T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HAŞİMOTO TİROİDİTİ TANISI ALAN ÇOCUK HASTALARIN TANI ANINDAKİ VE İZLEMDEKİ KLİNİK, LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah ASLAN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Emine ÇAMTOSUN

MALATYA-2024



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HAŞİMOTO TİROİDİTİ TANISI ALAN ÇOCUK HASTALARIN TANI ANINDAKİ VE İZLEMDEKİ KLİNİK, LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah ASLAN

ORCID ID:

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Emine ÇAMTOSUN

MALATYA-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
ÖZET iii
ABSTRACT v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ ix
TABLOLAR DİZİNİ x
1. GİRİŞ 11
2. GENEL BİLGİLER 12
2.1. Haşimoto Tiroiditi 12
2.1.1. Epidemiyoloji 13
2.1.2. Etiyoloji ve Tetikleyici Faktörler 13
2.1.3. Patofizyoloji 16
2.1.4. Histopatoloji 20
2.1.5. Klinik Özellikler 20
2.1.6. Tanısal Değerlendirme 22
2.1.7. Haşimoto Tiroiditinde Görüntüleme 24
2.1.8. Haşimoto Tiroiditi ile İlişkili Hastalıklar 26
2.1.9. Haşimoto Tiroiditi Kanser İlişkisi 28
2.1.10. Tedavi ve İzlem 29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 33
3.1. Araştırma Popülasyonu ve Uygulanış 33
3.2. Etik Kurul Onayı 34
3.3. İstatiksel Analiz 34
4. BULGULAR 35
4.1. Tiroid Fonksiyonlarına Göre Belirlenen Alt Gruplar Arası Karşılaştırmalar 39
5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 53
KAYNAKLAR 54
EKLER 68
EK-1. Olgu Veri Formu 68
EK-2. Etik Kurul Onayı 70

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki tüm aşamalarında bilgi, beceri ve tecrübeleriyle bana rehberlik eden kıymetli hocam sayın Doç.Dr. Emine ÇAMTOSUN ’a,

Asistanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Cemşit KARAKURT başta olmak üzere tüm hocalarıma ve diğer birimlerde bulunan değerli hocalarıma,

En hayırlınız insanlara en faydalı olanınızdır düsturu ile bugünlere ulaşmamda üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

Beraber çalıştığımız tüm uzman ve hekim arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında desteğini her daim yanımda hissettiğim aileme, özellikle pandemi sürecinde hayatını kaybeden canım babama,

Hayat arkadaşım, yoldaşım, sevgili eşim Aliye’ye, doğal sevgi kaynağı çocuklarım Arif Tunam ve Saliha Berenime,

Ve ismini sayamadığım hayata dokunan beni ben yapan herkese,

Teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Haşimoto Tiroiditi Tanısı Alan Çocuk Hastaların Tanı Anındaki ve İzlemdeki Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Amaç: Haşimoto tiroiditi (HT), çocuklarda iyot yeterli bölgelerde hipotiroidizm ve guatrın en sık nedenidir. Çalışmamızda, HT tanılı çocuk hastalarımızda tanı anındaki ve izlemdeki klinik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı çalışmamızda, Ocak 2011-Ocak 2022 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde HT tanısıyla takip edilen 1-18 yaş aralığındaki 185 hastaya ait bilgiler retrospektif olarak incelendi. Daha sonra hastalar tiroid fonksiyonlarına göre alt gruplara ayrılarak birbiriyle karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 23.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Hastaların %78,9'u kız cinsiyetteydi (K/E: 3,74), tanı yaşı ortalaması 11±4,1(1-18) yıldı. Olguların %68'i 10 yaş üzerindeydi, %55,7'si pubertaldi. Başvuru anında, hastaların %70,3'ünde (n=130) aktif şikâyet vardı, en sık boyunda şişlikti (%22,7). Hastaların %53,5'inde (n=99) başvuru anında eşlik eden en az bir hastalık [Down sendromu (%5,4), astım (%4,8,), T1DM (%3,2), Çölyak Hastalığı (%2,7), vitiligo (%1,6)] vardı. Hastaların %45,9'unun ailesinde tiroid hastalığı vardı. Boy SDS <-2 olan 16 (%8,6) vaka vardı, bunların çoğunda hipotiroidi vardı. Vücut ağırlığı ve VKİ indeksi SDS ortalamaları normal aralıktaydı. Fizik muayenede guatr %53,5 oranda vardı.

Hastaların; %88,1'inde anti-tiroid peroksidaz (TPO), %41,1'inde anti-TG antikorları yüksek saptandı. Tanı anında hastaların %7'si (n=13) aşikâr hipotiroidi, %35,2'si (n=65) subklinik hipotiroidi, %45,4'ü (n=84) ötiroidi, %5,4'ü (n=10) subklinik hipertiroidi ve %7'si (n=13) aşikâr hipertiroidi tanıları aldı. Tiroid US'de hastaların %84,9'unda tiroid parankiminde patolojik bulgu (en sık heterojenite artışı, vaskülarite artışı, hipoekoik görünüm) saptandı. Tiroid US'de hastaların %42,2'sinin tiroid volümleri >+2SD, %1,6'sının ise <-2SD idi. Hastaların %8,1'inde tiroid nodülü saptandı, bir hastada Papiller Tiroid Karsinomu saptandı.

Tiroid fonksiyonuna göre belirlenen alt gruplar arasında; cinsiyet dağılımı, antropometrik özellikler, muayenede guatr sıklığı ve otoantikor pozitiflik oranları açılarından fark saptanmadı. Hipertiroidi grubunda tanı yaşının diğer gruplardan daha büyük olduğu saptandı ($p<0,05$). Aşikâr hipotiroidide, subklinik hipertiroidide ve aşikâr hipertiroidide tiromegali saptanma oranı subklinik hipotiroidi grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0,029). Aşikâr hipotiroidi ve ötiroid grup arasında fark saptanmadı.

Ötiroid grupta tedavi verilmeden izlenen hastaların %92'sinin izlemde ötiroid kaldığı, subklinik hipotiroidi grubunda tedavi verilmeden izlenen hastaların %93'ünün ötiroidiye döndüğü görüldü. Hipertiroidi grubundaki hastaların %87'sinin izlemde ötiroidiye döndüğü görüldü.

Sonuç: HT, çocuklarda kız cinsiyette ve adolesan dönemde daha sık görülmektedir. Hastalar başvuruda asemptomatik olabilirken en sık şikâyet boyunda şişliktir. Anti-TPO antikoru olguların çoğunda yüksektir. Olgular sıklıkla ötiroid veya hipotiroiddir. Guatr sık görülür. Guatr, tamamen tiroid fonksiyonları ile ilgili değildir. Hipertiroidide diğer gruplara göre tanı yaşı ve tiromegali sıklığı daha fazladır. Tedavi verilmeyen ötiroid ve subklinik hipotiroidili hastaların çoğu izlemde ötiroid seyretmektedir. Hipertiroidi sıklıkla izlemde ötiroidiye dönmektedir. HT tanılı çocukların muayene, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid US ile düzenli izlemi önerilir.

Anahtar Kelimeler: çocuk, guatr, Haşimoto tiroiditi, otoantikor, tiroid foksiyonları

ABSTRACT

Evaluation of Clinical, Laboratory, and Imaging Characteristics of Pediatric Patients Diagnosed with Hashimoto's Thyroiditis at Diagnosis and Follow-up: A Retrospective Study

Objective: Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common cause of hypothyroidism and goiter in children in iodine-sufficient areas. In our study, we aimed to evaluate the clinical, laboratory, and imaging characteristics of pediatric patients diagnosed with HT at diagnosis and follow-up retrospectively.

Material and Methods: In our descriptive study, 85 patients aged 1-18 years who were followed up with a diagnosis of HT at İnönü University Faculty of Medicine Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic between January 2011 and January 2022 were retrospectively analyzed. Subsequently, patients were divided into subgroups according to their thyroid functions and compared with each other. SPSS for Windows 23.0 program was used for statistical analyses.

Results: 78,9% of the patients were girls (Girls/Boys: 3,74), with a mean age at diagnosis of 11±4,1 (range: 1-18) years. 68% of the cases were over 10 years old, and 55,7% were in puberty. At the time of admission, 70,3% of the patients (n=130) had active complaints, with neck swelling being the most common complaint (22,7%). 53.5% of the patients (n=99) had at least one accompanying disease at admission [Down syndrome (5,4%), asthma (4,8%), type 1 diabetes mellitus (3,2%), celiac disease (2,7%), vitiligo (1,6%)]. 45,9% of the patients had a family history of thyroid disease. There were 16 (8,6%) cases with a height SDS <-2, most of whom had hypothyroidism. The mean SDS values for body weight and BMI were within the normal range. Goiter was present in 53,5% of the patients on physical examination.

In the patients; anti-thyroid peroxidase (TPO) was detected as high in 88,1%, and anti-TG antibodies were detected as high in 41,1%. At diagnosis, 7% of the patients (n=13) had overt hypothyroidism, 35,2% (n=65) had subclinical hypothyroidism, 45,4% (n=84) were euthyroid, 5,4% (n=10) had subclinical hyperthyroidism, and 7% (n=13) had overt hyperthyroidism. Pathological findings in the thyroid parenchyma were detected in 84,9% of the patients on thyroid ultrasound (most commonly increased heterogeneity, increased vascularity, hypoechoic appearance). 42,2% of the patients had thyroid volumes >+2SD, and 1,6% had volumes <-2SD on thyroid ultrasound. Thyroid nodules were detected in 8,1% of the patients, and Papillary Thyroid Carcinoma was detected in one patient.

Among the subgroups determined according to thyroid function; there was no difference in gender distribution, anthropometric characteristics, frequency of goiter on examination, and positivity rates of autoantibodies. It was found that the age at diagnosis was higher in the hyperthyroidism group compared to the other groups ($p<0,05$). The rate of detecting thyroid enlargement in overt hypothyroidism, subclinical hyperthyroidism, and overt hyperthyroidism was significantly higher compared to the subclinical

hypothyroidism group (p:0,029). There was no difference between overt hypothyroidism and euthyroid group.

It was observed that 92% of the patients in the euthyroid group who were followed up without treatment remained euthyroid, and 93% of the patients in the subclinical hypothyroidism group who were followed up without treatment became euthyroid. It was observed that 87% of the patients in the hyperthyroidism group became euthyroid during follow-up.

Conclusion: HT is more common in girls and during adolescence in children. Patients may be asymptomatic at admission, with neck swelling being the most common complaint. Anti-TPO antibody is high in most cases. Cases are often euthyroid or hypothyroid. Goiter is frequently seen. Goiter is not entirely related to thyroid functions. The age at diagnosis and the frequency of thyroid enlargement are higher in hyperthyroidism compared to other groups. Most untreated euthyroid and subclinical hypothyroid patients remain euthyroid during follow-up. Hyperthyroidism often returns to euthyroid during follow-up. Regular follow-up including physical examination, thyroid function tests, and thyroid ultrasound is recommended for children diagnosed with HT.

Keywords: child, goiter, Hashimoto's thyroiditis, autoantibody, thyroid functions

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Anti-Tg : Anti Tiroglobulin

Anti-TPO : Anti Tiroid Peroksidaz

CTLA4 : Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen – 4

DIT : Diiodotiroksin

DS : Down Sendromu

DTK : Diferansiye tiroid kanseri

GH : Graves Hastalığı

HE : Haşimoto Ensefalopatisi

HLA : Human Lökosit Antijen

HLA-1 : Human Lökosit Antijeni -1

HT : Haşimoto Tiroiditi

INF- ɣ : İnterferon Gama

İİAB : İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İL-2 : İnterlökin-2

LT4 : Levotiroksin

MG : Miyasteni Gravis

MHC : Majör Histo-Uyumluluk Kompleksi

MIT : Monoiodotiroksin

MMI : Metimazol

MTK : Medüller tiroid kanseri

OİTH : Otoimmün Tiroid Hastalığı

OPS : Otoimmün Poliglandüler Sendrom

PCOS : Polikistik Over Sendromu

PTK : Papiller tiroid kanseri

PTU : Propiltiourasil

rT3 : Reverse Triiyodotironin

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

SS : Sistemik Skleroz

sT3 : Serbest Triiyodotironin

sT4 : Serbest Tetraiyodotironin

T1DM : Tip1 Diyabetes Mellitus

T3 : Triiodotiroksin

T4 : Tiroksin

TBG : Tiroksin Bağlayıcı Globulin

TBG : Tiroksin Bağlayıcı Globulin

Tg : Tiroglobulin

TNF- β : Tümör Nekroz Faktörü-Beta

TPO : Tiroid Peroksidaz

TRAb : TSH Reseptör Antikoru

TRBAb : TSH Reseptör Blokan Antikoru

Treg : T Düzenleyici Hücreler

TRH : Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TRSAb : TSH Reseptör Sitimülan Antikor

TS : Turner Sendromu

TSH : Tiroid Stimule Edici Hormon

TSH-R : TSH Reseptörü

TSI : Tiroid Stimulan İmmmunglobulinler

TTR : Transtiretin

US : Ultrasonografi

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 2.1. Otoimmün Tiroid Hastalıklarında otoimmünitenin rolü 16

Şekil 2.2. Tiroid Hormon Biyosentezi 17

Şekil 2.3. HT'nin Ultrasonografik Görünümü 25

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 2.1. Çocuklarda Tiroid Volüm Ortalamaları 25
Tablo 4.1. Hastaların başvuru anındaki şikayetleri 35
Tablo 4.2. Eşlik eden hastalıklar 36
Tablo 4.3. Antropometrik veriler 37
Tablo 4.4. Otoantikorların pozitiflik durumları 38
Tablo 4.5. Tiroid fonksiyon testlerine göre belirlenen hasta alt grupları 38
Tablo 4.6. Hastaların Tiroid US Bulguları 38
Tablo 4.7. Tiroid fonksiyon alt gruplarının demografik ve antropometrik verilerinin karşılaştırılması 40
Tablo 4.8. Tiroid fonksiyon alt gruplarının muayenede guatr varlığına göre karşılaştırılması 40
Tablo 4.9. Tiroid fonksiyon alt gruplarının tirod hormon durumları 41
Tablo 4.10. Tiroid fonksiyon alt gruplarının otoantikor durumlarının karşılaştırılması 41
Tablo 4.11. Tiroid fonksiyon alt gruplarında tiroid US özelliklerinin karşılaştırılması 42
Tablo 4.12. Tiroid fonksiyon alt gruplarında Tiroid US Bulgularının Dağılımı 42
Tablo 4.13. Tiroid fonksiyon alt gruplarında Tiroid Nodülünden İİAB yapılma durumları 43
Tablo 4.14. Tiroid fonksiyon alt gruplarının Tıbbi Tedavi Durumunun Değerlendirilmesi 43

1. GİRİŞ

Hakaru Haşimoto tarafından 1912 yılında ilk kez tanımlanan Haşimoto Tiroiditi (HT) her yaşta görülebilen en yaygın otoimmün hastalıklardan biridir. Edinsel hipotiroidizmin en sık nedeni olup, tiroide özgü otoantikorlarda pozitiflik, tiroid pankiminde lenfosit infiltrasyon ve tiroid hacminde artış ile karakterize edilir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel ve epigenetik faktörlerin etkisi ile ortaya çıkmaktadır (1). Çocuklarda HT yeterli iyot takviyesi olan bölgelerde hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. Görülme sıklığı tipik olarak puberte döneminde pik yapar ve kızlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Klinik bulguları olan bir hastada, tiroid otoantikorlarının pozitifliği veya tiroid bezinde sitolojik inceleme ile teyit edilmiş lenfositik infiltrasyon saptanması ile tanı koyulur. Doktora başvuru çoğunlukla tiroid bezinde büyüme veya hipotiroidi semptomları nedeniyle olur. Hastalar HT'nin klinik belirtileri yanında eşlik eden diğer otoimmün hastalıkların semptom ve belirtileri ile de gelebilirler. Olguların çoğunda başlangıçta klinik belirtiler silik, tiroid fonksiyonları ötiroidiktir. Hastalar aşikâr hipotiroididen aşikâr hipertiroidiye kadar geniş bir yelpazede tiroid fonksiyonlarına sahip olabilirler. HT 'nin etiyopatogenezine hümoral ve hücresel bağışıklık birlikte etki eder (2).

Bu çalışmada Ocak 2011-Ocak 2022 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran ve HT tanısı alarak takip edilen 1-18 yaş aralığında olan 185 hastaya ait demografik, antropometrik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Haşimoto Tiroiditi

Haşimoto tiroiditi, tiroid parankiminde lenfositik infiltrasyon, tiroid hacminde büyüme ve tiroid antijenlerine karşı gelişen antikorların varlığı ile karakterize bir tiroid bezi hastalığıdır. HT terminolojide otoimmun tiroidit, kronik otoimmün tiroidit, kronik lenfositik tiroidit ve otoimmün hipotiroidizm isimleri ile de karşımıza gelebilir. 1912 yılında Japon doktor Haraku Haşimoto tarafından ilk kez tanımlanmıştır. Dr Haşimoto, tiroid dokusunun lenfositlerce infiltre olduğunu ve bez hacminin arttığını saptamış, hastalığa ''struma lenfomatoza'' adını vermiştir.1956 yılında Rose ve Witebsky'nin yaptığı hayvan deneylerinde tavşan tiroid ekstreleri ile yapılan immunizasyon sonucu, tiroid dokusunda histolojik modifikasyonun indüklendiği ve serumda anti-tiroglobulin (anti-TG) antikorların oluştuğu saptanmıştır. Aynı yıl Roitt, Doniach ve arkadaşlarının HT'li hastaların serumlarında anti-TG antikorlarını izole etmeyi başarması ile, HT'i otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmeye başlanmıştır (1).

Haşimoto Tiroiditi, yeterli iyot takviyesi olan bölgelerde hipotiroidizmin en yaygın nedenidir ve bir yaşından itibaren tanı konulabilmektedir. Yeterli iyot takviyesi alamayan bölgelerde hipotiroidinin en sık sebebi iyot eksikliğidir. Haşimoto tioiditi kadınlarda erkeklere göre çok daha yaygındır ve yaşla birlikte hastalığın prevelansı artar. Coğrafi bölgeye bağlı olarak nüfusun yüzde 10'una varan oranlarda görülebilir. Haşimoto Tiroiditi edinsel primer hipotiroidinin en yaygın sebeplerinden birisidir (3).

Otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH), hipotiroidizm ve/veya hipertiroidizme neden olabilen HT, Graves hastalığı (GH), postpartum tiroidit, gebeliğe bağlı olmayan ağrısız tiroidit, tiroide bağlı oftalmopatiyi kapsayan biraz daha geniş bir terimdir. Popülasyonun yaklaşık %5'ini etkileyen en yaygın otoimmün hastalıklardandır. Genetik ve çevresel faktörler arasındaki kompleks etkileşimler sonucu ortaya çıkar. Tiroid bezine karşı gelişen immun yanıt hipotiroidi veya hipertiroidi kliniğine yol açabilir. HT sıklıkla hipotiroidi, GH ise daha çok hipertiroidizm tablosu ile karşımıza çıkar. HT ve GH'nda tiroid antijenlerine karşı antikor gelişimi sonrası tiroid bezinde T ve B lenfositlerin infiltrasyonları görülür. HT en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır (4)

2.1.1. Epidemiyoloji

Haşimoto Tiroiditi insidansı yılda 0,3–1,5/1000'tir (5). Kadın hastaların %10'undan fazlasında antikor pozitif saptanır ve yaklaşık %2'si klinik bulgu verir. Erkek hastalarda ise bu oranlar kadınlardakinin onda biri kadardır. Çocuklarda prevelans 1,2-3/100 olup ergenlik dönemi ile sıklığı artmaktadır. Okul çağındaki çocukların yaklaşık %1-2'sinde HT'nin klinik belirtileri görülürken, %5-6'sında serolojik sonuçlar pozitiftir. Kızlarda erkeklerden daha sık görülür. Beyaz ırkta siyah ırka göre daha sıktır. Yıllık insidansı ise 0,3-1,5/1000, kadın/erkek oranı 7/1 olarak bulunmuştur. Hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşla birlikte prevelansı artmaktadır. HT'nde ötiroid guatr, hipotiroididen daha sık görülmektedir. Hipotiroidi olanların çoğunda guatr vardır, fakat guatr ve tiroid otoantikorları pozitif olanların hepsinde hipotiroidizm yoktur (1) (6) (7).

Miyasteni gravis (MG) ve sistemik sklerozda (SS) HT'nin prevelansı yüksektir. Song ve arkadaşlarının 39 çalışmayı inceleyen bir metaanalizinde, MG'li hastalarda tiroid otoimmünite prevelansı %10,1 olarak bulunmuştur (8). HT bazı kromozom bozuklukları ve diğer organlara özgü otoimmün hastalıklar gibi durumlarda daha yüksek bir prevalansa sahip olabilir. Tiroid otoimmünitesiyle bu durumlar arasındaki ilişkilerin mekanizmaları net olmasa da immünitenin, hormonların, genetik ve çevresel faktörlerin poli-otoimmünitede rol oynadığı düşünülmektedir (9).

2.1.2. Etiyoloji ve Tetikleyici Faktörler

Haşimoto Tiroiditi genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel ve epigenetik faktörlerin etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Kesin etiyolojisi henüz bilinmemektedir (10).

Haşimoto Tiroiditi'nde kuvvetli bir genetik bir geçişin olduğu açıktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bu genetik geçişi destekleyen bulgular saptanmıştır. Tek başına veya GH ile bazı ailelerde hastalığın kümelendiği gözlenmiştir. GH ile HT'nin birbirlerine dönüşebilme ihtimali vardır (11) (12) (13) .

Bir kardeşte HT görüldüğünde diğerlerinde görülme sıklığı %20'nin üzerinde iken monozigotik ikizlerde konkordans oranı %30-%60'dır (14). Brix ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, görülme sıklığı monozigotik ikizlerde %50'den fazla iken dizigotik ikizlerde %0 olarak bulunmuştur (14). Haşimoto tiroiditi saptanan hastaların birinci derece akrabalarının yaklaşık yarısında antikor pozitifliği saptanmıştır. Haşimoto tiroiditi, Down sendromu (DS) ve Turner sendromu (TS) gibi kromozomal bozukluklarda artan sıklıkta ortaya çıkar (15) (16).

İmmün modülatör genler ve tiroide özgü genler başta olmak üzere birçok gen HT patogenezinde rol oynar. İmmün modülatör genler HLA, CTLA-4, CD40, CD14, IL2R ve PTPN22 genlerini içerirken, tiroide özgü genler Tiroglobulin (TG) ve TSHR genlerini içerir. HLA kompleksinde kodlanan genler patogenezde önemli rol oynar. HLA sınıf II genleri, otoimmün tiroid hastalıklarında test edilen ilk genlerdir. Çinli çocuklarda vaka kontrolü ve aile temelli bir çalışmada, HLA-B* 46:01 geninin HT gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Haşimoto tiroiditi tanılı 444 Japon hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, bazı genlerin (HLA-A* 02:07 ve HLA-DRB4) hastalık olasılığını artırdığı gösterilmiştir (18).

Haşimoto Tiroiditi'nin atrofik tipi genelde HLA-DR3 geni ile ilişkilendirilirken, guatr ile birlikte olan tipi ise genelde HLA-DR5 ile ilişkilendirilmiştir (19). HLA kompleks genlerinin yanı sıra HT gelişiminde tek nükleotid polimorfizmleri de önemli rol oynamaktadır. Çalışmalar, HT patogenezinde etkisi olan sitokinleri kodlayan gen gruplarının polimorfizmlerine yoğunlaşmış ancak sonuç alınamamıştır (20).

Bazı çevresel faktörler genetik olarak yatkın kişilerde tiroide karşı otoimmün yanıta neden olabilirler enfeksiyon, stres, seks steroidleri, gebelik, iyot alımı ve radyasyon HT için başlıca non-genetik risk faktörlerdir (21). Mikrobiyal ajanların daha az olduğu hijyenik bir ortamda alerji ve HT'nin de içinde olduğu otoimmun hastalıkların insidansı yüksektir (22). İnsanlarda HT'ye neden olan spesifik bir enfeksiyon ajanı kesin olarak gösterilememiştir. Ancak bazı viral ve bakteriyel hastalıklardan birkaç ay sonra tiroid antikorları gelişebilir (23). Enfeksiyonların; poliklonal T hücre aktivasyonunu indükleyerek, immün kompleksler oluşturarak, kendi moleküllerini taklit etmek gibi çeşitli mekanizmalarla otoimmüniteyi başlattığı düşünülmektedir (24). Subakut granülomatöz tiroidit (De-Quervain) ve konjenital kızamıkçık geçiren hastalarda birkaç ay sonra tiroid antikorları oluştuğu görülmüştür. Bu enfeksiyonlar tiroid dokusunda MHC sınıf 2 moleküllerinin ekspresyonunu başlatabilirler (25). Kortizolün immün supresyonun indüklenmesine yol açarak otoimmüniteye sebep olduğu varsayılsa da şu anda stresi HT ile ilişkilendiren hiçbir kanıt yoktur (26). HT'nin kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmesinde seks steroidlerinin ve X kromozomunun rolü olduğu düşünülmektedir (27).

Hafif iyot eksikliği ve aşırı iyot alımı HT için risk faktörleridir. Aşırı iyot alımında hafif iyot eksikliğine göre hastalığın görülme olasılığı daha yüksektir. Çin'de yapılan bir çalışmada hafif iyot eksikliği olanların %0,3'ünde ve aşırı iyot alımı olanların %1,3'ünde HT tespit edilmiştir (28). İtalya'nın iyot eksikliği olan bir bölgesinde gönüllüler üzerinde

yapılan iyot profilaksi çalışmasında, gözlem süresi boyunca anti-tiroid antikorlarının iki katına çıktığı ve HT insidansının dört katına çıktığı gösterilmiştir (29).

Radyasyona maruz kalma, HT için risk faktörü kabul edilir. Çernobil nükleer faciasından sonra o bölgedeki çocuklarda tiroid otoantikorlarında artış tespit edilmiştir (30).

Yetersiz selenyum alımı HT'nin kötüleşmesine neden olabilir. Son dönemde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda selenyum desteği verilen hastaların tiroid morfolojisinde bir değişiklik olmasa da tiroid peroksidaz antikorlarında azalma gözlemlenmiştir (31).

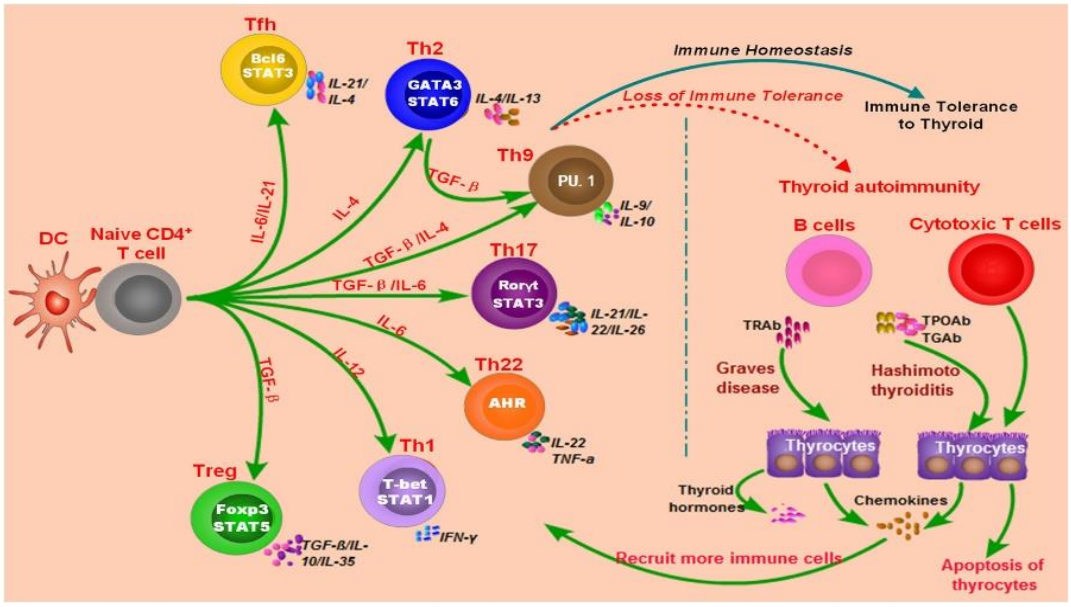
HT'li hastalarda daha düşük serum D vitamini seviyeleri gözlemlenmiştir. Bu düşüklüğün sebebinin hipotiroidizmin metabolik sonucu olduğu düşünülmektedir (32) (33) .

Amiodaron, interferon alfa ve tirozin kinaz inhibitörleri gibi ilaçlar HT dahil tiroid hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir (34).

Sigara ve alkolün HT etiyopatogenezindeki rolü halen tartışmalıdır ve orta düzeyde alkol tüketiminin HT ve diğer otoimmün hastalıklara karşı koruyucu olabileceği düşünülse de şu ana kadar net bir kanıt mevcut değildir (35).

Mevcut araştırmalar, HT'nin gelişiminde genetik ve çevresel faktörler ile beraber epigenetik faktörlerin de rol oynadığını göstermiştir. Epigenetik faktörler, DNA yapısında değişiklik olmadan, gen ekspresyonunu ve fenotipi düzenleyerek hastalığın başlamasına neden olabilirler. Epigenetik faktörlerin en sık görülenleri metilasyon, histon modifikasyonları non-cod RNA'lar yoluyla RNA etkileşimidir (36).

Otoantikorlar ve B hücre disfonksiyonu, HT'de primer immün reaksiyonları ve T hücresi alt gruplarının anormal fonksiyonlarını gösterir. Otoantikorların ve B hücre fonksiyon bozukluğunun immün homeostazın bozulmasında ve tiroid dokularına karşı otoimmün kaskadın başlamasında önemli roller oynadığı varsayılmıştır (37).



Şekil 2.1. Otoimmün Tiroid Hastalıklarında otoimmünitenin rolü (37).

İmmün toleransın kaybı, otoimmünite ile sonuçlanır. Naif CD4+ T hücreleri, dentritik hücreler veya diğer antijen sunan hücreler tarafından aktive edilebilirler. Çeşitli sitokinler ve spesifik transkripsiyon faktörleri ile karakterize edilen alt gruplara farklılaşırlar. Bağışıklık hücrelerinin denge içinde olması, immün homeostazın sürdürülmesi için gereklidir. Normal şartlar altında insan vücudunda immün toleransı koruyabilen, tiroid dokularına immün saldırıları önleyebilen bir immün homeostaz vardır. Bazı genetik ve çevresel faktörler T hücresi alt gruplarının, B hücrelerinin ve antijen sunan hücrelerin işlev bozukluklarına yol açarak immün homeostazı bozabilir ve tiroid otoimmünitesine neden olabilir.

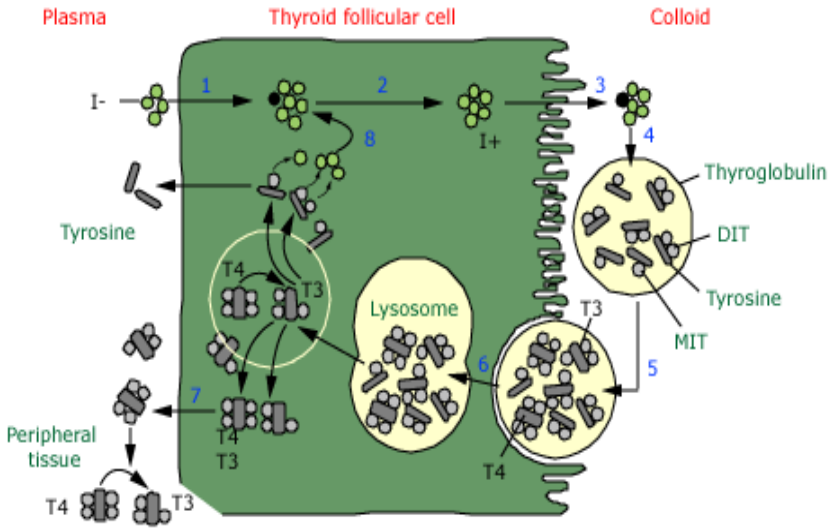
DNA'nın metilasyonu, bazı genlerin inaktivasyonuna sebep olurken, bazı histon değişiklikleri diğer genlerin aktivasyonunu indükleyebilir. Ayrıca, mikroRNA'ları içeren non-cod RNA'lar spesifik genlerin ekspresyonunu kontrol edebilir. Bu epigenetik mekanizmaların etkileri değişkendir ve çevresel faktörlerden etkilenebilir. Epigenetik faktörler, otoimmün hastalıkların belirlenmesinde genetik ve çevresel faktörlerle birlikte rol oynarlar (36) (38).

2.1.3. Patofizyoloji

HT'nin patogenezinde hücresel ve hümoral bağışıklık birlikte rol alırlar. Tiroid dokusundaki B ve T hücreleri, lenfositik infiltrasyona sebep olan otoantikorlar ile yakın

ilişkilidir. İlk olarak otoantikorlar oluşur ve B hücrelerinde fonksiyonel bir değişiklik olur. T hücre disfonksiyonu ile tiroid dokusuna karşı immün homeostaz bozulur (39).

Tiroid antijenlerine karşı gelişen antikorlar ve antijene özgü T hücreleri tanımlanmıştır. Başlıca antijenler Tiroglobulin (Tg), Tiroid peroksidaz (TPO), tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörüdür. Tiroglobulin (Tg), foliküler hücreler tarafından sentezlenip folikülün lümenine salgılanır ve kolloid olarak depolanır. Tiroid hormonu salgılanacağı zaman TSH uyarısı ile tiroid foliküler hücreleri kolloidden Tg'i hücre içine alır. Tiroid peroksidaz, hem monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DİT) oluşturmak için tiroglobulin molekülü üzerindeki tirozinin iyodinasyonunu hem de iyodotirozin kalıntılarının (MIT, DIT) T3 ve T4'ü oluşturmak üzere bağlanmasını katalize eder (Şekil -2). TSH reseptörü (TSH-R), 764 aminoasit içeren G-protein bağlı bir reseptördür. Hücre dışı alanda birden fazla bölgeye bağlanır. TSH reseptörüne karşı oluşan antikorlar stimülan veya blokan tarzda olabilir. TSH reseptör ekspresyonu fibroblastlar, adipositler, kalp kası hücreleri, hipofiz hücreleri, kemik hücreleri ve beyin gibi başka dokularda da bulunmuştur. TSH reseptörünün retrooküler ekspresyonu GH'nın göz tutulumu ile ilişkilendirilmiştir (40) (41).



Şekil 2.2. Tiroid Hormon Biyosentezi (Graphic 76931 Version 5.0 UpToDate'den alınmıştır)

Tiroid hormon sentez basamakları: TSH uyarısı sonrası iyodürün tiroid foliküler hücresine girmesi(1,2),iyodürün kolloide doğru diffizyonu (3),iyodürün kolloid içine geçmesi (4), iyodürün iyodine oksidasyonu ve iyotun tiroglobulin molekülleri içindeki

tirozine eklenmesi (5), tetraiyodotironin (T4) sentezi için iki DIT molekülünün, triiyodotironin (T3) sentezi için DIT ile MIT'nin birleşmesi(6), tiroglobulinin endositoz ile kolloidden foliküler hücreye alınması(7),T4 ve T3'ün dolaşıma salınması(8), DIT ve MIT'in tirozin elde etmek için deiyodinasyonu. T3 ayrıca periferik dokularda T4'ün monodeiyodinasyonundan da oluşur.

B Hücrelerinin Rolü

HT olan hastalarda antikorlar ağırlıklı olarak tiroid bezinden kaynaklanır. Tiroid dışındaki lenfoid dokularda da antikor üretimi olabilir. HT'li hastaların çoğunda tiroglobülin (Tg) ve tiroid peroksidaza (TPO) karşı yüksek oranda antikor gelişir (Anti-Tg, anti-TPO). Anti-TPO antikorları serum TSH ile birlikte değerlendirildiğinde hipotiroidizm durumunu tahmin etmede yararlıdır (25) (42). Bu antikorlar klinik bulgu vermeyen hafif tiroiditi olan kişiler ve başka tiroid hastalığı olanlarda düşük titrelerde saptanabilir. Tiroid otoatikorları genel popülasyonda kadınlarda %20'e varan oranlarda pozitif saptanabilir.

Anti-Tg ve Anti-TPO antikorları genellikle immünoglobulin G1 (IgG1) veya IgG3 subtipinde olup herhangi bir alt gruptan olabilir. Tg ve TPO antikorları poliklonaldir (43). HT'nin bir varyantı olan IG-4 tiroiditi, IG4-pozitif hücrelerin olduğu sistemik bir otoimmün hastalığın parçasıdır (44).

Eksozomların HT patogenezinde aktif bir rol oynadığı yapılan çalışmalar ile gösterilmeye çalışılmıştır. Eksozomlar, biyoaktif molekülleri diğer hücrelere aktararak biyolojik aktiviteyi etkileme yeteneğine sahiptir. Ayrıca antijen sunumu, enflamatuvar aktivasyon, otoimmün bozukluklar ve tümör metastazı gibi çeşitli hücresel süreçlerde yer alırlar. Spesifik HT eksozomları antijen sunan hücrelerin aktivasyonuna sebep olarak CD4+ T lenfosit farklılaşmasında dengesizliğe yol açarlar. Bu durum HT'nin ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Benzer bir süreç sistemik lupus eritematozusta (SLE) gösterilmiştir. HT'li hastalarda bu hipotezi doğrulamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (45).

TSH reseptörüne yönelik antikorlar, reseptörün hücre dışına bağlanırlar. Stimule edici veya bloke edici olabilirler. HT olan bazı hastalarda TSH reseptör antikorları pozitif saptanmıştır. Bu antikorların TSH'yi aktive etmek yerine bloke ettikleri görülmüştür (46). Nadir de olsa hem HT hem de GH olan hastalar tanımlanmıştır. Hastaların serumlarında TSH reseptörünü bloke eden antikorlar (TRBAb) veya TSH reseptörünü stimüle eden

antikorlar (TRSAb) saptanmıştır. Yapılan çalışmalar, HT'de TSH reseptörünü stimüle eden antikorların saptanabileceği, ancak hücre yıkımı nedeniyle tiroid hormon sentezini fazla uyaramayacaklarını düşündürmektedir (47) (48). TSH reseptör antikorlarının (TRAb) her iki tipi de plasentayı geçerek tiroid fonksiyonunu etkileyebilir.

T Hücrelerinin Rolü

T hücreleri, tiroid antijenleri ve bu antijenlerden türetilen peptidlerle reaksiyona girerek çeşitli sitokinler salgılarlar. HT'de T hücrelerinin üç rolü vardır. Bunlar: 1) Antikor üretimini arttırma 2) sitotoksik T hücrelerini aktive ederek tiroid hücrelerinin apoptotik yıkımı 3) T düzenleyici hücreleri (Treg) aracılığıyla lokal immün yanıtının düzenlenmesidir (49). HT olan hastaların tiroid dokusunda hem Th1 hem de Th2 hücreleri bulunur. Th1 lenfositleri, antijen tarafından uyarıldığında interlökin-2 (IL-2), interferon gama (INF- ɣ) ve tümör nekroz faktörü-beta (TNF- β) salgılar. Th2 hücreleri ise antijen tarafından uyarıldığında IL-4 ve IL-5 salgılarlar (50). Yapılan bazı çalışmalarda, HT'de Th1 hücrelerinin, IL-17 ve IL-22'nin serum seviyelerinde bir artış olduğu gösterilmiştir. IL-12'nin HT'li hastaların yaklaşık %56'sında arttığı gösterilmiştir (51).

HT'de oluşan tiroid hasarında tüm otoimmün hastalıklardakine benzer çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalar; moleküler benzerlik, HLA antijenlerinin tiroid hücresi ekspresyonu ve aktive edilmiş spesifik olmayan lenfositlerin veya virusların tiroid hücrelerini infiltre ederek immün yanıtı başlatmasıdır. Moleküler benzerlik hipotezine göre yapısal olarak endojen bir maddeye benzeyen antijene karşı immün yanıt oluşur. Bakterilerde ve insanlarda ısı-şok proteinleri bulunur. Enfeksiyon sırasında bakterinin ısı şok proteinine karşı bir antikor ve T hücre yanıtı oluşur. Oluşan bu antikorlar ve T hücreleri insanların ısı şok proteini ile çapraz reaksiyona girebilir. Bu protein bir tiroid antijeniyse tiroidit ortaya çıkabilir (52). HLA sınıf II moleküllerinin tiroid foliküler hücreleri üzerinde ekspresyonu, doğrudan virüsler tarafından ve T hücre aktivasyonu sonrası oluşan sitokinler tarafından indüklenir. Ayrıca enfeksiyonlar da tiroid hücresi üzerinde MHC sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu indükleyebilirler ve otoimmüniteyi başlatabilirler. Virüsler veya bir şekilde aktive olmuş lenfositler tiroid içine girerek sitokinlerin lokal olarak salınmasına neden olur. Bu sitokinler tiroide özgü T hücrelerini aktive ederek immün yanıtı başlatabilir (53). HT'de antijen sunan hücrelerden ve Th1 hücrelerinden salgılanan sitokinler ile Fas-Fas-ligand sinyal sisteminin aktivasyonu sonrası tiroid hücre apoptozisi gerçekleşmektedir (54). İmmün sistem, regülatör supresör hücreler (CD4+CD25+Foxp3+) vasıtası ile genel kontrolünü

yapar. HT'de CD4+CD25+ regülatör hücrelerin sayısı ve işlevinin azaldığı düşünülmektedir (55).

2.1.4. Histopatoloji

HT'ye özgü histopatolojik bozukluklar; yoğun lenfositik infiltrasyon, parankim atrofisi, fibrotik doku, lenfatik folikül oluşumu ve Hurtle hücrelerini içerir. TSH'nın neden olduğu fibröz ve foliküler hücre hiperplazisi ciddi hastalığı olanlarda görülür (56).

Klinik ve histolojik olarak fibrotik, atrofik, Riedel tiroiditi ve IG4 tiroiditi gibi çeşitli HT varyantları tanımlanmıştır. Fibrotik varyantta, tiroid dokusu fibröz doku haline gelir. Atrofik varyantta tiroid bezi fibrotiktir, tiroidin atrofisi ile hacim azalmıştır. Riedel tiroiditi (multifokal fibroskleroz) sistemik bir hastalığın tiroid dokusunda ortaya çıkmış halidir. IG4 tiroiditi immünoglobulin G4 ile ilişkili hastalığın bir parçası olarak kabul edilir. Serumda ve tiroid dokusunda IG4 yüksek saptanır (1).

2.1.5. Klinik Özellikler

HT etiyopatogenezindeki otoimmun olaylara bağlı olarak farklı klinikler ile karşımıza gelir. Olguların çoğu başlangıçta klinik olarak silik ve ötiroidik olsalar da subklinik hipotiroidi, aşikâr hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, aşikâr hipertiroidi tablosuna kadar geniş bir yelpazede klinik belirtiler görülebilir. Tiroid hormonları çocuklarda; nöronal gelişim, büyüme gelişme ve metabolizma hızı üzerinde rol oynadıkları için çocukluk döneminde varsa tiroid disfonksiyonunun teşhisi önemlidir. Tiroid hormonları ayrıca iskelet ve kardiyovasküler sistem başta olmak üzere bütün organ sistemlerinin işlevini etkilerler.

HT olan hastalar tiroid dokusu ve fonksiyonlarında oluşan sorunlarla ilişkili olarak boyunda şişlik, boy kısalığı, pubertede gecikme, okul performansında düşme, uyuşukluk, halsizlik, kilo artışı, saç dökülmesi, fazla uyuma isteği, kas ağrıları, aşırı terleme, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, soğuğa tahammülsüzlük, kabızlık, kuru cilt, uyuşukluk, yüzde şişlik, adet düzensizliği, kırılgan saçlar gibi şikayetlerle başvururlar. Bunlar guatr, hipotiroidi ve hipertiroidi ile ilişkili yakınmalardır. Hastalar HT'nin klinik belirtileri yanında birlikte görülebilen diğer otoimmün hastalıkların semptom ve belirtileriyle de gelebilirler (57).

Fizik muayene bulguları yaşa ve tiroid hormon anormalliğinin çeşidine ve derinliğine göre değişir. Guatr, kaba yüz görünümü, ellerde ve ayaklarda ödem,

makroglossi, cilt kuruluğu, ince ve kırılgan tırnaklar, bradikardi, saçlarda ve/veya kaşların lateral kısımlarında dökülme, alopesi, derin tendon reflekslerinde azalma, periferik nöropati, taşikardi, tremor, egzoftalmus gibi bulgular saptanabilir. Hastalığa servikal lenfadenopatiler eşlik edebilir (58).

Başvuru sırasındaki en sık görülen fizik muayene bulgusu guatrdır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada otoimmün tiroiditli çocukların %39,5'inde belirgin guatr görülmüştür (59). Tiroid dokusunda atrofi ve lenfosittik ifiltrasyona bağlı olarak tiroid non palpabl da olabilir. Çocukluk çağındaki guatrın en sık sebebi HT'dir. Öncelikle iyi bir fizik muayene yapılmalı tiroid bezinin kıvamı, büyüklüğü, simetrik olup olmadığı, hassasiyeti ve nodül varlığı değerlendirilmelidir. Ele gelen kitleleri daha ayrıntılı değerlendirmek ve fizik muayenede ele gelmeyen nodülleri saptamak için ultrasonografi yapılmalıdır. Gelişmiş toplumlardaki çocuklarda guatrın en sık sebebi HT iken; sosyoekonomik olarak geri kalmış toplumlarda guatrın en sık sebebi iyot eksikliğidir (60). HT'li hastalar tipik olarak asemptomatik guatr ile başvururlar. Guatr ebeveynler tarafından tesadüfen veya rutin muayene sırasında tespit edilebilir. Guatr sert, elastik, pütürlü, diffüz, irregüler veya nodüler olabilir (6). Bu çocukların çoğu ötiroid olmasına rağmen aşikâr hipotroidi, subklinik hipotiroidi hatta hipertiroidi ile birlikte de görülebilir (61). Nadir de olsa guatr çok büyükse; özofagus basısına bağlı disfaji, trakeaya basıya bağlı dispne, öksürük veya laringeal sinir basısına bağlı disfoni gibi semptomlara sebep olur.

Çocuk hastalarda hipotiroidizim ilk olarak boy uzama hızında azalma ile kendini gösterebilir. Boy uzamasında gecikme diğer semptomlar ortaya çıkmadan önce mevcut olabilir (6).Bu nedenle boy uzama hızı yaşına göre düşük olan her çocukta hipotiroidi akla gelmelidir. Hipotiroidizmde kemiklerin olgunlaşması gecikeceği için kemik ve boy yaşı takvim yaşından geridir. Hipotiroidizm başladıktan sonra kemik olgunlaşması çok yavaşlayacağı için kemik yaşı tayini hastalığın ne zaman başladığı hakkında fikir verebilir (62).Okul başarısında azalma, halsizlik, soğuğa tahmmülsüzlük, kabızlık, cilt kuruluğu, kas ağrıları ile başvurabilirler. Hipotiroidili çocukların çoğunda pubertede gecikme olur. Primer hipotiroidisi olan bazı çocuklarda erken ergenlik belirtileri görülebilir. TSH ve FSH ortak alfa subunit içerdikleri için yüksek TSH düzeylerinde çapraz reaksiyon ile FSH reseptörleri de uyarılır (63). Başka bir sebeple açıklanamayan perikardiyal veya plevral efüzyon varlığında hipotiroidizm akla gelmelidir (64). Femur başı epifizinde kayma riski, edinsel hipotiroidizmli çocuk hastalarda yüksektir (65).

Bazen hasta guatr veya hipotiroidiye ait olabilecek diğer semptomlar açısından araştırılırken tiroid fonksiyon testleri normal, tiroid otoantikorları pozitif saptanabilir. Bu hastalarda hipotiroidizm olmadan kronik otoimmun tiroidit vardır. Bu hastalar, hipotiroidizm geliştirme olasılıkları yüksek olduğu için yakın takip edilmelidirler (42).

Hastalığın hipertiroidi dönemi haşitoksikoz olarak adlandırılır. Tiroid bezinin enflamasyonuna bağlı haraplanması depolanmış tiroid hormonlarının dolaşıma karışmasına neden olur. Haşitoksikoz çocukluk döneminde hipertiroidinin ikinci en sık nedenidir. GH'ye benzer bir tirotoksikoz kliniği görülebilir. Bu klinik bulgular sinirlilik, terleme, sıcak hassasiyeti, çarpıntı, yorgunluk, kilo kaybı, dispne, iştah artışı, taşikardi, tremor olabilir. Bu hastalar TSH reseptör antikor düzeylerinin düşük saptanması, semptomatik tedaviye iyi yanıt vermeleri, hipertiroidinin geçici olması ile GH'den ayırt edilebilirler. Haşitoksikoziste antitiroid tedavi yalnızca seçilmiş olgularda gerekir (66).

HT'de nadiren Haşimoto ensefalopatisi (HE) gelişebilir. HE yüksek antitiroid antikor düzeyi ile ilişkili ensefalopati sendromudur. Tiroid hastalığına bağlı olmayan otoimmün bir vaskülit olduğu düşünülmektedir. Nöbet ve myoklonusların eşlik ettiği bilinç değişiklikleri ile prezente olur. Ensefelopati yapan diğer sebepler, görüntüleme yöntemleri, EEG ve beyin omurilik sıvısı incelemesi ile dışlanmalıdır. Tedavide ilk olarak kortikosteroidler, dirençli vakalarda diğer immünsupresif tedaviler kullanılır. Tedavi almayan hastalarda kalıcı bilişsel bulgular gelişebilir. Hastalığın tekrarlaması durumunda uzun süre immünsupresif tedaviler gerekebilir (67) (68).

Miksödem koması, birden fazla sistemi etkileyen mortalite oranı yüksek, şiddetli hipotiroidizm tablosudur. Mental durum değişiklikleri, hipotermi, hipotansiyon, bradikardi, hiponatremi, hipoglisemi, ellerde ve yüzde şişlik vardır. Tanıdan şüphelendiğinde tedavi öncesi TSH, sT4, kortizol değerlerini ölçmek için kan alınmalıdır. Ölüm oranı yüksek olduğu için tedavide geç kalınmamalıdır. Tedavisi yüksek doz glukokortikoid, tiroid hormonu ve destek tedavisidir. Kardiyak aritmi, elektrolit bozukluğu ve tiroid fonksiyon testlerinin iyileşmesi açısından yakından takip edilmelidir (69).

2.1.6. Tanısal Değerlendirme

HT tanısı klinik semptomlara, anti-tiroid antikorlara, tiroid görüntülemesine ve histolojik özelliklere dayanılarak konabilir (1). Tanıda kullanılabilecek uluslararası kabul görmüş bir tanı kriteri yoktur.

Klinik bulguları olan bir hastada, tiroid otoantikoru pozitifliği (anti-TPO veya anti-TG antikor) veya tiroid bezinde sitolojik inceleme ile teyit edilmiş lenfositik infiltrasyon saptanması tanı koydurur. Histolojik inceleme, invazif olması nedeniyle pratikte genellikle tercih edilmemektedir. Tanı anında hastalar semptomatik olmayabilir, rutin tetkikler ile tanı alabilirler. Tiroid otoantikor düzeylerinin ölçümünün HT tanısında sensivitesi yüksek ama spesifitesi düşüktür. Serum anti-TPO antikorları en iyi serolojik gösterge olarak kabul edilir ve hastaların yaklaşık %95'inde pozitiftir (58). Serum anti-TG antikorları ise %60-80 arasında pozitiftir daha az sensitiftir (70). Otoimmün tiroid hastalıklarında anti-TPO düşüklüğü ile birlikte anti-Tg yüksekliği %5 civarındadır. Bundan dolayı rutinde tek başında anti-TG bakılması önerilmez.

Aşikâr hipotiroidisi (yüksek TSH, düşük T4) olan hastalarda HT'i açısından anti-TPO, anti-TG antikorlarına bakılmalıdır. TSH reseptörüne yönelik antikorlar, haşimoto tiroiditinde yaklaşık %15 oranında bulunur. Yapılan bir çalışmada TSH reseptör blokan antikorlar (TRBAb), HT'li çocukların %9,2 sinde pozitif saptanmıştır (71).

HT tanısı alan hastaların yaklaşık %10-15'nde tiroid otoantikorları negatiftir (72). Antikorları negatif ve guatrı olan bir hastada HT şüphesi varsa tiroid ultrasonografisi yapılmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 12-19 yaş arasındaki ergenlerde yapılan bir çalışmada, anti-TG %6,3, anti-TPO %4.8 oranında pozitif saptanmıştır. Antikorlar kızlarda iki kat daha yüksek tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların %2'sinde ise TSH >4,5 mU/L bulunmuştur (73) (74) .

Tiroid otoantikorları pozitif, ortalama yaşı 9,1 olan 160 çocuk hasta üzerinde yapılan çalışmada; TSH değeri normal aralıkta olan 105 çocuk beş yıl boyunca izlenmiş ve %65'i ötiroid, %9'u TSH'ında hafif yükselme (5-10 mU/L), %26' sında TSH düzeyinin üst sınırının iki katından yüksek (>10 mU/L) olduğu bulunmuş. Tiroid otoantikor pozitif ve hafif TSH yüksekliği (5-10 mU/L) olan 87 çocuğun izlendiği başka bir çalışmada; hastaların %41'i ötiroid (TSH <5 mU/L) %20'si hafif TSH yüksekliği (5-10 mU/L), %39'unda ise şiddetli hipotiroidizm (TSH >10 mU/L) gelişmiştir. Yapılan bu çalışmalarda, otoimmun tiroiditi olan hastaların çoğu (2/3) bir süre daha ötiroid durumda kalır iken, hafif TSH yüksekliği olanların bir kısmı (1/3) aşikâr hipotiroidizme ilerlemiştir (75) (76).

HT'de, aşikâr hipotiroidizm tablosu belirginleşene kadar takipte en iyi gösterge TSH düzeylerindeki artıştır. Tiroid otoantikoru pozitif, TSH'si normal olan hastalar 6-12

aylık sürelerle yakın takip edilmelidir. Tiroid hormon bozukluklarının ortaya çıkarabileceği semptomlar sorgulanmalı ve tiroid fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. Eğer TSH yükselmeye başlamışsa ve giderek belirginleşiyorsa (TSH >10 mU/L) tedavi başlanmalıdır.

Tiroid otoantikoru negatif, sT4 normal, TSH (5-10 mU/L) arasında hafif yüksek ise kontrol TSH bakılır. İkinci testte yine aynı aralıkta ise TSH yükselmesini ve aşikâr hipotiroidizme ilerleyip ilerlemeyeceğini izlemek için ileri değerlendirme ve izlem yapılır. Ayrıca hastanın tiroid otoantikorlarına bakılması gerekir. Anti-TPO ve anti-TG'den biri pozitifse veya klinik bulgu varsa (guatr veya diğer hipotiroidi bulgusu), ve TSH'daki hafif yükseklik devam ediyorsa tedavi başlanması önerilir (77). Otoantikor pozitifliği ve asemptomatik subklinik hipotiroidisi olan hastalarda genel görüş TSH 10 mU/L'nin üstüne çıkınca tedaviye başlamak şeklindedir.

Obez çocukların %10-23'ünde subklinik hipotiroidi tablosu vardır. Leptin hormonunun yükselmesi ile tirotropin salgılayan hormon (TRH) geninin transkripsiyonu uyarılır ve TSH bir miktar artabilir. Yüksek TSH seviyeleri, obezitenin nedeni değil bir sonucudur. Kiloların kaybedilmesi ile TSH normal aralığına geriler. Serum TSH konsantrasyonunda hafif yükselme (yani 5 ila 10 mU/L), normal veya hafifçe yükselmiş serbest T3 ve normal T4 değerleri ile ilişkilidir (78).

2.1.7. Haşimoto Tiroiditinde Görüntüleme

HT'de guatr mevcutsa veya hipotiroidi bulguları var ise tiroid ultrasonografisi yapılmalıdır. Buradaki amacımız yalnız tanı koymak değil, HT'ye eşlik edebilen tiroid nodülü ve tiroid karsinomu riskini de değerlendirmektir.

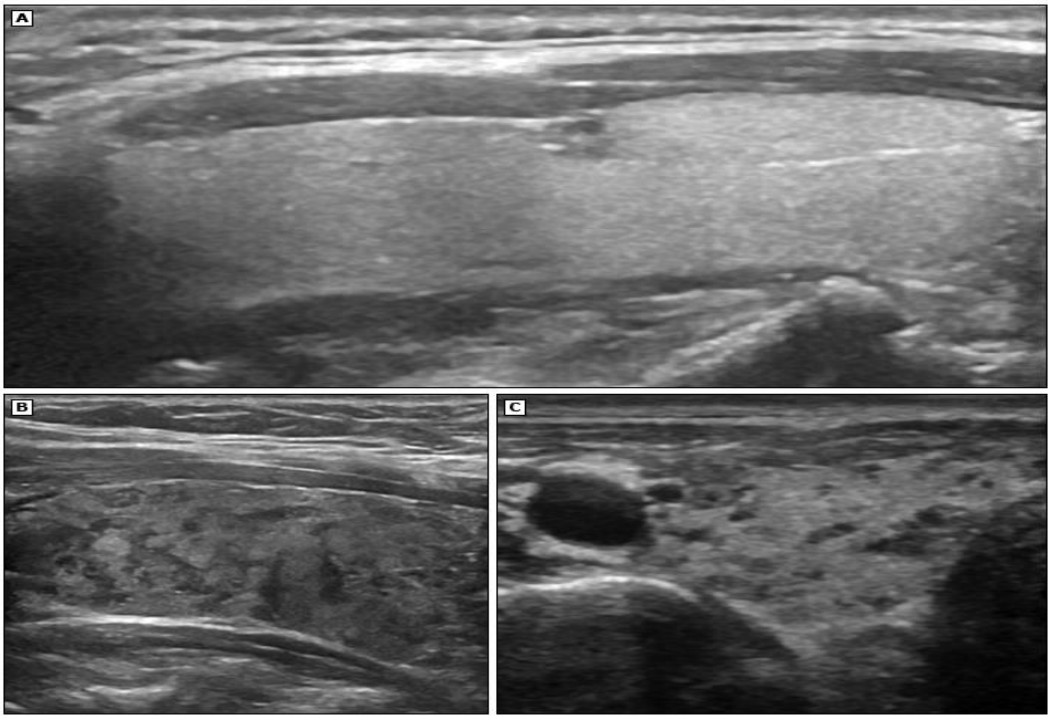
Ultrasonografide öncelikle tiroid hacmini hesaplayabilmek için en, boy ve derinlik ölçülür. Büyüyen tiroid hacmini ölçmede en güvenilir ve en objektif yöntem ultrasonografidir. Yaş, cinsiyet, ırk ve ülkeye göre belirlenmiş tiroid hacim değerleri vardır (Tablo 1). Her bir tiroid lobunun hacmi, 0,52 x derinlik (d) x genişlik (w) x uzunluk (l) formülü ile belirlenir. Total tiroid hacmi iki lobun toplamıdır buna istmus dahil değildir. Total tiroid hacmi belirlendikten sonra kendi yaşına uygun referens değerlerine göre karşılaştırılmalıdır. Tiroid hacmi iyot alımına bağlı olarak yaşla birlikte artar. İtalya'nın iyot eksikliği olmayan bir bölgesindeki çocuk hastalarda yapılan çalışmada, ortalama tiroid hacmi 7 yaşında 3.1 mL iken, 14 yaşında 6,3 mL olarak hesaplanmıştır

(79). Büyük çocuklarda pratik bir kural olarak olarak tiroid bezinin her bir lobu başparmağın terminal falanks boyutundadır.

Tablo 2.1. Çocuklarda Tiroid Volüm Ortalamaları (Grafik 79028 Sürüm 8.0 UpToDate'den alınmıştır) (79)

YAŞ	VOLÜM(ML)-ORTALAMA ±SD
7	3,1±1,3
8	3,3±1,2
9	3,6±1,3
10	4±1,5
11	4,9±1,5
12	5,3±1,4
13	6,1±1,6
14	6,3±1,5

HT'nin ultrasonografik görünümü, parankimde tipik olarak "güve yeniği", "İsviçre peyniri" benzeri diffuz hipoekojen veya hiperekojen patern gösterir. Normal tiroidin pürüzsüz, homojen dokusuyla karşılaştırıldığında, HT'inde tiroid bezi heterojen görülmektedir.



Şekil 2.3. HT'nin Ultrasonografik Görünümü (Graphic 132429 Version 2.0 UpToDate'den alınmıştır)

(A) Sağlıklı tiroid normal dokusu (B) Sagittal görünüm: HT‘i zürafa paterni. (C) Transvers görünüm: HT’i güve yeniği paterni.

Lenfositik infiltrasyon sonucu oluşan hipoekojenite, heterojenite ve seyrek germinal merkezler (psödonodüller) gibi karakteristik yapısal bozukluklar görülebilir. HT tanılı 105 çocukla yapılan bir çalışmada, tanı anında yapılan ultrasonografide üçte bir oranında tipik ultrason bulguları saptanmıştır. 7-14 aylık takip sürecinde geri kalan çocukların yarısında da tipik ultrasonografik bulgular gelişmiştir (80). Tek taraflı asimetrik guatr veya ele gelen bir nodül varlığında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gerekip gerekmediği konusunda ultrasonografi yol göstericidir. HT tanılı 1,2-12,8 yaşları arasında 904 çocukta yapılan bir çalışmada, 4,5 yıl içinde %20 oranında tiroid nodülü geliştiği görülmüştür (81). Ultrasonografi fizik muayenede tespit edilemeyen nodül ve kistleri saptamamıza yardımcı olur. Ultrasonografi ile değerlendirilen guatrlı çocuk hastaların %15'inde tiroid nodülleri tespit edilmiştir (82).

2.1.8. Haşimoto Tiroiditi ile İlişkili Hastalıklar

Down sendromu (trizomi 21), Turner sendromu (TS), tip1 diabetes mellitus (Tip1 DM), çölyak hastalığı ve klinefelter sendromu gibi bazı kromozomal ve otoimmün hastalıklarda HT ve hipotiroidi riski yüksektir. Bu nedenle bu hastalarda tiroit fonksiyon testleri periyodik olarak bakılmalı ve tanıda geç kalınmamalıdır (83). Eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklar addison hastalığı, alopesi areata, pernisiyöz anemi, kronik aktif hepatit, idiopatik hipoparatiroidizm, primer bilier siroz, primer ovaryan yetmezlik, romatoid artrit, sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE), skleroderma ve vitiligo’dur (61).

Down sendromlu hastalar hem konjenital hem de edinsel hipotiroidizm açısından yüksek risk altındadırlar. Tiroid fonksiyon testleri genellikle subklinik hipotiroidi formundadır. TSH yüksekliği set-pointin değişmesinden kaynaklanmaktadır. DS’de hipotiroidizmin nedeni çoğunlukla haşimoto tiroiditidir. DS’li hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %28’nde tiroid otoantikorları (anti-TPO ağırlıklı) pozitif saptanmıştır. %14’ünde subklinik hipotiroidi, %7 sinde aşikâr hipotiroidi ve %5‘inde hipertiroidizm görülmüştür (84). DS’li 70 çocuk hastada yapılan başka bir çalışmada %24 oranında hipotiroidi tespit edilmiş ve yaşla birlikte tiroid otoantikorlarının da arttığı gözlemlenmiştir (85). DS’li hastalara yenidoğan döneminde, altıncı ayda, onikinci ayda

sonraki dönemlerde yılda bir tiroid hastalıkları açısından tarama yapılması önerilmektedir (86).

TS'de HT'nin prevalansı yaşla birlikte artar. Erken çocukluk döneminde nadirdir. Puberte döneminde %15, yetişkin kadınlarda %40 oranında görülebilr (87). TS'de tiroid hastalıkları açısından yıllık tarama önerilmektedir.

Tip1 DM'li çocuk hastaların yaklaşık %15-20 'inde tiroid otoantikorları pozitiftir. T1 DM'li çocuklar ile yapılan bir çalışmada, anti-TPO kızlarda %19,9 erkeklerde %11,6; anti-TG ise kızlarda %18,6, erkeklerde %11 oranında pozitif bulunmuştur (88). Genellikle subklinik hipotiroidi olmak üzere %5 oranında tiroid fonksiyonlarında anormallik saptanır (89) (90). Tip 1 DM tanısı alan hastalarda tanı anında ve sonrasında yılda bir tiroid hastalıkları açısından tarama yapılması önerilmektedir.

Çölyak hastalarının yaklaşık olarak %10-20'sinde HT tanısı konur. Buna karşılık HT'li hastaların %2-7'sinde çölyak hastalığı görülür. Çölyak hastalarında HT'nin klinik seyri, glütensiz diyetten etkilenmemektedir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar. 135 çölyak hastasının incelendiği bir çalışmada, %23'ünün tiroid otoantikorları pozitif olduğu, tiroid otoantikorları pozitif olanların % 26'sında subklinik hipotiroidi, % 74'ünün ötiroid kaldığı gösterilmiştir (91) (92)

HT otoimmün poliglandüler sendrom (OPS) tip1 ve OPS tip2 ile birlikte görülebilir. HT OPS tip1'li çocukların yaklaşık %10'nunda görülür. OPS tip1 hipoparatiroidizm, adrenal yetmezlik, kronik mukokutanöz kandidiyazis ve HT ile karakterizedir. APS tip1 otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal distrofi (APECED) sendromu olarak da adlandırılır. Kadınlarda erkeklerden daha sıktır, AIRE genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir hastalıktır. Diğer otoimmun endokrinopatiler sonradan gelişir (93).

OPS tip2 (Schmidt sendromu), OPS tip1'den çok daha yaygındır ve genellikle adrenal yetmezlik ilk bulgudur. HT, adrenal yetmezlik ve tip1 DM ile karakterizedir. HT OPS tip2' li çocukların yaklaşık %70'inde görülür. Kadınlarda üç kat daha sıktır, çoğu vaka 20-40 yaşları arasında tanı alır (94).

Yapılan bir çalışmada HT'li hastaların %30'unda mide paryetal hücrelere karşı gelişen antikorlar sonucu otoimmün gastrit saptanmıştır (95).

HT bebeklik döneminde ortaya çıkan otoimmün endokrinopati, enteropati ve egzema ile karakterize IPEX (X'e bağlı immünodisregülasyon poliendokrinopati

enteropati) sendromuna eşlik edebilir. IPEX Treg'lerin eksik olduğu nadir ölümcül bir otoimmün lenfoproliferatif hastalıktır. FOXP3 genindeki mutasyonlar neden olur. Otoimmün endokrinopati genellikle tip1 DM ve otoimmün tiroiditdir. Tiroidit, hipotiroidi veya hipertiroidi olarak ortaya çıkabilir, sık olan tiroid otoantikor pozitifliği ile beraber hipotiroidizmdir. IPEX ayrıca neonatal diyabetin önde gelen nedenlerinden biridir. Tip1 DM, gelişme geriliği ve kronik ishali olan erkek bebekte IPEX akla gelmelidir (96).

Son yıllarda HT ile kronik idiopatik ürtiker ve polikistik over sendromun (PCOS) ilişkisi bildirilmiştir. Üreme çağındaki kadınlarda PCOS ve HT'nin birlikte görülme olasılığı yüksektir. Şimdiye kadar, ortak bir genetik geçiş gösterilememiştir. PCOS ile ilişkili birkaç gen polimorfizminin, HT insidansını da etkilediği gösterilmiştir (97) .

Tiroid otoantikorları pozitif, ötiroid hastalarda da ürtiker sıklığı artmıştır (98). Kronik spontan ürtiker hastalarının yaklaşık %4,3-%57,4'ünde otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) ile ilişkilidir (99).

2.1.9. Haşimoto Tiroiditi Kanser İlişkisi

Tiroid kanseri, pediyatrik yaş grubunda en sık görülen endokrin malignitedir. Çocukluk çağında görülen malignitelerin yaklaşık %3'ünü oluşturur (100). En sık adölesan dönemde görülür ve 15-19 yaş arasında en sık görülen ikinci malignitedir (101).

Çocuk hastaların yaklaşık %2'sinde tiroid nodülü vardır. Çocuklarda tiroid nodüllerinin çoğu iyi huyludur, ancak yetişkinlere göre kanser riski daha yüksektir. İyi huylu nodüller tiroid kistleri, inflamatuar lezyonlar ve tiroid adenomlarıdır (foliküler ve kolloid). Foliküler adenom en sık görülenidir. Çocuklarda tiroid bezi radyasyona ve kanserojen maddelere karşı hassastır. Çocuklarda tiroid nodüllerinin malignite oranları %19-34 arasındadır (102) . Yetişkinlerden farklı olarak tanı anında daha sık lenf nodu metastazı vardır ve nüksler daha çoktur. Tiroid nodüllerinin prevelansı çevresel etmenler, genetik nedenler ve ultrason tekniğine bağlı olarak farklılık göstermektedir.

Malign tiroid tümörleri şunlardır. Diferansiye tiroid kanserleri (DTK), Medüller tiroid kanseri (MTK), Anaplastik tiroid karsinomu, Primer tiroid lenfoması. DTK 'ler Papiller tiroid kanseri (PTK) ve Foliküler tiroid kanseri (FTK) olarak iki sınıftır. PTK çocukluk dönemindeki tiroid kanserlerinin yaklaşık olarak %86'sını, FTK ise %8-9'unu oluşturur. MTK çocukluk dönemindeki kanserlerin yaklaşık %4'ünü oluşturur. Çoğunlukla Multibl Endokrin Neoplazi tip 2 (MEN2) ile ilişkilidir (103). Çocuklarda DTK ve MTK asemptomatik soliter nodül olarak karşımıza çıkar. Erkek cinsiyet,

radyasyon alma öyküsü, nodülde hızlı büyüme, nodülün sert olması, disfaji servikal lenfadenopati nodül ile başvuran hastalarda malignite riskini artıran klinik bulgulardır.

PTK için otoimmun tiroidit bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (104) (100). İlk olarak 1955 yılında Dailey ve ark. (105) tarafından HT ve PTK arasındaki ilişki öne sürülmüştür. HT ve tiroid kanseri gelişimi arasındaki çalışmalar daha çok yetişkinlerde yapılmıştır. Bazı istisnalar dışında yapılan çalışmaların çoğunda HT ile başta PTK olmak üzere tiroid kanserlerinin birlikteği gösterilmiştir. Tiroid kanseri gelişme riski HT hastalarında, HT olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (100).

2.1.10. Tedavi ve İzlem

Ötiroid hastalarda guatr veya hipotiroidi bulgusu gibi klinik bulgu yoksa, tiroid nodülü yoksa tedavi verilmez. Ötiroid olduğu halde otoantikorlar yüksek titrede ise veya guatr varsa tedavi tartışmalı olmakla beraber tedavi verilebilir. Hipotiroidi gelişen hastalarda tiroid hormon replasman tedavisi (levotiroksin, LT4) mutlaka başlanır. İzole subklinik hipotiroidizmde tedavi TSH düzeyine göre yapılır. TSH >10 mU/L ise tedavi başlanması görüşü hakimdir. TSH 5-10 mU/L ise büyüme ve gelişmenin sağlanması için puberte tamamlanana kadar tedavi düşünülmelidir. Hipotiroidinin klinik bulguları aşikâr ise puberte bitimine kadar tedavi verilir. Puberte sonrası tiroid fonksiyonları tekrar değerlendirilir. Tedavi başlanmayan hastalar da periyodik olarak takip edilmeli tiroid hormonlarında anormallik saptanırsa hemen tedaviye başlanmalıdır.

Levotiroksinin başlangıç dozu yaş ve vücut ağırlığına göre ayarlanır. Günde bir kez olmak üzere 1-3 yaş arasında 4-6 mcg/kg, 3-10 yaş arasında 3-5 mcg/kg, 10-16 yaş arasında 2-4 mcg/kg'dır. Alternatif olarak günde m2 başına 100 mcg olarak da hesaplanabilir. LT4'ün likit ve jel kapsül formları ülkemizde bulunmadığından tablet formu ilk tercih olarak kullanılır (106). Yarılanma ömrü 7 gündür. Demir ve kalsiyum içeren ilaçlar, alüminyum hidroksit ve proton pompası inhibitörleri emilimi azalttığı için aynı anda alınmamalıdır. Optimum emilim için sabah kahvaltıdan 20 dk önce, aç iken alınmalıdır (107).

Aşikâr hipotiroidide yaşına göre tedavi dozunun ortasından, subklinik hipotiroidizmde yaşına göre tedavi dozunun alt sınırından başlanır. Sonra tiroid hormon ölçümlerine göre dozu revize edilir. Çocuklar levotiroksini vücuttan yetişkinlerden daha hızlı attıkları için ağırlığa göre doz daha yüksektir. Uzun süre hipotiroidizmi olan hastalarda, tedavi ile tiroid hormonları hızlı düzeltilirse davranış değişikliği, psödotümor

serebri gibi istenmeyen yan etkiler görülebilir. Bu yan etkileri en aza indirmek için tedavi dozunun dörtte biri oranında başlanarak tedrici olarak arttırılarak tam doza geçilmelidir.

Tedaviye başlandıktan 4-6 hafta sonra TSH ve sT4 düzeyleri kontrol edilmelidir. Ötiroidi sağlandıktan sonraki takipleri 3-6 ayda bir olmalıdır. Doz değişimi sonrası da 4-6 hafta sonra kontrol bakılmalıdır. Tedavi alırken hipotiroidizm veya hipertiroidizm bulguları gelişirse kontrol bakılmalıdır. TSH ve sT4'ü yaşa göre normal aralıkta tutacak şekilde tedavi verilmelidir. Çocuklar büyüdükçe LT4 ihtiyacı artacağı için TSH'ı referans aralığın alt yarısında, sT4 ise referans aralığının üst yarısında tutulması hedeflenir. Yüksek dozda LT4 tedavisinin yan etkileri arasında psödotümör serebri, geçici olarak okul başarısında düşme, hiperaktivite, kraniosinostoz, davranış değişiklikleri sayılabilir (108).

Levotiroksin tedavisi başlandıktan sonra puberte dönemi bitene kadar devam edilmelidir. Puberte sonunda subklinik hipotiroidide tedavi kesilerek bir ay sonra tiroid hormonlarına tekrar bakılır. HT'de hipotiroidizm her zaman kalıcı olmayabilir. Levotiroksin tedavisi kesildikten sonra tiroid fonksiyon testleri normal aralıkta seyredebilir (109). Subklinik hipotiroidizmli çocuklar 4,3 yıl izlenerek yapılan bir çalışmada, hastaların üçte birinin ötiroidi, üçte birinin aşikâr hipotiroidi geliştirdiği, hastaların üçte birinde ise subklinik hipotiroidizmin devam ettiği görülmüştür (110). HT ve hipotiroidi tanısı konulup tedavisi erken başlanan hastalar normal erişkin boylarına ulaşır. Kronik hipotiroidisi olup tedavisi geç başlanan hastalarda boy kısalığı görülebilir (111). Yüksek doz levotiroksin kemik gelişiminin hızlanmasına ve nihai boyda kısa kalmaya yol açabilir. Buna engel olmak için levotiroksin düşük dozlarda başlanır (62). Hipotroidizmin hızlı ve yavaş düzeltilmesi ile kemik gelişimi arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (112).

Haşitoksikozda tiroid hormonunun fazla üretimi olmadığı için antitiroid tedavi etkili değildir. Tirotoksikozun ortaya çıkardığı klinik bulgular düzelene kadar beta-adrenerjik antagonistlerle tedavi edilebilir.

Guatr nedeniyle yapılan ultrasonografide nodül veya kist saptanırsa, nodülün boyutu ve ultrasonografik özellikler dikkate alınarak İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) yapılır. Çocuklarda tiroid kistleri nadirdir. Basit kistlerde tanı için İİAB önerilmez ve inceleme gerekli değildir. Karma solid/kistik nodüller için ileri inceleme gereklidir. Yapılan ultrasonografide boyunda anormal lenfodenopati varlığı ile nodülde solid yapı,

hipoekojenite, düzensiz kenarlar, kalsifikasyonlardan söz ediliyorsa nodülün tiroid kanseri çıkma ihtimali vardır (113) (114). Ultrasonografik görüntülemede saptanan nodül, kanser riskini işaret eden yukarıdaki bulguların bir veya birkaçını taşıyorsa tiroid maligniteleri açısından İİAB dahil ileri değerlendirme yapılmalıdır.

Biyopsi sonucu yorumlanırken, tiroid sitopatolojisini raporlamak için Bethesda Sistemi (BSRTC) kullanılmalıdır (115). Tiroid nodüllerinin malignite riski altı kategori altında sınıflandırılır. Birinci kategori (non –diagnostik grup), malignite riski %5-11 arasındadır. İkinci kategori (benign), malignite riski %3'ten azdır. Üçüncü kategori (önemi belirsiz atipik hücreler/ önemi belirsiz foliküler lezyon) (AUS/FLUS), malignite riski %30-45 arasındadır. Bu gruptaki hastalara 3-6 ayda bir İİAB yapılması önerilir. Bazı klinisyenler cerrahi lobektomi önermektedir. Dördüncü kategori (Foliküler neoplazm), malignite riski %30-70 arasındadır. Sıklıkla foliküler karsinom ve foliküler varyant papiller karsinom görülür. Bu nodüller için cerrahi lobektomi yapılır. Beşinci kategori (malignite şüphesi), %70-85 oranında tiroid kanser riski olduğu için cerrahi önerilir. Altıncı kategori (malign), tiroidektomi yapılması önerilir (115).

Cerrahi tedavi (tiroidektomi) malignite şüphesi dışında; hava yolu obstrüksiyonu, disfaji, ses kısıklığı gibi kompresyon bulguları varsa da yapılır (5) .

Selenyum, immün sistem ve vücut homeostazı için önemli eser elementlerden biridir. Yapılan çalışmalarda tiroid hormon sentezinde iyot, selenyum, çinko, demir, kalsiyum ve bakır gibi eser elementlerin rolü olduğu gösterilmiştir. Biyolojik aktiviteleri selenoproteinler aracılığı ile gösterir. Glutatyon peroksidaz, tiroid peroksidaz, iyodotironin deiyodinaz enzimleri selenoproteindir. Selenyum takviyesinin HT tedavisindeki etkinliğini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Dört farklı çalışmanın sonuçları kullanılarak yapılan bir meta-analizde üç ay boyunca selenyum takviyesi verilen hastalarda anti-TPO titrelerinde düşme, hastaların psikolojik ve fiziksel durumlarında iyileşme görülmüştür (31). 2013 yılında yayınlanan bir derlemede ise, selenyum takviyesi ile hastaların yaşam kalitesinde herhangi bir iyileşme gösterilememiştir. HT'de LT4 tedavisine destek olarak selenyum kullanımı, hastalığın klinik seyrini olumlu yönde etkilediği ve otoantikorlarda düşüşe neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilse de tedavide rutin olarak tavsiye edilmez (116).

Bağırsak mikrobiyotası immün homeostaziste önemli rol oynar. Bağırsak disbiyozunun HT'nin de içinde bulunduğu inflamatuar ve otoimmün hastalıklara sebep

olduğuna dair kanıtlar vardır. Disbiyoz, bakteriyel deiyodinaz aktivitesi ve TSH inhibisyonu ile tiroid hormon düzeylerini etkileyebilir. Hayvansal gıdalardan fakir, vitamin ve mineral açısından zengin bir anti-inflamatuar diyetin HT'ye karşı koruyucu olabileceğine dair çalışmalar vardır. Glutensiz diyet ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Diyet ve mikrobesinler ile HT arasındaki ilişkiyi açıklayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (117) (118) .

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırma Popülasyonu ve Uygulanış

Tanımlayıcı tipteki bu çalışmada, Ocak 2011-Ocak 2022 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran ve Haşimoto Tiroiditi (HT) tanısı alarak takip edilen 1-18 yaş aralığında olan 185 hastaya ait bilgilerin retrospektif olarak incelenmesi yapılmıştır. Hastane otomasyon sistemi ve poliklinik dosyaları incelenerek HT tanısı alan hastalar tespit edilmiştir. Tiroid fonksiyon bozukluğu, guatr, tiroid nodülü gibi şikayetlerle veya tesadüfen tiroid otoantikor pozitifliği ve/veya tiroid ultrasonografide tiroidit bulgusu saptaması ile takibe alınan hastaların dosyaları incelendi. HT tanısı, anti-TPO ve/veya anti-TG de artış ve/veya tiroid ultrasonografisinde parankimde tiroidit bulgularının (heterojenite, hipoekojenite, psödonodüler görünüm vb.) gösterilmesi ile konuldu. Çalışmaya alınma kriterleri çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından HT tanısı alma,1 ile 18 yaş aralığında olma ve takipte poliklinik kayıtlarının düzenli tutulması olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise 1 yaşından küçük 18 yaşından büyük olması, tanı kriterlerini karşılamaması ve poliklinik kayıtlarının düzenli tutulmaması olarak belirlendi. Çalışmamıza başlamadan önce hangi parametlerin araştırılacağına yönelik bir veri formu hazırlandı (ek-1). HT tanısı ile takip edilen hastaların poliklinik dosyasından ve hasta veri sisteminden tarama yapılarak dosya numarası, ad soyadı, doğum tarihi, tanı tarihi, cinsiyeti, ilk başvuru şikayeti, eşlik eden hastalıkları, ailede tiroid hastalığı varlığı, başvuru sırasındaki vücut ağırlığı, boyu, vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKİ SDS, fizik muayene bulguları, puberte evresi, laboratuvar sonuçları (TSH, sT4, sT3, anti-TG, anti-TPO düzeyleri), tiroid görüntülemelerinin raporları (tiroid US'de parankim yapısı ve ölçüleri, hesaplanan tiroid total volümü, tiroid volüm SDS'leri), tiroid nodülü saptanmışsa nodülden ince iğne aspirasyon biyopsi yapılıp yapılmadığı ,biyopsi yapılmışsa BETHESDA sınıflamasına göre sonucu, verilen tedaviler ,izlemde tiroid hormonlarının değişimi retrospektif olarak kaydedilmiştir.

Serum TSH, sT4, sT3, anti-TPO, anti-TG düzeyleri SIEMENS ADVIA Centaur XPT cihazında immünoassay sistemi ile çalışıldı. TSH için referans aralığı 0,33-6mIU/ml, sT4 için referans aralığı 1-2 yaş arasında 0,94-1,44 ng/dl, 2 -12 yaş arasında 0,86-1,4ng/dl, 13-18 yaş arasında 0,83-1,43 ng/dl, sT3 için referans aralığı 1-2 yaş

arasında 3,3-5,2 pg/ml, 2-12 yaş arasında 3,3-4,8 pg/ml, 13-18 yaş arasında 3-4,7 pg/ml olarak alındı. Anti-TG ve anti-TPO için referans aralığı 0-60 U/ml olarak alınmıştır. 60 U/ml ve üstü değerler pozitif, 60 U/ml'ın altındaki değerler ise negatif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar tiroid hormon düzeyine göre Ötiroidi (sT4 normal, TSH normal), Subklinik hipotiroidi (sT4 normal, TSH yüksek), Aşikâr hipotiroidi (sT4 düşük, TSH yüksek), Subklinik hipertiroidi (sT4 normal, TSH düşük), Aşikar hipertiroidi (sT4 yüksek, TSH düşük) olarak sınıflandırıldı.

Görüntüleme yöntemi olarak Tiroid ultrasonografisi LOGIQ S8 XDclear 2.0 US sistemi ile yapıldı. Tiroid volümleri ve yaşa göre SDS'leri CEDD-ÇÖZÜM programı ile hesaplanmıştır (119). Vücut ağırlığı, boy ve VKİ'nin yaşa, cinse göre SDS değerleri de sağlıklı Türk çocuklarının verileri temel alınarak aynı programla hesaplanmıştır. Tiromegali varlığı tiroid US'de tiroid volümünün > +2 SDS saptanması durumu olarak tanımlandı.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesinde Malatya İnönü Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuştur. Çalışma Etik Kurulu tarafından 05.07.2022 tarih ve 2022/1507 numaralı etik kurul kararı ile onaylanmıştır (Ek-2).

3.3. İstatiksel Analiz

Hastane veri tabanından alınan hasta verileri düzenlenerek Microsoft Excel tablolarına dönüştürüldü. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Pac for kage for Social Sciences, IBM Inc, USA) for Windows 23.0 programı kullanıldı. Çalışmada niteliksel veriler sayı ve yüzde ile verildi. Niceliksel veriler; dağılımı normal dağılıma uyanlarda ortalama değer±standart sapma, normal dağılıma uymayanlarda medyan (min-max) değerleri ile verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uymayan verilerden 2'li değişkenler için Kruskal Wallis H testi kullanıldı, çoklu değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ alınmıştır.

4. BULGULAR

Malatya İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde Ocak 2011-Ocak 2022 yılları arasında HT tanısı ile takip edilen 185 hastanın cinsiyet dağılımı %21,1 erkek (n=39), %78,9 kız (n=146) şeklindeydi. Çalışmaya dahilen 185 çocuk hastanın yaş ortalaması 11±4,1 (1-18) yıl idi. Kızların erkeklere oranı 3,74 olarak bulundu. Çalışmamızdaki tüm hastaların 59'u (%32) 10 yaşın altında, 126'sı (%68) 10 yaşın üstünde idi.

Hastaların %70,3'ünde (n=130) başvuru anında aktif şikâyet var iken, %29,7'sinde (n=55) aktif bir şikâyet yoktu. Hastaların başvuru yakınmalarının dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir. Şikâyeti olmayan hastalarda rutin muayene ve/veya tetkikler sırasında HT tesadüfen saptanmıştı.

Tablo 4.1. Hastaların başvuru anındaki şikayetleri

İlk Başvuru Şikayet	**Hasta sayısı (n)**	**Hasta yüzdesi(%)**
Boyunda şişlik	42	22,7
Saç dökülmesi	26	14,1
Halsizlik	24	13
Çarpıntı	14	7,6
Kilo kaybı	11	5,9
Aşırı terleme	11	5,9
Adet düzensizliği	9	4,9
Kabızlık	9	4,9
Ellerde titreme	5	2,7
Sinirlilik	5	2,7
Kilo artışı	5	2,7
Ciltte kuruluk	5	2,7
Unutkanlık	4	2,2
İştahsızlık	2	1,1
Fazla sıcaklama	2	1,1
Dizlerde ağrı	1	0,5
Eklem ağrısı	1	0,5
Polidipsi, poliüri	1	0,5
Fazla üşüme	1	0,5
Döküntü	1	0,5
Baş ağrısı	1	0,5
Uykusuzluk	1	0,5
Fazla uyuma	1	0,5
Kıllanma artışı	1	0,5

Hastaların %53,5'inde (n=99) başvuru anında eşlik eden en az bir hastalık var iken, %46,5'inde (n=86) eşlik eden bir hastalık yoktu. Eşlik eden hastalıkların dağılımına

bakıldığında en sık Down sendromu ve astım hastalığı eşlik ediyordu. Hastaların %8,6'sında (n=16) otoimmün bir hastalık eşlik ediyordu. Hastaların eşlik eden hastalıkları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Eşlik eden hastalıklar

Eşlik eden Hastalık	**Hasta sayısı (n)**	**Yüzde %**
Down sendromu	10	5,4
Astım	9	4,8
Tip 1 DM **	6	3,2
Epilepsi	6	3,2
Konjenital hipotiroidi	6	3,2
Alerjik rinit	5	2,7
Çölyak **	5	2,7
Boy kısalığı	5	2,7
Seboreik dermatit	4	2,2
Polikistik over sendromu	4	2,2
Ürtiker	3	1,6
Vitiligo **	3	1,6
Egzema	3	1,6
Hipertansiyon	3	1,6
Puberte prekoks	3	1,6
Serebral palsi	2	1,1
Strabismus	2	1,1
Skolyoz	2	1,1
Henoch Schönlein Purpurası	2	1,1
Migren	2	1,1
İşitme kaybı	2	1,1
Obezite	2	1,1
Veziko üreteral reflü	2	1,1
SLE	2	1,1
Psöriazis	2	1,1
Alopesi	2	1,1
Enüresiznokturna	2	1,1
İmmün trombositopenik purpura **	2	1,1
Prematüre	1	0,5
Pilositikastrositom	1	0,5
Granülomatöz keilit	1	0,5
ARA	1	0,5
Hidronefroz	1	0,5
Dikkat eksikliği hiperaktivite	1	0,5
Hipospadias	1	0,5
Hirsutizm	1	0,5
Hidrosefali	1	0,5
ALL	1	0,5
Rikets	1	0,5
Mikrosefali	1	0,5
Anjioödem	1	0,5
Kortizol eksikliği	1	0,5
Hirschsprung	1	0,5
Alagille sendromu	1	0,5

UVP darlık	1	0,5
Psöriatik artrit	1	0,5
Paratiroid adenom	1	0,5
FMF	1	0,5
Nefroliatizis	1	0,5
Kriptorsidizm, mikropenis	1	0,5
Kronik malnütrisyon	1	0,5

*** otoimmün hastalıklar

Hastaların %54,1'inin (n=100) ailesinde tiroid hastalığı yok iken, %45,9'unun (n=85) ailesinde tiroid hastalığı var idi. Hastalardan ailesinde tiroid hastalığı bulunanların %41,2'sinin (n=35) 1.derece akrabasında, %35,3'ünün (n=30) 2.derece akrabasında ve %23,5'inde (n=20) hem 1.derece hem 2.derece akrabasında tiroid hastalığı var idi.

Boy SDS <-2 olan 16(%8,6) vaka var idi. Bunların 9'u(%4,8) subklinik hipotiroidi, 4'ü (%2,1) ötiroidi, 1'i(%0,5) aşikâr hipotiroidi, 2'si(%1) ise aşikar hipertiroidi tablosunda idi.

VKİ SDS < -2 olan 18(%9,7) vaka var idi. Bu 18 vakanın 8'i (%4,3) ötiroid, 4'ü(%2,1) subklinik hipotiroidi, 4'ü(%2,1) aşikâr hipertiroidi, 2'si(%1) subklinik hipertiroidi tablosunda idi.

Hastaların antropometrik özellikleri Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Antropometrik veriler

Antropometrik veriler	**Ortalama±SS**	**Alt değer**	**Üst değer**
Vücut Ağırlığı SDS	-0,1±1,7	-2,9	3,24
Boy SDS	-0,2±1,3	-3,15	2,97
VKI SDS	-0.2±1,6	-3	3,09

Hastaların fizik muayenesinde %31,3'ünde (n=58 kişi) Evre 1, %22,2'sinde (n=41 kişi) Evre 2 guatr var idi. Hastaların %46,5'inde (n=86) fizik muayenede guatr saptanmadı.

Hastaların %44,3'ü (n=82) prepubertal, %55,7'si (n=103) pubertaldi.

Laboratuvar verileri incelendiğinde hastaların %58,9'unun (n= 109) anti-TG'si normal iken, %41,1'inin (n=76) anti-TG'si yüksek idi. Hastaların %11,9'unun (n=22) anti-TPO'su normal iken, %88,1'inin (n=163) anti-TPO'su yüksek idi. Hastaların

%10,8'inin (n= 20) anti-TPO ve anti-TG'si birlikte normal iken, %39,5 (n=73) anti-TPO ve anti-TG'si birlikte yüksek idi. Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Otoantikorların pozitiflik durumları

Antikor düzeyi	Pozitif Hasta n (%)	Normal Hasta n (%)
Anti TG	76 (41,1)	109 (58,9)
Anti TPO	163 (88,1)	22 (11,9)
Anti TPO ve Anti TG	73 (39,5)	20 (10,8)

Hastaların %10,8'inin (n=20) serum TSH düzeyi düşük, %47,6'sının (n=88) normal ve %41,6'sının yüksek idi. Hastaların %7'si (n=13) aşikâr hipotiroidi, %35,2'si (n=65 kişi) subklinik hipotiroidi, %45,4'ü (n=84) ötiroidi, %5,4'ü (n=10) subklinik hipertiroidi ve %7'si (n=13) aşikâr hipertiroidi tanıları almıştı. Tiroid fonksiyon testlerine göre belirlenen hasta alt grupları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Tiroid fonksiyon testlerine göre belirlenen hasta alt grupları

Tiroid Hormon Yorumu	Hasta Sayısı(n)	Hasta Yüzdesi (%)
Aşikâr Hipotiroidi	13	7
Subklinik Hipotiroidi	65	35,2
Ötiroidi	84	45,4
Subklinik Hipertiroidi	10	5,4
Aşikar Hipertiroidi	13	7

Tiroid US'de hastaların %15,1'inde (28/185) normal bulgular var iken %84,9'unda (157 /185) çeşitli patolojik US bulguları var idi. Normal dışı US bulgularından en sık görülenler; %76,2 (n=141) parankimde heterojenite artışı, %45,4 (n=84) vaskülarite artışı, %38,9 (n=72) hipoekoik görünüm şeklindeydi. Hastaların tiroid US bulguları ve dağılımları Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların Tiroid US Bulguları

Tiroid US Bulguları	**Bulgu Sayısı(n)**	**Hasta Yüzdesi (%)**
Heterojenite	141	76,2
Vaskülerite Artışı	84	45,4
Hipoekoik Görünüm	72	38,9
Yamasal Alan	31	16,8
Psödonoduler Görünüm	22	11,9
Ekojen septasyon	17	9,2
Solid Nodül	15	8,1
Fibrotik Bant	9	4,9
Normal	28	15,1

Çalışmaya dahil edilen HT tanılı 185 çocuk hastanın US ile saptanan tiroit volüm SDS ortalaması 1,5±2,6 (-2,14-9,8) idi. Tiroid US değerlendirmesine göre hastaların %42,2'sinde (n=78) tiroid volümleri yaşlarına göre yüksekti (>+2SD), %57,8'inde (n=107) tiroid volümleri yaşlarına göre normal idi.

Çalışmamızda hastaların 170'inde tiroid nodülü saptanmazken 15'inde (%8,1) tiroid nodülü saptandı. Bunların 11'ine ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Bunların sitolojik incelemesi Bethesda Sistemine (BSRTC) göre sekiz hastada benign, iki hastada AUS/FLUS (önemi belirsiz atipik hücreler/ önemi belirsiz foliküler lezyon) ve bir hastada malign (Papiller Tiroid Karsinomu) olarak raporlandı.

4.1. Tiroid Fonksiyonlarına Göre Belirlenen Alt Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Tiroid fonksiyon alt gruplarının demografik ve antropometrik verileri karşılaştırıldığında tanı yaşının gruplar arasında anlamlı derecede farklı olduğu görüldü (p:0,033). Subklinik hipotiroidi ile aşikâr hipertiroidi tanı yaşı açısından karşılaştırıldığında subklinik hipotiroidi grubunun yaş ortalaması aşikâr hipertiroidi grubunun yaş ortalamasından anlamlı olarak daha az bulundu (p:0,011). Subklinik hipotiroidi ile subklinik hipertiroidi tanı yaşı açısından karşılaştırıldığında subklinik hipotiroidi grubunun yaş ortalaması subklinik hipertiroidi grubunun yaş ortalamasından anlamlı olarak daha az bulundu (p:0,021). Ötiroidi ile aşikâr hipertiroidi tanı yaşı açısından karşılaştırıldığında ötiroidi grubunun yaş ortalaması aşikâr hipertiroidi grubunun yaş ortalamasından anlamlı olarak daha az bulundu (p:0,038). Cinsiyet, vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKİ SDS açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Tiroid fonksiyon alt gruplarının demografik ve antropometrik verilerinin karşılaştırılması

	Aşikar hipotiroidi n=13	Subklinik hipotiroidi n=65	Ötiroidi n=84	Subklinik hipertiroidi n=10	Aşikar hipertiroidi n=13	p
Tanı yaşı Ortalama±SS	11,46±3,43(5-17)	10,38±3,99 (1-17)	10,82±4.5 (1-18)	13,5±2.5 (9-17)	13,46±3 (7-16)	**0,033**
Cinsiyet						
K n(%)	11(84,6)	46	67	10	12	0,138
E n(%)	2(15,4)	19	17	0	1	
Vücut ağırlığı SDS Ort±SDS (min-maks)	0,34±1,26 (-1,6-2,8)	-0,33±1,66 (-2,8-5)	-0,04±1,86 (-2,9-3,24)	0,11±1,21 (-1,3-2,2)	0,42±1,47 (-2,5-1,9)	0,274
Boy SDS ort±SDS (min-maks)	0,05±1,23 (-2,7-1,7)	-0.43±1,44 (-3,15-2,97)	0.14±1,14 (-3,15-2,1)	0,03±0,99 (-1,8-1,6)	-0.12±1,37 (-2,5-1,9)	0,395
VKİ SDS Ort±SDS (min-maks)	0,47±1,08 (-1-2,5)	-0,26±1,46 (-3-3)	-0,16±1,68 (-3-2,8)	0,08±1,16 (-1,3-2,1)	-0,55±2,08 (-2,9-3,09)	0,327

Tiroid fonksiyon alt grupları muayenede guatr varlığına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Tiroid fonksiyon alt gruplarının muayenede guatr varlığına göre karşılaştırılması

	Aşikar hipotiroidi n=13	Subklinik hipotiroidi n=65	Ötiroidi n=84	Subklinik hipertiroidi n=10	Aşikar hipertiroidi n=13	p
Guatr var n(%)	10 (76,9)	38 (58,4)	40 (47,6)	6 (60)	5 (38,5)	0,182
Guatr yok n(%)	3 (23,1)	27 (41,6)	44 (52,4)	4 (40)	8 (61,5)	

Tiroid fonksiyon alt gruplarının tiroid hormon durumlarının ortalama sT3, sT4, TSH değerleri ayrıntılı olarak tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. Tiroid fonksiyon alt gruplarının tirod hormon durumları

	Aşikar hipotiroidi	Subklinik hipotiroidi	Ötiroidi	Subklinik hipertiroidi	Aşikar hipertiroidi
sT3 Ortalama±SS	2,85±1,41	3,66±2,54	3,05±2,09	4,78±1,24	8,90±5,85
sT4 Ortalama±SS	0,54±0,23	1,11±0,45	1,15±0,21	1,37±0,38	2,64±1
TSH Ortalama±SS	33,28±37,89	12,54±16,20	2,71±1,28	0,55±1,49	0,01±0,01

Tiroid fonksiyon alt gruplarının otoantikor durumları karşılaştırıldığında, tek başına anti-TG pozitiflik oranı, tek başına anti-TPO pozitiflik oranı, hem anti-TG hem de anti-TPO pozitiflik oranlarının gruplar arasında karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. Tiroid fonksiyon alt gruplarının otoantikor durumlarının karşılaştırılması

	Aşikar hipotiroidi n=13	Subklinik hipotiroidi n=65	Ötiroidi n=84	Subklinik hipertiroidi n=10	Aşikar hipertiroidi n=13	p
Anti-TG pozitiflik oranı n(%)	6 (46,2)	25(38,5)	37(44)	4(40)	4(30,8)	0,877
Anti-TPO pozitiflik oranı n(%)	13(100)	59(90,8)	69(82,1)	9(90)	13(100)	0,145
Anti TG ve TPO pozitiflik oranı n(%)	6(46,2)	24(36,9)	30(35,7)	3(30)	4(30,8)	0,527

Tiroid fonksiyon alt gruplarında tiroid US özellikleri karşılaştırıldığında tiroid parankiminde patoloji görülme yüzdeleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. Aşikâr hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi grubunda diğer gruplara göre tiroid parankiminde patoloji varlığı oranı daha yüksekti. (Tablo 4.11)

Tiroid volüm SDS ortalamalarının gruplar arasında anlamlı olarak farklı olduğu görüldü (p:0,022). Ötiroid hastaların tiroid volüm SDS'lerinin subklinik hipotiroidi hastalarından anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü(p:0,43). Aşikar hipertiroidi vakalarının tiroid volüm SDS'lerinin subklinik hipotiroidi hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p:0,07). (Tablo 4.11)

Tiroid US'de tiromegali varlığı yüzdesi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p:0,029). Aşikâr hipotiroidide subklinik hipertiroidide ve aşikâr hipertiroidide tiromegali saptanma oranı subklinik hipotiroidi grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0,029). (Tablo 4.11)

Tablo 4.11. Tiroid fonksiyon alt gruplarında tiroid US özelliklerinin karşılaştırılması

	Aşikar hipotiroidi n=13	Subklinik hipotiroidi n=65	Ötiroidi n=84	Subklinik hipertiroidi n=10	Aşikar hipertiroidi n=13	p
Parankimde patoloji varlığı n(%)	10 (76,9)	58 (89,2)	60 (71,4)	7 (70)	13 (100)	**0,03**
Tiroid volüm SDS Ortalama±SS	1,75±1,94	0,94±2,52	1,56±2,56	2,10±2,51	3±3,02	**0,022**
Tiromegali saptanma oranı n (%)	8(61,6)	20(30,8)	42(50)	5(50)	9(69,2)	**0,029**

Tiroid fonksiyon alt gruplarının tanı anındaki tiroid US'de saptanan parankim patolojileri tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.12. Tiroid fonksiyon alt gruplarında Tiroid US Bulgularının Dağılımı

Tiroid US Bulguları	Aşikar hipotiroidi n=13	Subklinik hipotiroidi n=65	Ötiroidi n=84	Subklinik hipertiroidi n=10	Aşikar hipertiroidi n=13
Normal	3(%23)	7(%11)	24(%26)	3(%30)	0(%0)
Heterojen	9(%39)	45(%69)	54(%64)	8(%80)	13(%100)
Psödonoduler	2(%9)	12(%18)	5(%6)	0(%0)	3(%23)
Yamasal alan	2(%9)	15(%23)	10(%12)	3(%30)	2(%15)
Vaskülerite artışı	6(%26)	31(%48)	35(%42)	4(%40)	8(%65)
Hipoekoik	5(%22)	28(%43)	31(%37)	6(%60)	3(%23)
Solid nodül	3(%23)	9(%14)	7(%8)	0(%0)	0(%0)
Ekojen septasyon	2(%9)	12(%18)	0(%0)	2(%20)	4(%30)
Fibrotik bant	0(%0)	7(%11)	0(%0)	0(%0)	0(%0)

Tüm izlem boyunca subklinik hipotiroidili vakaların 2'sinde, ötiroidili vakaların 5'inde, subklinik hipertiroidili vakaların 2'sinde, aşikâr hipertiroidili vakaların 2'sinde tiroid nodülüne İİAB yapıldı. Nodülden İİAB yapılan hastaların dağılımı Tablo 4.13'te verilmiştir.

Tablo 4.13. Tiroid fonksiyon alt gruplarında Tiroid Nodülünden İİAB yapılma durumları

Nodülden İİAB	Aşikar hipotiroidi	Subklinik hipotiroidi	Ötiroidi	Subklinik hipertiroidi	Aşikar hipertiroidi
Var	0	2	5	2	2
Yok	13	63	79	8	11
Toplam	13	65	84	10	13

Tiroid fonksiyon alt gruplarının tıbbi tedavi durumu tablo 4.14'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Tiroid fonksiyon alt gruplarının Tıbbi Tedavi Durumunun Değerlendirilmesi

Tıbbi tedavi	Aşikar hipotiroidi	Subklinik hipotiroidi	Ötiroidi	Subklinik Hipertiroidi	Aşikar hipertiroidi
Var n(%)	13 (100)	51 (78,4)	47 (55,9)	8 (80)	11 (84,6)
Yok n(%)	0 (0)	14 (21,6)	37 (44,1)	2 (20)	2 (15,4)
Toplam	13	65	84	10	13

Ötiroid gruptaki 84 hastanın 37(%44)'si tanı anında tedavi verilmeden izlenmiş, 47(%56) hastaya ise uygun dozda levotiroksin (LT4) tedavisi başlanmıştır. Tedavi verilmeden izlenen 37 hastanın 34'ünün (%92) izlemde ötiroid kaldığı, 2 (%5) hastanın hipertiroidiye döndüğü, 1 (%3) hastanın ise hipotiroidiye döndüğü görüldü. Subklinik hipotiroidi olup ilaç almayan hastaların sayısı 15(%23) idi. İzlemde 14 hastanın ötiroide döndüğü 1 hastanın ise subklinik hipotirodi olarak kaldığı görüldü. Hipertiroidi grubunda hastaların 19'una (%82,6) tedavi başlanmıştır, bunlardan 16'sının izlemde ötiroidiye döndüğü ve tedavilerinin kesildiği görüldü. Diğer 3 hastanın hipertiroidi tedavisi devam etmekte idi. Hipertiroidili hastalardan 4'ü (%17,3) tedavi almamıştı, izlemde bunların tamamının ötiroidiye döndüğü görüldü.

5. TARTIŞMA

Haşimoto tiroiditinin çocuklardaki prevalansı 1,2-3/100 olup ergenlik dönemi ile sıklığı artmaktadır. HT prevelansı pubertenin erken ve orta döneminde en yüksektir. Klinik bulgusu olan okul çağındaki çocukların %2'sinde, puberte döneminde ise %4-6'sında HT görülmektedir (120). Doğan ve ark.'nın (121) yaptığı bir araştırmada okul çağındaki çocuk hastalardaki sıklığı %3,6 olarak bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen HT tanılı 185 çocuk hastanın yaş ortalaması 11±4.1(1-18) yıl idi. Olguların %68'i 10 yaş üzerinde idi. Tanı anındaki yaş ortalaması Özsu ve ark.'nın (122) yaptığı çalışmada 11,5 ± 2,8 yıl, De Vries ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada 11,8 ± 3,5 yıl, Demirbilek ve ark.'nın (123) yaptığı çalışmada 11,4 ± 2,9 yıl, Yeşilkaya ve ark.'nın (124) yaptığı çalışmada 12,4 ± 2,9 yıl, Rajamanickman ve ark.'nın (125) yaptığı çalışmada 9.90 ± 1.76 yıl olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bulduğumuz değer de bunlara paraleldir.

Haşimoto tiroiditi kız çocuklarda erkeklere oranla 2-4 kat daha sıktır (122). Çalışmamızda kızların erkeklere oranı (K/E) 3,74 olarak bulundu. Özsu ve ark.'nın (122) yaptığı çalışmada kadınlarda 3,6 kat , De Vries ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada 4,2 kat, Demirbilek ve ark.'nın (123) yaptığı çalışmada 6,4 kat, Yeşilkaya ve ark.'nın (124) yaptığı çalışmada 8,7 kat, Rajamanickman ve ark.'nın (125) yaptığı çalışmada 5,4 kat, Korkmaz ve ark.'nın (126) yaptığı çalışmada 3,3 kat, Dilek ve ark.'nın (2) yaptığı çalışmada 7,5 kat, Zeng ve ark.'nın (127) yaptığı çalışmada ise 4,6 kat daha fazla saptanmıştır. Yapılan tüm çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da saptanan kız hasta hakimiyeti literatür ile uyumluydu.

Çalışmamızdaki hastaların %70,3'ünde başvuru anında aktif bir şikâyet var iken, %29,7'sinde aktif bir şikâyet yoktu. Şikâyeti olmayan hastalarda rutin muayene ve/veya tetkikler sırasında HT tesadüfen saptanmıştı. De Vries ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada HT ile takibe aldığı 114 hastanın %31,6'sında başvuru anında klinik semptom ve bulgu yoktur. Satan (128) ise 2011 yılında yapmış olduğu tezinde HT ile izleme aldığı 376 olgunun %30'unda klinik semptom ve bulguya rastlamamıştır. Çalışmamızdaki oran bu iki çalışmaya paralel olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda tespit ettiğimiz en sık başvuru şikâyeti 22,7 'lik bir oranda boyunda şişlikti. Başvuru şikâyeti olarak en sık nedenin boyunda şişlik olması literatür ile uyumludur. Sonrasında çalışmamızda sırasıyla; saç dökülmesi %14,1, halsizlik %13,

çarpıntı %7,6, kilo kaybı 5,9, aşırı terleme %5,9, adet düzensizliği %4,9, kabızlık %4.9, ellerde titreme %2.7, sinirlilik %2,7, kilo artışı %2,7, ciltte kuruluk %2,7, unutkanlık %2,2, iştahsızlık%1,1, fazla sıcaklama %1,1, ve diğer şikayetler gözlenmiştir. Özsu ve ark.'nın (122) yaptığı çalışmada HT ile izleme alınan 106 hastada boyunda şişlik oranı %46 olarak bulunmuştur. Literatürdeki diğer çalışmaları incelediğimizde De Vries ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada HT ile takibe aldığı 114 hastada yorgunluk %21,6, tartı alımı %9.8, gelişme geriliği %7.9, soğuk intoleransı %6.9, kabızlık %5.9 sıklıkta başvuru şikayeti olarak bildirilmiştir. Demirbilek ve ark. (123) 162 HT'li çocuk ve ergen hastalar ile yaptığı çalışmada büyüme geriliği %7,4, tartı alımı %4,9 sıklıkta başvuru şikâyeti olarak bildirilmiştir. Satan'ın (128) 2011 yılında yapmış olduğu tezinde kabızlık %17,8, saç dökülmesi %16,2, yorgunluk %14,6, uykuya eğilim %12,1, okul başarısızlığı %11,1, cilt kuruluğu %9,7, büyüme geriliği %8.3, soğuk intoleransı %4.6, pubertal dönemdeki kız hastalarda adet düzensizliği %19 oranında bildirilmiştir. Korkmaz ve ark. (126) HT tanısıyla izlenen 83 olgu ile yaptığı çalışmada ise başvuru şikayetleri ve sıklıklarını; asemptomatik hasta %39,4, boyunda şişlik %27,7, büyümede yavaşlama %4,8, kabızlık %1,2, saç dökülmesi %9,6 olarak bildirmişlerdir. Hastaların şikayetlerinin bir kısmı da tiroid fonksiyonlarındaki bozuklukla ilişkilidir.

HT'de bazı olgularda sinirlilik, çarpıntı, aşırı terleme, tremor gibi tirotoksikoz belirtileri saptanabilir. Hastalığın hipertiroidi dönemi haşitoksikoz olarak adlandırılır. Bulgular GH'ye göre daha hafiftir, hipertiroidi geçicidir ve semptomatik tedaviye iyi yanıt verirler (120). Özsu ve ark.'nın (122) yaptığı çalışmada sinirlilik %5,5, çarpıntı %2,8 oranında, Yeşilkaya ve ark.'nın (124) yaptığı çalışmada sinirlilik %7,2, çarpıntı %2 oranında, De Vries ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada sinirlilik %2,6 oranında bulunmuştur. Çalışmamızda sinirlilik %3,8, ellerde titreme %3,8, çarpıntı %10,8 oranlarında bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalarla uyumludur.

Otoimmün bir hastalık olan HT'nin eşlik ettiği birçok hastalık vardır. Kromozomal hastalıklardan Down sendromu (DS) ve Turner sendromunda (TS) da otoimmün tiroidit görülme riski yüksektir. DS'li 70 çocuk hastada Ivarsson ve ark.'nın (85) yaptığı çalışmada %24 oranında hipotiroidi tespit edilmiş ve yaşla birlikte tiroid otoantikorlarının da arttığı gözlemlenmiştir. TS'de HT puberte döneminde %15, yetişkin kadınlarda %40 oranında görülebilir (87). Bizim çalışmamızda hastaların %53,5'inde başvuru anında eşlik eden en az bir hastalık vardı. En sık Down sendromu (%5,4) ve astım hastalığı (%4,8) eşlik ediyordu. HT diğer otoimmün hastalıklarla birlikte de görülebilir. OPS tip1;

hipoparatiroidizm, adrenal yetmezlik, kronik mukokutanöz kandidiyazis ve HT ile karakterizedir. HT'i OPS tip1'li çocukların yaklaşık %10'nunda görülür (93). OPS tip2 ise HT, adrenal yetmezlik ve tip1DM ile karakterizedir. HT'i OPS tip2'li çocukların yaklaşık %70'inde görülür (94). HT'ne eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklar ise addison hastalığı, alopesia areata, pernisiyöz anemi, kronik aktif hepatit, idiopatik hipoparatiroidizm, primer bilier siroz, primer ovariyan yetmezlik, romatoid artrit, sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE), skleroderma ve vitiligo'dur (61). HT'ye eşlik eden otoimmün hastalık oranı Dilek ve ark.'nın (2) yaptığı çalışmada %13,7, Markovic ve ark.'nın (129) yaptığı çalışmada: %13,9, Yeşilkaya ve ark.'nın (124) yaptığı çalışmada %13,9, Özsu ve ark.'nın (122) yaptığı çalışmada %26, Satan (128) 2011 yılında yapmış olduğu tezinde %17 bulunmuştur. Demirbilek ve ark.'nın (123) yaptığı çalışmada HT'ye eşlik eden hastalıklardan Tip 1 DM %6,2, OPS %2,5, Psöriazis %1,2, Çölyak %0,6 oranında bulunmuştur. Yeşilkaya ve ark.'nın (124) yaptığı çalışmada 6 hastada Tip1 DM, 4 hastada Çölyak birlikteliği tespit edilmiştir. Çalışmamızda vakaların %8.6'sında eşlik eden otoimmün hastalık vardı, literatüre göre kısmen daha az sıklıktaydı. Hastalarımızda en sık görülen otoimmün hastalıklar yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde %3.2'lik oranla T1DM, %2,7'lik oranla Çölyak Hastalığı, %1.6'lık oranla Vitiligo, %1.1'lik oranla İmmün trombositopenik purpura idi. Otoimmün hastalık varlığında olgunun diğer otoimmün hastalıklar açısından da izlemi uygun olacaktır. Otoimmün hastalıkları takip eden hekimlerin bu birliktelikten haberdar olması erken teşhis ve tedavi açısından önemlidir.

HT'de kuvvetli bir genetik bir geçişin olduğu açıktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bu genetik geçişi destekleyen bulgular saptanmıştır. Almanya'da yapılan bir çalışmada, HT'li vakaların çocuklarında otoimmün tiroidit gelişme riskinin 32 kat, kardeşlerinde 21 kat arttığı bulunmuştur (130). Çalışmamızda hastaların, %45,9'unun ailesinde tiroid hastalığı vardı. Hastalardan ailesinde tiroid hastalığı bulunanların %41,2'sinin 1.derece akrabasında, %35,3'ünün 2.derece akrabasında ve %23,5'inde hem 1.derece hem 2.derece akrabasında tiroid hastalığı var idi. Aile öyküsünde tiroid hastalığı varlığı De Vries ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada %52, Markovic ve ark.'nın (129) yaptığı çalışmada %37, Özsu ve ark.'nın (122) yaptığı çalışmada %21, Satan (128) 2011 yılında yapmış olduğu tezinde %36 çıkmıştır. Sengi ve ark.'nın (131) yaptığı çalışmada babaların %26'sında, annelerin ise %58 inde tiroid hastalığı öyküsü olduğu, Yeşilkaya ve ark.'nın (124) yaptığı çalışmada ise hastaların %25 inde birinci derece akrabalarında, %15,6'sında

ise ikinci derece akrabalarında tiroid hastalığı öyküsü olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki ailede tiroid hastalık öyküsü oranı literatüre göre benzerdir. Bulduğumuz bu oran HT'de genetik geçişin olduğunu destekler mahiyettedir.

Çocuk hastalarda hipotiroidizm ilk olarak boy uzama hızında azalma ile kendini gösterebilir. Boy uzamasında gecikme diğer semptomlar ortaya çıkmadan önce mevcut olabilir. Bu nedenle boy uzama hızı yaşına göre düşük olan her çocukta hipotiroidi akla gelmelidir. HT'ne bağlı hipotiroidinin erken yakalanıp tedavisinin zamanında başlanması, oluşabilecek kalıcı boy kısalıklarının engellenmesi açısından önemlidir (6). Çalışmamızda hastaların boy SDS (standart deviasyon skoru) ortalamaları normal aralıkta saptanmıştır (-0.2±1.3). Gökçe (132) HT'li 163 hasta ile yapmış olduğu tez çalışmasında boyu -2 SDS altında olan 4(%0,02) hasta tespit etmiştir. Satan'ın (128) 2011 yılında yapmış olduğu tezinde ise boyu -2 SDS altında olan hastaların sayısı ötiroid grupta %5,1, kompanse hipotiroidi grubunda %6,5, hipotiroid grubunda %19,4, hipertiroidi grubunda ise %14,3 olarak bulmuştur ve boy SDS'i <-2 olanlar hipotiroidi grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda ise boy SDS <-2 olan 16 (%8,6) vaka var idi. Bunların 9'u (%56) subklinik hipotiroidi, 4'ü(%25) ötiroidi, 1'i(%6) aşikâr hipotiroidi, 2'si(%12) ise aşikar hipertiroidi tablosunda idi. Boy kısalığı olan vakalarımızın %60'ından fazlasında hipotiroidi vardı. Tiroid hormonları bazal metabolizma, termogenezin düzenlenmesi, lipid ve glikoz metabolizması, yağ oksidasyonunda önemli rol oynadığından vücut kompozisyonu ile tiroid hormonları yakından ilişkilidir (78). Bizim çalışmamızda vücut ağırlığı SDS ortalamaları normal aralıkta saptanmıştır (-0.1±1.7). Aynı şekilde vücut kitle indeksi (VKİ) SDS ortalamaları da normal aralıkta saptanmıştır (-0.2±1.6).

Çocukluk çağında HT'nin doktora başvuru anındaki en sık görülen fizik muayene bulgusu guatrdır. HT'li hastalar tipik olarak asemptomatik guatr ile başvururlar. Guatr tesadüfen ebeveynler tarafından veya rutin muayene sırasında tespit edilebilir. Guatr sert, elastik, pütürlü, diffüz, irregüler veya nodüler olabilir (6). Fizik muayenede guatr varlığı Dilek ve ark.'nın (2) yaptığı çalışmada %100, Demirbilek ve ark.'nın (123) yaptığı çalışmada %90,7 oranında bulunmuştur. Türkiye'de Özer ve ark.'nın (59) yaptığı bir çalışmada otoimmün tiroiditli çocukların %39,5'inde belirgin guatr görülmüştür. Bizim çalışmamızda muayenede hastaların %31,3'ünde Evre 1, %22,2'sinde Evre 2 guatr saptanmıştı. Fizik muayenede %50 den fazla hastada guatr tespit edilmiş olması literatür ile uyumludur. Çocuklarda HT' nin sıklığı puberte döneminde artmaktadır (120). Bizim

çalışmamızda HT tanısı aldıklarında hastaların %44,3'ü prepubertal, %55,7'si ise pubertal dönemde idi.

HT olan hastaların çoğunda tiroid peroksidaza (TPO) ve/veya tiroglobulin (TG) karşı gelişen antikorlar pozitiftir. Anti-TPO ve Anti-TG poliklonaldir (43). Serum anti-TPO antikorları en iyi serolojik gösterge olarak kabul edilir (58). Serum anti-TG antikorları daha az sensitifdir (70). Çalışmamızdaki hastaların %88,1'inin anti-TPO'su yüksek idi, %41,1'inde anti-TG yüksek saptandı. Hastaların %39,5 anti-TPO ve anti-TG'si birlikte yüksek idi. Yeşilkaya ve ark.'nın (124) yaptığı çalışmada antikorların pozitiflik oranı anti-TPO için %79,4, anti-TG için ise %73,2 olarak bulunmuştur. Rajamanickman ve ark.'nın (125) yaptığı çalışmada anti-TPO %87,6, anti-TG ise %82,4, hem anti-TPO hem de anti-TG %70 oranında pozitif saptanmıştır. Satan (128) 2011 yılında yapmış olduğu tezinde anti-TPO %76, anti-TG %64,1 oranında pozitif bulmuştur. Dilek ve ark.'nın (2) yaptığı çalışmada antikorların pozitiflik oranı anti-TPO için %29,4, ani-TG için %16,7, hem anti-TPO hem de anti-TG %53,9 oranında pozitif saptanmıştır. De Vries ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada antikorların pozitiflik oranı anti-TPO için %85,7, anti-TG için %69,6 oranında pozitif saptanmıştır. Çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara paralel şekilde anti-TPO daha yüksek oranda (>%80) pozitif saptanmıştır. HT tanısı sırasında %10-15 oranında otoantikorlar negatif gelebilir (58) (61). Çalışmamızdaki hastaların %10,8'inin anti-TPO ve anti-TG'si birlikte negatifti, literatürle uyumluydu. Antikorlar zaman içinde pozitifleşebileceğinden takiplerde antikor düzeylerine tekrar bakmak gerekir.

Haşimoto tiroiditi olan hastalar tiroid fonksiyon durumlarına göre çoğunlukla ötiroid veya hipotiroidi tablosunda başvursalar da hipertiroidizm ile de gelebilirler. Tiroid fonksiyonlarını belirlemek için serumda TSH ve sT4 seviyeleri ölçülür. Çalışmamızda tanı anındaki hastaların %7'si aşikâr hipotiroidi, %35,2'si subklinik hipotiroidi, %45,4'ü ötiroidi, %5,4'ü subklinik hipertiroidi ve %7'si aşikâr hipertiroidi tanıları almıştı. İlk tanı sırasında De Vries ve ark.'nın 2009 da yayınladıkları (6) çalışmada hastaların ötiroidi oranı %21, subklinik hipotiroidi oranı %42, aşikâr hipotiroidi oranı ise %37 olarak saptanmıştır. Demirbilek ve ark.'nın (123) yaptığı çalışmada tanı anında hastaların ötiroidi oranı %43,2, hipotiroidi oranı %45 (%21'i aşikâr, %24,1'i subklinik), hipertiroidi oranı ise %12 (%8,6'sı aşikâr, %3,1'i subklinik) olarak saptanmıştır. Yeşilkaya ve ark.'nın (124) yaptığı çalışmada tanı anında hastaların ötiroidi oranı %44,4, hipotiroidi oranı %55,6 (%32'si aşikâr, %23,7'si subklinik) olarak saptamıştır. Satan (128) 2011 yılında

yapmış olduğu tezinde tanı anında hastaların ötiroidi oranı %27,1, subklinik hipotiroidi oranı %43,6, aşikâr hipotiroidi oranı %25,3, hipertiroidi oranı ise %4 olarak bulunmuştur. Dilek ve ark.'nın (2) yaptığı çalışmada tanı anında hastaların ötiroidi oranı %27,5, subklinik hipotiroidi oranı %55, aşikâr hipotiroidi oranı %17,6, hipertiroidi oranı %0 olarak bulunmuştur. Rajamanickman ve ark.'nın (125) yaptığı çalışmada tanı anında hipotiroidi oranı %73,4, subklinik hipotiroidi oranı %13,2, ötiroidi oranı %10,3, hipertiroidi oranı ise %3,1 olarak bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, tiroid fonksiyon testlerinin durumuna göre belirlenen hasta alt gruplarının dağılımı çeşitlilik gösterse de hipotiroidi >%40, ötiroidi %20-40 oranında görülmektedir. Hipertiroidi ise daha nadirdir(<%13). Çalışmamızdaki oranlar, yine ülkemizden bildirilen Demirbilek ve Yeşilkaya'nın çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. Diğer çalışmalarda ise hipotiroidili vaka oranları daha yüksektir.

HT'de en sık kullanılan görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. HT'de guatr/nodül mevcutsa veya hipotiroidi/hipertiroidi bulguları var ise tiroid ultrasonografisi mutlaka yapılmalıdır. Buradaki amaç hem tanıyı desteklemek hem de nodül ve malignite riskini değerlendirmektir. Lenfositik infiltrasyon sonucu oluşan hipoekojenite, heterojenite ve seyrek germinal merkezler (psödonodüller) gibi karakteristik yapısal bozukluklar görülebilir (81). Çalışmamızda hastaların %84,9'unda çeşitli Tiroid US bulguları var idi. Bunların%76,2'sında heterojenite artışı, %45,4'ünde vaskülarite artışı, %38,9'unda hipoekoik görünüm, %11,9'unda psödonodüler görünüm, %16,8 inde yamasal alan, %8,1'inde solid nodül, %9,2'sinde ekojen septasyon, %4,9 'unda fibrotik band var idi. HT de tiroidit ile uyumlu ultrasonografik bulgular Dilek ve ark.'nın (2) yaptığı çalışmada %85,3, Demirbilek ve ark.'nın (123) yaptığı çalışmada %92,9, Yeşilkaya ve ark.'nın (124) yaptığı çalışmada %92,8, Özsu ve ark.'nın (122) yaptığı çalışmada %61, Satan (128) 2011 yılında yapmış olduğu tezinde %92 oranında bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki bulduğumuz oranlar daha önce yapılan çalışmalara benzerdir.

Çalışmamızda hastaların %42,2'sinde tiroid US ile saptanan tiroid volümleri yaşlarına göre yüksekti (>+2SD), tiroid volüm SDS'si -2'nin altında olan 3 (%1,6) vaka vardı. Kronik atrofik tiroiditde tiroid hacmi küçülür ve fibrozisten dolayı diffüz heterojen ve lobüler kontur görülür. Literatür incelendiğinde HT'inde atrofik tiroidin çocuklarda nadir görüldüğü ve geç aşamada ortaya çıktığı görüldü.HT'de atrofik tiroidin incelendiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır (133). Demirbaş (134) 2020 yılında yapmış olduğu tez

çalışmasında 113 HT'li hastanın ölçülen tiroid boyutlarını incelediğinde 65'inin (%57,5) normal boyutta, 48'inin (%42,5) normalden büyük boyutlarda olduğunu saptamıştır. Bu sonuçlar çalışmamızdakilerle örtüşmektedir. Türkiye'den bu konuda yapılan bazı çalışmalarda tiromegali oranı % 67-84 aralığında bildirilmiştir (122) (124) (132).

Çocuklarda tiroid bezi radyasyona ve kanserojen maddelere karşı hassastır. Çocuklarda tiroid nodüllerinin çoğu iyi huyludur, ancak yetişkinlere göre kanser riski daha yüksektir (135). Tiroid nodüllerinin takip ve izleminde Tiroid US önemli bir yere sahiptir. Çalışmamızda hastaların %8,1'inde tiroid nodülü saptandı, nodül saptanan olguların hiçbiri hipertiroidik değildi. Bunların 11'ine ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı ve bir hastada malignite (Papiller Tiroid Karsinomu) saptandı. Keskin ve ark.'nın (136) yaptığı bir çalışmada HT tanılı 300 hastanın 39'unda (%13) tiroid nodülü tespit edilmiş,12 hastaya İİAB yapılmış, 2 hastada papiller tiroid karsinomu (PTK) tanısı koyulmuştur. Corrias ve ark.'nın (137) yaptığı bir çalışmada. İtalyada farklı merkezlerdeki 365 HT tanılı hastanın 115 (%31,5)'inde tiroid nodülü ve bunların 11'inde(%3) papiller tiroid karsinomu tespit edilmiştir. Bu çalışmada tiroid nodülü saptanma oranının daha yüksek bulunması çalışmaya yalnızca semptomatik HT olan hastaların alınmasıyla açıklanmıştır.

Çalışmamızda tiroid fonksiyonlarına göre belirlenen alt gruplar klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları açısından karşılaştırıldığıda subklinik hipotiroidili hastaların yaş ortalaması subklinik hipertiroidi ve aşikâr hipertiroidili hastaların yaş ortalamasından anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ötiroidi grubunun yaş ortalaması aşikâr hipertiroidi grubunun yaş ortalasından anlamlı olarak daha az bulundu Haşimoto tiroiditinde hipertiroidinin daha geç yaşlarda görüldüğü gözlendi. Tiroid fonksiyonlarına göre belirlenen alt gruplar arasında cinsiyet dağılımı, antropometrik özellikler ve muayenede guatr sıklığı açılarından fark saptanmadı**.** Tiroid fonksiyonlarına göre belirlenen alt grupların otoantikor pozitiflik oranlarının da benzer olduğu saptanmıştır.

Tiroid US incelemelerinde ötiroid ve aşikâr hipertiroidili hastaların ortalama tiroid volüm SDS'lerinin subklinik hipotiroidi hastalarından anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Aşikâr hipotiroidide, subklinik hipertiroidide ve aşikâr hipertiroidide tiromegali saptanma oranları subklinik hipotiroidi grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Aşikâr hipotiroidi ve ötiroid grup arasında fark saptanmadı. Demirbilek ve ark.'nın (123) yaptığı çalışmada tiroid bezi büyüklüğü ötiroid ve hipotiroidi ile izlenenlere göre hipertiroidisi olanlarda anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur. Yeşilkaya ve ark.'nın

(124) yaptığı çalışmada tiroid işlev bozukluğu ile tiroid volümü arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Özsu ve ark.'nın (122) yaptığı çalışmada 106 HT tanısı ile takip eden hastalardan hipotiroidisi olanlarda tiromegali oranı %67, ötiroidi olanlarda tiromegali oranı %51 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdakine benzer şekilde ötiroid ve hipotiroidili hastalar arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Farklı tiroid fonksiyonları durumlarında benzer oranlarda guatr görülmesi, ötiroid hastaların ortalama tiroid volüm SDS'lerinin subklinik hipotiroididen yüksek olması, aşikâr hipotiroidi ve ötiroid gruplarda benzer oranda tiromegali (US) saptanması; guatrın bu hastalarda tiroid fonksiyonlarının yanısıra tiroidit patolojisi (lenfosittik infiltrasyon) ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hipertiroidili hastalarda ise genellikle tiromegali oranı diğer gruplardan daha yüksek görünmektedir.

Haşimoto tiroditinde aşikâr hipotiroidili hastalar levotiroksin ile takip edilir. Subklinik hipotiroidili veya ötiroid hastalar ise TSH düzeyi ve seyrine, eşlik eden guatr ve/veya nodül varlığına göre tedavi alabilmektedir. Semptomatik haşitoksikozlu hastalar başlangıçta GH ile ayrım yapılamadığında tedavi alabilmektedirler. Çalışmamızda tüm aşikâr hipotiroidili hastalar tedavi almışken subklinik hipotiroidili hastaların %78,4'ü, ötiroid hastalarınm%55,9'u levotiroksin tedavisi almıştır. Subklinik ve aşikâr hipertiroidili hastalar da %80 oranlarında başlangıçta tedavi almıştır.

Çalışmamızda ötiroid gruptaki 84 hastanın 37'si (%44) tanı anında tedavi verilmeden izlendi. Literatür incelendiğinde ötiroid grupta Demirbilek ve ark.'nın (123) yaptığı çalışmada %43, Özsu ve ark.'nın (122) yaptığı çalışmada %25,5, De Vries ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada %35, Gökçe'nin (132) yaptığı tez çalışmasında %36 hastaya herhangi bir tedavi başlanmadığı saptandı. Bizim çalışmamızdaki %44'lük oran bu çalışmalara paralellik göstermektedir. Tedavi verilmeden izlenen ötiroid hastaların çoğunun izlemde ötiroid kaldığı görüldü. Subklinik hipotiroidili hastalardan tedavi almayanların %90'dan fazlasının da izlemde ötiroide döndüğü gözlendi. Subklinik hipotiroidi grubunda, LT4 tedavisinin etkinliğini gösteren vaka-kontrollü çalışmalar olmadığı için tedavi tartışmalıdır (138). Çocuklarda subklinik hipotiroidinin aşikar hipotiroidiye dönme ihtimali çok azdır. Çalışmaların çoğunda kendiliğinden düzeldiği veya subklinik hipotiroidi olarak kaldığı görülmüştür (139). Gopalakrishnan ve ark. yaptığı çalışmada, tedavi verilmeden takip edilen subklinik hipotiroidisi olan 32 hastanın 4'ünde aşikar hipotiroidi gelişirken, 21'inde subklinik hipotiroidi devam etmiştir (140). Bu hasta gruplarında ek bir faktör olmadıkça tedavisiz izlem yapılabileceği düşünüldü.

Hipertiroidi grubundaki hastaların büyük çoğunluğunun izlemde tedavi ihtiyacının kalmadığı saptandı, bu durum haşitoksikozun geçici doğasıyla uyumluydu. Yapılan bir çalışmada HT'li 69 hastanın 8'inde haşitoksikoz saptanmış ve hipertiroidinin süresi 31-128 gün olarak tespit edilmiştir (141).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda çocuk endokrinoloji polikinliğinde HT tanısı alan çocuk hastaların tanı anındaki ve izlemdeki klinik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmiştir. HT'nin kızlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğü ve puberte döneminde görülme sıklığının arttığı literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların çoğunda başvuru anında aktif şikâyet var iken, bazı hastalarda aktif bir şikâyet yoktu ve rutin muayene ve/veya tetkikler sırasında tanı konulmuştu. Şikâyeti olan hastalarda ise hastaların çoğu, yapılan çalışmalarda olduğu gibi asemtomatik guatr ile başvurmuştur. En sık eşlik eden hastalık Down Sendromuydu (%5,4). Otoimmün hastalıklar bir grupta toplanınca %8,6 oranında HT'ye eşlik etmekteydi. Literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da vakaların yarıya yakınında öyküsü mevcuttu. Anti-TPO antikoru yüksekliği, olguların %80 den fazlasında görüldü. Hastalar tanı aldıklarında çoğunlukla hipotiroidi ve ötiroidi kliniğindeydi. Hipertiroidi daha nadir gözlendi, bu grupta diğer gruplara göre tanı yaşı daha fazla saptandı. Aşikâr hipotiroidide, subklinik hipertiroidide ve aşikâr hipertiroidide tiromegali saptanma oranları subklinik hipotiroidi grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ancak aşikâr hipotiroidi ve ötiroid grup arasında fark saptanmadı. Bu sonuçlar tiromegalinin sadece tiroid fonksiyonları ile ilikili olmadığını göstermektedir. Tiroid ultrasonografide tiroid parankiminde büyük oranda patolojik bulgular saptandı (en sık heterojenite artışı, vaskülarite artışı, hipoekoik görünüm). Tiroid nodülü olguların %8,1'inde saptanmıştır (izlemde bir olgu tiroid papiller ca taısı almıştır). Aşikar hipotiroidi saptanan tüm hastalar tedavi alırken, subklinik hipotiroidi, hipertiroidi ve ötiroid vakaların bir kısmı tedavi almıştır. Tedavi verilmeyen ötiroid veya subklinik hipotiroidili hastaların büyük çoğunluğunun (>% 90) izlemde ötiroid seyrettiği saptandı. Hipertiroidili hastaların da çoğunluğunun (%87) izlemde ötiroidiye döndüğü görüldü.

HT'i toplumda sık görülen, tanısı geciktiğinde ve uygun tedavi almadığıda tiroid fonksiyonlarında bozukluk, büyüme geriliği, guatr, tiroid nodülü gibi birtakım morbiditelere yol açabilen otoimmün bir hastalıktır. Hastaların fizik muayene, tiroid hormonları ve görüntüleme ile düzenli takibi bu patolojilerin erken saptanmasına ve gerekli müdahalelerin yapılmasına olanak tanır.

KAYNAKLAR

1. RALLI, Massimo, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. Autoimmunity Reviews, 2020, 19.10: 102649.
2. EMINE, Dilek, et al. A retrospective evaluation of the cases diagnosed as Hashimoto's thyroiditis. Journal of Child, 2011, 11.2: 73-77.
3. JIG, HOLLOWELL. Serum TSH, T (4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87: 489-499.
4. TOMER, Yaron ve HUBER, Amanda. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. Journal of autoimmunity, 2009, 32.3-4: 231-239.
5. CATUREGLI, Patrizio, et al. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. Thyroid, 2013, 23.2: 142-150.
6. DE VRIES, Liat, BULVIK, Shmuel ve PHILLIP, Moshe. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. Archives of disease in childhood, 2009, 94.1: 33-37.
7. RALLISON, Marvin L., et al. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. The Journal of pediatrics, 1975, 86.5: 675-682.
8. Song RH, Yao QM, Wang B, Li Q, Jia X, Zhang JA. Thyroid disorders in patients with myasthenia gravis: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2019 Oct ve 31404702., 18(10):102368. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102368. Epub 2019 Aug 9. PMID:.
9. LAZÚROVÁ, Ivica ve BENHATCHI, Karim. Autoimmune thyroid diseases and nonorgan-specific autoimmunity. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej, 2012, 122: 55-59.
10. HASHAM, Alia ve TOMER, Yaron. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. Immunologic research, 2012, 54: 204-213.

11. TAMAI, HAJIME, et al. Changes in Thyroid Function in Euthyroid Subjects with a Family History of Graves' Disease: A Foliow-Up Study of 69 Patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1980, 51.5: 1123-1127.
12. TAKASU, N., et al. Graves' disease following hypothyroidism due to Hashimoto's disease: studies of eight cases. Clinical endocrinology, 1990, 33.6: 687-698.
13. DARAMJAV, Narantsatsral, et al. Autoimmune thyroiditis shifting from Hashimoto's thyroiditis to graves' disease. Medicina, 2023, 59.4: 757.
14. BRIX, Thomas Heiberg, KYVIK, Kirsten Ohm ve HEGEDÜS, Laszlo. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000, 85.2: 536-539.
15. CHIOVATO, Luca, et al. Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. European journal of endocrinology, 1996, 134.5: 568-575.
16. KARLSSON, Bengt, et al. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. Archives of disease in childhood, 1998, 79.3: 242-245.
17. HUANG, C.-Y., et al. The HLA-B gene and Hashimoto disease in Han Chinese children: a case-control and family-based study. Tissue Antigens, 2012, 80.5: 431-436.
18. UEDA, Sho, et al. Identification of independent susceptible and protective HLA alleles in Japanese autoimmune thyroid disease and their epistasis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014, 99.2: E379-E383.
19. MOENS, Hilda, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with HLA-DRw3. New England Journal of Medicine, 1978, 299.3: 133-134.
20. ZAABER, Ines, et al. Polymorphisms in TSHR and IL1RN genes and the risk and prognosis of Hashimoto's thyroiditis. Autoimmunity, 2014, 47.2: 113-118.
21. UpToDate., Terry F Davies. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis) -.
22. WIERSINGA, Wilmar M. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. Endocrinology and Metabolism, 2016, 31.2: 213-222.

23. VALTONEN, V. V., et al. Serological evidence for the role of bacterial infections in the pathogenesis of thyroid diseases. Acta Medica Scandinavica, 1986, 219.1: 105-111.

24. TOMER, Yaron ve DAVIES, Terry F. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. Endocrine reviews, 1993, 14.1: 107-120.

25. WEETMAN, A. P., et al. Persistent thyroid autoimmunity after subacute thyroiditis. Journal of clinical & laboratory immunology, 1987, 23.1: 1-6.

26. BENDTZEN, K., et al. Possible role of IL-1, TNF-alpha, and IL-6 in insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. Thyroid Cell Group. Lymphokine Research, 1989, 8.3: 335-340.

27. GAUSE, William C. ve MARSH, James A. Effect of testosterone treatments for varying periods on autoimmune development and on specific infiltrating leukocyte populations in the thyroid gland of obese strain chickens. Clinical immunology and immunopathology, 1.

28. WALSH, John P., et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2.

29. AGHINI LOMBARDI, F., et al. The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013, 98.3: 1031-1039.

30. Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, Kuchinskaya E, Agate L, Shavrova E, Astachova L, Chiovato L, Pinchera A. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout. Lancet. 1998 Sep 5 ve 352.

31. TOULIS, Konstantinos A., et al. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. Thyroid, 2010, 20.10: 1163-1173.

32. Tamer, G., Arik, S., Tamer, I., & Coksert, D. (2011). Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. Thyroid, 21(8), 891-896.

33. ZHANG, Jingwen, et al. Effects of vitamin D on thyroid autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: Systematic review and meta-analysis. Journal of International Medical Research, 2021, 49.12: 03000605211060675.

34. TORINO, Francesco, et al. Thyroid dysfunction as an unintended side effect of anticancer drugs. Thyroid, 2013, 23.11: 1345-1366.

35. CARLÉ, Allan, et al. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case–control study. European journal of endocrinology, 2012, 167.4: 483-490.

36. FEIL, Robert ve FRAGA, Mario F. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. Nature reviews genetics, 2012, 13.2: 97-109.

37. WANG, Bin, et al. The emerging role of epigenetics in autoimmune thyroid diseases. Frontiers in Immunology, 2017, 8: 396.

38. TURNER, Martin, GALLOWAY, Alison ve VIGORITO, Elena. Noncoding RNA and its associated proteins as regulatory elements of the immune system. Nature immunology, 2014, 15.6: 484-491.

39. MCLACHLAN, Sandra M. ve RAPOPORT, Basil. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. Endocrine reviews, 2014, 35.1: 59-105.

40. SMITH, Terry J. ve HEGEDÜS, Laszlo. Graves' disease. New England Journal of Medicine, 2016, 375.16: 1552-1565.

41. Nagayama, Y., & Rapoport, B. (1992). The thyrotropin receptor 25 years after its discovery: new insight after its molecular cloning. Molecular endocrinology, 6(2), 145-156.

42. *WALSH, John P., et al. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010, 95.3: 1095.*

43. *MCLACHLAN, S. M., et al. IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a 'fingerprint'of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen. Clinical endocrinology, 1987, 26.3: 335-346.*

44. HAMANO, Hideaki, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. New England Journal of Medicine, 2001, 344.10: 732-738.

45. *RAGUSA, Francesca, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019, 33.6: 101367.*

46. *KONISHI, J., et al. Primary myxedema with thyrotrophin-binding inhibitor immunoglobulins. Clinical and laboratory findings in 15 patients. Annals of internal medicine, 1985, 103.1: 26-31.*

47. *KRALEM, Z., et al. Changes in stimulating and blocking TSH receptor antibodies in a patient undergoing three cycles of transition from hypo to hyper-thyroidism and back to hypothyroidism. Clinical endocrinology, 1992, 36.2: 211-214.*

48. *KAHALY, George J., et al. Thyroid stimulating antibodies are highly prevalent in Hashimoto's thyroiditis and associated orbitopathy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016, 101.5: 1998-2004.*

49. *Liblau RS, Şarkıcı SM, McDevitt HO. Organa özgü otoimmün hastalıkların patogenezinde Th1 ve Th2 CD4+ T hücreleri. İmmunol Bugün 1995; 16:34.*

50. *GRUBECK-LOEBENSTEIN, B., et al. Analysis of intrathyroidal cytokine production in thyroid autoimmune disease: thyroid follicular cells produce interleukin-1 alpha and interleukin-6. Clinical and experimental immunology, 1989, 77.3: 324.*

51. *FIGUEROA-VEGA, Nicte, et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010, 95.2: 953-962.*

52. *Heufelder AE, Wenzel BE, Gorman CA, Bahn RS. Detection, cellular localization, and modulation of heat shock proteins in cultured fibroblasts from patients with extrathyroidal manifestations of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 1991 Oct;73(4):739-4.*

53. *Khoury, E. L., Pereira, L., & Greenspan, F. S. (1991). Induction of HLA-DR expression on thyroid follicular cells by cytomegalovirus infection in vitro. Evidence for a dual mechanism of induction. The American journal of pathology, 138(5), 1209.*

.

54. *Giordano, C., Stassi, G., De Maria, R., Todaro, M., Richiusa, P., Papoff, G., ... & Galluzzo, A. (1997). Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. Science, 275(5302), 960-963.*

55. *McLachlan SM, Nagayama Y, Pichurin PN, et al. Graves hastalığı ile Hashimoto tiroiditi arasındaki bağlantı: düzenleyici T hücrelerinin rolü. Endokrinoloji 2007; 148:5724.*

56. *HEUFELDER, A. E.; HAY, I. D. Evidence for autoimmune mechanisms in the evolution of invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma). The clinical investigator, 1994, 72: 788-793.*

57. *Fauci AS, Kasper DL, Longo L, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. .*

58. *Caturegli, P., De Remigis, A., & Rose, N. R. (2014). Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmunity reviews, 13(4-5), 391-397. .*

59. *ÖZER, GÜLER, et al. Growth and development of 280 hypothyroids patients at diagnosis. Pediatrics International, 1995, 37.2: 145-149.*

60. *WEETMAN, A. P.; MCGREGOR, A. M. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. Endocrine reviews, 1994, 15.6: 788-830.*

61. *FAVA, Antonietta, et al. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. Thyroid, 2009, 19.4: 361-367.*

62. *RIVKEES, Scott A.; BODE, Hans H.; CRAWFORD, John D. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism. New England Journal of Medicine, 1988, 318.10: 599-602.*

63. Anasti, J. N., Flack, M. R., Froehlich, J., Nelson, L. M., & Nisula, B. C. (1995). A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 80(1), 276-279.

64. *MARTINEZ-SOTO, Tania, et al. Pericardial effusion in severe hypothyroidism in children. 2010.*

65. *MOYER, James, et al. Slipped capital femoral epiphysis and associated hypothyroidism. A review of the literature with two classic case examples. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2016, 29.4: 427-434.*

66. *FATOURECHI, V.; MCCONAHEY, W. M.; WOOLNER, L. B. Hyperthyroidism associated with histologic Hashimoto's thyroiditis. In: Mayo Clinic Proceedings. 1971. p. 682-689.*

67. *Erol, I., Saygi, S., & Alehan, F. (2011). Hashimoto's encephalopathy in children and adolescents. Pediatric neurology, 45(6), 420-422. .*

68. *Sawka, A. M., Fatourechi, V., Boeve, B. F., & Mokri, B. (2002). Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: a case series from Mayo Clinic from 1950 to 1996. Thyroid, 12(5), 393-398. .*

69. *https://www.uptodate.com/contents/myxedema-coma?search=edinsel%20tiroid&topicRef=7846&source=see_link.*

70. *MCLACHLAN, Sandra M.; RAPOPORT, Basil. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies?. Thyroid, 2004, 14.7: 510-520.*

71. *FEINGOLD, Shiri B., et al. Prevalence and functional significance of thyrotropin receptor blocking antibodies in children and adolescents with chronic lymphocytic thyroiditis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009, 94.12: 4742-4748.*

72. *Zois, C., Stavrou, I., Svarna, E., Seferiadis, K., & Tsatsoulis, A. (2006). Natural course of autoimmune thyroiditis after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. Thyroid, 16(3), 289-293.*

73. *HOLLOWELL, Joseph G., et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002, 87.2: 489-499.*

74. *Foley, T. P., Abbassi, V., Copeland, K. C., & Draznin, M. B. (1994). Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. New England Journal of Medicine, 330(7), 466-468.*

75. *Radetti, G., Gottardi, E., Bona, G., Corrias, A., Salardi, S., & Loche, S. (2006). The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. The Journal of pediatrics, 149(6), 827-832. .*

76. *RADETTI, Giorgio, et al. The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. Clinical endocrinology, 2012, 76.3: 394-398.*

77. *LAZAR, Liora, et al. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009, 94.5: 1678-1682.*

78. *SILVIA, Longhi; GIORGIO, Radetti. Thyroid Function and Obesity. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, 2013, 5.1: 40-44.*

79. *AGHINI-LOMBARDI, Fabrizio, et al. Effect of iodized salt on thyroid volume of children living in an area previously characterized by moderate iodine deficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1997, 82.4: 1136-1139.*

80. *VLACHOPAPADOPOULOU, Elpis, et al. Evolution of sonographic appearance of the thyroid gland in children with Hashimoto's thyroiditis. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2009, 22.4: 339-344.*

81. *RADETTI, Giorgio, et al. Influence of Hashimoto thyroiditis on the development of thyroid nodules and cancer in children and adolescents. Journal of the Endocrine Society, 2019, 3.3: 607-616.*

82. *KAMBALAPALLI, Mamatha, et al. Ultrasound characteristics of the thyroid in children and adolescents with goiter: a single center experience. Thyroid, 2015, 25.2: 176-182.*

83. *DeBoer, M. D., & LaFranchi, S. (2008). Differential presentation for children with autoimmune thyroiditis discovered because of symptom development or screening. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 21(8), 753-762.*

84. *Pueschel, S. M., & Pezzullo, J. C. (1985). Thyroid dysfunction in Down syndrome. American Journal of Diseases of Children, 139(6), 636-639.*

85. *Ivarsson, S. A., Ericsson, U. B., Gustafsson, J., Forslund, M., Vegfors, P., & Anneren, G. (1997). The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. Acta Paediatrica, 86(10), 1065-1067.*

86. *BULL MJ; COMMITTEE ON GENETICS. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics, 2011, 128.2: 393-406.*

87. *BAKALOV, Vladimir K., et al. Autoimmune disorders in women with turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency. Journal of autoimmunity, 2012, 38.4: 315-321.*

88. *Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Grüters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. Arch Dis Child. 2005 Apr;90(4):411-4. doi: 10.1136/adc.2004.056424. .*

89. *Warncke, K., Fröhlich-Reiterer, E. E., Thon, A., Hofer, S. E., Wiemann, D., Holl, R. W., & DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology and the German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. (2010). Polyendocrinopathy in chi.*

90. *Spaans, E., Schroor, E., Groenier, K., Bilo, H., Kleefstra, N., & Brand, P. (2017). Thyroid disease and type 1 diabetes in dutch children: a nationwide study (Young Dudes-3). The Journal of pediatrics, 187, 189-193.*

91. *Meloni, A., Mandas, C., Jores, R. D., & Congia, M. (2009). Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. The Journal of pediatrics, 155(1), 51-55.*

92. *Hill, I. D., Dirks, M. H., Liptak, G. S., Colletti, R. B., Fasano, A., Guandalini, S., ... & Seidman, E. G. (2005). Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastro.*

93. *Orlova, E. M., Sozaeva, L. S., Kareva, M. A., Oftedal, B. E., Wolff, A. S., Breivik, L., ... & Husebye, E. S. (2017). Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Met.*

94. *EHRLICH, H. Paul. Promotion of vascular patency in dermal burns with ibuprofen. The American Journal of Medicine, 1984, 77.1: 107-113.*

95. SEGNI, Maria, et al. Early manifestations of gastric autoimmunity in patients with juvenile autoimmune thyroid diseases. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004, 89.10: 4944-4948.

96. *Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. J Med Genet. 2002 Aug;39(8):537-45. doi: 10.1136/jmg.39.8.537. PMID: 12161590; PMCID: PMC17352.*

97. *GABERŠČEK, Simona, et al. Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome. European Journal of Endocrinology, 2015, 172.1: R9-R21.*

98. *Rottem, M. (2003). Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link?. Autoimmunity reviews, 2(2), 69-72.*

99. *GONZALEZ-DIAZ, Sandra Nora, et al. Chronic urticaria and thyroid pathology. World Allergy Organization Journal, 2020, 13.3: 100101.*

100. Sur, M. L., Gaga, R., Lazăr, C., Lazea, C., Aldea, C., & Sur, D. (2020). Papillary thyroid carcinoma in children with Hashimoto's thyroiditis–a review of the literature between 2000 and 2020. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 33(12), 1511.

101. Bauer, A. J. (2017). Molecular genetics of thyroid cancer in children and adolescents. Endocrinology and Metabolism Clinics, 46(2), 389-403.

102. https://www.uptodate.com/contents/thyroid-nodules-and-cancer-in-children?search=tiroid%20kanseri&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

103. Bauer, A. J. (2020). Pediatric thyroid cancer: genetics, therapeutics and outcome. Endocrinology and Metabolism Clinics, 49(4), 589-611.

104. Hogan, A. R., Zhuge, Y., Perez, E. A., Koniaris, L. G., Lew, J. I., & Sola, J. E. (2009). Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. Journal of surgical research, 156(1), 167-172.

105. DAILEY, M. E., LINDSAY, S., & SKAHEN, R. (1955). Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. AMA archives of surgery, 70(2), 291-297.

106. *NAGY, Endre V., et al. New formulations of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: trick or treat?. Thyroid, 2021, 31.2: 193-201.*

107. *Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. 2022 Jun 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29083758.*

108. *ROVET, Joanne F.; DANEMAN, Denis; BAILEY, John D. Psychologic and psychoeducational consequences of thyroxine therapy for juvenile acquired hypothyroidism. The Journal of pediatrics, 1993, 122.4: 543-549.*

109. *Sklar, C. A., Qazi, R., & David, R. (1986). Juvenile autoimmune thyroiditis: hormonal status at presentation and after long-term follow-up. American Journal of Diseases of Children, 140(9), 877-880.*

110. *Lazarus, J., Brown, R. S., Daumerie, C., Hubalewska-Dydejczyk, A., Negro, R., & Vaidya, B. (2014). 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. European thyroid journal, 3(2),.*

111. *CHIESA, Ana, et al. Final height in long-term primary hypothyroid children. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 1998, 11.1: 51-58.*

112. *NEBESIO, Todd D., et al. Does clinical management impact height potential in children with severe acquired hypothyroidism?. 2011.*

113. *Gannon AW, Langer JE, Bellah R, Ratcliffe S, Pizza J, Mostoufi-Moab S, Cappola AR, Bauer AJ. Diagnostic Accuracy of Ultrasound With Color Flow Doppler in Children With Thyroid Nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2018 May 1;103(5):1958-1965. doi: 10.1210/jc.*

114. *CREO, Ana, et al. Ultrasonography and the American Thyroid Association ultrasound-based risk stratification tool: utility in pediatric and adolescent thyroid nodules. Hormone research in paediatrics, 2018, 90.2: 93-101.*

115. *CIBAS, Edmund S.; ALI, Syed Z. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid, 2017, 27.11: 1341-1346.*

116. *ÜNZILE, S. U. R.; ERKEKOĞLU, Pınar; KOÇERGÜMÜŞEL, Belma. Selenyum, selenoproteinler ve hashimoto tiroiditi. Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, 45.1: 45-64.*

117. *MIKULSKA, Aniceta A., et al. Metabolic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management—An Overview. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23.12: 6580.*

118. *DANAILOVA, Yana, et al. Nutritional management of thyroiditis of Hashimoto. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23.9: 5144.*

119. https://www.ceddcozum.com/OrganVolumes.

120. Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Nina F. Schor, Joseph W. St Geme III, Richard E. Behrman. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th Edition. Philedelphia : Elsevier, 2016.

121. DOĞAN, Murat, et al. The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and the relationship between urinary iodine level and Hashimoto thyroiditis. 2011.

122. ÖZSU CAVGA, E. L. İ. F., et al. Characteristics of our patients with Hashimoto thyroiditis. Turk Pediatri Arsivi-Turkish Archives Of Pediatrics, 2011, 46.3.

123. DEMIRBILEK, HÜSEYİN, et al. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2007, 20.11: 1199-1206.

124. YEŞILKAYA, Ediz, et al. Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. Gülhane Tıp Dergisi, 2008, 50.3: 147-50.

125. RAJAMANICKAM, Ramya, et al. Hashimoto's Thyroiditis in South Indian Centre. The Indian Journal of Pediatrics, 2016, 83: 1227-1231.

126. KORKMAZ, Özlem, et al. Çocukluk çağı Hashimoto tiroiditi tanılı olguların klinik özellikleri ve izlem bulguları-retrospektif tek merkez deneyimi. Konuralp Medical Journal, 2019, 11.1: 89-94.

127. ZENG, R., et al. Relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2018, 22.22.

128. Fakültesi, Satan A. Hashimoto Tiroiditli Çocuklarda Klinik Ve Laboratuvar İnceleme Ve Tedavi Gözlem Sonuçlarının Değerlendirilmesi (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp ve 2018.

129. Markovic S, Kostic G, Igrutinovic Z, Vuletic B. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. Srp Arh Celok Lek. 2008:262-6.

130. DITTMAR, M., et al. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. Hormone and Metabolic Research, 2011, 200-204.

131. SEGNI, M., et al. Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents: a study of 66 families. Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM, 2001, 14: 1271-5 ve 1297., discussion.

132. Gökçe e. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesinde hashimoto tiroiditi tanısı ile takip edilen çocukların değerlendirilmesi (tez). Sağlık Bilimleri Üniversitesi / Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2017.

133. Tritou, I., Vakaki, M., Sfakiotaki, R., Kalaitzaki, K., & Raissaki, M. (2020). Pediatric thyroid ultrasound: A radiologist's checklist. Pediatric radiology, 50(4), 563-574.

134. Demirbaş e. Hashimoto tiroiditi tanılı hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi (tez). Sağlık Bilimleri Üniversitesi / Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, 2020.

135. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, Ippolito O, Russo G, Fiumara A, Vigneri R, Filetti S. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. Acta Endocrinol (Copenh). 1989 Aug ve 27736, 121(2):197-202. doi: 10.1530/acta.0.1210197. PMID:.

136. KESKIN, Meliksah, SAVAS-ERDEVE, Senay ve AYCAN, Zehra. Co-existence of thyroid nodule and thyroid cancer in children and adolescents with Hashimoto thyroiditis: a single-center study. Hormone Research in Paediatrics, 2016, 85.3: 181-187.

137. CORRIAS, Andrea, et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2008, 162.6: 526-531.

138. Villar, H. C. C. E., Saconato, H., Valente, O., & Atallah, Á. N. (2007). Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. Cochrane Database of Systematic Reviews, (3).

139. Lazarus, J., Brown, R. S., Daumerie, C., Hubalewska-Dydejczyk, A., Negro, R., & Vaidya, B. (2014). 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. European thyroid journal, 3(2),.

140. Gopalakrishnan, S., Chugh, P. K., Chhillar, M., Ambardar, V. K., Sahoo, M., & Sankar, R. (2008). Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. Pediatrics, 122(3), e670-e674.

141. Nabhan, Z. M., Kreher, N. C., & Eugster, E. A. (2005). Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. The Journal of pediatrics, 146(4), 533-536.

EKLER

EK-1. Olgu Veri Formu

VERİ FORMU

DOSYA NO:

AD SOYAD:

DOĞUM TARİHİ :

TANI TARİHİ:

CİNSİYET: 1. KIZ 2. ERKEK

İLK BAŞVURU ŞİKAYETİ :

1. HALSİZLİK
2.KABIZLIK
3. KİLO ARTIŞI
4.CİLTTE KURULUK
5. SAÇ DÖKÜLMESİ
6. FAZLA UYUMA İSTEĞİ
7.AŞIRI TERLEME
8. SİNİRLİLİK
9.ÇARPINTI
10.ELLERDE TİTREME
11. KİLO KAYBI
12.FAZLA ÜŞÜME
13.FAZLA SICAKLAMA
14. BOYUNDA ŞİŞLİK
15.DİĞER…

EŞLİK EDEN HASTALIKLAR: 1.VAR 2.YOK

EŞLİK EDEN HASTALIK VARSA: 1.TİP1 DM 4.DOWN
2.ÇÖLYAK 5.PCOS
3.VİTİLİGO 6.DİĞER ……

AİLEDE TİROİD HASTALIĞI: 1.VAR(VARSA NE OLDUĞU) 2. YOK

BAŞVURUDAKİ 1- VÜCUT AĞIRLIĞI : **4-VÜCUT AĞIRLIĞI SDS:**

2- BOY: **5- BOY SDS:**

3- VKİ: **6- VKİ SDS:**

FİZİK MUAYENE BULGUSU:

1-GUATR
2-OBEZİTE
3-CİLT KURULUĞU
4-ALOPESİ
5-EGZOFTALMUS
6.TAŞİKARDİ
7.NEMLİ CİLT
8.TREMOR
9.DİĞER

PUBERTE : 1.PREPUBERTAL 2.PUBERTAL

LABORATUVAR: (DEĞERLERİ VE O SIRADAKİ YAŞA GÖRE REFERANS DEĞERLERİ)

1- TSH(mU/L) : DEĞER: REFERANS ARALIĞI:
2- sT4 (ng/dL): DEĞER: REFERANS ARALIĞI:
3-sT3(ng/dl): DEĞER: REFERANS ARALIĞI:
4-Anti-TG (IU/ml) : DEĞER: REFERANS ARALIĞI:
5-Anti-TPO(IU/ml) : DEĞER: REFERANS ARALIĞI:

TANIDA TİROİD HORMONLARININ YORUMU :

1.ÖTİROİDİ 4.SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ

2.SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ 5.AŞİKAR HİPERTİROİDİ

3.AŞİKAR HİPOTİROİDİ

TİROİD USG PARANKİM YAPISI:

1.NORMAL 4.SOLİD NODÜL

2.HETEROJEN 5.PSÖDONODULER

3.HİPOEKOİK 6.DİĞER

TİROİD USG'DE : 1.TİROİD TOTAL VOLÜM 2.VOLÜM SDS:

NODÜLDEN İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ:

1.YOK

2.VAR : BETHESDA SINIFLAMASINA GÖRE:

1:YETERSİZ MATERYAL 2:BENİGN 3.AUS/FLUS 4.FN/FNS 5.MALİGNİTE ŞÜPHESİ 6.MALİGN

TEDAVİ: 1.YOK

2.VARSA HANGİ TEDAVİ:

3.CERRAHİ VARSA HANGİ YÖNTEM:

İZLEMDE TİROİD HORMONLARINDA DEĞİŞİM :

1.ÖTİROİDİDEN HİPERTİROİDİYE 4.HİPOTİROİDİDEN HİPERTİROİDİYE

2.ÖTİROİDİDEN HİPOTİROİDİYE 5.HİPERTİROİDİDEN ÖTİROİDİYE

3. HİPOTİROİDİDEN ÖTİROİDİYE 6.HİPERTİROİDİDEN HİPOTİROİDİYE

SON KONTROL TARİHİ:

EK-2. Etik Kurul Onayı