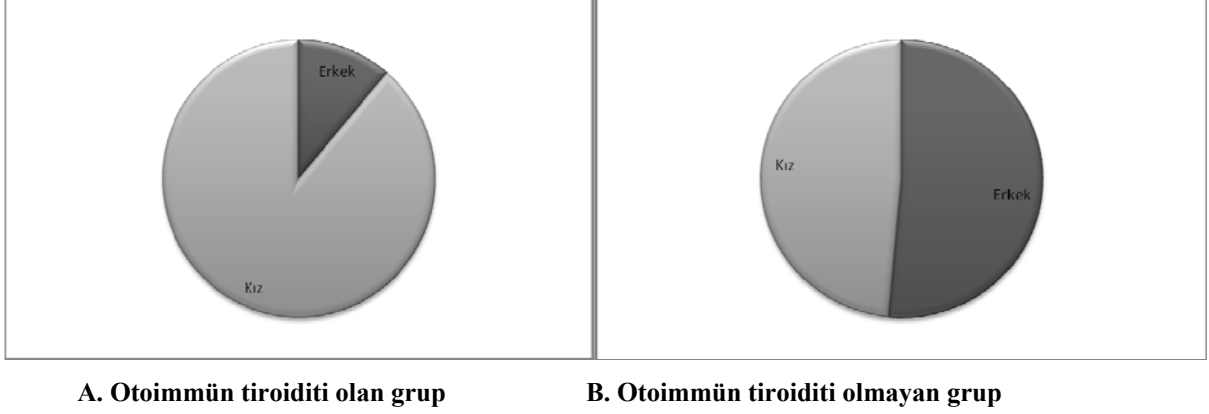
Antikör	n	%
Anti-tiroid peroksidaz antikörü		
< 10 IU/ml	2	5.5
10-35 IU/ml	2	5.5
> 35 IU/ml	32	89
Anti-tiroglobulin antikörü		
< 20 IU/ml	11	30.5
20-45 IU/ml	3	8.3
> 45 IU/ml	22	61.2

Otoimmün tiroiditli vakalar tiroid işlevlerine göre değerlendirildiğinde; 36 vakanın hepsinin ötiroid olduğu görüldü. Vakaların ortalama hormon değerleri TSH 1,58 mIU/l, TT₄ 8,67 µg/l, sT₄ 1,36 pmol/l, TT₃ 151,04 nmol/l, sT₃ 3,69 pmol/l olarak tespit edildi.

Ultrasonografi ile tiroid bezi parankimi değerlendirilen 36 hastanın hepsinde tiroid bezi parankiminin otoimmün tiroidit ile uyumlu hipoekojen alanlar ve fibrotik değişikliklere bağlı olarak heterojen yapı görüldü. Tiroid bezinin ultrasonografik incelemesinde altı hastada (%16,6) tek, dört hastada (% 11,1) birden fazla nodül saptandı.

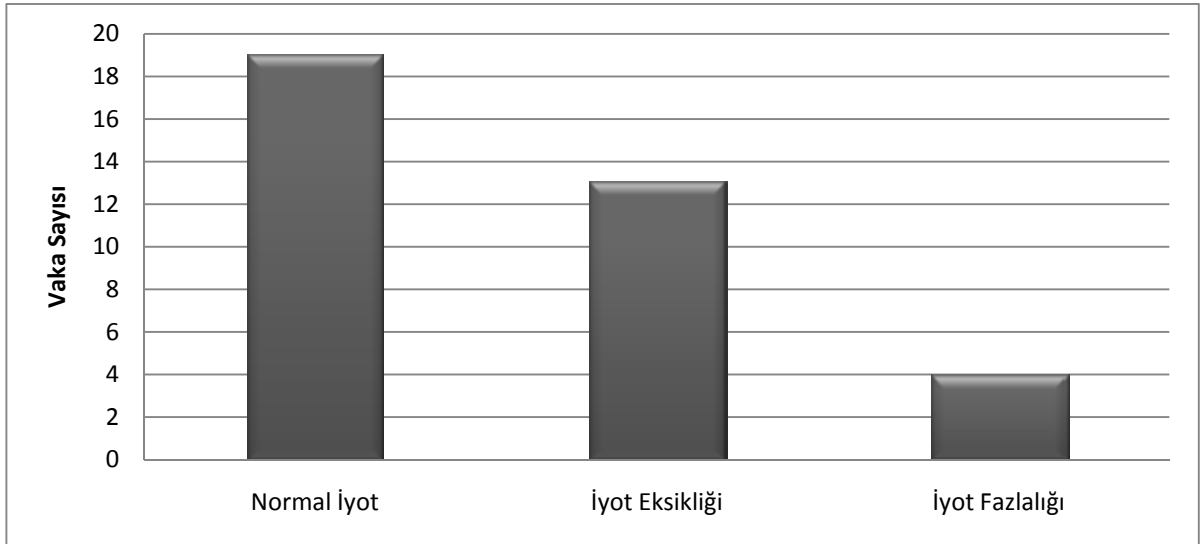
Otoimmün tiroiditli vakaların 15'inde (% 41,6) anne-baba arasında akrabalık, 21'inin (% 58,3) ailesinde guatr öyküsü vardı.

Otoimmün tiroiditli vakalarla otoimmün tiroidit tespit edilmeyen vakalar cinsiyet dağılımına göre değerlendirildiğinde; otoimmün tiroiditli vakaların 32'sinin (% 88,8) kız, otoimmün tiroiditli olmayan vakaların 468'sinin (% 48,5) kız olduğu görüldü. Otoimmün tiroidit grupta, olmayan gruba oranla kızlar daha fazla bulundu ($p < 0.001$) (şekil 6.2).



Şekil 6.2: Otoimmün Tiroiditi Olan ve Otoimmün Tiroiditi Olmayan Grupların Cinsiyet Dağılımları

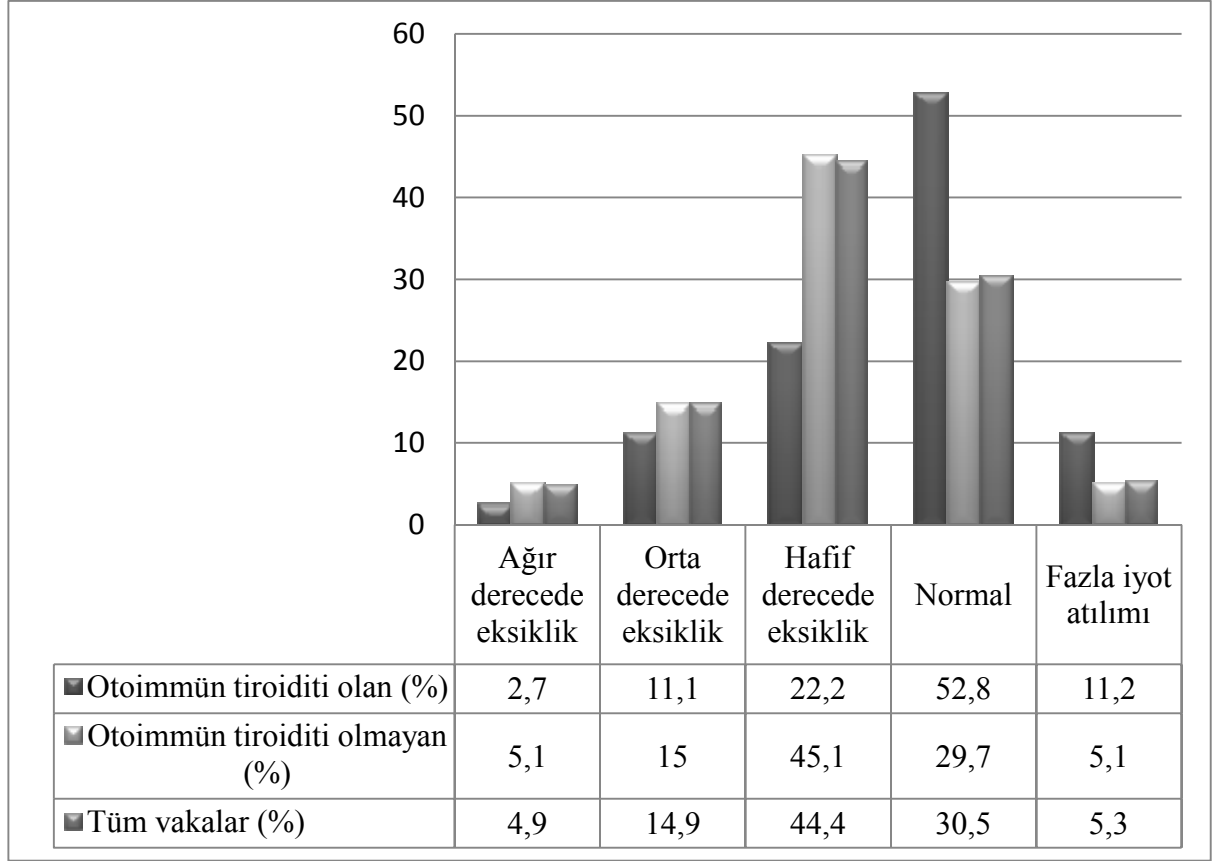
Otoimmün tiroiditli vakaların ortalama idrarla iyot atılımı $126.54 \pm 65.54 \mu\text{g/l}$ tespit edildi. Otoimmün tiroidit tanısı almayan çocukların ortalama iyot atılımı $93.03 \pm 57.61 \mu\text{g/l}$ arasında olup iki grup arasında idrarla iyot atılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$). Otoimmün tiroidit tespit edilen vakaların 13'ünde (% 36,1) iyot eksikliği saptandı. Birinde (% 2,7) ağır derecede, dördünde (% 11,1) orta derecede, sekizinde (% 22,2) hafif derecede iyot eksikliği saptandı iken ondokuzunda (% 52,7) normal seviyede, dördünde (% 11,1) aşırı iyot atılımı tespit edildi. Vakaların iyot atılımı şekil 6.3'te gösterildi.



Şekil 6.3: Otoimmün Tiroiditli Vakaların İdrarla İyot Atılımı

Otoimmün tiroiditi olmayanların ($n=964$) ortalama idrar iyot atılımı $93.03 \pm 57.61 \mu\text{g/l}$ bulundu. 49'unda (% 5,1) ağır derecede, 145'inde (% 15) orta derecede, 436'sında (% 45,1) hafif derecede iyot eksikliği saptandı. 499'unda (% 51,8) normal seviyede, 120'ünde (% 12,5) aşırı iyot atılımı tespit edildi.

45,1) hafif derecede iyot eksikliği tespit edilirken 286'sında (% 29,7) normal seviyede, 49'unda (% 5,1) aşırı iyot atılımı tespit edildi. Otoimmün tiroiditi olan ve olmayan çocukların idrarla iyot atılımları şekil 6.4'te gösterilmiştir.



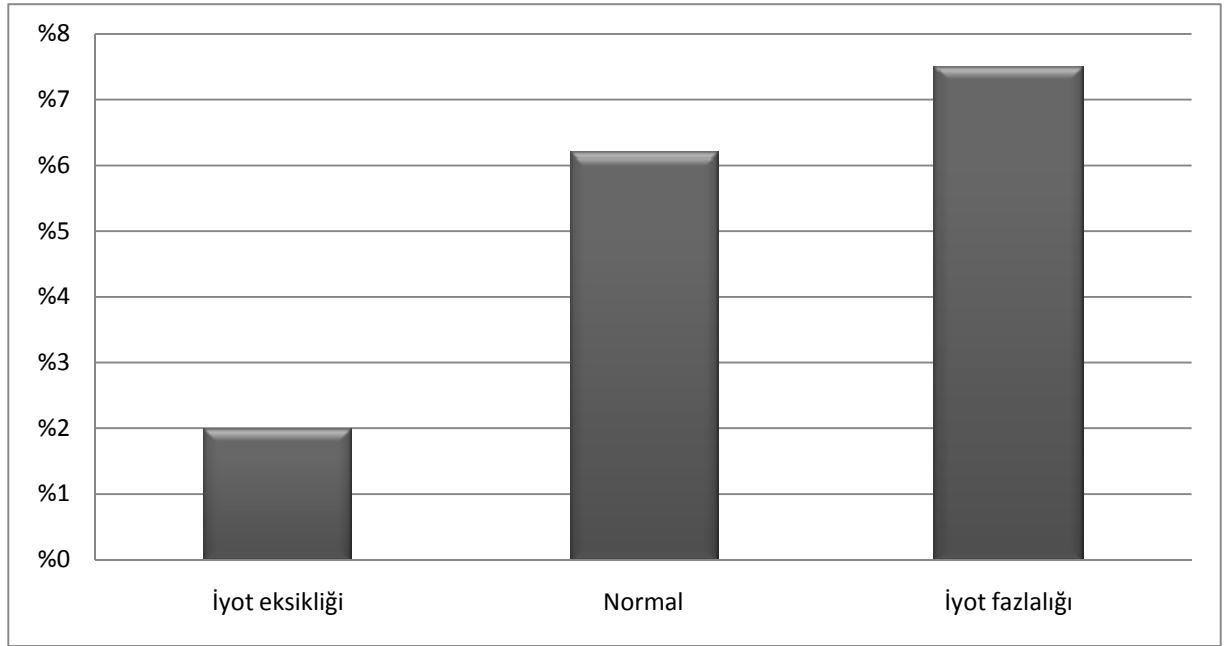
Şekil 6.4: Otoimmün Tiroiditi Olan ve Olmayan Gruplarda İdrarla İyot Atılımının Dağılımı

Otoimmün tiroiditi olan ve olmayan grupların idrar iyot düzeylerine göre dağılımına bakıldığında; iyot eksikliğinin, otoimmün tiroiditi (n=36) olan grupta % 36 (n=13), otoimmün tiroiditi olmayan (n=964) grupta ise % 64,8 (n=629) bulundu. İyot eksikliği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p <0.05). İyot fazlalığı, otoimmün tiroiditi olan grupta % 11,2 (n=4), otoimmün tiroiditi olmayan grupta ise % 5,3 (n=49) oranında belirlendi. İyot fazlalığı açısından da otoimmün tiroiditi olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p <0.001) (tablo 6.2).

Tablo 6.2: Otoimmün Tiroiditi Olan ve Olmayan Grupların İdrar İyot Düzeylerine Göre Dağılımı

<i>İdrarda İyot Atılımı (µg/l)</i>	<i>Otoimmün Tiroiditi Olan (n=36)</i>		<i>Otoimmün Tiroiditi Olmayan (n=964)</i>		<i>Toplam (n=1000)</i>	
	n	%	n	%	n	%
< 100 (n=642)	13	36.1	629	65.2	642	64,2
100-200 (n=305)	19	52.7	286	29.7	305	30,5
> 200 (n=53)	4	11.2	49	5.1	53	5,3

Otoimmün tiroidit, idrar iyot düzeyi düşük olan vakaların % 2'sinde (n=13), idrar iyot düzeyi normal olan vakaların % 6,2'sinde (n=19), idrar iyot düzeyi yüksek olan vakaların % 7,5'inde (n=4) saptandı. Otoimmün tiroiditli vakalar iyot durumu açısından farklı idi ($p < 0.05$) (şekil 6.5).



Şekil 6.5: İyot Eksikliği, Fazlalığı ve Normal İyot Düzeyi Olan Vakalarda Otoimmün Tiroidit Sıklığı

Otoimmün tiroiditli vakaların idrar iyot düzeylerine göre tiroid hormonları, TSH ve tiroid antikorları açısından değerlendirilmesi tablo 3'da gösterilmiştir.

Tablo 6.3: Otoimmün Tiroiditli Vakaların İdrar İyot Düzeylerine Göre Tiroid Hormonları, TSH ve Tiroid Antikorları Özellikleri

	İyot <100 µg/l (n=13)	İyot 100-200 µg/l (n=9)	İyot>200 µg/l (n=4)	p değeri
TSH seviyesi (mIU/l)	1,66 ± 0,78	1,55 ± 0,41	1,34 ± 0,27	>0.05
TT₄ seviyesi (µg/l)	7,92 ± 1,09	9,27 ± 1,53	8,34 ± 0,61	<0.05
sT₄ seviyesi (pmol/l)	1,31 ± 0,19	1,39 ± 0,16	1,36 ± 0,14	>0.05
TT₃ seviyesi (nmol/l)	143 ± 23,24	152,72± 19,42	169 ± 40,95	>0.05
sT₃ seviyesi (pmol/l)	3,57 ± 0,37	3,82 ± 0,85	3,51 ± 0,32	>0.05
Anti-TPO seviyesi (IU/ml)	79,21 ± 51,99	87 ± 61,62	303 ± 139,45	<0.001
Anti-Tg seviyesi (IU/ml)	107,64 ± 227,42	285,57 ± 683,81	178 ± 99,23	>0.05

Otoimmün tiroiditli vakalarda;

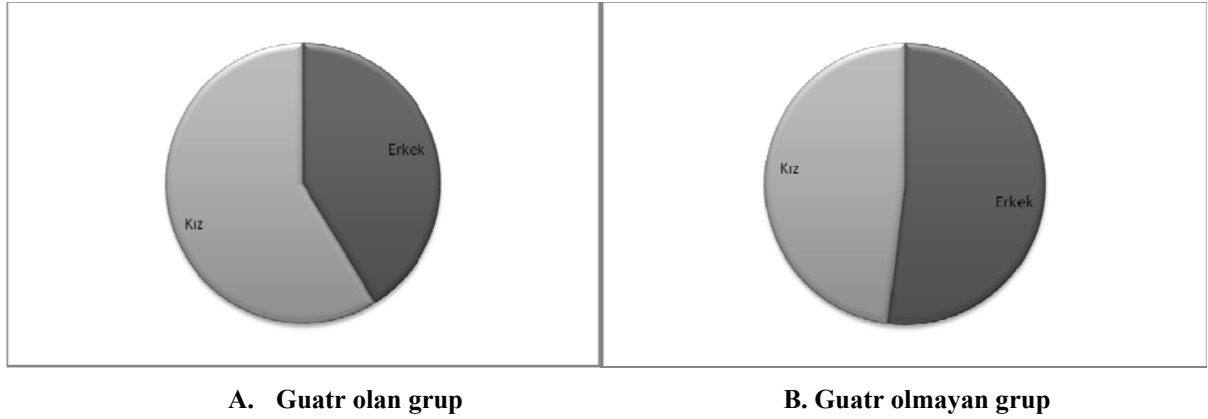
İdrar iyot atılımı normal olan grupta serum TT₄ düzeyi, diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p <0.05). Serum sT₄ düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p >0.05). TSH düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p >0.05). İdrar iyot atılımı fazla olan grupta anti-TPO seviyesi diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p <0.001). Anti-Tg antikor seviyesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p >0.05).

Palpasyon yöntemi ile guatr tespit edilen 175 vakanın 103'ü (% 58,8) kız, 72'si (% 41,2) erkekti (şekil 6.6). Muayenede guatr tespit edilen vakaların yaş ortalaması 15.84 ± 2.37 yıl idi. Guatr olmayan çocukların yaş ortalaması 14,30 ± 2,23 yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p <0.01).

Tablo 6.4: Guatrı Olan ve Olmayan Vakaların Cinsiyet Dağılımı

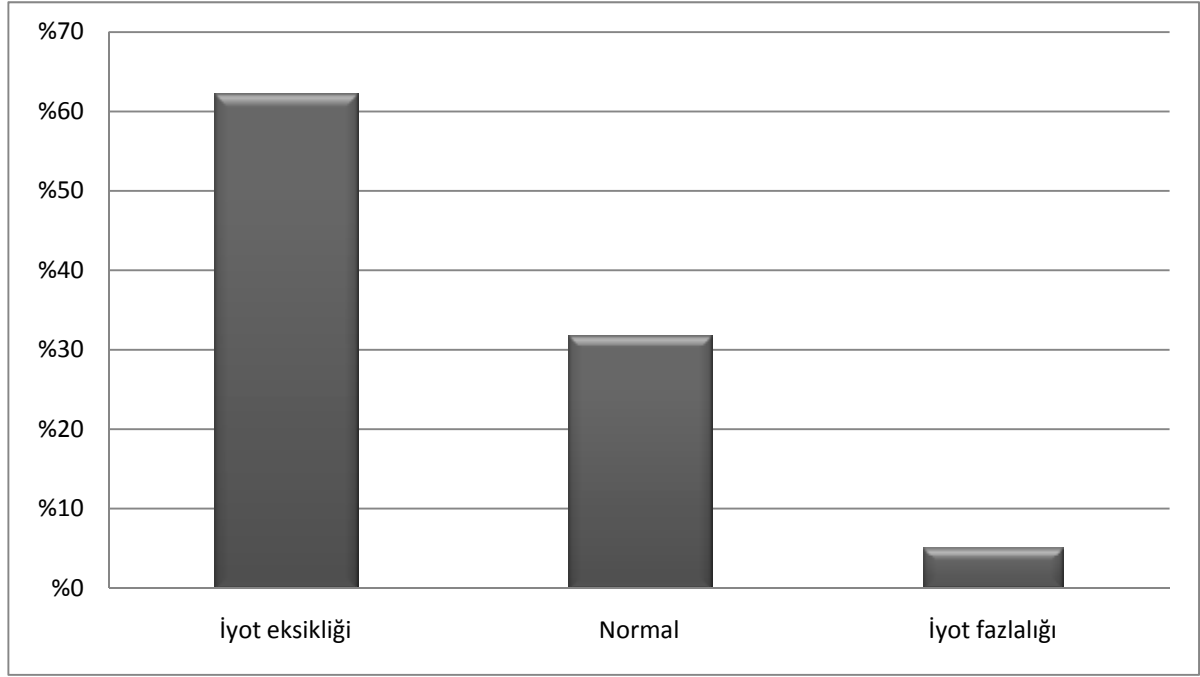
	Cinsiyet		Yaş (yıl)
	Kız n (%)	Erkek n (%)	Ortalama ± SD
Guatrı Olanlar	103 (58,8)	72 (41,2)	15.84 ± 2.37
Guatrı Olmayanlar	397 (48,1)	428 (51,9)	14,30 ± 2,23
Tüm Vakalar	500 (50)	500 (50)	14.57 ± 2.33

Guatrı olmayan 825 vakanın olan 397'sinin (% 48,1) kız, 428 (% 51,9) erkek olduğu görüldü. Guatr olan grupta, guatr olmayan gruba oranla kızların daha fazla olduğu saptandı (p <0.05) (şekil 6.6).



Şekil 6.6: Guatr Olan ve Guatr Olmayan Gruplarda Cinsiyet Dağılımı

Guatr tespit edilen çocukların ortalama idrar iyot atılımı $96,36 \pm 70,67 \mu\text{g/l}$, guatr olmayan çocukların ortalama idrar iyot atılımı $93,88 \pm 55,23 \mu\text{g/l}$ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p <0.05). Guatr tespit edilen çocukların 109'unda (% 62,2) iyot eksikliği saptandı. İdrarda iyot atılımına göre guatrlı vakaların 15'inde (% 8,6) ağır derecede, 35'inde (% 20) orta derecede, 59'unda (% 33,7) hafif derecede iyot eksikliği vardı. İdrarla iyot atılımı vakaların 56'sında (%32) normal seviyede iken 10'unda (% 5,1) aşırı olarak tespit edildi (şekil 6.7).



Şekil 6.7: Guatr Tespit Edilen Vakalarda İdrarla İyot Atılım Değerleri

Guatrlı vakaların 31'inde (% 17,7) otoimmün tiroidit (anti-TPO ve/veya anti-Tg pozitifse ve ultrasonografide tiroid bezinde karakteristik diffüz veya düzensiz hipoekojenite varsa) tanısı kondu. Guatr etiyojisine yönelik bakılan tiroid Anti-TPO antikoru vakaların 39'unda (% 22,3) 35 IU/ml'in üzerinde, 37'sinde (% 21,2) 10-35 IU/ml arasında, 99'unda (% 56,5) ölçülemeyecek seviyede düşük tespit edildi. Anti-Tg antikoru ise 31'inde (% 17,7) 45 IU/ml'in üzerinde, 26'sında (% 14,9) 20-45 IU/ml arasında, 118'inde (%67,4) ölçülemeyecek seviyede tespit edildi.

Guatr tespit edilen çocukların tiroid otoantikörlerinin değerlendirilmesi tablo 6.5'te gösterilmiştir.

Tablo 6.5: Guatr Tespit Edilen Çocukların Tiroid Otoantikor Durumu

Antikor	n	%
Anti-tiroid peroksidaz antikoru		
< 10 IU/ml	99	56.5
10-35 IU/ml	37	21.2
> 35 IU/ml	39	22.3
Anti-tiroglobulin antikoru		
< 20 IU/ml	118	67.4
20-45 IU/ml	26	14.9
> 45 IU/ml	31	17.7

Guatr tespit edilen çocuklar tiroid fonksiyonlarına göre değerlendirildiğinde; 175 vakanın hepsinin ötiroidik olduğu görüldü. Guatrlı olan çocukların ortalama TSH 1.53 mIU/l, TT₄ 9.19 µg/l, sT₄ 1.37 pmol/l, TT₃ 157,01 nmol/l, sT₃ 3.83 pmol/l olarak tespit edildi. Otoimmün tiroiditi olan ve olmayan guatrlı vakaların tiroid hormonlarının, tiroid antikörlerinin ve idrarda iyot atılım miktarlarının değerlendirilmesi tablo 6.6'da gösterilmiştir.

Tablo 6.6: Otoimmün Tiroiditi Olan ve Olmayan Guatrlı Vakaların Tiroid Hormon Düzeyleri ve İdrarda İyot Atılım Düzeyleri

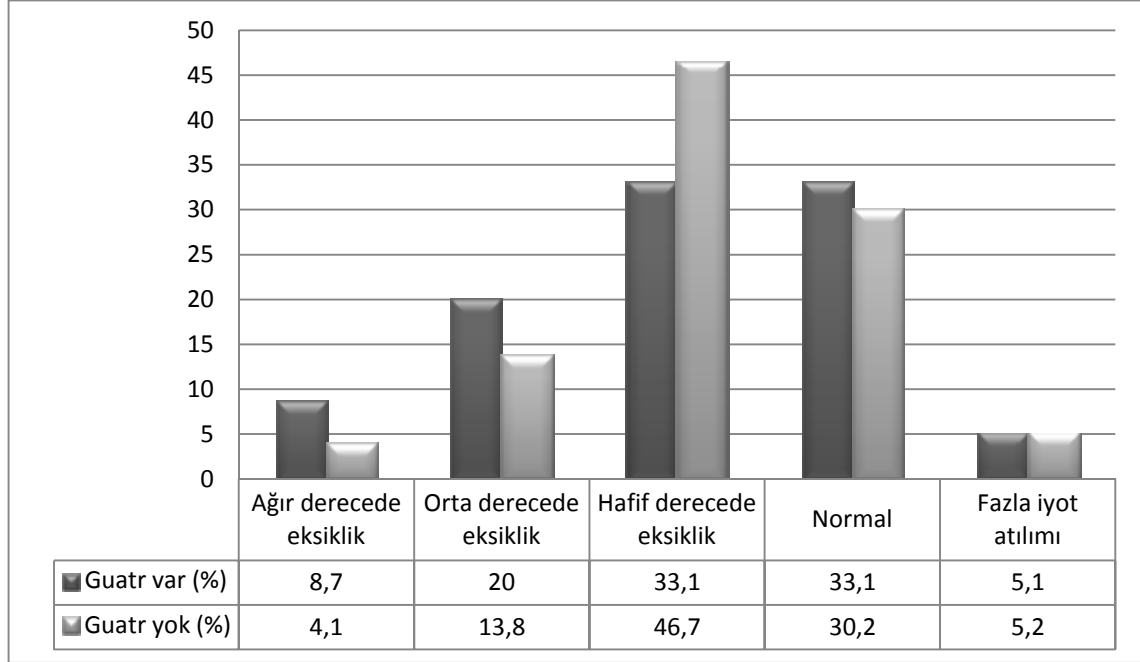
	OİT'i* olan Guatrlı Vakalar (n=31)	OİT'i Olmayan Guatrlı Vakalar (n=144)	p değeri
TSH seviyesi (mIU/l)	1,58 ± 0,57	2,33 ± 9.86	>0.05
TT₄ seviyesi (µg/l)	8,67 ± 1,45	9,26 ± 1,61	<0.05
sT₄ seviyesi (pmol/l)	1,36 ± 0,17	1,39 ± 0,16	>0.05
TT₃ seviyesi (nmol/l)	151,04 ± 24,34	156,11 ± 32,12	>0.05
sT₃ seviyesi (pmol/l)	3,69 ± 0,64	8,59 ± 43,23	>0.05
İdrarda İyot (µg/l)	126,54 ± 65,55	90,47 ± 71,28	<0.01

*OİT: Otoimmün tiroidit

Otoimmün tiroiditi olan guatrlı vakaların, otoimmün tiroiditi olmayan guatrlılara göre idrarda iyot atılımı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p <0.001). Otoimmün tiroiditi olan guatrlı vakaların, otoimmün tiroiditi olmayan guatrlılara göre serum TT₄ düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük (p <0.05). Otoimmün tiroiditi olan guatrlı vakaların, otoimmün tiroiditi olmayan guatrlılara göre serum TSH, sT₄, TT₃, sT₃ düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p >0.05).

Guatr olmayan vakaların ortalama idrar iyot atılımı 93.88 ± 55.23 µg/l bulundu. 34'ünde (% 4,1) ağır derecede, 114'ünde (% 13,8) orta derecede, 385'inde (% 46,7) hafif derecede iyot eksikliği ile uyumlu iken 249'unda (% 30,2) normal seviyede, 43'ünde (% 5,2)

ise aşırı iyot atılımı tespit edildi. Guatrı olan ve olmayan çocukların iyot atılımları şekil 6.8’de gösterilmiştir.



Şekil 6.8: Guatrı Olan ve Olmayan Çocukların İdrar İyot Atılımı

Guatr tespit edilen vakaların aile öyküleri değerlendirildiğinde % 32'sinde anne-baba arasında akrabalık, % 42,5'inde ailede guatr öyküsü olduğu öğrenildi.

Ultrasonografik olarak tiroid bezi parankimi değerlendirilen 97 vakanın, 40'ında (% 41,2) tiroid bezi parankiminin tiroidit ile uyumlu olarak hipoekojen alanlar ve fibrotik değişikliklere bağlı olarak heterojen yapıda olduğu tespit edildi. Vakaların 57'sinde (% 58,8) tiroid parankim ekojenitesi homojen olarak saptanmıştır. Tiroid bezinin ultrasonografik incelemesinde 11 hastada (% 68,7) tek, beş hastada (% 31,3) birden fazla nodül saptandı (tablo 6.7).

Tablo 6.7: Guatr Tespit Edilen Vakaların Tiroid Ultrasonografi Bulguları

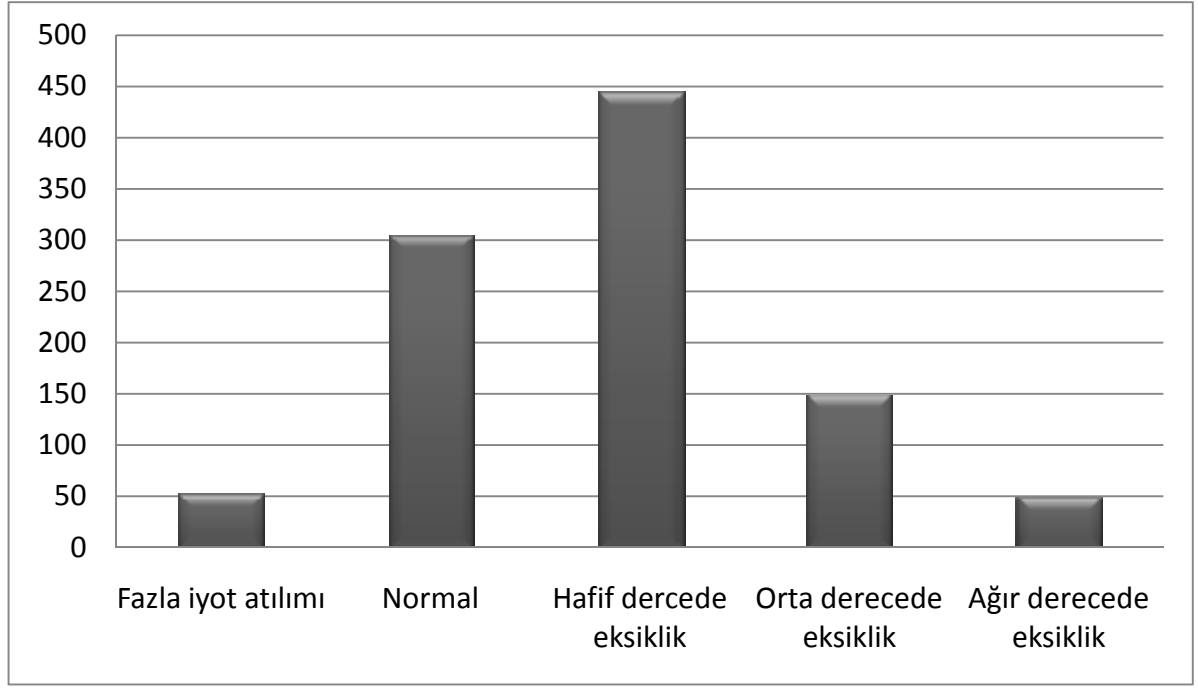
Ekojenite	n (%)		
Homojen	57 (58,8)		
Heterojen	40 (41,2)		
Toplam	97 (100)		
Nodül		Tek	Multinodüler
Var	16 (16,4)	11 (% 68,7)	5 (% 31,3)
Yok	81 (83,6)		
Toplam	97 (100)		
Tiroid hacmi (ml)	10.17 ± 5.37		

Tiroid otoantikör düzeylerinin incelenmesinde anti-TPO antikör 1000 çocuğun 51'inde (% 5,1) pozitif bulunduğ u görüldü. Anti-Tg antikör, guatr ve/veya anti-TPO antikör pozitif olan 180 vakada incelendi ve 31'inde (% 17,2) pozitif bulundu. Hastaların anti-TPO antikör ve anti-Tg antikör titreleri ölçülen üst sınır değerleri ve literatürde tanı için pozitif kabul edilen sınır değerleri göz önüne alınarak üç gruba ayrıldı (Tablo 6.8).

Tablo 6.8: Çocukların Tiroid Otoantikör Durumunun Değerlendirilmesi

Antikör	n	(%)
Anti-tiroid peroksidaz antikörü		
< 10 IU/ml	897	89.7
10-35 IU/ml	52	5.2
> 35 IU/ml	51	5.1
Anti-tiroglobulin antikörü		
< 20 IU/ml	123	68.3
20-45 IU/ml	26	14.4
> 45 IU/ml	31	17.3

Bin vakanın ortalama idrar iyot atılımı 94.24 ± 58.22 µg/l (6-400) olarak ölçüldü. 305'inde (% 30,5) idrar iyotu normal bulunurken, vakaların 444'ünde (% 44,4) hafif, 149'unda (% 14,9) orta, 49'unda (% 4,9) de ağır derecede iyot eksikliği saptanmıştır. İdrardaki iyot düzeyleri şekil 6.9'da gösterilmiştir.



Şekil 6.9: Çalışmaya Alınan Tüm Vakalarda İyot Durumu

7. TARTIŞMA

Çocuk ve ergen yaş grubunda Hashimoto tiroiditinin görülme sıklığı % 0.3 ile % 9.6 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (23,31). Inou ve arkadaşları Japonya'da sağlıklı okul çocuklarında Hashimoto tiroiditi sıklığını % 0,3 olarak bildirmişlerdir (23). Hindistan'da 16-20 yaşlarında 330 sağlıklı kız çocuğunda yapılan bir araştırmada Hashimoto tiroiditi sıklığı % 4 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (26). Almanya'da iyot eksikliği olmayan bölgeden 660 çocuk ve ergende anti-TPO antikör pozitifliği % 3,4 bulunmuştur (27). Yunanistan'da iki farklı zamanda yapılan çalışmalarda Hashimoto tiroiditi sıklığı % 3.3 ve % 9.6 olarak bulunmuştur (31). Ülkemiz için bu konuda yapılmış geniş çaplı bir araştırma yoktur. Çalışmamızda 11-18 yaş arası sağlıklı okul çocuklarında Hashimoto tiroiditi sıklığı % 3.6 olarak tespit edildi.

Çocuk ve ergen yaş grubundaki tiroiditlerin en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir. Çocuk ve ergen yaş gruplarındaki guatr ve kazanılmış hipotiroidizmin de en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir (12-14,19,99). Çocuk ve ergenlerdeki ötiroid guatrların ise % 55-65'inden Hashimoto tiroiditi sorumlu tutulmaktadır (12).

Hashimoto hastalığının başlangıcı, çoğunlukla ergen yaşta olmaktadır ve sıklığı ergenliğin başlaması ile artıp ergenlik dönemi ortalarında pik yapar (12). Beş yaş altında nadir görülmekle beraber, her yaşta görülebilir (7,12). Rallison ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer olarak 13-14 yaş arasında pik bildirilmiştir (13). Ortalama yaş, Alos ve arkadaşlarının çalışmasında 11.5 yıl (178), Maenpaa ve arkadaşlarının çalışmasında 11.1 ± 0.53 yıl (14), Greenberg ve arkadaşlarının çalışmasında 10.9 ± 3 yıl (17) bildirmişlerdir. Hüseyin ve arkadaşları 162 Hashimoto hastasında ortalama yaş 11.4 ± 2.97 bildirmiştir (179). Zois ve arkadaşlarının 12-18 yaş 302 okul çocuğunda yaptıkları çalışmada ortalama yaş 15.4 ± 1.8 bildirilmiştir (31). Çalışmamızda da literatürle paralel şekilde vakaların ortalama yaşı 15.99 ± 2.1 yıl olarak saptandı.

Hashimoto tiroiditinin kızlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Çocuk ve ergen yaş grubunda yapılan çalışmalarda kız/erkek oranı ile ilgili farklı veriler mevcut olup bildirilen oran 2/1 ile 9.7/1 arasında değişmektedir (12-17). Bu oran, Maenpaa ve arkadaşlarının 46 vakalık çalışmasında 6.6, Rallison ve arkadaşlarının 11-18 yaş grubundaki 5179 çocuk ve ergende yaptıkları saha çalışmasında 2/1, Matsuura ve arkadaşlarının 69 vakalık çalışmasında 9/1 ve Greenberg ve arkadaşlarının 32 vakalık çalışmasında 9.7/1 olarak bildirilmiştir (13,14,17,56). Ülkemizde ise, Hashimoto tiroiditinde kız/erkek oranını Yasin 5/1, Hüseyin 6.3/1, Ediz 8.7/1 olarak bulmuşlardır (164,179,180). Çalışmamızda kız / erkek oranını ise 8/1 olarak buldu.

Hashimoto tiroiditi, organa özgü otoimmün hastalıklardan biridir. Tiroid bezine ve elemanlarına karşı oluşan otoantikörlerin varlığı bunu desteklemektedir. Rallison ve arkadaşları Hashimoto tiroiditli 62 hastanın % 93'ünde, Maenpaa ve arkadaşları 33 hastanın % 85'inde tiroid otoantikör pozitifliği bildirmişlerdir (13,14). Hüseyin ve arkadaşları anti-TPO antikör sıklığını % 100, anti-Tg antikör sıklığını % 87.1 olarak saptamıştır (179). Çalışmamızda vakaların 32'sinde (% 88.8) anti-TPO antikörü, 22'sinde (% 61.1) anti-tiroglobulin antikörü pozitif bulundu.

Hashimoto tiroiditi, genetik olarak yatkın bireylerde daha sık görülür. Kalıtım şekli bilinmemekle beraber, hastaların % 30 ile % 40 'nda aile öyküsü vardır. Hashimoto tiroiditli hastaların ailelerinde otoimmün ve otoimmün olmayan tiroid hastalıkları ile diğer otoimmün hastalıklar daha sık görülmektedir (7,58). Çocuk ve ergen yaş grubunda yapılan çalışmalarda Hashimoto tiroiditli hastaların aile öykülerinde tiroid hastalıkları sıklığının % 23 ile % 46 arasında değiştiği bildirilmiştir (14-17). Çalışmamızdaki hastaların ailelerinin % 58,3'ünde guatr öyküsü vardı. Buna ek olarak aile öykülerinde % 41.6'sında akrabalık vardı. Bu akrabalık oranı, bölgemizde görülen % 34.4'lük akraba evliliği oranından anlamlı olarak daha yüksektir (181).

Tiroid bezi ultrasonografik incelemesinde yüksek rezolusyonlu B-mod ultrasonografi kullanılmaktadır. Hashimoto tiroiditinde hipoekojenik alanlar ve buna bağlı heterojen görünümün karakteristik olduğu bilinmektedir (108). Doeker ve arkadaşları Hashimoto tiroiditli hastalarda tiroid bezi parankim hipoekojen ve heterojen görünümünün % 94.1 olduğunu bildirmişlerdir (184). Sostre ve Reyes, tiroid bezi ultrasonografisinde tiroid bezi ekojenitesini dört farklı dereceye ayırarak bu bulguların hastalığın ağırlığı ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (113). Raber ve arkadaşları tiroid ultrasonografisi ile değerlendirilen tiroid parankim ekojenitesinin otoimmün tiroidit için tanısal değeri olduğunu ve tiroid işlev bozukluğunu % 96'lık olasılık ile gösterdiğini bildirmişlerdir (182). Marcocci ve arkadaşları da diffüz tiroid hipoekojenitesinin tiroid otoantikörlerin titresini ile korelasyon gösterdiğini ve bu hastaların % 63.6'sında hipotiroidizm görüldüğünü bildirmişlerdir (183). Çalışmamızda da benzer şekilde 36 hastanın hepsinde otoimmün tiroidit ile uyumlu tiroid bezi parankimindeki hipoekojen alanlar ve fibrotik değişikliklere bağlı heterojenite bulgusu ultrasonografik olarak tespit edildi. Bu görünüm spesifik olmayıp, diğer tiroiditlerde ve tiroid hastalıklarında da görülebileceğinden tanının tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri ile desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir (111,112).

Hashimoto tiroiditli hastalarda nodüller guatr varlığı ile bu nodüllerin karakteri ve takibin açısından tiroid ultrasonografisi değerli bir tanı aracıdır. Ayrıca malignite şüphesi gibi durumlarda nodülden ultrasonografi eşliğinde iğne biyopsisi alınması önerilmektedir (23,117,118). Toplumda

muayene ile saptanan tiroid nodül sıklığı % 4-6 düzeyindedir (185). Takahashi, tiroid nodüllerini palpasyonla % 13, ultrasonografi ile % 28 olarak bulmuştur. Marshall Adaları'nda orta derecede iyot eksikliği ile nodül oluşumu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Tiroid nodül sıklığı, iyot eksikliği bölgelerinde özellikle kadınlarda artmaktadır (186). Gutekunst yaptığı çalışmada bu ilişkiyi desteklemiştir; ultrasonografi ile Almanya'da nodül prevalansını % 13.4, İsveç'te % 2.6 olarak saptamıştır (187). Otoimmün tiroid hastalıkları ile nodül oluşumu arasında ilişki bulunmaktadır (6). Ülkemizde de nodül sıklığını Ediz ve arkadaşları % 27.8, Hüseyin ve arkadaşları % 19.2 ve Yasin ve arkadaşları % 22.2 olarak bulmuşlardır (164,179,180). Çalışmamızda ultrasonografik olarak tiroide nodül sıklığı % 27.7 olarak saptandı.

Hashimoto tiroiditi tanısında tiroid otoantikörlerinin artması ve İİAB'nin invaziv bir işlem olması nedeniyle rutin kullanımda yeri yoktur. Tiroid otoantikörlerinin negatif olan ancak klinik olarak tiroiditten şüphelenilen durumlarda İİAB gerekebilir (120). Ayrıca tiroid bezinde dominant nodül mevcudiyetinde dominant nodülden veya tedaviyle küçülmeyen veya giderek büyüyen nodüllerden İİAB ile örnek alınarak sitopatolojik inceleme yapmak, özellikle malignansi ekarte etmek açısından, gereklidir. Çalışmamızda İİAB yapılmasına gerek duyulmadı.

Hashimoto tiroiditli hastaların önemli bir kısmı asemptomatik ve laboratuvar olarak ötiroid tabloda başvururlar. Ancak yapılan çalışmalarda başvuru sırasındaki ötiroid hasta oranı değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenliğin başta gelen nedeni, yapılan çalışmalardaki kurgu ve hasta seçimidir. Rallison ve arkadaşları 11-18 yaş grubundan sağlıklı çocuklarda yaptıkları çalışmada Hashimoto tiroiditli vakalarda ötiroidi oranının % 87 gibi yüksek oranda bildirmişlerdir (13). Çalışmamızda ötiroidizm görülme oranı % 100 tespit edildi.

Hashimoto tiroiditinin çocuk ve ergen yaş grubundaki prognozu hakkındaki bilgilerimiz kısıtlıdır. Ancak genel kanı bu hastalığın dinamik ve değişken klinik tablolar gösterebileceği şeklindedir. Bu yaş grubunda hastalığın prognozu ile ilgili yapılmış, geniş hasta kitlesini ve bu hastaların uzun dönem takibini içeren bir çalışma yoktur. Rallison ve arkadaşlarının yaptıkları saha çalışmasında ilk taramada Hashimoto tiroiditi tespit edilen 62 hastadan 61'i 20 yıl sonra tekrar değerlendirildiğinde, hastaları % 27'sinin tamamen normale döndüğü, % 33'ünün değişmediği, % 33'ünde ise hipotiroidizm geliştirdiği bildirilmiştir (13,73).

Ötiroid hastalarda yıllar içinde tiroid dokusunda meydana gelen fibrozis ve harabiyete bağlı olarak hipotiroidizm gelişebileceği gibi, hastalar çok uzun yıllar ötiroid de kalabilirler (13,14,73,74). Bu hastalara verilen Na L-tiroksin tedavisinin de hastalığın seyrini değiştirmedeği gösterilmiştir (13,73). Rallison ve arkadaşlarının tedavisiz olarak üç yıl izlediği 32 hastanın izlemlerinde tamamının

ötiroid kaldığı bildirilmiştir; ayrıca tedavisiz 32 hastanın 15'inde, tedavi alan 30 hastanın 14'ünde tiroid hacmi normale dönmüştür (13). Maenpaa ve arkadaşlarının çalışmasında ötiroidizm tablosunda başvuran, 24 hastanın ortalama 6,5 yıllık izlem sonucunda % 42'sinin izlemde ötiroid kaldığı, % 33'ünde izlemde TSH yüksekliği görülüp tekrar ötiroid olduğu, % 12.5'inin subklinik, % 8.5'inin ise aşikar hipotiroidizm geliştirdiği bildirilmiştir (14). Bu sonuçlar literatürdeki ötiroid hastalarda Na L-tiroksin tedavisinin hastalığın seyrini değiştirmedeğini belirten görüşü desteklemektedir.

Otoimmün tiroidit etiyojisi henüz tam belli değildir. Yatkınlık yaratan genetik faktörlerin rol oynadığı bilinmekle beraber (194), stres, enfeksiyonlar, travma, sigara içimi, ilaçlar ve özellikle fazla iyot alımı üzerinde durulmaktadır (85). Literatürde son yıllarda Hashimoto tiroiditinin sık görülme nedenlerinden biri olarak endemik guatr proflaksisi için diyetle alınan iyot miktarının artması gösterilmektedir (7,9). Diyetteki iyodun tiroid otoimmünitesine katkısının patogenezi bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili hipotezler ileri sürülmüştür: Birincisi, iyot eksikliği olan hücrelere alınan aşırı iyotun endojen peroksidazlarla okside edildikten sonra toksik olabildiğini ve serbest radikal oluşumu yoluyla hücrelerin apoptozuna neden olabildiğini ileri süren **iyot toksisitesi hipotezi**. İkincisi, tiroglobulinin iyodinasyonun in vivo veya in vitro kriptomik patojenik bir peptidin selektif sunumunu kolaylaştırdığına dair gözlemlerine dayanan **yüksek derecede iyodize olmuş tiroglobulinin immünojenitesinde artma hipotezi**. Üçüncü hipotez, **iyodize bileşiklerin ve iyodun doğrudan immün sistem hücreleri üzerine uyarıcı etkisi olduğu hipotezi** (31).

Tiroid hastalıklarının yorumlanmasında o toplumun iyot durumunun bilinmesi çok önemlidir (188). Bununla birlikte, kişilerin tiroid hastalıklarının ve/veya tiroid işlev testlerinin değerlendirilmesinde de o kişinin iyot durumunun bilinmesinin önemi açıktır. Alınan iyotun önemli bir kısmının kaybedildiği yer olduğundan, idrar iyot düzeylerinin belirlenmesi, kişinin iyot alımı konusunda bilgi verir. Bölgesel çalışmalarda idrarla ortalama iyot atılımı bilgi vericidir. İdrar iyodunu, idrar kreatinine oranlayarak yapılan metot, kreatininde olabilen değişiklikler nedeniyle artık kabul edilmemektedir. 24 saatlik idrarı toplayarak bakılan iyot düzeyi önerilmekte, ancak geniş saha çalışmalarında, bu yöntemin uygulama zorlukları nedeniyle, fraksiyone idrarlarda iyot ölçümü yapılmaktadır. Büyük gruplarda çalışıldığında, bu sonuçların 24 saatlik idrarda yapılacak iyot analizi ile büyük korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Bir bölge için yapılacak 50 fraksiyone idrar analizinin ortalaması, bölgenin iyot düzeylerini yansıtmaktadır (189).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, yeterli iyot bulunan bölgelerde ortalama iyot konsantrasyonu 100 µg/l üzerinde olmalıdır ve idrar iyot miktarı 50 µg/l altında olanlar toplumun %20'sinden fazla olmamalıdır. Normal idrar iyotu, 100-200 µg/l arasında olmalıdır. İdrar iyot miktarının 200 µg/l

üzerinde olması ise iyot fazlalığını gösterir (176).

Bin vakanın ortalama idrar iyot atılımı 94.24 µg/l olarak ölçüldü. % 30.5'inde idrar iyotu normal bulunurken, vakaların % 44,4'ünde hafif, % 14,9'unda orta, % 4,9'unda ağır derecede iyot eksikliği tespit edildi. %5.3'ünde fazla idrar iyot atılımı saptandı.

Guatr, çocukluk yaş grubunda, özellikle ergenlerde, görülen en yaygın endokrinolojik hastalıktır. Tiroid bezinin büyümesi; beze yönelik stimülasyon, infiltrasyon ve inflamasyon ile olabilir. Endemik bölgelerde guatrın en sık nedeni, iyot eksikliği iken endemik olmayan bölgelerde en sık guatr nedeni, kronik otoimmün tiroidittir (164). Ergenlik, gebelik, emzicilik ve menapoz gibi dönemlerde vücudun iyot gereksinimi artmaktadır. Bireyin yaşadığı çevre koşullarında yetersiz olan iyot nedeniyle tiroid bezi, gereksinimi sağlamak için daha çok çalışarak hipertrofiye ve hiperplaziye uğramakta ve guatr oluşmaktadır (165). Dünya nüfusunun yaklaşık % 13'ünde guatr olduğu bildirilmektedir. Guatr, iyot yeterli bölgelerde okul çocuklarının % 4-6'sında görülürken (166), iyot eksikliği olan bölgelerde bu oran çok daha yüksektir.

Otoimmün tiroiditli vakalarda Hüseyin ve Ediz yaptıkları çalışmalarda iyot eksikliğini sırasıyla % 43,7 ve % 10,3 olarak bulmuşlardır (179,180). Otoimmün tiroiditli vakalarımızın % 36,1'de iyot eksikliği bulundu.

Guatr etiyojisinde iyot eksikliğinin rolünü, Kamath ve arkadaşları % 68.7, Olcay ve arkadaşları 204 guatrlı vakada % 54 olarak saptamışlardır (174,177). Çalışmamızda ise, 175 guatrlı vakanın % 62,2'sinde iyot eksikliği saptanılmıştır.

Erdoğan 1997-1999 yılları arasında Türkiye'de bilinen endemik guatr bölgelerinde 5948 okul çağı çocuğu arasında yaptığı çalışmada guatr prevalansını % 5-56, idrarla ortalama iyot atılım değerini ise 14-78 µg/l (ortalama 36 µg/l) olarak bulmuştur. Bu çalışma sonrasında 1999 yılında sofratuzlarının iyotlanması kanunu yürürlüğe konulmuştur. Türkiye'de üretilen sofratuzları 40-70 ppm/kg potasyum iyodür içermektedir. İki bin bir yılında toplumun % 63,9'unun iyotlu tuz kullandığı bildirilmiştir (175). Erdoğan belirtilen çalışmasında Van ilinde ortalama idrar iyot atılımını 386 çocukta 37 µg/l bulurken, 2002 yılındaki diğer çalışmasında 201çocukta 21 µg/l olarak bulmuştur (175). Bu sonuçlarla Van şiddetli iyot eksikliği olan iller arasındadır. Yedi yıl sonra yaptığımız çalışmamızda idrarla atılan iyot miktarının 94.24 µg/l olarak saptanması Van'da okul çağı çocuklarında iyot beslenme durumunda düzelme olduğunu göstermektedir.

İyot eksikliği ilgili hastalıkların değerlendirilmesinde tiroid hacminin saptanmasında inspeksiyon ve palpasyon, ilk yapılan muayene yöntemleridir (168). Epidemiyolojik çalışmalarda

palpasyonla tiroid hacminin değerlendirilmesi kolay, pratik ve maliyetinin düşük olması nedeni ile tercih edilmektedir. Ancak hafif guatr vakalarda ile çocuklarda tiroid ultrasonografisine göre palpasyonla tiroid hacminin değerlendirmesinde hata payı % 30-40'lara çıkmaktadır (169). Ultrasonografi ile tiroid hacminin değerlendirilmesinde de hata payı olmasına karşın, bu oran % 10 düzeyindedir (136). Smyth'in çalışmasında ise tiroid hacminin saptanmasında, ultrasonografinin duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile % 51,7 ve % 91.5 olarak bulunmuştur (170). Darcan, Muğla, Manisa, Uşak, Kütahya illerinde 6-15 yaş grubu ilköğretim okulu çocuklarında palpasyon ve ultrasonografi ile guatr oranlarında farklılık saptamıştır; guatr oranı palpasyon yöntemiyle % 21,4 bulunurken ultrasonografi ile % 8.4 olarak saptanmıştır (171). Erdoğan, Ankara'da 9-11 yaş grubu okul çocuklarında ultrasonografik olarak guatr sıklığını % 26,7 olarak bildirmiştir (172). Gülten ve arkadaşları, Bursa ilinde 2002 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, guatr sıklığını ultrasonografi ile % 16,2 olarak bildirmişlerdir (173). Kamath ve arkadaşlarının palpasyon yöntemiyle Hintli okul çağı çocuklarında guatr sıklığını % 16,7 olarak tespit ettiler (174). Çalışmamızda guatr oranı, palpasyon yöntemiyle % 17.5, ultrasonografi ile % 10.3 saptanmıştır.

Birçok tiroid hastalığı gibi guatr da kızlarda 2-3 kat daha sık görülür (167). Kız / erkek oranını Yasin ve arkadaşları 116 guatrlı vakada 2, Olcay ve arkadaşları 204 guatrlı vakada 2,2, Güven ve arkadaşları 3 olarak bildirmişlerdir (164,177). Çalışmamızda 175 guatrlı vakada kız / erkek oranı 1,4 bulundu.

Türkiye'de guatrlı çocuklar arasında Hashimoto tiroiditi % 1-19,3 oranında bulunmuştur (164). Hashimoto tiroiditi sıklığını Yasin ve arkadaşları, 116 guatrlı vakada % 15,5, Olcay ve arkadaşları 204 guatrlı vakada % 17 bulmuştur (164,177). Çalışmamızda 175 guatrlı vakada % 17,7 oranında Hashimoto tiroiditi tespit edildi.

Guatr ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmında iyot eksikliğinin şiddetine bağlı olarak kompanse ve dekompanse hipotiroidizm saptanabilmektedir. Uygun, Elazığ'da ağır iyot eksikliği olan bir bölgede, Örmeci orta derecede iyot eksikliği bölgesi olan Isparta'da, Bilgen orta derecede iyot eksikliği bölgesi olan Erzurum'da ve Semiz, Antalya'da 6-11 yaş grubu okul çocuklarında yaptıkları çalışmalarda guatrlı vakaların TSH ve tiroid hormonlarını normal sınırlarda bulmuşlardır (190-193). Çalışmamızda da guatr saptanılan vakaların TSH ve tiroid hormon değer ortalamaları normal bulunmuştur.

Bölgemizde ortalama idrar iyot atılımının 2002'de 21 µg/l, 2009'da 94.24 µg/l olduğu tespit edildi. İdrarda iyot atılımı önceki yıllara göre artmış olmasına rağmen halen normal sınırın altında bulunmaktadır. Bununla birlikte çalışmaya alınan vakalardan elde edilen veriler, iyot fazlalığı

ve otoimmünite arasındaki sıkı ilişkiyi de göstermektedir. Dolayısı ile bölgemizdeki özellikle guatrli çocuklara iyot fazlalığı oluşturmada yakın takip edilerek iyot replasmanı yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca otoimmün tiroidit sıklığı, çalışmaya katılan tüm vakalarda % 3,6 iken guatrli vakalarda % 17,7 bulundu. Dolayısı ile guatrli çocuklarda sadece tiroid hormonlarının bakılmasının tanı açısından yetersiz olacağı, bu nedenle özellikle otoimmün tiroidit açısından tiroid antikorlarının da bakılması gerektiği de düşünülmektedir.

Sonuç olarak özellikle ergenlik çağında görülebilen bir patoloji olarak karşımıza çıkan otoimmün tiroidit, rutin muayene sırasında tiroid muayenesinin dikkatli bir biçimde yapılması ve guatrli vakalarda tiroid antikorlarına bakılması ile otoimmün tiroidit tanısı alan vakalar zamanında tanı alabilecektir. Vakaların çoğunluğu ötiroid olan otoimmün tiroiditli vakaların izleminde tiroid fonksiyonları değişebilmektedir. Bu nedenle hastaların tiroid fonksiyonlarının belli aralıklarla izlenmesi ve hipotirodi geliştiren vakalara tedavi verilmesi gerekir. Tuzlar iyotlanırken tuzdaki iyot miktarı, toplum taramalarında iyot toksisiteye sokmayacak düzeyde idrar düzeyi oluşturacak şekilde ayarlanmalıdır.

8. SONUÇLAR

1. Serum anti-TPO ve/veya anti-Tg pozitif olan ve tiroid bezinin ultrasonografik paterninde, karakteristik diffüz veya düzensiz hipoekojenitesi olan 36 (% 3,6) vakaya otoimmün tiroidit tanısı konuldu.
2. Otoimmün tiroidit tanısı alan vakaların yaş ortalaması $15.99 \pm 2,1$ yıl idi. Otoimmün tiroidit tanısı almayan çocukların yaş ortalaması 14.52 ± 2.32 yıl idi. Her iki grup yaşları açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.01$).
3. Otoimmün tiroiditi olan 36 vakanın 32'si (% 88,8) kız, 4'ü (% 11,2) erkek olup kız / erkek oranını 8/1 olarak tespit edildi.
4. Otoimmün tiroidit tanısı alan vakaların 32'sinde (% 88,8) anti-TPO antikoru, 22'sinde (% 61,1) anti-Tg antikoru pozitif saptandı.
5. Otoimmün tiroiditli vakaların hepsi ötiroid olup, ortalama TSH 1.58 mIU/l, TT₄ 8.67 µg/l, sT₄ 1.36 pmol/l, TT₃ 151.04 nmol/l, sT₃ 3.69 pmol/l olarak tespit edildi.
6. Ultrasonografi ile tiroid bezi parankimi değerlendirilen 36 hastanın hepsinde tiroid bezi parankiminin otoimmün tiroidit ile uyumlu olarak; hipoekojen alanlar ve fibrotik değişikliklere bağlı olarak heterojen yapıda olduğu görüldü. Tiroid bezinin ultrasonografik incelemesinde altı hastada (%16,6) tek, dört hastada (% 11,1) multipl nodül saptandı.
7. Otoimmün tiroiditli vakaların ortalama idrarda iyot atılımı $126,54 \pm 65.54$ µg/L iken otoimmün tiroidit tanısı almayan çocukların ortalama iyot atılımı 93.03 ± 57.61 µg/l idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$).
8. Otoimmün tiroiditi olan ve olmayan grupların idrar iyot düzeylerine göre dağılımına bakıldığında; iyot eksikliğinin, otoimmün tiroiditi olan grupta % 36, otoimmün tiroiditi olmayan grupta ise % 64,8 bulundu. İyot eksikliği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$).

9. İyot fazlalığı otoimmün tiroiditi olan grupta % 11,2, otoimmün tiroiditi olmayan grupta ise % 5,3 oranında belirlendi. İyot fazlalığı açısından da otoimmün tiroiditi olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$)
10. Otoimmün tiroidit, idrar iyot düzeyi düşük olan vakaların % 2'sinde , idrar iyot düzeyi normal olan vakaların % 6,2'sinde, idrar iyot düzeyi yüksek olan vakaların % 7,5'inde saptandı. Gruplar arasında otoimmün tiroidit sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$)
11. İdrar iyotu yüksek olan otoimmün tiroiditli vakalarda, olmayanlara göre anti-TPO seviyesi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0.001$).
12. Palpasyon yöntemi ile guatr tespit edilen 175 vakanın 103'ü (% 58,8) kız, 72'si (% 41,2) erkekti. Guatr tespit edilen vakaların yaş ortalaması 15.84 ± 2.37 yıl saptandı. Guatr olmayan çocukların yaş ortalaması $14,30 \pm 2,23$ yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$).
13. Guatrı olan grupta %58,8'ini kızlar oluştururken guatr olmayan % 48,1 kızlardan oluştuğu görüldü. Guatr olmayan gruba oranla guatr olan grupta kızların daha fazla olduğu saptandı ($p < 0.05$)
14. Bin vakanın ortalama idrar iyot atılımı $94.24 \mu\text{g/l}$ (6-400) olarak ölçüldü. % 30.5'inde idrar iyotu normal bulunurken, vakaların % 44,4'ünde hafif, % 14,9'unda orta, % 4,9'unda ağır derecede iyot eksikliği saptanmıştır. % 5.3'ünde ise idrarla fazla iyot atılımı tespit edildi.
15. Guatr tespit edilen çocukların % 62,2'sinde iyot eksikliği saptandı. İdrarda iyot atılımına göre guatrlı vakaların % 8,6'sında ağır derecede, % 20'sinde orta derecede, % 33,7'sinde hafif derecede iyot eksikliği vardı. % 32'sinde normal seviyede iken % 5,1'inde aşırı idrarla iyot atılımı olarak tespit edildi.
16. Guatr etiyojisinde vakalarımızda % 17,7 oranında otoimmün tiroiditin rol oynadığı saptandı.
17. Guatr tespit edilen çocukların tamamının ötiroid olduğu görüldü.
18. Otoimmün tiroiditi olan guatrlı vakaların, otoimmün tiroiditi olmayan guatrlılara göre idrarda iyot atılımı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$).

19. Otoimmün tiroiditi olan guatrlı vakaların, otoimmün tiroiditi olmayan guatrlılara göre serum TT4 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($p < 0,05$).
20. Guatrlı vakaların tiroid bezi ultrasonografik incelemelerinde 11 (%68.7) hastada tek, beş (%31.3) hastada multipl nodül saptandı.

9. KAYNAKLAR

- 1) Sakiyama R. Thyroiditis: a clinical review. *Am Fam Physician* 1993; 48: 615-21.
- 2) Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348: 2646–55.
- 3) Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 7th Ed, Philadelphia New York: Lippincott-Raven Publishers, 1996; pp: 738-48.
- 4) Huang AS. Thyromegaly. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*. Fifth edition, Basel: Informa Healthcare, 2007; pp: 444.
- 5) Koutras DA. Control of efficiency and results, and adverse effects of excess iodine administration on thyroid function. *Annales d'Endocrinologie (Paris)* 1996; 57: 463-9.
- 6) Lind P, Langsteger W, Molnar M, Gallowitsch HJ. Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency. *Thyroid* 1998; 8: 1179-83.
- 7) Dayan CM and Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99-107.
- 8) Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatosen Veranderung der Schilddruse (struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir* 1912; 97: 219.
- 9) McConahey WM, Keating FR, Beahrs OH, Woolner LB. On the increasing occurrence of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1962; 22: 542.
- 10) *Pediatri*. Neyzi O, Ertuğrul T. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2002; 1229-47.
- 11) *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. İşgör A. Birinci baskı. İstanbul, Avrupa Tıp kitapçılık ltd. şti, 2000; 469-73.
- 12) Bachrach LK and Foley TP. Thyroiditis in children. *Ped in Rev* 1989; 11: 184-91.
- 13) Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rail ER and Tyler FH. Occurence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr* 1975; 86: 675-82.
- 14) Maenpaa J, Raatikka M, Rasanen J, Taskinen E and Wager O. Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr* 1985; 107: 898-904.

- 15) Papendieck LG, Lorcansky S, Rivarola MA and Bergada C. Variation in clinical, hormonal and serological expression of chronic lymphocytic thyroiditis (CLT) in children and adolescents. *Clin Endocrinol* 1982; 16:19-28.
- 16) Winter J, Eberlein WR and Bongiovanni AV. The relationship of juvenile hypothyroidism to chronic lymphocytic thyroiditis. *J Pediatr* 1966; 69: 709-18.
- 17) Greenberg AH, Czernichow P, Hung W, Shelley W, Winship T and Blizzard RM. Juvenile chronic lymphocytic thyroiditis: Clinical, laboratory and histological correlations. *J Clin Endocrinol* 1970; 30: 293-301.
- 18) McCohaney W, Keating FR, Behrs OH and Woolner LB. On the increasing occurrence of Hashimoto's thyroiditis. *Mayo Clinic Proceeding* 1962; 22: 542-44.
- 19) Slatosky J, Shipton B and Wahba H. Thyroiditis: Differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2000; 61:1047-52
- 20) Braverman LE, Ingbar SH, Vagenakis AG, Adams L and Maloof F. Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol* 1971; 32: 515-21.
- 21) Konn N, Makita H, Yuri K, Iizuka N and Kawasaki K. Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; 78: 393-7.
- 22) Nelson Textbook of Pediatrics Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF 18th ed, Philadelphia: Saunders's, 2007; pp: 2327-9.
- 23) Inoue M, Taketani N, Sato T and Nakajima H. High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy schoolchildren: Epidemiologic and clinical study. *Endocrinol Jpn* 1975; 22: 483-8.
- 24) Lombardi FA, Antonangeli L, Martino E, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine deficient community: The Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 561-6.
- 25) Marwaha NK, Tandon N, Karak AK, Gupta N, Verma K, and Kochupilla N. Hashimoto's thyroiditis: Countrywide screening of goitrous healthy young girls in postiodization phase in India. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85: 3798-802.
- 26) Marwaha RK, Garg MK, Nijhavan VS, et al. Prevalence of chronic lymphocytic thyroiditis in adolescent girls. *J Assoc Physicians India* 1998; 46: 606-8.

- 27) Kabelitz M, Liesenkotter KP, Stach B, et al. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 301-7.
- 28) Milakovic M, Berg G, Eggertsen R, Lindstedt G, Nyström E. Screening for thyroid disease of 15-17-year-old schoolchildren in an area with normal iodine intake. *J Intern Med* 2001; 250: 208-12.
- 29) Marwaha RK, Tandon N, Karak AK, Gupta N, Verma K, Kochupillai N. Hashimoto's thyroiditis: countrywide screening of goitrous healthy young girls in postiodization phase in India. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3798-802.
- 30) Loviselli A, Velluzzi F, Mossa P, Cambosu MA. The Sardinian Autoimmunity Study: 3. Studies on circulating antithyroid antibodies in Sardinian schoolchildren: relationship to goiter prevalence and thyroid function. *Thyroid* 2001;11: 849-57.
- 31) Zois C, Stavrou I, Kalogera C and Svarna E. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid* 2003; 13: 485-9.
- 32) Gopalakrishnan S, Singh SP, Prasad WR. Prevalence of goitre and autoimmune thyroiditis in schoolchildren in Delhi, India, after two decades of salt iodisation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 889-93.
- 33) Volpe R. Thyroid autoimmunity. In: Rayner DC, Champion BR (eds), *Human Autoimmune thyroid disease: recent advances*. Florida; Springer, 1995;199-230.
- 34) Robert RR. Autoimmune thyroid disease. In: Bernet V, Burman K. (eds). *Clinical Immunology, Principles and practice*, Mosby, 1994; pp: 1482-502.
- 35) Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 536-9.
- 36) Mori T, Kriss JP. Measurements by competitive binding radioassay of serum antimicrosomal and anti-thyroglobulin antibodies in Graves' disease and other thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 688.
- 37) Badenhoop K, Schwarz G, Walfish PG, Drummond V, Usadel KH, Bottazzo GF. Susceptibility to thyroid autoimmune disease: molecular analysis of HLA-D region genes identifies new markers for goitrous Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1131-7.

- 38) Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* 1983; 12; 2: 1115-9.
- 39) Romagnani S, del Prete G, Maggi F, et al. Human Th1 and Th2 subsets, *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 99: 242-5.
- 40) Barbesino G and Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2000; 29: 357-73.
- 41) Julia AI, Leonhardt JM and Heymann WR. Autoimmune thyroid disease: Etiology, pathogenesis and dermatologic manifestations. *J Am Acad of Dermatol* 2003; 48: 641-59.
- 42) Zheng RQ, Abney ER, Grubeck-Loebenstein B. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-3 on human thyroid epithelial cells in Graves' and Hashimoto's diseases. *J Autoimmun* 1990; 3: 727-36.
- 43) McMurray RW, Tang H and Braley-Mullen H. The role of alpha 4 integrin and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in murine experimental autoimmune thyroiditis. *Autoimmunity* 1996; 23: 9-23.
- 44) Heuer M, Aust G, Ode-Hakim S, Scherbaum WA. Different cytokine mRNA profiles in Graves disease, Hashimoto thyroiditis, and nonautoimmune thyroid disorders determined by quantitative transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). *Thyroid* 1996; 62: 97-106.
- 45) Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune endocrine disease. In: Lachmann P, Peters K, Rosen FS, Walport MJ (eds). *Clinical Aspects of Immunology* 5th edition, Blackwell Scientific publications, 1993; pp: 1987-2007.
- 46) Guo J, Rapoport B and Mc Lachlan SM. Balance of Th1/Th2 cytokines in thyroid autoantibody synthesis in vitro. *Autoimmunity* 1999; 30: 1-9.
- 47) Moller G. Do suppressor T cells exist *Scand J of Immunol* 1988; 27: 247-50.
- 48) Volpe R. Suppressor T lymphocyte dysfunction is important in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a perspective. *Thyroid* 1993; 3: 345-52.
- 49) Yoshikawa N, Morita T, Resetkova E, Arreanza G, Carayon P, Volpé R. Reduced activation of suppressor T lymphocytes by specific antigens in autoimmune thyroid disease. *J Endocrinol Invest* 1993;16: 609-17.
- 50) Davies TF. Pathogenesis of Hashimoto thyroiditis (chronic autoimmune

thyroiditis.<http://www.utdolcom/application/topic/t...=thyroid/20934> &type=A&selected

- 51) Londei M, Bottazzo GF and Feldmann M. Human T-cell from autoimmune thyroid glands: specific recognition of autologous thyroid cells. *Science* 1985; 228: 85-9.
- 52) Kotani T, Aratake Y, Hirai K, Fukazawa Y, Sato H, Ohtaki S. Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity* 1995; 20: 231.
- 53) Giordano C, Stassi G, Maria R, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science* 1997; 275: 960.
- 54) Mitsiades N, Poulaki V, Kotoula V, et al. Fas/Fas ligand up-regulation and BCL-2 down-regulation may be significant in the pathogenesis of Hashimoto' thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2199.
- 55) Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N, et al. Thyroid-stimulating hormone inhibits Fas antigen-mediated apoptosis of human thyrocytes in vitro. *Endocrinology* 1996; 137: 3163.
- 56) Matsuura N, Konishi J, Yuri K, et al. Comparison of atrophic and goitrous auto-immune thyroiditis in children: clinical, laboratory and TSH-receptor antibody studies. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 529-33.
- 57) Segni M, Pani MA, Pasquino AM and Badenhop K. Familial clustering of juvenile thyroid autoimmunity: High risk is conferred by HLA (human leucocyte antigen) DR3-DQ2 and thyroid peroxidase antibody status in fathers. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87: 3779-82.
- 58) Tomer Y, Barbesino G, Greenberg DA, Concepcion E and Davies TF. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves and Hashimoto's diseases: Evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 4656-64.
- 59) Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L. A population based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 536-39.
- 60) Papendieck LG, Chiesa A, Bastida MG, et al. Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1543-8.
- 61) Kennedy RL, Jones TH and Cuckle HS. Down's syndrome and thyroid. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 471-6.

- 62) Chang P, Tsai WY, Hou JW, Hsiao PH and Lee JS. Autoimmune thyroiditis in children with Turner syndrome. *J Formos Med Assoc* 2000; 99: 823-6.
- 63) Kerdanet M, Lucas J, Lemee F and Lecornu M. Turner's syndrome with X-isochromosome and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 673-6.
- 64) Gartner R, Gasnier BRC, Dietrich JW, et al. Selenium supplementation in patient with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1687-91.
- 65) Tomer Y and Davies TF. Infection, thyroid disease and autoimmunity. *Endocrine Review* 1993; 14: 107-20.
- 66) Gause WG and Marsh JA. Effect of testosterone for varying periods on autoimmune development and on specific infiltrating leucocyte populations in the thyroid gland of obese strain chickens. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 39: 464-78.
- 67) Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273: 808-12.
- 68) Othman S, Phillips DIW, Parkes AB, et al. A long-term follow-up study of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 559-64.
- 69) Imaizumi M, Pritsker A, Unger P and Davies TF. Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. *Endocrinology* 2002; 143: 247-53.
- 70) Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson KL, et al. Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women: a case-control study. *Lancet* 2001; 358: 2034-8.
- 71) Klintschar M, Schwaiger P, Mannweiler S, et al. Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2494-8.
- 72) Fatourech V. Demystifying autoimmune thyroid disease: which disorders require treatment? *Postgraduate Medicine*, 2000; 107: 127-34.
- 73) Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, et al. Natural history of thyroid abnormalities: Prevalence, Incidence and regression of thyroid disease in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991; 91: 363-9.
- 74) Hayashi Y, Tamai H, Fukata S, et al. A long term clinical, immunological and histological follow-up study of patients with goitrous chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metabol* 1985; 61: 1172-8.
- 75) Segni M, Wood J, Pucarelli I, Toscano V, Toscano C and Pasquino AM. Clustering of autoimmune thyroid disease in children and adolescents: a study of 66 families. *J*

- Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 1271-5.
- 76) Larsen PR, Davies TF and Hay ID. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM and Larsen PR (eds), Williams Textbook of Endocrinology (9th edition), Pennsylvania: WB Sounder's Company, 1998; pp: 475-9.
- 77) Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease J Gen Med 1997; 12: 544-50.
- 78) Hayashi Y, Tamai H, Fukata S, et al. A long term clinical, immunological and histological follow-up study of patients with goitrous chronic autoimmune thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61: 1172-8.
- 79) Clayton GW. Thyrotoxicosis in children. In: Kaplan SA, (eds). Clinical Pediatric and adolescent Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1982: 110-7.
- 80) Fatourechhi V, Woolner LB and McCohaney W. Hyperthyroidism associated with histologic Hashimoto's thyroiditis. Mayo Clinic Proceeding 1971; 46: 682-9.
- 81) Tamai H, Hirota Y, Kasagi K, et al. The mechanism of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves disease after antithyroid drug treatment. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:718-22.
- 82) Zellmann HE and Sedgwick CE. Hashimoto thyroiditis and Graves' disease: Coincidental occurrence. Lahey Clinic Foundation Bulletin 1966; 15: 53-8.
- 83) Doniach D and Hudson RV. Thyrotoxicosis merging into Hashimoto's thyroiditis. Proc R Soc Med 1959; 52: 178-9.
- 84) Chardès T, Chapal N, Bresson D, et al. The human anti-thyroid peroxidase autoantibody repertoire in Graves' and Hashimoto's autoimmune thyroid diseases. Immunogenetics 2002; 54: 141-57.
- 85) Kabelitz M, Liesenkötter KP, Stach B, et al. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. Eur J Endocrinol 2003; 148: 301-7.
- 86) Amino N, Tada H and Hidaka Y. Chronic (Hashimoto's) thyroiditis. In: DeGroot Lj, Jameson JL (eds): Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders company, 2001 pp: 1471-80.
- 87) Larsen PR, Davies TF and Hay ID. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM and Larsen PR (eds), Williams Textbook of Endocrinology (11th edition), Philadelphia: WB Sounder's Company, 2008; pp: 299-332.

- 88) Tonacchera M, Cetani F, Costagliola S, et al. Mapping thyroid peroxidase epitopes using recombinant protein fragments M. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 53-61.
- 89) Rodien P, Madec AM, Rajas JR, et al. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: Relationship to anti-thyroid peroxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2595-600
- 90) Nystrom E, Lundberg A and Lindstedt G. Rebound increase in serum thyrotropin, anti-microsomal antibodies and thyroglobulin after discontinuation of L-thyroxin *J Intern Med* 1990; 228: 497-501.
- 91) Hegedus L, Hansen JM, Rasmussen UF, et al. Influence of thyroxine treatment on thyroid size and anti-thyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 235-8.
- 92) Rother KI, Zimmerman D and Schwenk F. Effect of thyroid hormone treatment on thyromegaly in children with Hashimoto's disease. *J Pediatr* 1994; 124: 599-601.
- 93) Nordyke RA, Gilbert FI, Myamoto LA and Fleury KA. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 862-5.
- 94) Champion BR, Rayner DC. Thyroid autoimmunity In: Rayner DC, Champion BR (eds), *Thyroid autoantigens and regulation of thyroiditis*. North Carolina: Springer 1995; pp: 67-90.
- 95) Ponnusamy Saravan MB and Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2001; 30: 3315-37.
- 96) Chin HS, Chin DKH, Morgentaler NG, Vassart G and Costagliola S. Rarity of anti-Na-I symporter (NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid disease (AITD). *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3937-40.
- 97) Rivkees SA. Hypothyroidism and hyperthyroidism in children. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds): *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2004; pp: 508-521.
- 98) Dallas JS, Foley TP. Hyperthyroidism. In: Lifshitz F (eds): *Pediatric Endocrinology*. New York: Marcel Dekker, 2003; pp: 371-92.
- 99) Pacaud D, Huot C, Gattereau A, Brown RS, Glorieux J, Dussault JH and Vliet GV. Outcome in three siblings with antibody-mediated transient congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995; 127: 275-7.

- 100) Kim JY, Moon SJ, Kim KR, Sohn CY, Oh JJ. Dietary iodine intake and urinary iodine excretion in normal Korean adults. *Yonsei Med J* 1998; 39: 355-62.
- 101) Rasmussen LB, Ovesen L, Christiansen E. Day-to-day and within-day variation in urinary iodine excretion. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 401-7.
- 102) Darcan S, Goksen D. Consequences of iodine deficiency and preventive measures. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 1: 162-9.
- 103) Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3-126.
- 104) Soldin OP. Controversies in urinary iodine determinations. *Clin Biochem* 2002; 35: 575-9.
- 105) WHO. Assessment of iodine deficiency Disorders and Monitoring their elimination. A guide for program managers. *Bulletin of the World Health Organization* 2001; 1-122.
- 106) Peterson S, Sanga A, Eklöf H, et al. Classification of thyroid size by palpation and ultrasonography in field surveys. *Lancet* 2000; 355: 106-10.
- 107) Stanbury JB, Hetzel BS. Iodine Nutrition in Health and Disease In: Stanbury JB, Hetzel BS (eds). *Endemic goiter and endemic cretinism*. New York: John Wiley and sons, 1980; pp: 164.
- 108) Hayashi N, Tamaki N, Konishi J, et al. Sonography of Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Ultrasound* 1986; 14: 123-6.
- 109) Brunn J, Block U, Ruf G, et al. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106: 1338-40.
- 110) Nordmeyer JP, Shafah TA and Heckmann C. Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study on 123 patients. *Acta Endocrinologica* 1990; 122: 391-5.
- 111) Gutekunst R, Hafermann W, Mansky T and Scriba PC. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta Endocrinologica* 1989; 121: 129-35.
- 112) Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, et al. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 512-8.

- 113) Sostre S, Reyes M. Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 115-21.
- 114) Cooper DS. Subclinical thyroid disease: A clinician's perspective. *Ann Intern Med* 1998; 129: 135-8.
- 115) Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin of North Am* 2001, 30: 339-60.
- 116) Kawakami Y, Fisfalen ME, DeGroot LJ. Proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells from patients with autoimmune thyroid disease to synthetic peptide epitopes of human thyroid peroxidase. *Autoimmunity* 1992; 13: 17-26.
- 117) Khurana KK, Richards VI, Chopra PS, Izquierdo R, Rubens D and Nesonero C. The role of ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy in the management of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1988; 8: 511-5.
- 118) Solymosi T, Toth GL and Bodo M. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of the thyroid: impact of ultrasonography and ultrasonographically guided aspiration. *Acta Cytologica* 2001; 45: 669-74.
- 119) Delange F, Benker G, Caron P, Eber O and Ott W. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 180-7.
- 120) Baker BA, Gharib H and Markowitz H. Correlation of thyroid antibodies and cytologic features in suspected autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 1983; 74: 941-4.
- 121) Hegedus L, Hansen JM, Rasmussen UF, Hansen BM and Madsen MH. Influence of thyroxine treatment on thyroid size and anti-thyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 235-8.
- 122) Comotis R, Faucher L and Laflache L. Outcome of hypothyroidism caused by Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1404-8.
- 123) Helfand M, Redfern CC and Sox HC. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998; 124: 141-3.
- 124) Chu JW and Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4591-9.
- 125) Moore DC. Natural course of subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 293-5.
- 126) Ross DS. Subclinical hyperthyroidism. Possible danger of overzealous replacement

- therapy. Mayo Clinics Proceeding 1988; 63: 1223-9.
- 127) Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE and Baran DT. Long-term thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. JAMA 1988; 259: 3137-41.
- 128) King AWC and Pun KK. Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine. JAMA 1991; 265: 2688-91.
- 129) Lindstedt G and Nystrom E. increased risk of bone-fragility-related fractures in TSH-suppressive thyroxine treatment. Lakartidningen 2002; 99: 2844-5.
- 130) Radetti G, Castellan C, Tato L, Platter K, Gentili L and Adami S. Bone mineral density in children and adolescent females treated with high doses of L-thyroxin. Hormone Researche 1993; 39: 127-31.
- 131) Karapınar B ve Çoker M. L-Tiroksinin tiroid guatrlı çocuklarda kemik mineral metabolizması üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, 1999.
- 132) Rovet JF, Daneman D and Bailey JD. Psychologic and psychoeducational consequences of thyroxine therapy for juvenile acquired hypothyroidism. J Pediatr 1993; 122: 543-9.
- 133) Takasu N, Komiya I, Asawa T, et al. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. Lancet 1990; 336: 1084-6.
- 134) Marinovic D, Leger J, Garel C and Czernichow P. Chronic autoimmune thyroiditis in children. Arch. Pediatr 2000; 7: 1284-92.
- 135) Takasu N, Yamada T, Takasu M, et al. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. N Eng J Med 1992; 326: 513-8.
- 136) Tamai H, Kasagi K, Hara T, et al. Follow-up study of thyroid stimulating-blocking antibodies in hypothyroid patients. Clin Endocrinol 1990; 33: 699-707.
- 137) Mccanlies E, O'Leary LA, Foley TP, et al. Hashimoto's thyroiditis and insulin dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1548-51.
- 138) Karagüzel G, Simşek S, Değer O, Okten A. Screening of diabetes, thyroid, and celiac diseases-related autoantibodies in a sample of Turkish children with type 1 diabetes and their siblings. Diabetes Res Clin Pract 2008; 80: 238-43.
- 139) Szybowska A, Błazik M, Groele L, Pańkowska E. The prevalence of autoimmune

- thyroid disease and celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2008; 14: 221-4.
- 140) Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res* 2007; 5: 184-92.
- 141) Sari S, Yesilkaya E, Egritas O, Bideci A, Dalgic B. Prevalence of celiac disease in Turkish children with autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 830-2.
- 142) Larsen PR, Davies TF and Hay ID. The Immunoendocrinopathy Syndromes In: Barker JM, Gottlieb PA, George S. Eisenbarth (eds), *Williams Textbook of Endocrinology* (11th edition), Philadelphia: WB Sounder's Company, 2008; pp: 1751.
- 143) Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Locht H, Jeppesen EM, Gravholt CH. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome--influence of age. *Clin Exp Immunol* 2009; 156: 205-10.
- 144) Peschen-Rosin R, Schabet M and Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol* 1999; 41: 79-84.
- 145) Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966; 2: 512-4.
- 146) Pozo-Rosich P, Villoslada P, Canton A, et al. Reversible white matter alterations in encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease. *J Neurol* 2002; 249: 1063-65.
- 147) Canton A, de Fabregas O, Tintore M, Mesa J, Codina A, Simo R. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition *J Neurol Sci* 2000; 176: 65-9.
- 148) Ochi H, Horiuchi I, Araki N, et al. Proteomic analysis of human brain identifies alpha enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett* 2002; 528: 197-202.
- 149) Sawka AM, Fatourehchi V, Boeve BF, Mokri B. Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: A case series from Mayo Clinic from 1950 to 1996. *Thyroid* 2002; 12: 393-8.
- 150) Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al. Autoantibodies against the amino terminal of alpha enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2005; 162: 130-6.

- 151) Yoneda M, Fujii A, Ito A, Yokoyama H, Nakagawa H, Kuriyama M. High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of alfa enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2007; 185: 195-200.
- 152) Seo SW, Lee BI, Lee JD, Park SA, Kim KS, Kim SH, Yun MJ. Thyrotoxic autoimmune encephalopathy: a repeat positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 504-6.
- 153) Flannery TK, Kirkland JL, Copeland KC, Bertuch AA, Karaviti LP and Brandt M. Papillary thyroid cancer: A pediatric perspective. *Pediatrics* 1996; 98: 464-6.
- 154) Mauras N, Zimmerman D and Goellner JR. Hashimoto thyroiditis associated with thyroid cancer in adolescent patients. *J Pediatr* 1985; 106: 895-8.
- 155) Desjardins JG, Bas J, Leboeuf G, et al. A twenty-year experience with thyroid carcinoma in children. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 709-13.
- 156) Maceri DR, Sullivan MJ and McClatchney KD. Autoimmune thyroiditis: Pathophysiology and relationship to thyroid cancer. *Laryngoscope* 1986; 96: 82-86
- 157) Ott R, Mc Call AR, McHenry C, et al. The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto thyroiditis. *Am J Surg* 1987; 53: 442-5.
- 158) Tamimi DM. The asociation between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; 10: 141-6.
- 159) Okayasu I. The relationship of lymphocytic thyroiditis to the development of thyroid carcinoma. *Endocrine Pathology* 1997; 8: 225-30.
- 160) Arif S, Blanes A and Diaz-Cano SJ. Hashimoto thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 2002; 41: 357-62.
- 161) Bentley AA, Gillespie C and Malis D. Evaluation and management of a solitary thyroid nodule in a child. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 117-28.
- 162) Archana B, Glenn D. Braunstein. Thyroiditis. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1769-76.
- 163) Volpe R. The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis. *Thyroid* 1993; 3: 253-5.
- 164) Yasin Karalı, Halil Sağlam, Kadri Kamber, Zuhul Karalı, Deniz Sığırlı, Ömer Tarım. Guatrılı Çocukların Değerlendirilmesi ve Tedavi Sonuçları. *Güncel Pediatri* 2008; 6: 10-8.
- 165) Vermiglio F, Presti L. Enhanced Iodine Concentrating Capacity by the Mammary Gland in Iodine Deficient Lactating Women of an endemic Goiter Region in Sicily. *J*

- Endocrin Invest 1992; 15: 137-42.
- 166) Brown R. The thyroid gland in Clinical and Pediatric Endocrinology In: C.G. Brook and P.C. Hindmarsh, (eds). London, Blackwell science ltd., 2001; p: 288-320.
- 167) Nelson J and A. Steinberg, Hormones and immunity In: I Berczi and K. Kovacs (eds) Sex steroids autoimmunity and autoimmune disease, Lancaster, UK: MTP press., 1987; p: 93-119.
- 168) Nordmeyer JP, Simons M, Wenzel C. How accurate is the assessment of thyroid volume by palpation? A prospective study of 316 patients. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997; 105: 366-71
- 169) Peterson S, Sanga A, Eklof B. Classification of thyroid size by palpation and ultrasonography in field surveys. Lancet 2000; 355: 106-10.
- 170) Smyth PP, Darke C, Parkes AB: Assessment of goiter in an area of endemic iodine deficiency. Thyroid 1999; 9: 895-901.
- 171) Darcan Ş, Yalman O, Damla G. 6-15 yaş grubu çocuklarda USG ve palpasyon ile tiroid boyutlarının değerlendirilmesi. VI Ulusal Pediatrik endokrinoloji Kongresi, 27-29 Eylül Kayseri. 2001; 293.
- 172) Erdoğan G, Erdoğan MF, Delange F, Sav H, Güllü S, Kamel N. Türkiye’de endemik guatr etiolojisinin araştırılması: Ankara, Kastamonu, Trabzon ve Bayburt illerinde iyot durumu. XXI. Ulusal endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi 29 Eylül-3 Ekim İstanbul. 1998; 25-27.
- 173) Gülten T, Tarım O, Ercan I. Lack of chromosomal aberrations in patients with goiter and iodine deficiency. Int Pediatr 2002; 17: 90-3.
- 174) R Kamath, V Bhat, RSP Rao, D Acharya, U Kapil, MS Kotian and DS Nayak. Prevalence of Goitre Among School Children in Belgaum District. Indian J Pediatr 2009; 76: 825-8.
- 175) G. Erdoğan, M.F. Erdoğan, D. Haznedaroğlu. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. J Endocrinol Invest 2002; 25: 224-8.
- 176) Dunn J.T. et al. Two simple methods for measuring iodine in urine. Thyroid 1993; 3: 119-23.
- 177) Evliyaoglu O, Berberoglu M, Adiyaman P, et al. Incidence of iodine deficiency in patients presenting with goitre--discrepancy between clinical and ultrasonographic evaluation of the thyroid: comparison of patients with and without autoimmune

- thyroiditis clinical, hormonal and urinary iodine excretion studies. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 39-44.
- 178) Alos N, Huot C, Lambert R, Vliet GV. Thyroid sintigraphy in children and adolescents with Hashimoto disease. *J Pediatr* 1995; 127: 951-3.
- 179) Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, 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; 20: 1199-205.
- 180) Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M, Cinaz P. Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2008; 50: 147-50.
- 181) Akbayram S, Sarı N, Akgün C, Doğan M . The frequency of consanguineous marriage in eastern Turkey. *Genet Couns* 2009; 20: 207-14.
- 182) Raber W, Gessl A, Nowotny P and Vierhapper H. Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. *Thyroid* 2002; 12: 725-31.
- 183) Marcocci C, Vitti P, Cetani F, et al. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 209-13.
- 184) Doeker B, Reinehr T and Andler W. Autoimmune thyroiditis in children and adolescent. *Klinische Padiatrie* 2000; 212: 103-7.
- 185) Erdoğan G. Tiroid Glandının Neoplazik Hastalıkları. *T Klin Tıp Bilimleri Dergisi* 1990; 10: 427-41
- 186) Takahashi T, Fujimori K, Simon SL, et al. Thyroid nodules, thyroid function and dietary iodine in the Marshall islands. *Int J Epidemiol* 1999; N28: 742-9.
- 187) Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, et al. Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta Endocrinol* 1986; 112: 494-501.
- 188) Bülow Pedersen I, Knudsen N, Jørgensen T, et al. Large differences in incidences of overt hyper and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register based population survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4462-9.
- 189) Kurtoğlu S. İyot eksikliği Hastalıkları ve Korunma. *Erciyes Tıp dergisi* 1995; 17: 1-4.
- 190) Uygun V, Güvenç H, Aygün AD, Ökten A, Kocabay K, Bektaş S. Elazığ'ın kırsal

- alanında ilkokul öğrencileri arasında guatr sıklığı. T Klin Pediatri 1993; 2: 158-61.
- 191) Örmeci AR, Özeren G, Delibaş N. İlkokul çocuklarında guatr prevalansı ve hormon değerleri. Yeni Tıp Dergisi 1996; 13: 232-4.
- 192) Bilgen E. Erzurum merkezinde 7-14 yaş grubu okul çocuklarında guatr sıklığı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Erzurum. 2001.
- 193) Semiz S, Senol U, Bircan O, Gümüşlü S, Akcurin S, Bircan I. Thyroid gland volume and urinary iodine excretion in children 6-11 years old in an endemic area. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13: 245-51.
- 194) Nagataki S, Yamashita S and Tamai H. Immunogenetics of autoimmune endocrine disease. In: autoimmune diseases of endocrine system, R Volpe (eds), Florida, Boca Raton CRC Press. 1990; p: 51-72.