



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HASHİMOTO TİROİDİTİ TANILI ÇOCUK VE ADOLESANLARDA GEÇİCİ VE
KALICI HİPOTİROİDİNİN BELİRLENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Özlem SAĞIRLIBAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet KESKİN**

**GAZİANTEP
MAYIS-2024**

TEZ ONAY SAYFASI

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

TEZİN ADI

**Hashimoto Troiditi Tanılı Çocuk ve Adolesanlarda Geçici ve Kalıcı Hipotiroidinin
Belirlenmesi**

Dr. ÖZLEM SAĞIRLIBAŞ

TARİH

10.05.2024

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza)

Prof.Dr.Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışması “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışmadır.

(imza)

Prof. Dr. Mehmet KESKİN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli görülmüştür.

(İmza)

Prof. Dr. Mehmet KESKİN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mehmet KESKİN (tez danışmanı)
2. Prof. Dr. Özlem KESKİN
3. Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanması süresince her aşamada bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, her türlü sorunumda yardımcı olan ve hayatımda etkisi tez danışmanlığının çok daha ötesinde olan ,
Değerli hocam Prof. Dr. Mehmet KESKİN ‘e ,
Mesleki tecrübe ve bilgilerini aktararak eğitimimde büyük katkısı olan Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı Başkanı hocam Prof Dr. Özlem KESKİN’e ,
Desteklerini esirgemeyen Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı hocam Doç. Dr. Murat KARAOĞLANA’a ,
İstatistik alanındaki katkılarından dolayı hocam Prof. Dr. Tuba DİREKÇİ ‘ye,
Çocuk hekimi olarak yetişmemde emeği geçen, her biri birbirinden kıymetli hocalarıma ,
Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, değerli asistan arkadaşlarıma ;
Hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili eşime, doğdukları andan beri umudumu canlandıran gözbebeklerim, oğlum Ali ve kızım Alya’ya
Ve her zaman yanımda olan canım aileme tüm kalbimle teşekkür eder,
Sonsuz minnetlerimi sunarım...

Mayıs-2024

Dr. Özlem SAĞIRLIBAŞ

II. ÖZET

SAĞIRLIBAŞ Ö, Hashimoto Tiroiditi Tanılı Çocuk ve Adolesanlarda Geçici ve Kalıcı Hipotiroidinin Belirlenmesi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep 2024

Amaç: Gereksiz ilaç kullanımını önlemek için Hashimoto tiroiditi olan çocuk ve ergenlerde tiroid bezi fonksiyonunu etkileyen faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, en az iki yıl tedavi gören 40 hastadan oluşmuştur. İlaç kesildikten sonra hastalar düzenli takip edildi ve tiroid fonksiyonları değerlendirildi. Araştırmacılar yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), tiroid antikorları ve tiroid ultrasonu bulguları gibi parametreleri analiz edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşının 14,49 olduğunu ve %60'ının kadın olduğunu göstermiştir. Ortalama VKİ 21,37 idi ve VKİ ile tedaviye başlama arasında doğrudan bir korelasyon vardı. Ortalama boy ve kilo sırasıyla 153,87 santimetre ve 53,2 kilogramdı. Tedavi sonunda ortalama tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyi 3,94 mIU/L idi. Tedavinin kesildiği andaki TSH değerleri ile üç hafta sonra ölçülen kontrol TSH değerleri arasında ters bir korelasyon gözlenmiştir. Bu korelasyon, tedavinin kesildiği andaki TSH değerleri 1,5 ay sonra ölçülen kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında da tutarlı kalmıştır. Ayrıca anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikorlarının seviyeleri de değerlendirilmiştir. Ancak, tedavi sonundaki değerler ile kontrol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ilaveten, tedaviye yeniden başlama ihtiyacı ile yüzey alanları arasında pozitif bir istatistiksel ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca, tedavinin kesilmesinden sonra yapılan takip testleri, hastaların %22,5'inde tiroid hormon seviyelerinin normale döndüğünü göstermiştir.

Sonuç: Tedavi kesildikten sonra tiroid hormon seviyelerinin izlenmesinin, hastanın yanıtını ve tiroid fonksiyonunun normalleşmesini değerlendirmek için çok önemli olduğu vurgulanmıştır. VKİ ile tedaviye başlama arasında ve tedavinin kesilmesindeki TSH değerleri ile sonraki kontrol ölçümleri arasında korelasyonlar keşfedilmiştir. Çalışma, gereksiz ilaç kullanımını önlemek için tedavinin kesilmesinden sonra tiroid hormon seviyelerinin izlenmesinin önemini vurgulamış ve hastalığın seyrine ilişkin önemli bilgiler sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto tiroiditi, otoimmün tiroidit, hipotiroidi, hipertiroidi, çocukluk çağı tiroidit

III. ABSTRACT

SAGIRLIBAS O, Identifying Temporary and Permanent Hypothyroidism in Children and Adolescents Diagnosed with Hashimoto's Thyroiditis, Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Medical Speciality Thesis, Gaziantep, 2024.

Objective: To determine the factors affecting thyroid gland function in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis to prevent unnecessary drug use.

Materials and Methods: The study consisted of 40 patients treated for at least two years. After drug discontinuation, patients were followed up regularly and thyroid function was evaluated. Investigators analyzed parameters such as age, gender, body mass index (BMI), thyroid antibodies and thyroid ultrasound findings.

Results: The mean age of the patients was 14.49 years and 60% were female. Mean BMI was 21.37 and there was a direct correlation between BMI and treatment initiation. Mean height and weight were 153.87 centimeters and 53.2 kilograms, respectively. The mean thyroid stimulating hormone (TSH) level at the end of treatment was 3.94 mIU/L. An inverse correlation was observed between TSH levels at the time of treatment discontinuation and control TSH levels measured three weeks later. This correlation remained consistent when TSH values at the time of treatment discontinuation were compared with control values measured 1.5 months later. Levels of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies were also assessed. However, there was no statistically significant difference between the values at the end of treatment and control values. In addition, a positive statistical association was found between the need to restart treatment and surface areas. Furthermore, follow-up tests after discontinuation of treatment showed normalization of thyroid hormone levels in 22.5% of patients.

Conclusion: Monitoring thyroid hormone levels after treatment discontinuation was emphasized to be crucial to assess patient response and normalization of thyroid function. Correlations were discovered between BMI and treatment initiation and between TSH values at treatment discontinuation and subsequent control measurements. The study emphasized the importance of monitoring thyroid hormone levels after discontinuation of treatment to avoid unnecessary medication use and

provided important insights into the course of the disease.

Key Words: Hashimoto's thyroiditis, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, hyperthyroidism, childhood Thyroiditis



IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	iii
II. ÖZET	iv
III. ABSTRACT	vi
IV. İÇİNDEKİLER	vi
V. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
VI. ŞEKİLLER.....	xiii
VII. TABLOLAR.....	ixiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroid Bezi.....	1
2.2. Tiroid Bezi Tarihçesi.....	3
2.3. Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi.....	3
2.4. Tiroid Hormon Sentezi, Metabolizması ve Etkileri.....	4
2.5. Tiroiditler	5
2.5.1. Ağrılı Tiroiditler.....	6
2.5.2. Ağrısız Tiroiditler.....	7
2.6. Hashimoto Tiroiditi	7
2.6.1. Hashimoto Tiroiditinde Tarihçe	7
2.6.2. Hashimoto Tiroiditinde Epidemiyoloji.....	8
2.6.3. Hashimoto Tiroiditinde Etiyoloji	8
2.6.4. Hashimoto Tiroiditinin Patofizyolojisi	11
2.6.5. Hashimoto Tiroiditinin Histopatolojisi.....	11
2.6.6. Hashimoto Tiroiditinde Klinik Bulgular	12
2.6.7. Hashimoto Tiroiditinde Fizik Muayene	13
2.6.8. Hashimoto Tiroiditinde Laboratuvar Bulgular.....	14
2.6.9. Hashimoto Tiroiditinde Tiroid Görüntülemesi	16
2.6.10. Hashimoto Tiroiditinde Tanı	17
2.6.11. Hashimoto Tiroiditinde Ayırıcı Tanı	18
2.6.12. Hashimoto Tiroiditinde Tedavi	18
2.6.13. Hashimoto Tiroiditinde Prognoz	19

2.6.14.Hashitoksikoz	20
2.6.15.Hashimoto Tiroiditi ile İlişkili Hastalıklar	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Fizik Muayene ve Antropometrik Ölçümler	23
3.2. Laboratuvar Testlerinin Değerlendirilmesi	23
3.3. Tiroid Ultrasonografisi	24
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	46
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER	
8.1. İntihal Raporu	
8.2. Etil Kurul Başvuru Onay Formları	
8.3. Öz Geçmiş	
8.4. Tez Danışmanı Kontrol Formu	

V. SİMGELER VE KISALTMALAR

Anti-Tg:	Anti tiroglobülin
Anti-TPO:	Anti-tiroid peroksidaz
ASH:	Antijen sunan hücreler
ATP:	Adenozin trifosfat
BH:	Büyüme Hormonu
BT:	Bilgisayarlı tomografi
C/S:	Sezaryen
CRP:	C reaktif protein
CTL:	Sitotoksik T lenfosit
CTLA-4:	Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4
D1:	Tip 1 deiyodinaz enzimi
D2:	Tip 2 deiyodinaz enzimi
D3:	Tip 3 deiyodinaz enzimi
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DIT:	Diiyodotirozin
ESR:	Eritrosit sedimentasyon hızı
H ₂ O ₂ :	Hidrojen peroksit
HCV:	Hepatit C virüsü
HLA:	İnsan lökosit antijeni
Ig:	İmmünglobülin
IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL:	İnterlökin
LT4:	Levotiroksin
MIT:	Monoiyodotirozin
NIS:	Sodyum iyot transporter
NSAİİ:	Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
NSVY:	Normal spontan vajinal yol
OPS:	Otoimmün poliglandüler sendrom
PD-1:	Programlanmış ölüm-1
PTPN22:	Protein tirozin fosfataz-22

RAIU:	Radyoaktif iyot alım testi
rT ₃ :	Reverse triiyodotironin
SDS:	Standart deviasyon skoru
sT ₃ :	Serbest Triiyodotironin
sT ₄ :	Serbest tiroksin
T ₃ :	Triiyodotironin
T ₄ :	Tetraiyodotironin, Tiroksin
TBG:	Tiroksin bağlayıcı globulin
Th:	T helper (yardımcı) hücre
Tg:	Tiroglobülin
TPO:	Tiroid peroksidaz
TRBAb:	Tirotropin reseptör bloke edici antikor
TRH:	Tirotropin serbestleştirici hormon
Treg:	T regülatör (düzenleyici) hücre
TSH:	Tiroid stimulan hormon
TSH-R:	Tiroid stimulan hormon reseptörü
USG:	Ultrasonografi
VA:	Vücut ağırlığı
VEGFR:	Vasküler epitelyal büyüme faktör reseptörü
VKİ:	Vücut kitle indeksi
XCI:	X kromozomu inaktivasyonu
TK:	Tedavi kesimi

VI. ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Tiroid hormon sentezi	5
Şekil 4.1. Hashimoto hastalarında cinsiyet dağılımı	25
Şekil 4.2. Hashimoto hastalarında boy dağılımı	26
Şekil 4.3. Hashimoto hastalarında kilo ve boy sds	26
Şekil 4.4. Hashimoto hastalarında tedavi kesimi TSH.....	27
Şekil 4.5. Tedavi kesimi TSH değerleri ile 3 hafta sonra kontrol TSH arası ilişkiyi gösteren histogram grafiği	27
Şekil 4.6. Tedavi kesimi TSH ile 3 hafta kontrol TSH arası ilişki	29
Şekil 4.7. Tedavi kesimi sonrası, kontrol TSH değerleri	30
Şekil 4.8. Antitpo tedavi kesim-antitpo kontrol	31
Şekil 4.9. Tedavi kesimi sırasındaki ST4 değerleri.....	37
Şekil 4.10. Tedavi süresi ile tekrar tedaviye başlama arasındaki ilişki tedavi suresi.	38
Şekil 4.11. Tedavi süresi ile tekrar tedaviye başlama arasındaki ilişki.....	39

VII. TABLOLAR

Tablo 4.1. Tedavi kesimi TSH değerleri ile 3 hafta sonra kontrol TSH	28
Tablo 4.2. Tedavi kesimi TSH kontrol ile 1,5 ay sonra TSH	29
Tablo 4.3. ANTİ TPO tedavi kesimi ve kontrol değerler.....	31
Tablo 4.4. Tedavi kesimi sonrası kontrol anti-tpo ile tekrar tedaviye başlama arasındaki ilişki	32
Tablo 4.5. Tedavi kesimi sonrası kontrol TG ile tekrar tedaviye başlama arasındaki ilişki.....	33
Tablo 4.6. Yüzey alanı ile tekrar tedaviye başlama arasındaki ilişki.....	34
Tablo 4.7. Metre kare doz ile tekrar tedaviye başlama arasındaki ilişki.....	35
Tablo 4.8. Tedavi kesimi sonrası takip serbest T4 ile tekrar tedaviye başlama arasındaki ilişki	36
Tablo 4.9. Tedavi süresi ile tekrar tedaviye başlama arasındaki ilişki.....	37

1. GİRİŞ

Hashimoto tiroiditi, aynı zamanda kronik lenfositik tiroidit olarak da bilinir. Bu hastalık, çocuklarda en sık görülen tiroid iltihabı türü ve hipotiroidizmin önde gelen nedenidir. Pediatrik popülasyondaki prevalansının % 1-3 arasında olduğu ve yaşla birlikte artarak ergenlik döneminde zirveye ulaştığı tahmin edilmektedir. Bu durumun gelişiminin genetik faktörler, çevresel tetikleyiciler ve epigenetik değişikliklerin bir kombinasyonundan etkilendiğine inanılmaktadır. Genetik yatkınlığı olan bireyler, belirli çevresel faktörlere maruz kaldıklarında tiroid bezine karşı bozulmuş bağışıklık toleransı yaşayabilir ve bu da tiroid spesifik otoantikörlerin oluşumuna yol açar (1-6).

İtalyan çocuklarda ötiroid Hashimoto tiroiditinin doğal seyrinin 5 yıllık takibinde hastaların % 50'den fazlasının ötiroid kaldığı görüldü (7,8). Başvuru sırasında guatrın varlığı ve yüksek T_Gab varlığı, hem TPOab hem de TSH'deki ilerleyici artışla birlikte, hipotiroidizmin gelecekteki gelişimi için belirleyici faktörler olabilir. Çocuklarda büyüme geriliği, kemik yaşı geriliği, hidrokspirolin atılımının azalması ve kolesterol yüksekliği görülebilir. Ötiroidizmden hipotiroidizme ilerlemenin, tiroid hücre hasarı ve tiroid iyot depolarının kaybına bağlı olarak geri dönüşü olmayan bir süreç olduğu düşünülmektedir. Ancak artık hipotiroidi olan hastaların üçte birine kadarının birkaç yıl içinde kendiliğinden normal işlevlerine dönebileceği açıktır (9). Bu dizi, zamanla azalan ve tiroid fonksiyonunun geri dönmesine izin veren tiroid stimülasyonunu bloke eden antikörlerin azalmış etkisini yansıtabilir (10).

Hashimoto tiroiditinin teşhisi semptomların dikkate alınmasını, serolojik testlerin yapılmasını ve görüntüleme yoluyla tiroid bezinin spesifik özelliklerinin değerlendirilmesini içerir. Hashimoto tiroiditi tanısı, başka bir neden olmaksızın hastaların kanlarında yüksek düzeyde anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-Tg) antikörleri bulunur (11). Ultrasonografi, bezin foliküler yapısında hipoekojenite, hipoekoik psödonodüler görünüm, parankimal heterojenite ve hiperekoik septalizasyon gibi anormallikleri ortaya çıkarabilir. İİAB, bezde belirgin bir nodülü olan hastalar için yararlı olabilir ve biyopsi sonuçları çocuklarda daha az sıklıkla tanı koydurucudur (11). Hastalığın klinik prezentasyonu tiroid bezinin fonksiyonuna bağlı olarak değişir; Serbest T₄ seviyeleri değişkenlik gösterir ancak

bezin harabiyetine bağlı olarak normal ( tiroidizm), normalden az aktif (hipotiroidizm) veya aşıırı aktif (hipertiroidizm) olabilir. Hastalar, tanı anındaki evrelerine bakılmaksızın düzenli aralıklarla tiroid yetmezliği açısından izlenir. Subklinik hipotiroidizm olan hastaların bir kısmında zaman içinde tiroid atrofisi ve miksödem ilerleme görülebilir Tanı genellikle tiroid ultrasonu değerlendirmesi ile tiroglobulin ve tiroid peroksidaz antikorları için test yapılmasını içerir . Hashimoto tiroiditi tedavisi, hipotiroidizm gelişı inde uygulanan tiroid hormonu replasman tedavisi tiroid bezinin fonksiyon durumu aşıamasına göre uyarlanır (6, 12-14).

Genel olarak, hipotiroidi hastalarının üçte birinde zaman içinde tiroid fonksiyonlarının kendiliğinden normalleşıebileceği g zlemlenmişıtir. Bu, tiroid stimülasyonunu bloke eden antikorların etkisinin azalmasıyla açıklanabilir .

Çalışmamızda amacımız, Hashimoto tiroiditi tanılı 18 yaşı altı Gaziantep  niversitesi  ocuk Endokrinoloji Polikliniėi'ne başvuran ve takip edilen ve en az iki yıl tedavi alan  ocuk ve adolesan hastalarda, gereksiz ilaç kullanımının önlenmesi için klinik ve laboratuvar tetkiklerine göre ötiroid seyretmeleri halinde tedavi kesimi yapılıp, periyodik aralıklarla klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile takip ederek, tiroit bezi fonksiyonu üzerinde etkili olan predispozan ve prediktif faktörlerini tespit etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

Tiroid gland boyunda bulunan önemli bir endokrin bezdir. Metabolizmayı düzenleyen Tiroksin (T4) ve Triiyodotironin (T3) adlı iki hormon üretir. Bu hormonların salınımı hipotalamustan gelen Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) ve hipofiz bezinden gelen TSH tarafından kontrol edilir. TSH ve tiroid bezindeki hormon üretimi yakından ilişkilidir ve TSH seviyelerindeki değişiklikler bezin boyutunu etkileyebilir. Tiroid bezi protein sentezi, büyüme, gelişme ve enerji harcaması gibi süreçleri kontrol ederek vücudun homeostazında hayati bir rol oynar. Boynun ön kısmında, 5. servikal vertebra ile 1. torasik vertebra arasındaki seviyede olan, tiroid kıkırdağının altında yer alır ve belirgin bir kelebek şekline sahiptir (15,16).

2.2. Tiroid Bezinin tarihsel gelişimi

Tiroid bezinin boyutu binlerce yıldır incelenmektedir ve kistik guatr antik Roma'da Aurelius Celsus tarafından tanımlanmıştır. Leonardo da Vinci ve Andreas Vesalius 1500'lü yıllarda bezin ilk anatomik çizimlerini yapmıştır. Tiroidin bağlantı kısmı için "isthmus" terimi Roma'da icat edildi, ancak daha sonrasına kadar yayınlanmadı. Thomas Wharton 1656 yılında tiroid bezinin tam bir tanımını yapmıştır. "Tiroid" kelimesi Yunanca "kalkan" ve "form" anlamına gelen kelimelerden gelmektedir. Doğru anatomik çizimlere rağmen, bezin boyun kasları arasındaki boşluğu doldurmaya, trakeayı sternumdan uzaklaştırmaya ve gırtlığı yağlamaya yaradığına inanılıyordu. 17. yüzyılda Frederik Ruysch, tiroid bezinin damarlara madde salgıladığını öne sürdü, ancak bezin işlevi 1900-1950 kadar net bir anlayışa ulaşamamıştır (17-21).

2.3. Tiroid bezinin gelişimi, yapısı ve mikroskopik özellikleri

Tiroid bezi, embriyonik dönemde vücutta gelişen ilk endokrin organdır. İlkel farinksin tabanında oluşan ve tiroid divertikülü olarak bilinen bir çıkıntıdan kaynaklanır. Bu divertikül, hyoid kemiği ve laringeal kıkırdağı geçerek orta hattan aşağı doğru göç eder ve başlangıçta tiroglossal kanal yoluyla dile bağlanır. Gebeliğin yedinci haftasında tiroid bezi son formunu alır ve tiroid kıkırdağının altındaki konumuna ulaşır. Tiroid bezi içi boş bir divertikül olarak başlar ancak göç sırasında

hücreler sıkı bir kütle oluşturur. Sağ ve sol loblara bölünme gebeliğin beşinci haftasında gerçekleşir ve bu loblar ultimobronşiyal cisimlerle birleşerek Parafoliküler C hücreleri, kalsitonin üretiminden sorumludur. (22-25).

Histolojik olarak tiroid bezi, bezin yapısal ve işlevsel birimleri olan foliküllerden oluşur. Bu foliküller küresel bir yapıya sahiptir ve bir lümeni çevreleyen küboidal epitel hücrelerinden oluşur. Foliküller, tiroid hormonlarının öncüsü olan tiroglobulinden oluşan kolloid içerir. Her tiroid lobülü, tek bir arter tarafından beslenen bağ dokusu septaları ile çevrili 20 ila 40 folikülden oluşur. Tiroid bezi ayrıca kalsitonin üreten ve foliküler epitel hücreleri arasında veya tiroid interstisyumunda bulunan parafoliküler C hücreleri içerir (26,27) .

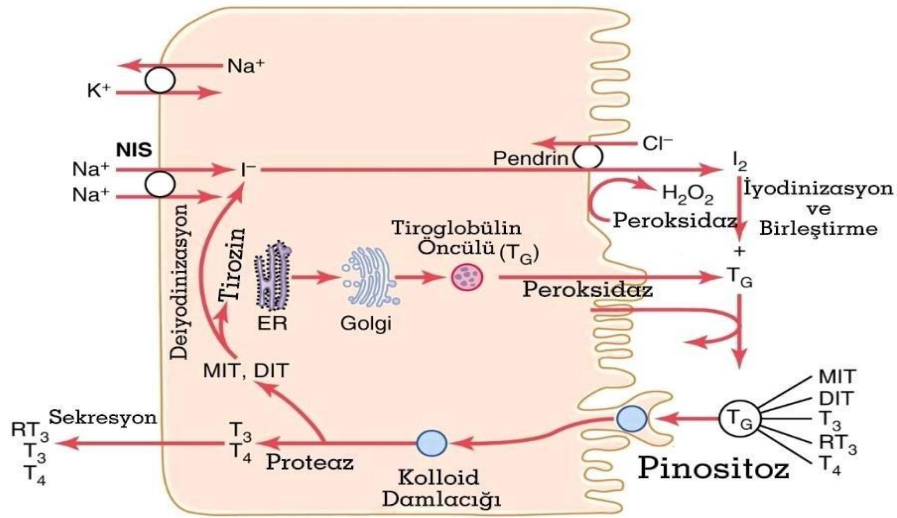
Yapısal olarak Tiroid bezi, boynun ön-alt bölgesinde bulunur ve iki yan lobu ve bunları birbirine bağlayan bir kıstağı olan bir kelebek şeklini andırır. Ağırlığı ergenlik döneminin sonuna kadar hastanın yaşının tahmini olarak 0,5 ila 0,7 katı, yetişkinlerde genellikle 15 ila 20 gram arasında gelir. Bez yüksek bir kan kaynağına sahiptir ve iki çift arter tarafından beslenir. Lenfatik drenaj bölgesel servikal lenf düğümlerine akar. Tiroid bezi servikal gangliyonlardan gelen sempatik sinirler ve vagustan gelen parasempatik sinirler tarafından innerve edilir (20-27).

Gelişimine embriyonik dönemin erken dönemlerinde başlar, son konumuna göç eder ve işlevsel hale gelmek için histolojik değişikliklere uğrar. Foliküller ve foliküler hücreler tiroid hormonu sentezi ve salgılanmasından sorumluyken, parafoliküler C hücreleri kalsitonin üretir ve salgılar. Tiroid bezinin genel anatomisi ve vasküler beslenmesi, düzgün çalışması için önemlidir.

2.4. Tiroid Hormon Sentezi, Metabolizması ve Etkileri

TRH, hipotalamus tarafından salgılanan ve ön hipofizden TSH üretimini ve salınımını uyaran bir hormondur. TSH daha sonra tiroid hücreleri üzerindeki TSH reseptörüne bağlanarak tiroid hormonu biyosentezi sürecini başlatır. Bu süreç, dolaşımdaki iyodun tiroid hücrelerine alınmasını, tiroglobulin (Tg) polipeptitlerinin sentezini ve modifikasyonunu ve tiroglobulinin iyotlanmasını ve bunun sonucunda triiyodotironin (T₃) ve tiroksin (T₄) gibi iyodotironinlerin oluşumunu içerir. Bu hormonlar daha sonra kan dolaşımına salınır. Tiroksin (T₄) tiroid bezi tarafından salgılanan ana hormondur ve sadece küçük bir kısmı tiroid içinde T₃'ye dönüştürülür. T₃'ün çoğu periferik dokularda T₄'ün T₃'e enzimatik dönüşümü ile oluşur. Bu dönüşüm,

T_3 oluşturmak üzere T_4 'ün dış halka deiyodinasyonundan sorumlu olan tip 2 deiyodinaz (D2) ile farklı deiyodinaz enzimleri tarafından kolaylaştırılır. Tip 1 deiyodinaz (D1) T_4 'ün hem endojen (iç) hem de eksojen (dış) halkasını deiyodinleyebilir ve tip 3 deiyodinaz (D3) T_3 'ü inaktive eder. Tiroid hormonlarının büyüme, gelişme, metabolizma ve vücuttaki çeşitli sistemler üzerinde çok çeşitli etkileri vardır. Genlerin nükleer transkripsiyonunu aktive ederek protein sentezinde ve hücresel işlevde değişikliklere yol açabilirler. Ayrıca genomik olmayan bir yolla İkinci habercileri hücre içinde uyararak ileten hücre sinyalizasyonunu ve fizyolojik süreçleri etkileyebilirler. Genel olarak tiroid bezi, vücudun metabolizması ve işlevi üzerinde derin etkileri olan tiroid hormonlarının sentezinde ve organize edilmesinde büyük bir etkiye sahiptir. Bu hormonların biyosentezi, tiroid hücreleri içinde iyot alımı, tiroglobulin sentezi ve modifikasyonu ve iyotlama reaksiyonları dahil olmak üzere karmaşık süreçleri içerir. Ayrıca, deiyodinaz enzimleri tarafından periferik dokularda T_4 'nin T_3 'ye dönüştürülmesi, uygun aktif tiroid hormonu seviyelerinin korunması için gereklidir. Tiroid hormonlarının etkileri yaygındır ve büyüme, gelişme, metabolizma ve çeşitli fizyolojik sistemleri etkiler (28-32).



Şekil 3.1. Tiroid hormon sentezi (28)

2.5. Tiroiditler

Tiroidit, çeşitli nedenleri ve sınıflandırmaları olan tiroid bezinin iltihaplanması ile karakterize bir durumdur. Yaygın formları arasında otoimmün, enfeksiyöz ve ilaca

bağlı tiroidit yer alır. Tiroiditi olan hastaların tiroid fonksiyonu, hastalığın evresine ve nedenine bağlı olarak değişebilir. Tipik patern hipertiroidizm (tirotoksikoz), ardından hipotiroidizm ve daha sonra normal tiroid fonksiyonuna dönüşü içerir. Hipertiroid fazı, iltihaplı bezden sızan hormonlardan kaynaklanırken, hipotiroid fazı tükenmiş hormon depolarından kaynaklanır. Bazı hastalar kalıcı hipotiroidi yaşayabilir ve hormon replasman tedavisi gerektirebilir. Tiroidit tedavisi semptomları hafifletmeye odaklanır. β blokerler hipertiroidizmin kardiyovasküler belirtilerine yardımcı olabilirken, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) tiroid bezindeki ağrı ve hassasiyeti hafifletebilir. Steroidler şiddetli ağrı için kullanılabilir. Genel olarak amaç, tiroiditi olan hastalar için semptomatik rahatlama sağlamaktır (33-35).

2.5.1. Ağrılı Tiroiditler

Ağrılı tiroidit dört ana tip içerir: akut enfeksiyöz (süpüratif) tiroidit, subakut tiroidit, radyasyon tiroiditi ve travmaya bağlı tiroidit. Akut enfeksiyöz tiroidit çocuklarda nadir görülen bir durumdur ve genellikle bakteriyel kökenlidir ancak virüsler, mantarlar veya parazitler de sebep olabilir. Apseye kadar ilerleyebilir ve ani başlayan boyun ağrısı, ateş, titreme, boğaz ağrısı ve yutma zorluğuyla belirginleşir. Tiroid bezi, hassasiyet ve ağrıya duyarlıdır ve boyunda şişlik, kızarıklık ve şişmiş lenf düğümleri olabilir. Tedavi, enfeksiyon etkenine bağlı olarak antibiyotik veya antifungalleri içerir ve apse mevcutsa drenaj ve cerrahi olarak çıkarılması gerekebilir (34-36).

. Tiroid foliküllerinin yıkımının T hücresi aracılı olduğu düşünülür ve bazı insan lökosit antijenleri hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Belirtiler arasında boyun ağrısı, ateş, kas ağrıları ve hipertiroidizm yer alır. Tiroid bezi ağrılı, hassas ve büyümüştür. Tedavi, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ'ler) ağrının giderilmesini, semptom kontrolü için glukokortikoidleri ve hipertiroidizm için beta bloker ajanları içerir. Hipertiroidik faz geçicidir, bunu ötiroidik faz ve ardından hipotiroidik faz izler. Birkaç hasta için ömür boyu tedavi gerekli olabilir (34-37).

Radyasyon tiroiditi, tiroid foliküler hücrelerinin radyasyona bağlı yıkımı ve depolanmış tiroid hormonlarının salınımı nedeniyle ortaya çıkar. Genellikle radyasyon veya radyoaktif iyot tedavisi gören çocuklarda ortaya çıkar. Tiroid bezi ağrılı ve hassas hale gelir ve tedavi öncelikle semptomatiktir ve ağrının giderilmesi için anti-enflamatuvar ilaçlar kullanılır (35-38).

Özetle, ağırlı tiroidit farklı nedenleri, semptomları ve tedavileri olan çeşitli türleri içerir. Çocuklarda akut enfeksiyöz tiroidit ender olarak ortaya çıkar ve genellikle bakteriyel kökenlidir, antibiyotik veya antifungallerle tedavi edilir. Subakut tiroidit daha yaygındır ve kendi kendini sınırlar, viral enfeksiyonlarla ilişkilidir ve ağrı kesici ilaçlar ve semptom kontrolü ile tedavi edilir. Radyasyon tiroiditi radyasyon tedavisine bağlı olarak ortaya çıkar ve semptomatik olarak yönetilir. Spesifik tiroidit tipini anlamak, Uygun teşhis ve tedavi için hayati önem taşır (34-38).

2.5.2. Ağrısız Tiroiditler

Ağrısız Tiroidit, çeşitli faktörlerin neden olabileceği bir durumdur. En yaygın şekli, otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditi olarak da bilinen kronik lenfositik tiroidittir. Sıklıkla guatr ve büyüme geriliği ile kendini gösterir ve tedavisi eksik hormonun levotiroksin ile yerine konmasını içerir. ilaçlar etki mekanizmasına bağlı olarak hipotiroidizme veya hipertiroidizme neden olabilir. Örneğin, amiodaron yüksek iyot içeriği nedeniyle hipotiroidizme neden olabilirken, interferon- α hem otoimmün hem de otoimmün olmayan tiroidite yol açabilir.

İnvaziv veya Riedel tiroiditi olarak da bilinen fibröz tiroidit, tiroid bezinin fibrozisi ve iltihabı ile karakterize nadir bir hastalıktır. Bezin büyümesine ve çevresindeki yapılara yapışmasına neden olarak nefes alma ve yutma güçlüğü gibi tıkaçıcı semptomlara yol açabilir. Fibröz tiroidit tedavisi, semptomları hafifletmek için glukokortikoidleri içerir ve ciddi vakalarda basıyı azaltmak için ameliyat gerekebilir. Genel olarak, bu farklı tiroidit türlerinin farklı nedenleri ve tedavileri vardır ve uygun yönetimi sağlamak için spesifik formun teşhis edilmesi önemlidir (35-39).

2.6. Hashimoto Tiroiditi

2.6.1 Hashimoto Tiroiditinde Tarihçe

Hashimoto, 1912'de kronik tiroid hastalığına "struma lymphomatosa" adını verdi. Hastalığın tiroid bezindeki belirtileri tanımladığı çalışması, klinik ve patolojik araştırmaları hızlandırdı. Hastalık, genç kadınlarda ağrısız tiroid büyümesiyle tipik olarak ortaya çıkar ve genellikle hipotiroidiyle ilişkilendirilir. Tanısı eskiden nadirdi ve cerrahi müdahale sırasında yapılan incelemelerle konulurdu, ancak iğne biyopsisi ve serolojik testlerin yaygın kullanımı sayesinde daha sık teşhis edilmeye başlandı. (9,40). Artık en yaygın tiroid bozukluklarından biridir.

Bu hastalıkta immünolojik bir anormalliğin ilk göstergesi Fromm ve

arkadaşları tarafından tespit edilen plazma gama globulin fraksiyonundaki yükselmedir. Bu bulgu, serum flokülasyon testi sonuçlarındaki anormalliklerle (41-43) birlikte hastalığın uzun süredir devam eden bir otoimmün reaksiyonla ilişkili olabileceğini göstermiştir. Rose ve Witebsky (44) tavşan tiroidlerinin özütleri ile tavşanların bağışıklanmasının tiroid bezlerinde Hashimoto tiroiditinde görülenlere benzer histolojik değişiklikler oluşturduğunu göstermiştir. Ayrıca hayvanların kanında antitiroglobulin antikorları bulmuşlardır. Daha sonra Roitt ve arkadaşları (45), Hashimoto tiroiditi olan bir hastanın serumuna insan tiroid bezi ekstresi eklendiğinde bir çökelti oluştuğunu gözlemlemiştir. Böylece, serumun insan tiroidinin bir bileşenine karşı antikorlar içerdiği ve bu antikorların hastalık sürecinden sorumlu olabileceği ortaya çıktı. Bu orijinal gözlemler, doğrudan otoimmünizasyon yoluyla hastalığa neden olma konusunda tamamen yeni kavramlara yol açtı. Hashimoto tiroiditi, otoimmün bir bozukluk olarak tanımlandıktan sonra, pek çok hastalığın da aynı mekanizma ile ortaya çıktığı keşfedilmiştir. Bu keşif, organ spesifik otoimmün hastalıkların sınıflandırılmasını genişletmiştir. Hashimoto tiroiditi, lenf bezleriyle ilgili kronik otoimmün tiroidit olarak da bilinir ve farklı şekillerde adlandırılır (5).

2.6.2 HT Epidemiyoloji

HT, çocukluk dönemi tiroid hastalıklarının en yaygın nedeni ve Çocuklara özgü yaş aralığı en yaygın karşılaşılan tiroidit formudur. Çocukluk çağındaki yaygınlığı %1 ila %3 arasındadır ve ergenlikte en maks seviyededir. (1, 45-47). Yetişkinlerde görülme sıklığı 0,3 ila 1,5/1000 arasında değişir ve en yaygın otoimmün tiroid hastalığıdır. Kadınlarda daha çoktur. Hastalık insidansı ırkla değişir; beyaz ırkta, siyah ırka kıyasla daha yaygındır. İyot açısından zengin bölgelerde daha yüksek insidans gözlenir. Hastalığın yaygınlığı yaşla birlikte artar; okul döneminde çocukların %1-2'si, ergenlerin %6-8'inde otoimmün tiroid hastalığının belirtilerini gösteren antitiroid antikorlar tespit edilmiştir (1-3).

2.6.3 Hashimoto Tiroiditinde Etiyoloji

Hashimoto tiroiditinin sebebi net belli olmasa da, genetik etki, epigenetik faktörler ve çevresel tetikleyiciler arasındaki etkileşimle ilişkilendirildiği farzedilmektedir. (1-3, 5).

2.6.3.1. Genetik yatkınlık

Hashimoto tiroiditinin epidemiyolojik çalışmalara dayanarak genetik bir yatkınlığı olduğu bulunmuştur. Danimarka ve İsveç'te yapılan ikiz çalışmalarında, monozigotik ikizlerin dizigotik ikizlere kıyasla hastalık için daha fazla adaptasyon seviyesi barındırdığı görülmüştür. Bu da Hashimoto tiroiditinin gelişiminde genetik bir bileşen olduğunu doğrulamıştır. Hastalığın tahmini kalıtımsallığı % 64 olarak belirlenmiştir. genler T hücresi aracılı bağışıklık fonksiyonlarını, B hücresi aktivasyonunu ve diğer bağışıklık süreçlerini kontrol eder. Hashimoto tiroiditinin patogenezinde sitokin genlerinin olası katılımını araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Ancak, şimdiye kadar önemli bir sonuç bildirilmemiştir. Ek olarak, HT erken ortaya çıkan, otozomal baskın kalıtımı olan bir ailede tiroglobulin geninde yeni bir varyant (c.1076-1G > C) tanımlanmıştır ve bu da hastalığın monogenik bir formunu düşündürmektedir. FOXE1, GDCG4p14, RNASET2 ve BACH2 gibi diğer genler de vaka-kontrol çalışmaları ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları yoluyla otoimmün tiroidit için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Sonuç olarak, Hashimoto tiroiditinin gelişimi, monozigotik ikizler arasında yüksek bir uyum oranıyla genetik bir temele sahiptir. İmmün yanıt, tiroid fonksiyonu ve sitokinlerle ilgili genler hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Hashimoto tiroiditinde rol oynayan genetik faktörlerin anlaşılması, mekanizmaları hakkında bilgi sağlayabilir ve potansiyel olarak gelişmiş tanı ve tedavi stratejilerine yol açabilir (1-5, 45).

2.6.3.2. Çevresel Tetikleyiciler

Çevresel ve epigenetik faktörler, değişen epidemiyolojik verilerin de gösterdiği gibi, Hashimoto tiroiditinin gelişimine önemli katkılarda bulunmaktadır. Hastalığın son birkaç on yılda artan insidansı, bu faktörlerin rolünü göstermektedir. Genetik yatkınlık, diyet faktörleri (iyot), stres ve gebelik gibi çevresel tetikleyicilerle birleştiğinde tiroid bezine karşı otoimmün bir reaksiyon başlatabilir. Son zamanlarda dikkatler selenyum, bağırsak mikrobiyotası ve potansiyel terapötik ajanlar olarak ilaçlara odaklanmıştır. Sağlıklı bir bağırsak florasının muhafaza edilmesi, Barsak dengesinin korunması ve metabolizmanın yanı sıra lenfoid sistemin gelişimi ve olgunlaşması için çok önemlidir. Mikrobiyal ajanlardan yoksun daha hijyenik bir ortam, Hashimoto tiroiditi de dahil olmak üzere daha yüksek otoimmün ve alerjik hastalık insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Diyet yoluyla aşırı iyot alımının genetik

yatkınlığı olan bireylerde Hashimoto tiroiditini tetiklediği gösterilmiştir. İyot eksikliği olan bölgelerde yapılan çalışmalar, iyot alımının artmasıyla hastalık insidansının dört katına çıktığını ve tiroid otoantikorlarının iki katına arttığını tespit etmiştir. İyotun tiroglobulin moleküllerinin immünojenitesini artırabileceği düşünülmektedir. Selenyum eksikliği, Hashimoto tiroiditinin gelişimi veya ilerlemesi için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Vücuttaki en büyük selenyum deposu olan tiroid bezi, hücreleri oksidatif hasardan korumak için selenoproteinleri kullanır. Bununla birlikte, selenyum takviyesinin klinik faydaları belirsizdir ve çeşitli çalışmalarda karışık sonuçlar bildirilmiştir. Hashimoto tiroiditi de dahil olmak üzere otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda D vitamini seviyelerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. D vitamini takviyesi tiroid otoantikor düzeylerini azaltmada umut verici sonuçlar göstermiştir, ancak bu bulguları doğrulamak için daha uzun süreli çalışmalar gereklidir. Batı tipi diyetler gibi beslenme alışkanlıkları da bireylerin otoimmüniteye yatkın hale gelmesinde rol oynayabilir. Sigara ve alkolün Hashimoto tiroiditi gelişimi üzerindeki etkisi tartışmalı olmaya devam etmektedir ve şimdiye kadar net bir kanıt sunulmamıştır. Kesin bir bağlantı kurmak için bu alanda doğrulayıcı araştırmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel ve epigenetik faktörler de Hashimoto tiroiditinin gelişimine katkıda bulunur. İyot alımı, selenyum eksikliği, bağırsak mikrobiyotası, viral enfeksiyonlar ve beslenme alışkanlıkları gibi faktörlerin tümü hastalığın başlangıcını ve ilerlemesini etkileyebilir. Bu faktörlerin rolünü tam olarak anlamak ve Hashimoto tiroiditini yönetmek için etkili terapötik yaklaşımlar geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (45-50).

2.6.3.3. Epigenetik Faktörler

Araştırmalar, Hashimoto tiroiditinin gelişiminin, epigenetik faktörleri düzenlemek için birlikte çalışan hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilendiğini ortaya koymuştur. Epigenetik faktörler gen ifadesini ve fenotipi kontrol eder ve bu faktörlerdeki anormallikler hastalığın başlangıcına yol açabilir. Bir çalışmada DNA hipometilasyonu sergilediği keşfedilmiştir. Hastalığın başlangıcında rol oynayan epigenetik faktörler arasında metilasyon, histon değişiklikleri ve kodlamayan RNA'lar yoluyla RNA etkileşimi bulunur. Histon değişiklikleri diğer genleri aktive edebilirken, DNA metilasyonu belirli genleri deaktive edebilir, ancak bu mekanizmaların etkileri değişebilir ve çevresel tetikleyicilerden etkilenebilir.

Kodlamayan RNA'lar, özellikle mikroRNA'lar da belirli genlerin ifadesini etkileyebilir. (1-3,51).

2.6.4 Hashimoto Tiroiditinin Patofizyolojisi

Hashimoto tiroiditi olan bireylerde bağışıklık sisteminin, bağışıklık tepkisini tetikleyen maddeler olan kendi antijenlerine karşı toleransı bozulur. Bu bozukluğun bağışıklık yanıt mekanizmalarındaki bozulmalardan ve epigenetik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hashimoto tiroiditi olan hastalarda tiroglobulin ve tiroid peroksidaza karşı otoantikorlar yaygın olarak bulunur ve bu da otoimmün bir yanıtın varlığını gösterir. Hastalığı başlatan süreçler hala net şekilde belli değil, ancak olası nedenler arasında düzenleyici T hücrelerindeki (Treg'ler) anormallikler veya normalde izole edilmiş tiroid antijenlerine maruz kalma yer alır. İmmünolojik öz toleransın gelişimi, otoantijenlerin timustaki olgunlaşmamış T lenfositlerine verildiği perinatal dönemde başlar. Bu süreç, otoreaktif hücrelerin aktivasyonunu önlemek için tasarlanmıştır. Ancak bazı durumlarda tolerans mekanizması başarısız olur veya otoreaktif hücreler kendi antijenleriyle karşılaşır ve bu da oto-toleransta bozulmaya yol açar. Bu bozulma, tiroid antijenlerine aşırı maruz kalma, kendi antijenlerinde değişiklikler, kendi antijenlerini taklit eden çevresel antijenlere maruz kalma, poliklonal immün aktivasyon veya kendi antijenleriyle çapraz reaksiyonlar gibi farklı etkenlerin bir sonucu nedeniyle gelişebilir. Hashimoto tiroiditinde, aktive olmuş otoreaktif CD4+ T lenfositleri tiroid dokusuna infiltre olur ve bunu CD8+ T lenfositleri ve B hücrelerinin infiltrasyonu izler. Bu immün yanıt, otoantikorların üretimi ve B hücrelerinin işlev bozukluğu ile sonuçlanır ve nihayetinde tiroid bezinde hasara yol açar. (1-5,52).

2.6.5 Hashimoto Tiroiditinin Histopatolojisi

Hashimoto tiroiditi, tiroid bezini etkileyen otoimmün bir durumdur. Bu durumda tiroid bezi yaygın olarak büyür ancak dış örtüsü sağlam kalır ve komşu dokulardan ayrılır. Muayenede bezin kesik yüzeyi soluk, sarımsı kahverengi ve sert görünür. Tiroid folikülleri atrofiktir ve granüler sitoplazmaya sahip Hürthle hücreleri ile kaplıdır. Diğer karakteristik bulgular arasında fibrotik doku, lenfatik foliküler oluşum ve foliküler hücrelerde IgG ve tiroglobulin birikintilerinin varlığı yer alır. Hashimoto tiroiditinin, tiroid dokusunun büyük ölçüde fibröz doku ile yer değiştirdiği fibröz varyantı ve tiroid bezinin hacminin azaldığı ve bol miktarda fibröz doku

gösterdiği fibröz atrofi varyantı dahil olmak üzere farklı varyantları tanımlanmıştır. IgG4 tiroiditi olarak adlandırılan bir başka varyant ise lenfoplazmasitik infiltrasyon, fibrozis ve artmış IgG4-pozitif plazma hücreleri ile karakterizedir. Son çalışmalar, IgG4 pozitifliğine dayalı sınıflandırmanın hastalık yönetimi üzerinde etkileri olabileceğini göstermektedir (1-6,53).

2.6.6 HT Klinik Bulgular

Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinin tahrip olmasına yol açan ve tiroid yetmezliği ile sonuçlanabilen otoimmün bir hastalıktır. Çocuklar çeşitli semptomlarla ortaya çıkabilir veya asemptomatik olabilirken, yaygın başlangıç yaşı 6 yaşından sonradır ve ergenlik döneminde zirve yapar. Hastalık, büyümüş tiroid bezi nedeniyle yakındaki yapıların sıkışması gibi lokal semptomlarla ortaya çıkabilir ve disfoni, dispne ve disfajiye yol açabilir. Sistemik semptomlar daha sık görülür ve tiroid bezine karşı otoimmüniteden kaynaklanır, hipertiroidizm, ötiroidizm veya hipotiroidizm ile sonuçlanır. Hashimoto tiroiditi olan Pediatrik grupta en yaygın olan belirtiler guatr ve büyüme hızında azalmadır. Çoğu çocuk klinik olarak ötiroid ve asemptomatik olsa da, bazıları hipotiroidi belirti ve semptomları yaşayabilir. Hashimoto tiroiditinin yaygın bir sonucu olan hipotiroidizm vücuttaki çeşitli sistemleri etkileyebilir. Ciltte hiyalüronik asit birikimine neden olarak müsinöz ödem ile pürüzlü ve kalınlaşmış cilde yol açar. Ayrıca ter ve yağ bezi salgısını azaltır ve kutanöz damarlarda vazokonstriksiyona neden olur. Kardiyovasküler sistemde, tiroid hormonlarının kalp debisi üzerindeki olumlu etkileri kaybolur, bu da dokulara giden dolaşımın azalmasına, soğuğa tahammülsüzlüğe ve soluk bir cilde yol açar. Ağır vakalarda perikardiyal efüzyon oluşarak kardiyomegali ve kalp seslerinde azalmaya neden olabilir. Hipotiroidizm solunum sistemini de etkileyerek plevral efüzyon, nefes darlığı ve potansiyel alveolar hipoventilasyon ve karbondioksit retansiyonuna neden olur. Hipotiroidizmin gastrointestinal etkileri arasında kilo alımı, kabızlık ve nadiren mekanik ileus benzeri durumlar yer alır. Safra kesesinde hidrops da görülebilir. Kas-iskelet sistemi, büyümenin yavaşlaması ve doğrusal büyümenin bozulmasının yanı sıra kas sertliği ve ağrıdan etkilenir. Ek olarak, hipotiroidizm böbreklerde glomerüler filtrasyon hızını azaltır.

Sonuç olarak, Hashimoto tiroiditi tiroid yetmezliğine yol açabilir ve çeşitli semptom ve bulgularla ortaya çıkabilir. Çocuklar asemptomatik olabilir veya tiroid

disfonksiyonu veya guatr ile başvurabilirken, genişlemiş bir tiroid bezine bağlı lokal semptomlar veya tiroid bezine karşı otoimmüitenin neden olduğu sistemik semptomlar da yaşayabilirler. Hashimoto tiroiditinin potansiyel belirtilerini anlamak, çocuklarda hastalığın doğru teşhisi ve yönetimi için önemlidir (1,13,28,54-56).

2.6.7 Hashimoto Tiroiditinde Fizik Muayene

HT olan hastaların çoğunda tiroid bezinin her iki lobu da büyümüştür, ancak hastaların yaklaşık % 30'unda asimmetrik büyüme görülür. Tiroid bezi muayenede tipik olarak düzensiz ve serttir, palpe edildiğinde kaldırım taşı gibi hissedilir. Ancak bazı hastalarda bezde herhangi bir büyüme gözlenmez ve tiroid normal görünür. Fizik muayene sırasında bezin boyutu ve simetrisi hastanın hareketlerinden tahmin edilebilir, ancak doğru bir değerlendirme için palpasyon gereklidir. Palpasyon, bezdeki dokuyu, şekli, sertliği ve nodüllerin varlığını hissetmeyi içerir. Guatr, asimetri veya nodüller gibi herhangi bir anormallik bulunursa, doğrulama için görüntüleme yapılmalıdır. Yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde muayene, tiroid bezinin farklı pozisyonlarda incelenmesini ve yerini ve boyutunu değerlendirmek için trakeal halkaların palpe edilmesini içerir. Çocuklarda guatr sınıflandırması ve normal tiroid bezi hacimleri de verilmiştir (1,28).

Guatr sınıflandırması (2020Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu)

Evre 0: Gözlemlenen ve elle hissedilen guatr yok:

Tiroid bezi normal boyutlarda ve dokusunda, ne görsel olarak ne de elle muayene edilerek herhangi bir anormallik tespit edilmez.

Evre 1A: Normal duruş pozisyonunda, tiroid bezinin boyutu elle hissedilebilir, ancak dışarıdan görünmez.

Evre 1B: Boyun ekstansiyonu (germe) sırasında, tiroid bezi izlenebilir ve elle hissedilebilir bir büyüklüğe sahiptir.

Evre 2: Normal duruş pozisyonunda, tiroid bezi hem elle hissedilebilir hem de dışarıdan görülebilir büyüklüktedir.

Evre 3: Uzaktan bile fark edilebilecek kadar büyük, dev boyutta olan guatr durumları söz konusudur.

Sistemik muayenede, primer hipotiroidiye ait belirtiler sıkça görülür: soğuk ve kuru cilt, ödem, tırnak kırılması, dil büyümesi, saç dökülmesi ve kuruluk gibi. Ayrıca, bradikardi, refleks gecikmeleri, dengesiz yürüyüş ve konuşma yavaşlaması da saptanabilir. Uzun süreli hipotiroidisi olanlarda kalp ve akciğerde sıvı birikimi, büyüme gerilemesi ve puberte gecikmesi sık görülür. (4, 13, 58).

2.6.8 Hashimoto Tiroiditinde Laboratuvar Bulgular

Tiroid hormonu durumu, kandaki serbest tiroid hormonu konsantrasyonlarını ölçen testler kullanılarak değerlendirilebilir. Tiroid fonksiyon bozukluğunu değerlendirirken hem tiroid uyarıcı hormonu (TSH) hem de serum tiroid hormonlarını ölçmek önemlidir. Tiroid hormonlarının büyük bir kısmı taşıyıcı proteinlerle ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, metabolik aktivitede rol oynayan serbest hormonlardır. Sağlıklı bir bireyde sabit bir serbest hormon konsantrasyonu sağlamak için bağlı ve bağlı olmayan hormonlar arasındaki denge korunur. Genellikle tirotoksikozda (hipertiroidizm) yüksek, hipotiroidizmde düşük ve ötiroidizmde normal serbest hormon seviyeleri görülür. Ancak tiroid hormonu durumu değerlendirilirken TSH düzeyleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Yüksek TSH seviyeleri tipik olarak primer tiroid fonksiyon bozukluğunu belirtisini verirken, Bastırılmış TSH seviyeleri hipertiroidizmi düşündürür.

Tiroid durumu TSH, serum T_4 ve serum T_3 düzeylerini dikkate alan bir tabloya göre değerlendirilebilir. Ötiroidizm normal TSH, serbest T_4 ve serbest T_3 seviyeleri ile karakterize edilir. Subklinik hipotiroidizm, yüksek TSH seviyeleri ancak normal serbest T_4 ve T_3 seviyeleri ile karakterizedir ve hipotiroidizmin klinik belirtileri yoktur. Hipotiroidizm, serbest T_4 ve T_3 düzeyleri düşük olduğunda ortaya çıkar ve tiroid hormonlarında bir eksikliğe işaret eder. Primer hipotiroidizmin nedenleri arasında otoimmün tiroidit, iyot maruziyeti ve hipotalamik-hipofiz sisteminin işlev bozukluğu yer alır. Subklinik hipertiroidizm, hafif düşük TSH seviyeleri ancak normal serbest T_4 ve T_3 seviyeleri ile karakterizedir. Hipertiroidizm, kanda tiroid hormonu seviyelerinin yükselmesidir. Açık hipertiroidizm, baskılanmış TSH seviyeleri ve artmış serbest T_4 ve T_3 seviyeleri ile karakterize edilirken, diğer durumlar TSH ve tiroid hormonu seviyelerinin birlikte yükselmesine neden olabilir.

Çocuklarda TSH ve tiroid hormonu düzeylerini yorumlarken referans aralıklarının yetişkinlerdekinden farklı olduğuna dikkat etmek önemlidir. Tiroid hastalığı olmayan sağlıklı çocuklarda ve Gençlerde TSH seviyelerinin maksimum limiti, 4 μ U/mL veya altında olan yetişkin aralığına kıyasla yaklaşık 7 μ U/mL'dir. Çocuklar için yetişkin referans aralıklarının kullanılması, subklinik hipotiroidinin yanlış teşhis edilmesine ve gereksiz sevkler yol açabilir. (28,59).

Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinin işlevini etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Hastalık, her biri farklı tiroid hormonları ve TSH (tiroid uyarıcı hormon) seviyeleri ile karakterize edilen çeşitli aşamalardan geçerek ilerler. İlk aşamada TSH baskılanırken ST4 ve ST3 seviyeleri normal kalır. Hastalık ilerledikçe ST4 ve ST3 seviyeleri artarak hipertiroidizme yol açar. Sonunda hormon seviyeleri normale döner ve hasta ötiroid faza girer. Takipte TSH seviyeleri artmaya başlar ve ST4 ve ST3 seviyeleri düşerek hipotiroidizme işaret eder (1,13).

Çocuk hastalarda Hashimoto tiroiditi genellikle ST4 seviyelerinin normal olduğu ötiroid faz veya subklinik hipotiroidi fazında tespit edilir.. Ancak bu antikorların varlığı mutlaka tedaviye ihtiyaç duyulduğunu veya tam ya da kısmi tiroid yetmezliğine ilerlediğini göstermez. Yüksek anti-TPO seviyelerine sahip bireylerde hipotiroidi gelişme riski, anti-TG pozitif olanlara kıyasla daha yüksektir (1,28).

Anti-TPO antikorları tiroid peroksidaz antijenini hedef alır ve tiroid bezinin tahrip edilmesinde rol oynar. Kompleman kaskadını aktive ederler ve komplemana bağlı sitotoksiteyi indüklerler. Öte yandan, anti-TG antikorları tiroglobulin molekülü üzerindeki epitoplara bağlanır. Bu antikorlar hem sağlıklı bireylerde hem de otoimmün tiroiditi olan hastalarda bulunabilir, bu nedenle hastalığın patogenezindeki rolleri tam olarak anlaşılamamıştır. Anti-TPO antikorları otoimmün tiroiditi olan hastalarda daha yaygınken, anti-TG antikorları daha az yaygındır.

Kanda anti-TPO antikorlarının varlığı, otoimmün tiroid hastalığı için % 90'lık bir duyarlılığa sahiptir. Bununla birlikte, bazı hastalarda tiroid otoimmünitesinin bir belirteci olarak yalnızca anti-TG antikorları bulunur. Son çalışmalar, otoimmün tiroidit tanısı için anti-TG antikorlarının anti-TPO antikorlarından daha güvenilir olabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca, anti-TPO pozitifliği subklinik hipotiroidizmden hipotiroidizme ilerlemeye ilişkilendirilmiştir (2,3,6).

Özet olarak, Hashimoto tiroiditi tiroid fonksiyonunu etkileyen karmaşık bir

otoimmün hastalıktır. Hastalık farklı aşamalardan geçerek ilerler ve tiroid hormon seviyelerinde ve TSH'da değişikliklere neden olur. Anti-TPO ve anti-TG gibi tiroid otoantikorlarının varlığı Hashimoto hastalığı için karakteristiktir, ancak mutlaka tedavi ihtiyacını göstermez. Anti-TPO antikorları tiroid bezinin tahrip edilmesinde rol oynarken, anti-TG antikorlarının önemi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu antikorların saptanması, hastalığın teşhisi ve ilerlemesinin öngörülmesi için yararlı olabilir (2,3,6).

2.6.9 Hashimoto Tiroiditinde Tiroid Görüntülemesi

Ultrasonografi (USG), fizik muayene bulgularını doğrulayabildiği ve nodüllerin şekli, boyutlarını, hacmini ve varlığını güvenli bir şekilde değerlendirebildiği için tiroid bezini değerlendirmek için yararlı bir araçtır. Tiroid bezin büyüklüğü vücut büyüklüğü, etnik köken ve iyot alımı gibi faktörlere bağlı olarak değişebileceğinden, çocuklarda tiroid bezinin normal büyüklüğü konusunda bir fikir birliği yoktur. Ultrasonografide normal bir tiroid bezi buzlu cam görünümünde homojen görünür ve kas dokusu, etrafındaki dokularla aynı veya daha az yoğunluğa vardır. Bezdeki eko değişikliklerini göstererek otoimmün tiroid hastalığının teşhisine yardımcı olabilir.

Foliküler yapıdaki bozuklukları ve lenfositik infiltrasyona bağlı fibrozisi ortaya çıkarabilir ve bu değişiklikler hastalığın şiddetine ve süresine göre değişebilir. Ultrasonografide hipoekojenite, hipoekoik psödonodüler görünüm, izole yamalı hipoekojenite ve hiperekoik septasyonlar görülebilir. Genç hastalarda reaktif lenfadenopati de sıklıkla görülür. Graves hastalığı renkli doppler ultrasonografi ile saptanan artmış intraglandüler kan akımı ve kan akış hızı ile karakterizedir. Tiroid bezinde nodüller mevcut olduğunda, ultrasonografi bunların iyi huylu veya kötü huylu olduğunu, boyutunu ve karakterini belirlemede ve takibinde çok önemli bir rol oynar.

Sintigrafi, bir biyomarker kullanarak tiroid bezinin fonksiyonel anatomisi hakkında bilgi sağlar. Sintigrafi genellikle palpe edilen veya ultrasonografik olarak tespit edilen bir Tiroid nodülünün konumunu ve aktivitesini belirlemek, ameliyat öncesinde bezin boyutunu ve pozisyonunu saptamak, ektopik tiroid dokusunu araştırmak ve Graves hastalığında aşırı tiroid hormonu seviyelerini tespit etmek için kullanılır.

RAIU tiroid bezi fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır. RAIU oranını hesaplamak için tiroid bezinde biriken radyoaktif iyodür miktarını belirli aralıklarla

ölçer. RAIU için normal değerler günlük diyetle iyot alımına bağlı olarak değişir. RAIU hipertiroidizmde artar ve hipotiroidizmde azalır, ancak aşırı tiroid hormonu alımına bağlı dishormonogenez ve hormon fazlalığı gibi istisnalar vardır.

Hashimoto tiroiditi tanısı için rutin olarak biyopsi yapılmazken, çok nadir durumlarda gerekli olabilir. Tipik olarak bir hasta sert bir nodül ile başvurduğunda , muayene veya ultrasonografide gerçek bir tiroid nodülü tespit edildiğinde yapılır .İnce iğne aspirasyon biyopsisi malign transformasyon ile benign durumların ayırt edilmesinde yardımcı olabilir. Pediatrik popülasyonlarda biyopsi, papiller tiroid karsinomunun yaygın sklerozan tipi ile tiroiditin mikronodüler paterni arasındaki karışıklığı önlemek için yapılabilir (1,3,12, 13, 60, 61).

2.6.10 HT Tanı

Hashimoto tiroiditi teşhisi, klinik belirtiler, kan testleri ve tiroid görüntülemesi sonuçlarının birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Hipotiroidisi olan hastalarda, otoimmün tiroidit tanısı klinik bulgular ve serolojik testlerle kolayca konulabilir. Hashimoto tiroiditi, anti-tiroid otoantikorları pozitif olan ve başka tiroid hastalığı olmayan hastalarda teşhis edilir. Aslında, pediatrik popülasyonda, tiroid fonksiyon testleri tanı anında tipik olarak normaldir. Bu nedenle, serumda anti-TG ve anti-TPO antikorlarının varlığı tanı için büyük önem taşır. Hashimoto hastalığına sahip olan hastaların kabaca % 90'ında Tioperoksidaz antikorları pozitifliği ve yüzde 20-50 aralığında Tireoglobulin antikorları pozitifliği vardır. Ötiroid ve hipotiroid hastalar arasında antikor titreleri veya prevalansı açısından bir fark olmadığını belirtmek gerekir. Bununla birlikte, tiroid otoantikor düzeylerinin atrofik tiroiditte guatr tiroiditine göre daha yüksek olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Bununla birlikte, serum tiroid otoantikorlarının varlığı otoimmün tiroid hastalığının teşhisi için tek başına yeterlidir. Bazı durumlarda, Hashimoto tiroiditin ilk aşamalarında serumda tiroid otoantikorları tespit edilemeyebilir. Kronik otoimmün tiroiditi olan hastaların % 10'unda TSH reseptör antikorlarının bulunduğunu da belirtmek gerekir. Bu antikorlar uyarıcı veya bloke edici olabilir. Stimülatör TSH reseptör antikorları hipertiroidizme yol açabilir ve Graves hastalığını düşündürürken, bloke edici TSH reseptör antikorları atrofik tiroid bezi ve guatr olmadan hipotiroidizme neden olabilir.

Hashimoto tiroiditin ultrasonografik incelemesinde tipik olarak hipoekojenite ile birlikte büyümüş bir tiroid bezi görülür. Hızla büyüyen bir guatr veya

tiroid tümörü şüphesi varsa biyopsi gereklidir (6, 28, 57).

2.6.11 HT Ayırıcı Tanı

Otoimmün tiroiditin, özellikle de Hashimoto tiroiditinin diğer hipotiroidizm nedenlerinden ayırt edilmesi, anti-tiroid otoantikörlerinin seviyelerinin analiz edilmesiyle sağlanabilir. Hashimoto tiroiditi hipotiroidizm ile daha sık ilişkilidir ve bu da hastalığın toksik olmayan guatr ve tiroid neoplazisinden ayırt edilmesini kolaylaştırır. Ultrasonografik inceleme, Hashimoto tiroiditinin ayırıcı tanısında faydalıdır, heterojen doku, yaygın ve yamalı hipoekoik alanlar ve hipoekoik mikronodüller gibi özellikleri ortaya çıkarır. Bununla birlikte, ergenlerde Hashimoto guatrını toksik olmayan multinodüler guatrdan ayırt etmek zor olabilir, çünkü bu yaş grubunda tiroid otoantikörleri önemli ölçüde yükselmeyebilir. Belirsizlik durumunda, Hashimoto tiroiditinin ötiroid formunu tiroid malignitesinden ayırırken dikkatli olunmalı, ultrasonografi ve aspirasyon biyopsisi kullanılmalıdır. Hashimoto tiroiditi ani değişiklikler gösterdiğinde, kesin tanı için biyopsi alınarak lenfoma dışlanmalıdır. TSH reseptörlerine karşı antikörlerin varlığı Graves hastalığının göstergesi, subakut tiroiditte genellikle bu antikörler görülmez. Graves hastalığında tirotoksik faz üç aydan uzun sürerken, tiroiditte hormon seviyeleri bu süre içinde normalleşir. Graves hastalığının neden olduğu tirotoksikozda % 20'nin üzerinde bir T₃/T₄ oranı yaygın olarak gözlenirken, % 20'nin altındaki bu oran tiroiditten kaynaklanan tirotoksikoz için daha karakteristiktir. Ultrasonografi, tiroid bezine kan akışının arttığı Graves hastalığının ayırt edilmesine de yardımcı olabilir (6,13).

2.6.12 Hashimoto Tiroiditinde Tedavi

Hashimoto hastalığı, tiroid bezini etkileyen otoimmün bir hastalıktır ve genellikle hipotiroidizme yol açar. Tedavi genellikle tiroid hormon replasmanı ile yapılır. Burada, tedavinin detaylarına ve uygulama prensiplerine bir göz atalım:

1. Tedavi Prensipleri:

- Hashimoto hastalığının tedavisindeki ana hedef, hipotiroidizmin kontrol altına alınmasıdır.
- Tedavide en yaygın kullanılan ilaç levotiroksin (LT4)'dir. Bu ilaç, tiroid hormonunu yerine koymak için kullanılır.

2. Doz Ayarlaması:

- LT4 dozu, çocuğun yaşına ve kilosuna göre ayarlanır. Genellikle çocuklarda yaş

ilerledikçe doz kademeli olarak azaltılır.

3. Uygulama İlkeleri:

- LT4 genellikle yemekten yarım ila bir saat önce, günde bir kez alınmalıdır. Bu, emiliminin daha iyi olmasına yardımcı olur.
- LT4 alımı sırasında, ilacın emilimini azaltabilecek besinlerle (soya, demir, kalsiyum, alüminyum hidroksit gibi) aynı anda alınmamalıdır.

4. Takip ve Doz Ayarlaması:

- Tedavi başlangıcından sonra ve her doz değişikliğinden sonra, serum TSH ve serbest tiroksin (sT₄) düzeyleri izlenir.
- Terapotik doz belirlendikten sonra, hasta düzenli aralıklarla izlenir ve TSH seviyesi yaşa özgü referans aralığında tutulmaya çalışılır.

5. Diğer Durumlar ve Tedavi Yaklaşımları:

- Hashimoto hastalığı olan hastalarda hipotiroidizm gelişmişse, tiroid hormon replasman tedavisi önemlidir.
- Tedaviye başlarken dikkatli olunmalı ve hipotiroidizmin ciddiyetine bağlı olarak dozlar kademeli olarak arttırılmalıdır.
- Subklinik hipotiroidizm durumunda tedavinin gerekliliği tartışmalıdır ve hasta bireysel incelenir.

6. Guatr Durumu ve Tedavi:

- Hashimoto tiroiditi olan hastalarda guatr genellikle asemptomatiktir. Ancak bazı durumlarda, guatrın komşu yapılar üzerine baskı yapması veya kozmetik nedenlerle tedavi gerekebilir.
- Bu bilgiler ışığında, Hashimoto hastalığının tedavi yönetimine ilişkin genel bir anlayış sağlanmış olur. Ancak hastaların durumu bireysel ve karmaşıktır, bu nedenle tedavi yaklaşımı, hastanın özel koşullarına ve ihtiyaçlarına göre uyarlanmalıdır (17,13,14,28,37,56,57).

2.6.13 Hashimoto Tiroiditinde Prognoz

Çocuklarda ve ergenlerde Hashimoto tiroiditinin prognozu hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Çalışmalar, subklinik hipotiroidizmi olan hastaların zamanla aşikar hipotiroidizme ilerleyebileceğini veya ötiroid hale gelebileceğini göstermektedir. Remisyon olasılığı subklinik hipotiroidi hastalarında aşikar hipotiroidi hastalarına kıyasla daha yüksektir, ancak atrofik tiroidit hastalarında guatr hastalarına kıyasla daha

düşüktür. Remisyon olasılığı guatr boyutu, TSH seviyesi ve ailede tiroid hastalığı olması ile ilişkilidir. Hastalık gelişimi için prognostik faktörler arasında tiroid hacmi, antikor konsantrasyonları ve tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu yer alır. Lenfoma, HT hastalar normal popülasyona kıyasla önemli ölçüde artmış riske sahiptir. Tiroid bezinde ani büyüme ve ağrı olan hastalarda lenfoma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (3,6,48,57, 62,63).

2.6.14 Hashitoksikoz

Hashimoto tiroiditi genellikle normal tiroid fonksiyonu (ötiroidizm) ile ilişkili bir durumdur, ancak bazı durumlarda tiroid dokusundaki hasar nedeniyle tiroidin az çalışmasına (hipotiroidizm) yol açabilir. Bununla birlikte, çocukların yaklaşık % 5-10'unda Hashimoto tiroiditi, hashitoksikoz olarak bilinen geçici bir aşırı aktif tiroid hastalığına (hipertiroidizm) neden olabilir. Bu durum, önceden oluşmuş ve depolanmış tiroid hormonlarının iltihaplanma sonucu kan dolaşımına salınmasıyla ortaya çıkar. Haşitoksikoz tipik olarak hastalığın ilk ortaya çıkışında görülür ve birkaç hafta ile aylar arasında kısa bir seyir izler. Hipertiroidizmin bir başka nedeni olan Graves hastalığının aksine, haşitoksikoz hastalarında tiroid bezinde hassas büyüme veya oftalmopati görülmez. Laboratuvar bulguları arasında düşük tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyeleri ve yüksek tiroid hormonları (ST_4 ve ST_3) ile birlikte tiroid peroksidaz (anti-TPO) veya tiroglobuline (anti-TG) karşı pozitif antikorlar bulunur. Hashitoksikoz tedavisi esas olarak semptomatiktir ve antitiroid ilaçlar etkili olmadığından semptomları yönetmek için beta-blokerler kullanılır. Hashitoksikoz ve Graves hastalığı arasındaki ayrım bazen zor olabilir, ancak hipertiroidizmin tanı testinde radyoiodin alımının düşük olması gibi faktörler iki durumu ayırt etmeye yardımcı olabilir (28, 62).

2.6.15 Hashimoto Tiroiditi ile İlişkili Hastalıklar

Tiroid bezini etkileyen otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditi genellikle diğer otoimmün hastalıklar ve durumlarla ilişkilidir. myastenia gravis ve alopesi gibi organa özgü hastalıkların yanı sıra inflamatuvar bağırsak hastalığı, sistemik otoimmün hastalıklar da yer alır. Bu nedenle, otoimmün hastalığı olan çocuklarda tiroid bezi hacmini ve TSH seviyelerini yıllık olarak izlemek ve hipotiroidizm veya hipertiroidizm belirtilerini izlemek önemlidir. Hashimoto tiroiditi ayrıca otoimmün poliendokrinopati olan hastalarda da bulunur. Sıklıkla birden fazla

otoimmün hastalığı içeren tip 1 otoimmün poliglandüler sendrom (OPS-1) type 1 (APECED) (64) olarak ta bilinip,hipoparatiroidi ve kronik mukokutanöz candidiazis. Tip 2 otoimmün poliglanduler sendrom (OPS-2); Addison hastalığı, otoimmune tiroid hastalığı, ve T1DM ile ilişkilidir (65). Hashimoto tiroiditi olan bireylerde çölyak hastalığı görülme sıklığı da artmaktadır. Çölyak hastalığı için rutin tarama önerilmemektedir, ancak gastrointestinal semptomları olan hastalar için faydalı olabilir. Son olarak, Hashimoto tiroiditi Turner Sendromu ve Down Sendromu gibi kromozomal bozuklukları olan bireylerde daha yaygındır ve hipotiroidizm için yıllık TSH düzeyi taramalarını gerektirir (1,28,66,67).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20.09.2023 tarihinde dosya No:2023/282 onaylandı.

Bu çalışmaya, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğimize Ocak 2023 – Ocak 2024 tarihleri arasında Hashimoto Tiroiditi tanısı alıp en az iki yıl tedavi almış, 0-18 yaş grubu arasında 40 hasta dahil edilmistir. Ötiroid olarak takip edilen Hashimoto Tiroiditi tanısı olan çocuk ve adolesan hastaların tedavisi kesimi yapıldı ve hasta ilaç kesilerek, 3 hft, 1,5 ay ve 3 ay aralıklarla düzenli kontrollere çağrılarak klinik seyir takibi, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrason görüntülemesi araştırıldı. Tüm hastalarda yaş, cinsiyet, boy persentil ve SDS, kilo persentil ve SDS, vücut kitle indeksi, tiroid antikorları, ST4, TSH, tiroglobulin, tiroid USG bulguları ve beraber eşlik eden otoimmün hastalıklar araştırıldı. Bu parametreler ile ilk başvuruda ve ilaç kesiminden sonraki laboratuvar değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren istatistiksel (P values $P < 0.05$) analizler SPSS ile yapılmıştır.

İlk başvuruda;

- Yaş
- Cinsiyet
- Boy Persentil ve SDS
- Kilo Persentil ve SDS
- Vücut kitle indeksi,
- Tiroid antikorları,
- ST4
- TSH
- Tiroglobulin
- Tiroid usg bulguları,
- Beraber eşlik eden otoimmün hastalıklar
- Tanı yaşı
- Tedavi süresi
- Vücut yüzey alanı

İlaç kesimi sonrası kontrollerde

- ST4
- TSH
- Tiroglobulin
- Anti TPO
- Anti TG
- Tiroid usg bulguları

3.1. Bedensel muayene ve bedensel ölçümler

Hastaların poliklinik muayeneleri sırasında; bireylerin vücut ağırlıkları SECA marka ağırlık ölçerle belirlendi. Boy uzunlukları ise Harpenden Stadiometer adlı ölçüm cihazıyla ölçüldü. Ardından, bu ölçümler temel alınarak her bir hastanın vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. VKİ hesaplaması, vücut ağırlığının kilogram cinsinden boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle gerçekleştirildi. Bu, bireylerin vücut kitlelerini boy uzunluklarına göre karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.

3.2. Laboratuvar test sonuçlarının analizi

TSH, (ST₄), (ST₃), anti-TPO ve anti-TG seviyeleri, hastanenin Merkez Biyokimya Laboratuvarında Siemens Advia Centaur XPT marka cihaz kullanılarak kemiluminometrik yöntemle belirlendi. Anti-TPO düzeyleri 1300 U/mL'den fazla olan Örnekler, ADVIA Centaur Anti-TPO seyreltme çözeltisi ile İncelendi ve Yeniden değerlendirildi. İnceltme prosedürü başlangıçta Cihaz tarafından Onda bir oranında kendiliğinden gerçekleştirildi. Otomatik dilüsyonla elde edilemeyen hasta örneklerine el ile inceltme yapıldı. seyreltme uygulandı. Test planlaması sırasında dilüsyon faktörü girildi ve sonuçlar düzeltilerek otomatik olarak hesaplandı.

3.3. Tiroid Ultrasonografisi

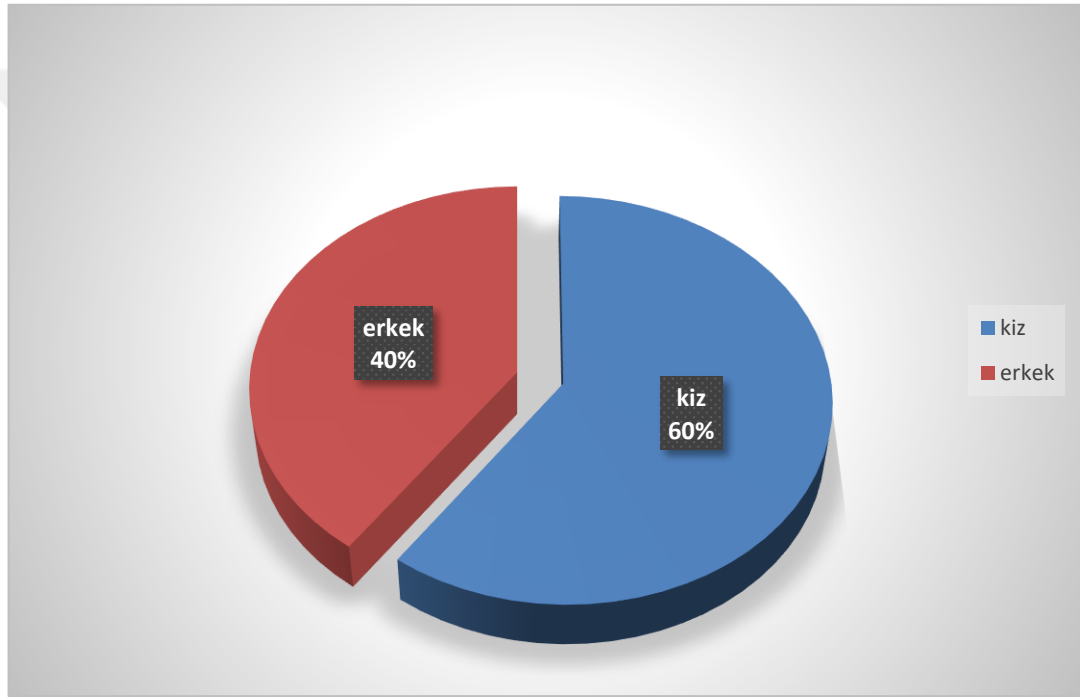
Hastanemiz Radyoloji Departmanı'nda, Radyoloji Uzman Doktoru tarafından tiroid ultrasonografisi yapıldı. Tiroid volümü hesaplanırken, her lob da en uzun longitudinal (D1), anterior-posterior (D2) ve en geniş transvers (D3) çapların santimetre olarak ölçümleri alındı. Tiroid volümü ve tiroid volümü standart sapma skoru (SDS) değerleri, Mutlu ve ekibinin çalışması ile Aydın ve ekibinin hazırladığı Türk çocuk popülasyonu verilerine dayanarak "Child Metrics" programı kullanılarak hesaplandı. Bu hesaplamalar, bireylerin tiroid bezinin büyüklüğünü ve normal dağılım içindeki konumunu değerlendirmek için kullanılır.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (IBM) programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde dağılımları) ve nitel verilerin karşılaştırmalarında Kukla Testi kullanılmıştır. Sonuçlar, Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. ayrıca nitel değişkenler genellikle kukla değişkenler olarak kullanılır ve bu teknik, regresyon modellerine nitel değişkenlerin entegre edilmesi ve tahmin yapılabilmesi için geniş bir adaptasyon sağlar. Kukla değişkenlerinin kullanımı, regresyon modellerindeki nitel değişkenlerin etkisini değerlendirmek için bir yöntem olarak kullanılır. Örneğin, bir nitel değişkenin bağımlı değişken üzerinde etkisi olduğunu düşünüyorsak, bu değişkene 1 değeri atanır; aksi takdirde, 0 değeri atanır. Bu çalışmada, nitel açıklayıcı değişkenler içeren regresyon modelleri için varyans analizi ve kovaryans analizi gibi iyi bilinen istatistiksel teknikler incelenmektedir.

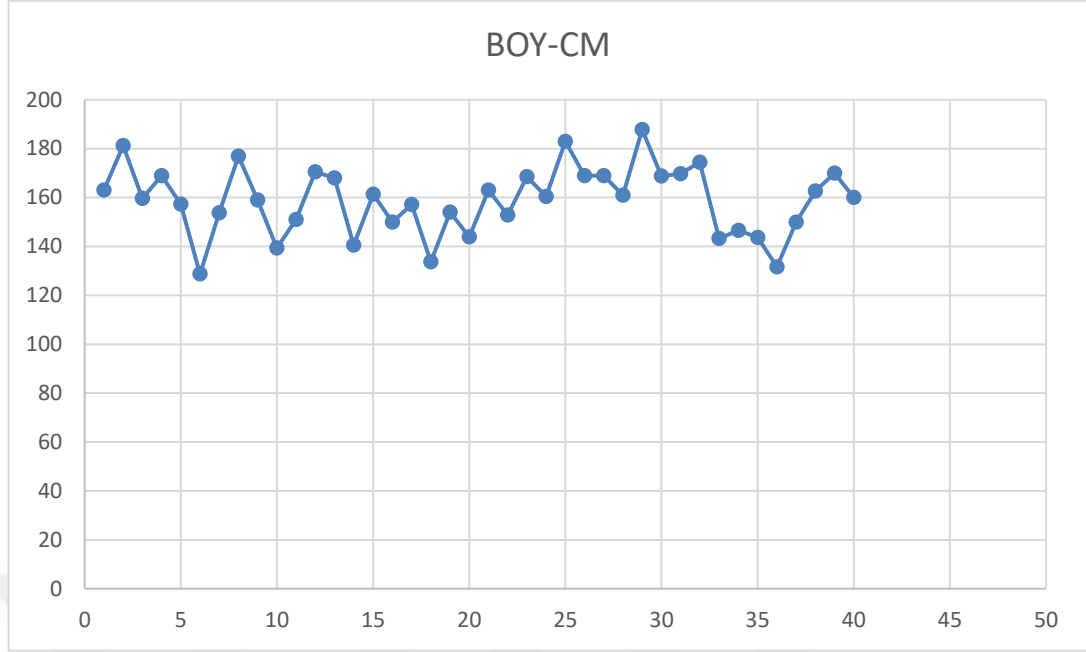
4. BULGULAR

Hashimoto tiroiditli 40 olgunun yaş ortalaması $14,49 \pm 5,47$ (8-18) yılı. Olguların 24'ü (% 60) kız, 16'sı (% 40) erkekti. Hashimoto tiroiditi tanıılı 40 olgunun VKİ ortalaması $21,37 \pm 17,77$ (14,7-31) idi ve cinsiyet dağılımına göre kızlarda ortlaması ($22,47 \pm 13,77$) ve erkeklerde ($20,7 \pm 17,53$) idi. VKİ ile tedaviye başlama kuklası arası pozitif ve istatistik olarak anlamlı bulundu ; VKİ arttıkça tedavi tekrar başlıyor ilişki yorumu yapılabilir ($p<0,01$).

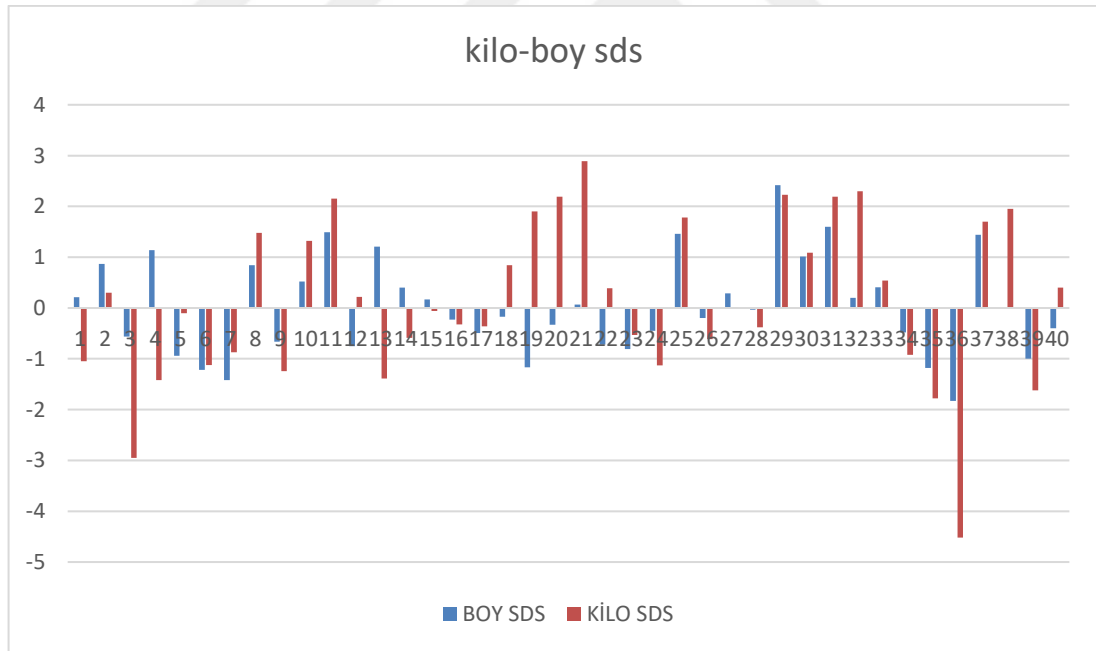


Şekil 0.1. Hashimoto hastalarında cinsiyet dağılımı

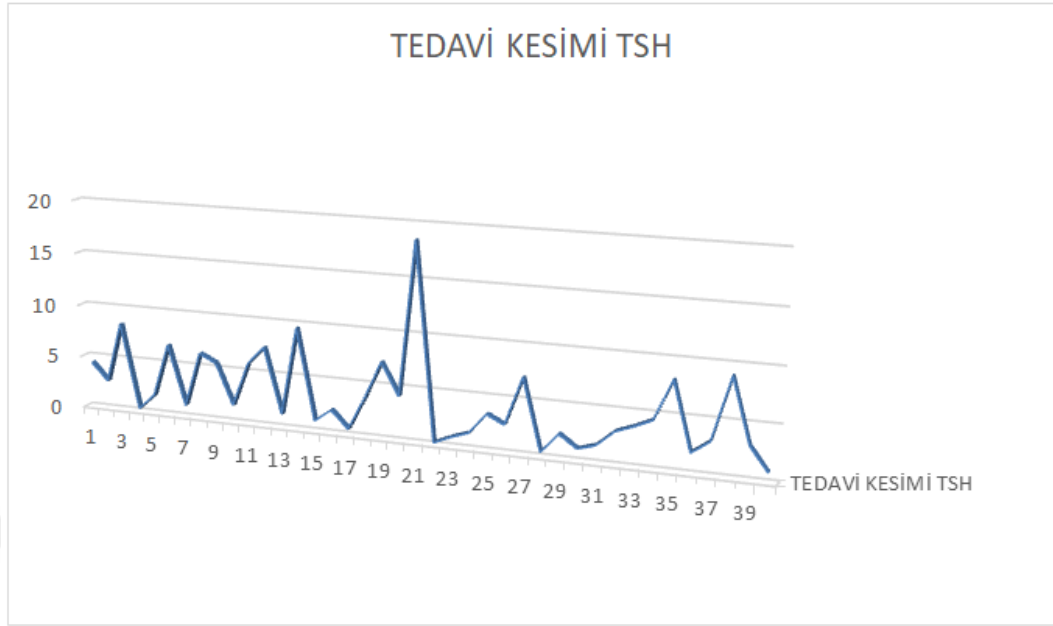
Hashimoto tiroiditi tanıılı 40 olgunun boy ve kilo ortalaması sırasıyla $153,87 \pm 36,45$ santimetre (187cm- 128cm), $53,2 \pm 14,9$ kilogram (29kg – 95kg) idi.



Şekil 0.2. Hashimoto hastalarında boy dağılımı

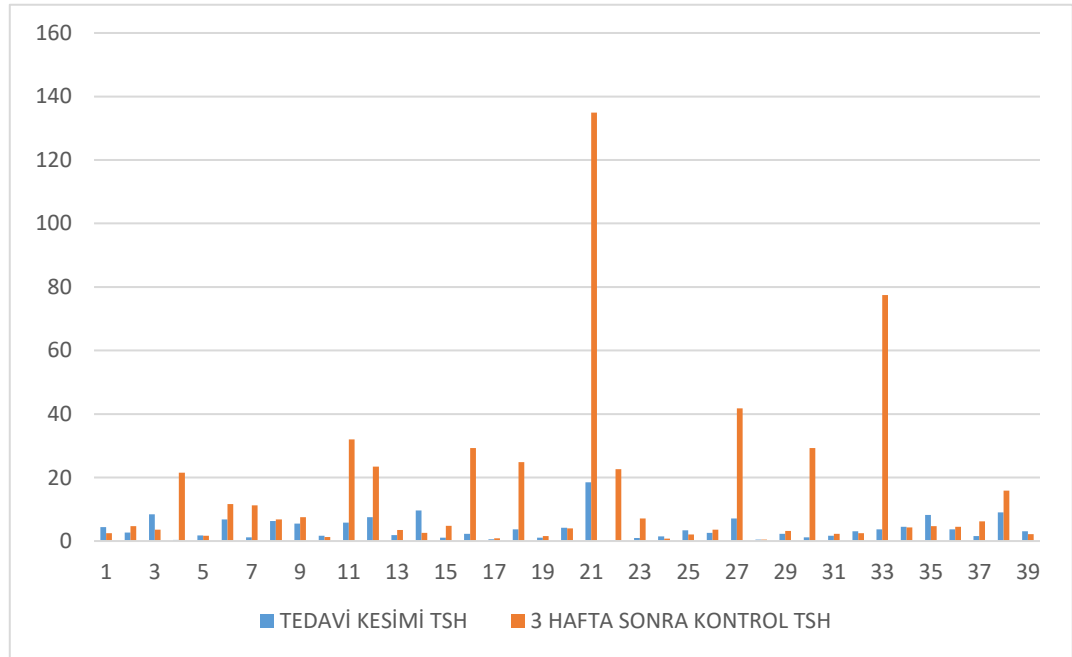


Şekil 0.3. Hashimoto hastalarında kilo ve boy sds



Şekil 0.4. Hashimoto hastalarında tedavi kesimi TSH

Hashimoto tiroiditli 40 olgunun Tedavi kesimi TSH ortalaması ($3,94 \pm 12,59$) IU/mL idi.



Şekil 0.5. Tedavi kesimi TSH değerleri ile 3 hafta sonra kontrol TSH arası ilişkiyi

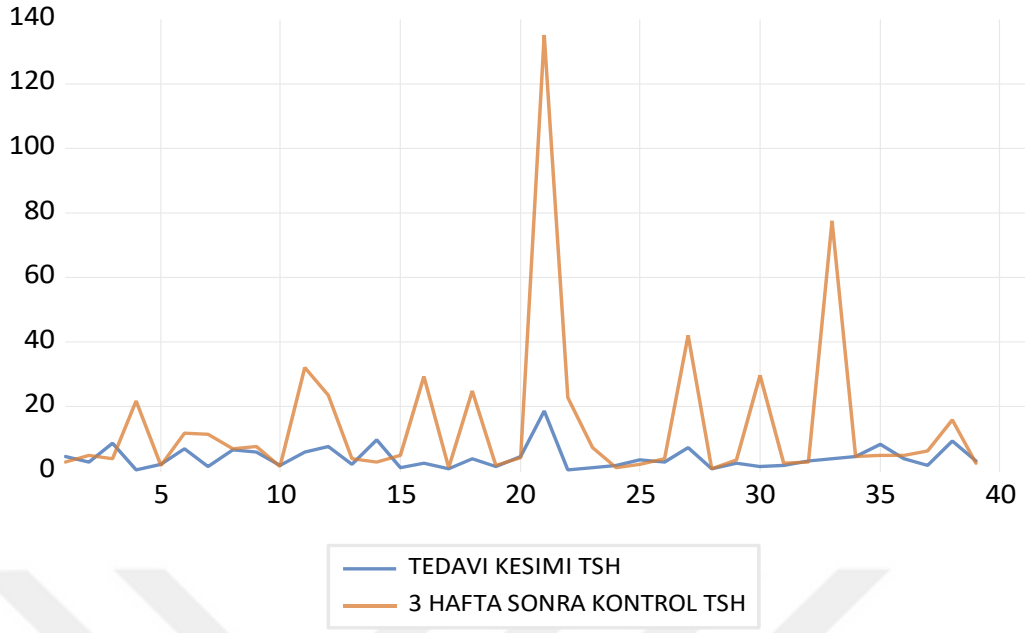
gösteren histogram grafiğidir

İlk üç hafta tsh değerlerinin yükselme gösterdiği gözlemler literatür ile uyumludur.

Tablo 0.1. Tedavi kesimi TSH değerleri ile 3 hafta sonra kontrol TSH

t-Test: Farklı Varyanslar Varsayarak İki Örnek		
	<i>TK TSH</i>	<i>3 Hafta Sonra TSH</i>
Ortalama	3.933871795	14.48976923
Varyans	12.74109633	620.3497731
Gözlem	39	39
Öngörülen Ortalama Farkı	0	
Df	40	
t Stat	-2.61995867	
P(T<=t) tek-uçlu	0.00618403	
t Kritik tek-uçlu	1.683851013	
P(T<=t) iki-uçlu	0.012368059	
t Kritik iki-uçlu	2.02107539	

Tedavi kesildiğinde elde edilen TSH değerleri ile 3 hafta sonra alınan kontrol TSH değerleri arasında ters yönlü ilişki gözlenmiştir (P= 0.0061) değeri ile istatistik olarak anlamlıdır. Elde edilen bu test istatistiğinin yorumu tedavi bırakıldıktan sonra 3 hafta içinde TSH değerlerinde bir artışa işaret etmektedir.

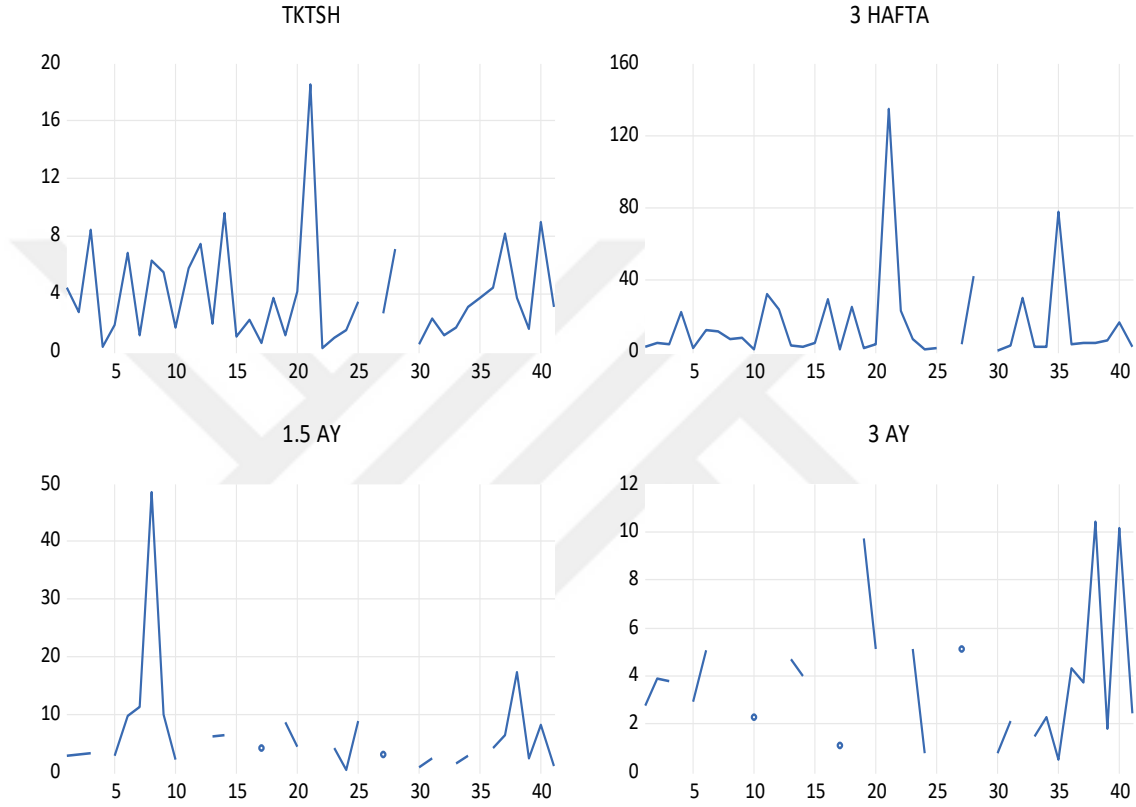


Şekil 0.6. Tedavi kesimi TSH ile 3 hafta kontrol TSH arası ilişki

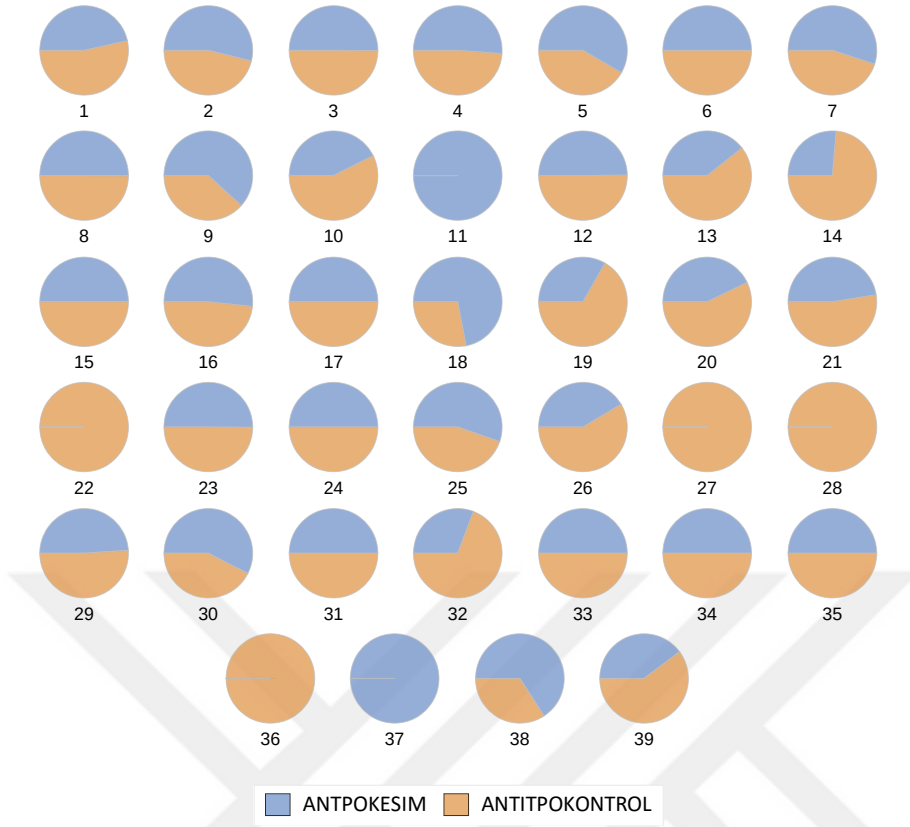
Tablo 0.2. Tedavi kesimi TSH kontrol TSH ile 1,5 ay

t-Test: Farklı Varyanslar Varsayarak İki Örnek		
	TKTSH	1,5 Ay Kontrol TSH
Ortalama	3.740777778	6.482
Varyans	7.307843949	84.47579
Gözlem	27	27
Öngörülen Ortalama Farkı	0	
Df	30	
t Stat	-1.486769002	
P(T<=t) tek-uçlu	0.073755593	
t Kritik tek-uçlu	1.697260887	
P(T<=t) iki-uçlu	0.147511186	
t Kritik iki-uçlu	2.042272456	

Tedavi kesildiğinde elde edilen TSH değerleri ile 1,5 ay sonra alınan kontrol TSH değerleri arasında ters yönlü ilişki olmasına rağmen çalışma ($P= 0.073$) değeri ile istatistik olarak anlamlıdır. Eğer analizin başında hata payı 0,05 altı kabul edilirse ilişki anlamsızdır denilebilir; ancak 0,07 anlamlılık da göz ardı edilemez. Yorumu uygun kabul edilebilir.



Şekil 0.7. Tedavi kesimi sonrası, kontrol TSH değerleri



Şekil 0.8. Antitpo tedavi kesim-antitpo kontrol

Tablo 0.3. ANTİ TPO tedavi kesimi ve kontrol değerler

t-Test: Farklı Varyanslar Varsayarak İki		
Örnek		
	Antitpo Tedavi Kesim	Antitpo Kontrol
Ortalama	556.7825	601.4783784
Varyans	165167.9396	162260.2617
Gözlem	36	37
Öngörülen Ortalama Farkı	0	
Df	71	
t Stat	-0.471833423	
P(T<=t) tek-uçlu	0.319246276	
t Kritik tek-uçlu	1.666599658	

P(T<=t) iki-uçlu	0.038492552
t Kritik iki-uçlu	1.993943368

Tedavi kesimi antitpo değerleri ile antitpo kontrol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (P=0,031). Sonucu yorumlarken antitpo değerleri açısından tedavi değeri ile kontrol değeri açısından bir bağ gözlenmemiştir.

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditli 40 olgunun Tedavi kesimi TSH ortalaması (3,94 ± 12,59) IU/mL idi Çalışmamızda Tedavi kesimi antitpo değerleri ortalama 556.8 ± 165,167.9 ile antitpo kontrol değerleri ortalaması (601.44±162,260.2)IU/mL idi ve bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (P=0,031).

Tablo 0.4. Tedavi kesimi sonrası kontrol anti-tpo ile tekrar tedaviye başlama arasındaki ilişki

t-Test: Farklı Varyanslar Varsayarak İki Örnek		
	Antitpo Tk	Tedaviye Başlama Kuklası
Ortalama	577.4255263	0.307692308
Varyans	164247.457	0.218623482
Gözlem	38	39
Öngörülen Farkı	Ortalama 0	
Df	37	
t Stat	8.778224521	
P(T<=t) tek-uçlu	7.05976E-11	
t Kritik tek-uçlu	1.68709362	
P(T<=t) iki-uçlu	1.41195E-10	

t Kritik iki-uçlu	2.026192463
-------------------	-------------

Tedaviye başlayanlar ile Anti-tpo arasında pozitif istatistiksel ilişki mevcuttur.

Tablo 0.5. Tedavi kesimi sonrası kontrol TG ile tekrar tedaviye başlama arasındaki ilişki

t-Test: Farklı Varyanslar Varsayarak İki Örnek		
	TK TG	T Başlama Kuklası
Ortalama	26.47973684	0.307692308
Varyans	2628.578035	0.218623482
Gözlem	38	39
Öngörülen Ortalama Farkı	0	
Df	37	
t Stat	3.14667156	
P(T<=t) tek-uçlu	0.001627702	
t Kritik tek-uçlu	1.68709362	
P(T<=t) iki-uçlu	0.003255404	

t Kritik iki-uçlu	2.026192463
-------------------	-------------

Tedaviye başlayanlar ile tedavi kesimi sırasındaki TG arasında pozitif istatistiksel ilişki mevcuttur.

Tablo 0.6. Yüzey alanı ile tekrar tedaviye başlama arasındaki ilişki

t-Test: Farklı Varyanslar Varsayarak İki Örnek		
	Yüzey Arası	Tedavi Kuklası
Ortalama	1.517948718	0.307692308
Varyans	0.077721997	0.218623482
Gözlem	39	39
Öngörülen Ortalama Farkı	0	
Df	62	
t Stat	13.88387011	
P(T<=t) tek-uçlu	5.43675E-21	
t Kritik tek-uçlu	1.669804163	

P(T<=t) iki-uçlu	1.08735E-20
t Kritik iki-uçlu	1.998971517

Tedaviye başlayanlar ile yüzey alanları arasında pozitif istatistiksel ilişki mevcuttur.

Tablo 0.7. Metre kare doz ile tekrar tedaviye başlama arasındaki ilişki

t-Test: Farklı Varyanslar Varsayarak İki Örnek		
	Metrekare Doz	TB Kuklası
Ortalama	51.9775	0.3
Varyans	873.02765	0.215384615
Gözlem	40	40
Öngörülen Ortalama Farkı	0	
Df	39	
t Stat	11.06022409	
P(T<=t) tek-uçlu	6.83533E-14	

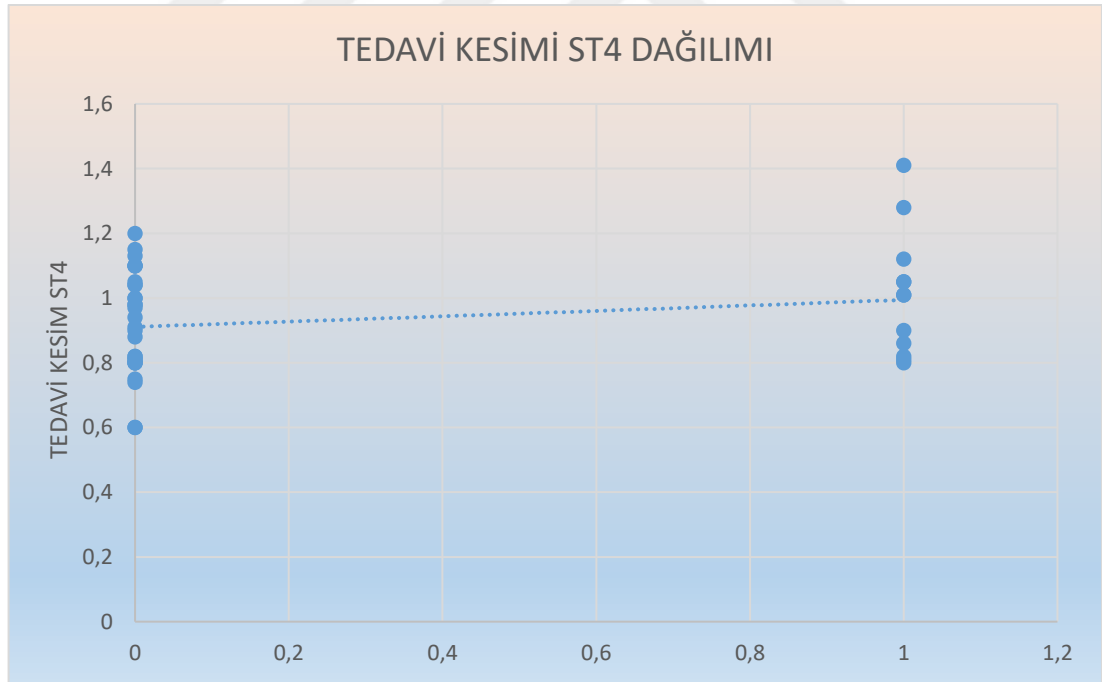
t Kritik tek-uçlu	1.684875122
P(T<=t) iki-uçlu	1.36707E-13
t Kritik iki-uçlu	2.02269092

2 değişken arasında istatistik olarak anlamlı fark mevcuttur. metrekaare doz arttıkça tedaviye başlama artmaktadır. ($p<0,01$)

Tablo 0.8. Tedavi kesimi sonrası takip serbest T4 ile tekrar tedaviye başlama arasındaki ilişki

t-Test: Farklı Varyanslar Varsayarak İki Örnek		
	STK T4	Tedavi Kukla
Ortalama	0.949756098	0.292682927
Varyans	0.029017439	0.212195122
Gözlem	41	41
Öngörülen Ortalama Farkı	0	
Df	51	

t Stat	8.566545052
P(T<=t) tek-uçlu	9.55968E-12
t Kritik tek-uçlu	1.67528495
P(T<=t) iki-uçlu	1.91194E-11
t Kritik iki-uçlu	2.00758377



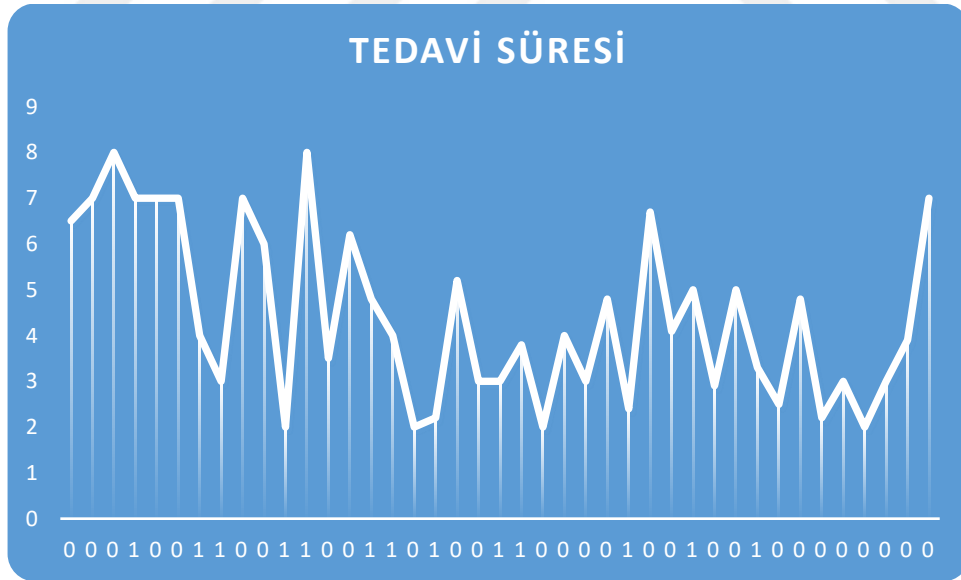
Şekil 0.9. Tedavi kesimi sırasındaki ST4 değerleri

Tablo 0.9. Tedavi süresi ile tekrar tedaviye başlama arasındaki ilişki

t-Test: Farklı Varyanslar

Varsayarak İki Örnek

	Tedavi Süresi	Tedaviye Başlama Kuklası
Ortalama	4.36975	0.317073171
Varyans	3.450499936	0.22195122
Gözlem	40	41
Öngörülen Ortalama Farkı	0	
Df	44	
t Stat	13.38487381	
P(T<=t) tek-uçlu	2.0358E-17	
t Kritik tek-uçlu	1.680229977	
P(T<=t) iki-uçlu	4.0716E-17	
t Kritik iki-uçlu	2.015367574	



Şekil 0.10. Tedavi süresi ile tekrar tedaviye başlama arasındaki ilişki tedavi süresi

Aynı ilişki tekrar grafik ile tanımlandığında;

5. TARTIŞMA

Pediyatrik dönemde tiroid hastalıklarının en yaygın nedeni ve çocukluk çağında en yaygın karşılaşılan tiroidit formu olarak Hashimoto tiroidit olarak bilinir. Bu tiroidit türünün çocukluk çağında sıklığı % 1 ile % 3 arasında değişmektedir ve ergenlik döneminde en yüksek seviyeye ulaştığı gözlemlenmiştir (1,46,47). Ancak, çocukluk çağında Hashimoto tiroiditi ile ilgili klinik seyri değerlendiren prospektif çalışmaların sayısı oldukça azdır.

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğinde 40 hasta ile ileriye dönük olarak gerçekleştirildi. Hashimoto tiroiditi teşhisi konmuş çocuk ve ergenlerin tanı sırasındaki demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri ile birlikte tedavi kesim öncesi ve sonrası incelendi.

Hashimoto tiroiditi, yaşla birlikte prevalansının arttığı bilinen bir hastalıktır. Ergenlik döneminde en yüksek seviyeye ulaşsa da, nadir durumlarda 1 yaş altında da görülebilir (2,3,47,68). Türkiye'deki çalışmalardan elde edilen verilere göre, Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların yaş ortalaması genellikle çocukluk ve ergenlik dönemlerine denk gelmektedir. Örneğin, Çanakkale, Bursa, İzmir, Edirne ve Ankara gibi farklı bölgelerde yapılan retrospektif çalışmalar, tanı konulan olguların yaş ortalamasının genellikle 10 ila 13 yaş arasında olduğunu göstermektedir (69-74).

Türkiye'deki birçok çalışmada olduğu gibi, yurtdışındaki araştırmalarda da benzer eğilimler gözlenmektedir. Örneğin, Filistin ve İtalya gibi ülkelerde yapılan retrospektif çalışmalar, Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların ortalama yaşının genellikle 11 ila 12 yaş arasında olduğunu ortaya koymuştur (47,68).

Bu veriler, Hashimoto tiroiditi tanısının genellikle çocukluk ve ergenlik dönemlerinde yapıldığını ve hastalığın bu yaş gruplarında daha yaygın olduğunu göstermektedir. Hashimoto tiroiditi tanısı alan 40 olgumuzun ortalama yaşı $10,9 \pm 4,61$ (7-18) yıl görüldü.

Hashimoto tiroiditi, genellikle kız çocuklarda erkek çocuklara göre daha sık görülen bir hastalıktır. Literatürde bildirilen verilere göre, kız/erkek oranı genellikle 2 ila 9 arasında değişmektedir (47,70-73). Türkiye'deki çeşitli çalışmalarda bu oranlar farklılık göstermektedir. Örneğin, Yavuz ve ekibinin yaptığı bir çalışmada kız/erkek oranı 4,9 iken, Kara ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran 5,7 olarak belirlenmiştir.

Diğer taraftan, uluslararası çalışmalarda da benzer eğilimler gözlenmektedir. Filistin ve İtalya gibi ülkelerde yapılan araştırmalarda da kız çocukların Hashimoto tiroiditi açısından erkek çocuklara göre daha yüksek risk altında olduğu görülmüştür. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda yapılan bir çalışmada ise, Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunun kız çocuklardan oluştuğu belirlenmiştir. Bu veriler, Hashimoto tiroiditi vakalarının genellikle kız çocuklarda daha sık görüldüğünü doğrulamaktadır. (47,70-73). Çalışmamız verilerinde Hashimoto tiroiditli 40 olgunun 24'u (% 60) kız, 16'sı (% 40) erkekti, kız/erkek oranı 1,5 olup, literatüre uygundu.

Hashimoto tiroiditi olan hastaların başvuru şikayetleri oldukça çeşitlidir ve bazen tanı esnasında hiçbir semptom göstermeyebilirler. Tanı anındaki tiroid fonksiyon durumuna bağlı olarak, hastaların başvuru yakınmaları farklılık gösterebilir. Genellikle, pediatrik popülasyonun büyük bir kısmı semptomsuzdur. Ancak, semptomlar ortaya çıktığında en sık başvuru nedeni boyun şişliği olmakla birlikte, boy kısalığı gibi spesifik olmayan semptomlar da görülebilir (3, 45, 48, 70, 71). Guatr, Hashimoto tiroiditinin en sık karşılaşılan klinik belirtisidir. Çalışmalar, hastaların % 40 ila % 70'inde guatrın olduğunu göstermektedir. Fizik muayenede guatr sıklığı hastadan hastaya değişiklik gösterse de, genellikle yüksektir (72-74). Genellikle, çocuk hastalar tanı anında ötiroid veya subklinik hipotiroidi döneminde bulunurlar. Ancak, nadir durumlarda hipertiroidizm de gözlenebilir. Çalışmalar, tanı anındaki tiroid fonksiyon durumunun % 52,1 ila % 35 arasında değiştiğini göstermektedir (13, 55, 70,75,76).

Bu bulgular, Hashimoto tiroiditi tanısı konan hastaların çeşitli semptomlarla başvurabileceğini ve tanı anındaki tiroid fonksiyon durumlarının çeşitlilik gösterebileceğini göstermektedir. Adipositler, vücuttaki çeşitli dokularda bulunan ve proinflamatuvar veya antiinflamatuvar etkilere sahip olan adipokinler üreten hücrelerdir. Bu hücreler, bağışıklık hücrelerini toplayabilir, aktive edebilir ve pro-inflamatuvar aracılardan salınımını teşvik edebilirler, böylece kronik inflamatuvar durumların gelişimine katkıda bulunabilirler. Son araştırmalar, adipositlerin bağışıklık hücreleriyle doğrudan etkileşime girebildiğini ve bu etkileşimlerin bağışıklık tepkisini modüle ederek bağışıklık sisteminin işleyişini etkileyebileceğini göstermektedir. Bir tez çalışması Hashimoto tiroiditli hastalarda ortalama TSH düzeyi $19,32 \pm 37,71$

$\mu\text{IU/mL}$, ortalama ST_4 düzeyi $1,12 \pm 0,6$ ng/dl bulmuştur. Yavuz ve arkadaşlarının çalışmasında, TSH seviyesinin ortalama değeri $12,9 \pm 24,5$ mIU/L, serbest T_4 (sT_4) seviyesinin ise $1,3 \pm 0,5$ mIU/L olduğu bulunmuştur. Kara ve arkadaşlarının çalışmasında ise, ortalama TSH düzeyi $15,9 \pm 28,8$ $\mu\text{IU/mL}$ olarak, sT_4 düzeyi ise $1,18 \pm 0,69$ ng/dL olarak belirlenmiştir. (69,70) . Bizim çalışmamızda Hashimoto tiroiditli 40 olgunun tedavi kesimi TSH ortalaması ($3,94 \pm 12,59$) idi.

Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yağının bir ölçüsü olarak kullanılır ve obezite ile çeşitli sağlık sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır. Yüksek VKİ' ne sahip bireylerin otoimmün tiroiditi Hashimoto gibi hastalıklara karşı artan bir duyarlılığa sahip olabileceği varsayılmaktadır ve bu varsayım gözlemsel çalışmalarla desteklenmektedir. Ancak, bu tür çalışmalar kafa karışıklığına ve ters nedenselliğe maruz kalabilir, bu da VKİ'nin Hashimoto tiroiditi üzerindeki etkisini doğru bir şekilde değerlendirmeyi zorlaştırabilir. VKİ ile bağışıklıkla ilişkili çeşitli hastalıklar arasındaki nedensel ilişkiyi gösteren Mendel randomizasyonu çalışmaları yapılmıştır, ancak VKİ'nin Hashimoto riski üzerindeki nedensel etkisini değerlendiren fazla çalışmalar bulunmamaktadır (77-83). Bizim çalışmamız Hashimoto tiroiditi tanılı 40 olgunun boy ve kilo ortalaması sırasıyla $153,87 \pm 36,45$ santimetre (187cm- 128cm), $53,2 \pm 14,9$ kilogram (29kg – 95kg) idi. Hashimoto tiroiditi tanılı 40 olgunun VKİ ortalaması $21,37 \pm 17,77$ (14,7-31) idi ve cinsiyet dağılımına göre kızlarda ortlaması ($22,47 \pm 13,77$) ve erkeklerde ($20,7 \pm 17,53$) idi. VKİ ile tedaviye başlama kuklası arası pozitif ve istatistik olarak anlamlı bulundu .VKİ arttıkça tedavi tekrar başlıyor ilişki yorumu yapılabilir ($P < 0,01$).

Hashimoto tiroiditinin pediatrik popülasyondaki klinik seyri hakkında yapılan çalışmalar sınırlı olsa da, mevcut veriler çocuklarda ve ergenlerde tiroid fonksiyon durumunun değişken olduğunu göstermektedir. Çocuklarda ve gençlerde tiroid fonksiyon durumunun seyri ,erişkinlerden daha değişken olabilmektedir.Yapılan çalışmalar, pediatrik Hashimoto tiroiditli hastaların önemli bir kısmının ötiroid durumda kaldığını veya ötiroid hale geldiğini göstermektedir. Bununla birlikte, bazı hastalarda subklinik hipotiroidi veya hipotiroidi gelişebilir. İzlemler, başlangıçta ötiroid olan hastaların önemli bir kısmının izlem sürecinde hipotiroidiye geçebileceğini ve bazılarının subklinik hipotiroidi veya hipertiroidi kliniklerine dönüşebileceğini göstermektedir. Bazı çalışmalar, ötiroid bireylerin hipotiroidi

geliştirmesi veya ötiroid olarak kalmasının literatür verilerini desteklediğini göstermektedir. Ancak, hipertiroidi gelişimi nadir bir durumdur ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Başvuruda guatr ve anti-tiroglobulin (anti-TG) antikorlarının varlığı ile anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikorlarının ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyinin yüksekliğinin, izlem sırasında hipotiroidi gelişimi için öngörücü faktörler olabileceği belirtilmektedir (46, 63, 74, 85).

Anti-TPO antikorlar, Hashimoto tiroiditi (HT) hastalarında tiroid hücrelerine zarar vererek sitotoksitite ve kompleman aracılı sitotoksitite yoluyla tiroisit hasarına neden olabilir. Bazı çalışmalar, ötiroid ve hipotiroid Hashimoto tiroiditi grupları arasında anti-TPO ve anti-TG antikorlar açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak, hipotiroid grupta anti-TPO değerlerinin ötiroid gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Hashimoto tiroiditi (HT), iki formda görülebilir: guatröz otoimmün tiroidit ve atrofik otoimmün tiroidit. Atrofik tiroidit formunda, tiroid hücre hasarı ve tiroid antijenlerinin azalması nedeniyle tiroid otoantikor üretimi azalır. Bu nedenle, atrofik tiroidit formunda guatröz tiroidite kıyasla daha düşük seviyede otoantikorlar bulunabilir. (85-87) Ancak, verilerimizin hastane kayıt sistemi ve hasta dosyalarından elde edilmiş olması nedeniyle hastaların alt tiplerinin yüzdelik olarak belirlenemediğini belirtmek önemlidir. Bu yüzdeliklerin, ortalama otoantikor değerlerini etkileyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca, tiroid fonksiyonlarına göre belirlenen gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamasının nedeni de bu olabilir. Özetle, anti-TPO ve anti-TG antikorlarının Hashimoto tiroiditi hastalarında tiroid fonksiyonlarına ve hastalık alt tiplerine göre değişkenlik gösterebileceği ancak bu durumun hastaların sayısı ve alt tiplerin belirlenmesi gibi faktörlerden etkilenebileceği sonucuna varabiliriz.

Çalışmamızda tedavi kesimi antitpo değerleri ortalama $556.8 \pm 165,167.9$ ile antitpo kontrol değerleri ortalaması $601.44 \pm 162,260.2$ idi ve bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($P=0,31$). Sonucu yorumlarken antitpo değerleri açısından tedavi değeri ile kontrol değeri arasında bir bağ gözlenmemiştir. Özetle, Hashimoto tiroiditi pediatrik popülasyonda da dinamik ve değişken bir seyir gösterebilir. Ancak, hipotiroidi gelişimi mekanizmaları hala tam olarak anlaşılamamıştır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Hashimoto Hastalığının patolojisi, tiroid dokusuna hedef alan ve ilerleyen

fibrozise sebep olan antitiroid antikorlarının oluşumunu kapsar. Tani koymak genellikle zordur ve hastalık sürecinin ilerleyen aşamalarına kadar zaman alabilir. En yaygın laboratuvar bulguları, yüksek TSH ve düşük serbest tiroksin seviyelerinin yanı sıra antitiroid peroksidaz (TPO) antikorlarının arttığını gösterir. Ancak hastalığın erken dönemlerinde hastalarda hipertiroidi veya normal değerlere ait belirti, semptom ve laboratuvar bulguları görülebilir. Bunun nedeni tiroid bezi hücrelerinin tahribatının aralıklı olabilmesidir. Her ne kadar bazı kaynaklar teşhisin daha çok yaşamın beşinci on yılında gerçekleştiğini belirtse de çoğu kadına 30 ila 50 yaşları arasında teşhis konmaktadır. Geleneksel tedavi, önerilen 1,6 ila 1,8 mcg/kg/gün dozunda levotiroksinden oluşur. ST4, insan vücudundaki tiroid hormonunun aktif formu olan ST3'e dönüşür. Aşırı tiroid hormonu takviyesi, kalp ritim bozukluklarına (atriyal fibrilasyon en yaygın olanı) ve osteoporoz gibi zararlı etkilere neden olabilir. Bu nedenle, aşırı ilaç kullanımından kaçınmak için tedavi sonrasında tiroid hormon düzeylerinin normal seviyelere gelip gelmediğini kontrol etmek önemlidir (88). Bu çalışmada, hasta ilaç kesimi yapıldıktan sonra 1,5 ay, 3 ay ve 6 ay aralıklarla TSH, ST4 ve anti-TPO değerleri ölçüldü. Bu ölçümler, tedavi sonrasında tiroid hormonlarının ve otoimmün aktivitenin durumunu değerlendirmek için yapıldı. Yapılan ölçümler istatistiksel olarak anlamlı bulundu, Tedavi sonrası takip sürecindeki tiroid hormonları ve otoimmün aktivite düzeyleri arasında anlamlı değişiklikler tespit edildi. Bu değişiklikler, hastanın tedaviye yanıtını, tiroid fonksiyonlarının normalleşme sürecini ve hastalığın seyrini belirlemek açısından önemli bilgiler sağladı..

Tedavi kesimi TSH değerleri ile 3 hafta sonra kontrol TSH arası ilişki şekil4-d görülmektedir. İlk üç hafta TSH değerlerinin yükselme gösterdiği veriler literatür ile uyumludur. Tedavi kesildiğinde elde edilen TSH değerleri ile 3 hafta sonra alınan kontrol TSH değerleri arasında ters yönlü ilişki gözlenmiştir ($P= 0.0061$) değeri ile istatistik olarak anlamlıdır. Elde edilen bu test istatistiğinin yorumu tedavi bırakıldıktan sonra 3 hafta içinde TSH değerlerinde bir artışa işaret etmektedir

Tedavi kesildiğinde elde edilen TSH değerleri ile 1,5 ay sonra alınan kontrol TSH değerleri arasında ters yönlü ilişki olmasına rağmen çalışma ($P= 0.073$) değeri ile istatistik olarak anlamlıdır. Eğer analizin başında hata payı 0,05 altı kabul edilirse ilişki anlamsızdır denilebilir; ancak 0,07 anlamlılık da göz ardı edilemez. Yorumu uygun

kabul edilebilir.

Tedavi kesimi antitpo değerleri ile antitpo kontrol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($P=0,31$). Sonucu yorumlarken ANTi-TPO değerleri açısından tedavi değeri ile kontrol değeri açısından bir bağ gözlenmemiştir.

Burgos ve arkadaşları (8) sistematik incelemede tiroid replasman tedavisinin azaltılması veya kesilmesi sonrasında klinik sonuçlar hakkında önemli bulgular sunuyor. Araştırma, takipte hastaların %37'sinin ötiroid kaldığını ve tedaviye yeniden başlama konusunda hastanın (%66) tiroid hormon replasman tedavisine geri dönüldüğü görülüyor. Bu tür bir çalışma Türkiye'de yapılmamış olmasına nedeniyle, bizim çalışmamız ilk olarak 40 olgu üzerinde gerçekleştirilmiş ve sonuçlar literatürle uyumluluk göstermiştir. Bizim çalışmada tedavi kesimi sonrası yapılan kontrol testlerinde, 40 olgunun %22,5'inde (9 olgu) değerlerin normal hale geldiği bulundu. ve sonuçlar literatürle uyumluydu. Tedavi sürecinde düzenli ilaç kullanımı ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının sürdürülmesi, tiroid replasman tedavisinin etkinliğini artırabilir. Bu faktörler, hastaların tiroid fonksiyonlarını daha iyi düzenlemesine ve tedavi sonuçlarının daha olumlu olmasına katkı sağlayabilir. Dolayısıyla, çalışmanızda daha düşük oranların elde edilmesinin nedenleri arasında, tedaviye ilişkin bu önemli faktörlerin vurgulanması etkili olabilir. Ayrıca, olgu sayısı , hasta seçimi ve tedavi yönetimi gibi diğer faktörlerin de sonuçları etkileyebileceğini göz önünde bulundurmak önemlidir. Bu nedenle, ileride daha büyük örneklemli çalışmaların önerilebileceği düşünülebilir. Tedavi kesimi sonrası normal değerlerde olan 9 olgunun 7'si (%17,5) kadın, 2'si (%5) erkek cinsiyetindeydi. Ortalama Vücut Kitle İndeksi ise 9 olgunun ($20,67 \pm 4,9$) ve boy ortalaması kızlarda ($149 \pm 27,1$) cm, erkeklerde ise ($168,6 \pm 6,8$) cm olarak sonuçlandı.

Sonuç olarak, çalışmaların sayısı az olsada kanıtlar tirod replasman tedavisinin kesilmesinin bazı hastalar için uygun olabileceğini öne sürüyor ancak hasta seçimi ve tedavi planlaması önem arz ediyor. Bu bulgular, gelecekteki araştırmaların daha kapsamlı olması gerektiğini, odaklanılması gereken alanları ve klinik uygulamada daha iyi hasta yönetimi için gereken adımları vurguluyor.

6. SONUÇLAR

1. Hashimoto tiroiditli 40 olgunun yaş ortalaması $10,26 \pm 4,37$ (7-15) yılıdır.
2. Olguların 24'ü (% 60) kız, 16'sı (% 40) erkektir.
3. Hashimoto tiroiditi tanılı 40 olgunun VKİ ortalaması $21,37 \pm 17,77$ (14,7-31) idi ve cinsiyet dağılımına göre kızlarda ortlaması ($22,47 \pm 13,77$) ve erkeklerde ($20,7 \pm 17,53$) idi
4. VKİ ile tedaviye başlama kuklası arası pozitif ve istatistik olarak anlamlı bulundu yani VKİ arttıkça tedavi tekrar başlıyor ilişki yorumu yapılabilir ($P < 0,01$).
5. Hashimoto tiroiditi tanılı 40 olgunun boy ve kilo ortalaması sırasıyla $153,87 \pm 36,45$ santimetre (187cm- 128cm), $53,2 \pm 14,9$ kilogram (29kg – 95kg) idi.
6. Hashimoto tiroiditli 40 olgunun tedavi kesimi TSH ortalaması ($3,94 \pm 12,59$) idi.
7. Tedavi kesildiğinde elde edilen TSH değerleri ile 3 hafta sonra alınan kontrol TSH değerleri arasında ters yönlü ilişki gözlenmiş olup ($P = 0.0061$) değeri istatistik olarak anlamlıdır.
8. Tedavi kesildiğinde elde edilen TSH değerleri ile 1,5 ay sonra alınan kontrol TSH değerleri arasında ters yönlü ilişki olmasına rağmen çalışma ($P = 0.073$) değeri ile istatistik olarak anlamlıdır.
10. Çalışmamızda tedavi kesimi antitpo değerleri ortalama $556.8 \pm 165,167.9$ ile antitpo kontrol değerleri ortalaması $601.44 \pm 162,260.2$ idi
11. Tedavi kesimi antitpo değerleri ve kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($P = 0,31$).
12. AntiTPO değerleri açısından tedavi değeri ile kontrol değeri açısından bir bağ bulunmadı.
13. Tedaviye başlayanlar ile yüzey alanları arasında pozitif istatistiksel ilişki mevcuttur.
14. Tedavi kesimi sonrası yapılan kontrol testlerinde, 40 olgunun %22,5'inde (9 olgu) değerlerin normal hale geldiği bulundu.
15. Tedavi kesimi sonrası normal değerlerde olan 9 olgunun 7'si (%17,5) kadın, 2'si (%5) erkek cinsiyetindeydi.
16. Tedavi kesimi sonrası normal değerlerde olan 9 olgunun Ortalama (VKİ) ise ($20,67 \pm 4,9$) ve boy ortalaması kızlarda ($149 \pm 27,1$)cm, erkeklerde ise ($168,6 \pm 6,8$)cm

olarak sonuçlandı.

17. Prospektif çalışmaların sayısı az olsada kanıtlar tirod replasman tedavisinin kesilmesinin bazı hastalar için uygun olabileceğini öne sürüyor .Bu bulgular, gelecekteki araştırmaların daha kapsamlı olması gerektiğini, odaklanılması gereken alanları ve klinik uygulamada daha iyi hasta yönetimi için gereken adımları vurguluyor.
18. Çalışmamızda 40 hastayla yapılan bir araştırmada, hastaların yaş ortalaması 10,9 idi ve çoğunluğu kızlardan oluşuyordu. Guatr, Hashimoto tiroiditinin sık görülen bir belirtisiydi.
19. Tedavi sürecinde hastaların tiroid hormonları ve otoimmün aktivite düzeyleri izlendi. Tedavi kesimi sonrasında, bazı hastalarda TSH değerlerinde artış gözlemlendi. Bununla birlikte, tedavi sonrası normal değerlere dönen hastaların oranı 1/4 ve bu durum, tedavi sonrası takipte dikkat edilmesi gereken noktalardan biriydi. Araştırmalar, tiroid replasman tedavisinin kesilmesinin bazı hastalar için uygun olabileceğini öne sürüyor ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyuluyor. Sonuç olarak, hastaların tedaviye olan yanıtları ve takip sürecindeki değişiklikler, tedavi planlamasında ve hasta yönetiminde önemli bir rol oynar.
20. Hashimoto hastalığı, pediatrik grupta oldukça geniş bir klinik spektruma sahip olsa da, eğer erken zamanında tanı koyulursa genellikle prognozu iyidir. Hastalığın seyri değişkenlik gösterebilir ve tedaviye yanıt farklılık gösterebilir. Tedavi edilmemiş veya etkili bir şekilde kontrol altına alınmayan durumlarda, hipotiroidizm gibi tiroid fonksiyon bozuklukları ve tiroid bezinin hiperplazisi gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bununla birlikte, erken tanı ve uygun tedavi ile bu komplikasyonların riski azaltılabilir. Uzun vadeli takip ve düzenli tıbbi gözetim, hastalığın seyrini izlemek ve tedaviyi optimize etmek için önemlidir. Ayrıca, hastalığın otoimmün kökenli olduğu göz önüne alındığında, diğer otoimmün hastalıkların varlığı da izlenmelidir çünkü bu hastalıkların eşlik etmesi olasıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Jessica R. Smith AJW. Thyroiditis. Nelson Textbook of Pediatrics. 21 ed: Elsevier; 2020. p. 2923-5.e1.
2. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2019;33(6):101367.
3. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. Autoimmunity reviews. 2020;19(10):102649.
4. Segni, Maria. "Disorders of the thyroid gland in infancy, childhood and adolescence." *Endotext* (2017).
5. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. Hormones (Athens, Greece). 2013;12(1):12-8.
6. Nobuyuki Amino JHL, Leslie J. De Groot. Chronic (Hashimoto's) Thyroiditis. Endocrinology: Adult and Pediatric. 7 ed: Elsevier; 2016. p. 1515-27.e4.
7. Khardori R, Eagleton LE, Soler NG, et al. Lymphocytic interstitial pneumonitis in autoimmune thyroid disease. Amer J Med 90:649-652, 1991
8. Hashimoto, H. (1912). Zur Kenntnis der lymphomatoen Veränderung der Schilddrüse (Strums lymphomatosa). *Arch f klin Chir*, 97, 219-248.
9. Burgos N, Toloza FJK, Singh Ospina NM, et al. Clinical Outcomes After Discontinuation of Thyroid Hormone Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid. 2021 May;31(5):740-751. doi: 10.1089/thy.2020.0679.
10. Takasu N, Yamada T, Takasu M, et al. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 326:513-518, 1992.
11. Akamizu T, Amino N, Feingold KR, et al. Hashimoto's Thyroiditis. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): 2000-. PMID: 25905412.
12. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu 2020. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 14-1; 2020.
13. Gregory A. Brent APW. Hypothyroidism and Thyroiditis. Williams Textbook of Endocrinology. 14 ed: Elsevier; 2020. p. 404-32.e6.

14. Leung AK, Leung AA. Evaluation and management of the child with hypothyroidism. *World Journal of Pediatrics*. 2019;15(2):124-34.
15. Guyton A., Hall J. *Textbook of Medical Physiology*, 11th Edition. Philadelphia : Saunders, 2007, p 931-942. 10. Masters, P. A., Simons, R. J. (1996). Clinical use of sensitive assays for thyroid-stimulating hormone. *Journal of general internal medicine*, 11(2), 115-127.
16. Poudel P, Illanes A, Sheet D, et al. Evaluation of commonly used algorithms for thyroid ultrasound images segmentation and improvement using machine learning approaches. *Journal of healthcare engineering*. ;2018; (43),1.
17. Branca JJ, Lascialfari, Bruschi A, et al. The Thyroid Gland: A Revision Study on Its Vascularization and Surgical Implications. *Medicina*. 2022;58(1):137.
18. Akçakaya A, Koç B, Ferhatoğlu F. Tiroid anatomisi ve cerrahi yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2012;28(1):1-9.
19. Leoutsakos V. A short history of the thyroid gland. *HORMONES-ATHENS*-. 2004;3:268-71.
20. Welbourn RB, Friesen SR, Johnston ID, et al. *The history of endocrine surgery*: Greenwood Publishing Group; 1990. 48(2):1-7.
21. Insoo Suh JAS. *Thyroid Sabiston Textbook of Surgery*. 21 ed: Elsevier; 2022. p. 873-927.
22. Slater S. The discovery of thyroid replacement therapy. Part 2: the critical 19th century. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2011;104(2):59-63.
23. Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022 ,215(1).
24. Skinner HGPaMA. *Childhood Diseases of the Thyroid and Parathyroid Glands*. *Pediatric Surgery*: Elsevier; 2012. p. 745-52.
25. Bauer AJ. Fetal and Neonatal Thyroid Physiology. *Fetal and Neonatal Physiology journal*. 6 ed: Elsevier; 2022. p. 1546-54.e1.
26. Janet Chuang IG-L. *Thyroid Disorders in the Neonate*. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 11 ed: Elsevier; 2020. p. 1643-64.
27. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. 2019 Dec 5. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 31869123.
28. Domenico Salvatore RC, Peter A., Kopp P , et al,. *Thyroid Pathophysiology and*

- Diagnostic Evaluation. Williams Textbook of Endocrinology. 14 ed: Elsevier; 2020. p. 332- 63.e6.
29. Scott Rivkees AJB. Thyroid Disorders in Children and Adolescents. Sperling Pediatric Endocrinology. 5 ed: Elsevier; 2021. p. 395-424.
 30. John E. Hall MEH. Thyroid Metabolic Hormones. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14 ed: Elsevier; 2021. p. 941-53.
 31. Ari J. Wassner JRS. Thyroid Development and Physiology. Nelson Textbook of Pediatrics, 2- Volume Set. 21 ed: Elsevier; 2020. p. 2912-4.e1.
 32. Pirahanchi Y, Toro F, Jialal I. Physiology, Thyroid Stimulating Hormone. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29763025.
 33. Rousset, B., Dupuy, C., Miot, F., et al. (2015). Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. South Dartmouth Inc.; 2015–. PMID: 25905405.
 34. Bruce M. Koeppen BAS. The Thyroid Gland Berne & Levy Physiology. 7 ed: Elsevier; 2018. p. 753-65.
 35. Rouland A, Buffier P, Petit JM, et al. Vergès B, Bouillet B. [Thyroiditis: What's new in 2019?]. La Revue de medecine interne. 2020;41(6):390-5.
 36. Quintero BM, Yazbeck C, Sweeney LB. Thyroiditis: Evaluation and Treatment. American family physician. 2021;104(6):609-17.
 37. Bilbao NA, Kaulfers A-MD, Bhowmick SK. Subacute thyroiditis in a child. AACE Clinical Case Reports. 2019;5(3):e184-e6.
 38. Aleksandrov Y, Semikov V, Shulutko A, et al. [subacute thyroiditis and covid-19 (review)]. Georgian medical news. 2021(311):98-103.
 39. Utpat, N., Nookala, V., Singh, S. P, et al, Subacute Thyroiditis Masking as Fever of Unknown Origin: An Intriguing Case Report. *Cureus*, (2023).15(8).-
 40. McConahey WM, Keating FR Jr, Beahrs OH, et al. On the increasing occurrence of Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 22:542, 1962.
 41. Fromm GA, Lascano EF, Bur GE, et al. Tiroiditis cronica inespecifica. Rev Assoc Med Arg 67:162, 1953.
 42. Luxton RW, Cooke RT. Hashimoto's struma lymphomatosa: Diagnostic value and significance of serum-flocculation reactions. Lancet 2:105, 1956.
 43. Rose NR, Witebsky E. Studies on organ specificity. V. Changes in thyroid glands

- of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. *J Immunol* 76:417, 1956.
44. Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, et al. Auto- antibodies in Hashimoto's thyroiditis (lymphadenoid goiter). *Lancet* 2:820, 1956.
 45. Pandev R, Khan M, Ratheesh V. Riedel's Thyroiditis: Pitfalls in Diagnosis and Subsequent Complications. *Case Rep Endocrinol.* 2023 Apr 15;2023:9989953. doi: 10.1155/2023/9989953.
 46. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of endocrinological investigation.* 2021;44(5):883-90.
 47. Crisafulli G, Gallizzi R, Aversa T, et al. Thyroid function test evolution in children with Hashimoto's thyroiditis is closely conditioned by the biochemical picture at diagnosis. *Italian journal of pediatrics.* 2018;44(1):22.
 48. Admoni O, Rath S, Almagor T, et al. Long-Term Follow-Up and Outcomes of Autoimmune Thyroiditis in Childhood. *Frontiers in Endocrinology.* 2020;11.
 49. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune Thyroid Diseases in Children. *Journal of Thyroid Research.* 2011;2011:675703.
 50. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, et al. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016;26(12):1681-92.
 51. Ferrari SM, Fallahi P, Mancusi C, et al. HCV-related autoimmune disorders in HCV chronic infection. *La Clinica Terapeutica.* 2013;164(4):e305-12.
 52. Shalaby SM, Mackawy AM, Atef DM, et al. Promoter methylation and expression of intercellular adhesion molecule 1 gene in blood of autoimmune thyroiditis patients. *Molecular biology reports.* 2019;46(5):5345-53.
 53. Maitra A. *The Endocrine System. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease.* 10 ed: Elsevier; 2021. p. 1065-132.
 54. Rodríguez-Muñoz A, Vitales-Noyola M, Ramos-Levi A, et al. Levels of regulatory T cells CD69⁺ NKG2D⁺ IL-10⁺ are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine.* 2016;51(3):478-89.
 55. Vitales-Noyola M, Serrano-Somavilla A, Martínez-Hernández R, et al. Patients with autoimmune thyroiditis show diminished levels and defective suppressive

- function of Tr1 regulatory lymphocytes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(9):3359-67.
56. De Luca F, Santucci S, Corica D, et al. Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. *Italian journal of pediatrics*. 2013;39:8.
 57. Ari J. Wassner JRS. Hypothyroidism. *Nelson Textbook of Pediatrics*: Elsevier; 2020. p. 2914- 22.e2.
 58. GÜNBEY C, Ozon A, GÖNÇ E, ALİKAŞİFOĞLU A, KARAHAN S, & KANDEMİR N, (2021). Basal Serum Thyroxine Level should Guide Initial Thyroxine Replacement Dose in Neonates with Congenital Hypothyroidism. *JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY* , vol.13, no.3, 269-275.
 59. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. 2023 Jul 29. In: *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2024 Jan-. PMID: 29083758.
 60. Roy E. Weiss SR. Chapter 78 Thyroid Function Testing. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7 ed: Elsevier; 2016. p. 1350-98.e11.
 61. Blum M. Chapter 79 Thyroid Imaging. *Endocrinology: Adult and Pediatric*: Elsevier; 2016. p. 1399-416.e4.
 62. Tritou I, Vakaki M, Sfakiotaki R, et al. Pediatric thyroid ultrasound: a radiologist's checklist. *Pediatric radiology*. 2020;50(4):563-74.
 63. Hanna CE, LaFranchi SH. Adolescent thyroid disorders. *Adolesc Med*. 2002 Feb;13(1):13-35, v. PMID: 11841953.
 64. Meloni A, Willcox N, Meager A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1114-24
 65. Singh G, Jialal I. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II. 2023 Aug 8. In: *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2024 Jan-. PMID: 30252248
 66. Radetti G, Gottardi E, Bona G, et al. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(6):827-32.
 67. Sattar N, Lazare F, Kacer M, et al. Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(2):272-5. e1.

68. Calcaterra V, Nappi RE, Regalbuto C, et al. Gender differences at the onset of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:229.
69. Yavuz K. Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi, İstanbul, Sağlık Bilimler Üniversitesi, 2020.
70. Kara Ö. Hashimoto Tiroidili Çocuk ve Adolesanların Tanı Anındaki ve İzlemdeki Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2019;72(3):314-9.
71. Korkmaz Ö, Samim Ö, Gökşen D, Darcan Ş. Çocukluk Çağı Hashimoto Tiroiditi Tanılı Olguların Klinik Özellikleri ve İzlem Bulguları-Retrospektif Tek Merkez Deneyimi. *Konuralp Medical Journal*. 2019;11(1):89-94.
72. Dilek E, İşcan B, Ekuklu G, Tütüncüler F. Hashimoto tiroiditi tanısı alan vakaların geriye dönük değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi*. 2011;11(2):73-7.
73. Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M, Cinaz P. Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2008;50(3):147-50.
74. Alan Tehçi B. Çocukluk Çağı Hashimoto Hastalığında Tedavi Alan ve Almayan Gruplardaki Tiroid Otoantikor Düzeylerinin Seyri: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2021.
75. Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, et al . Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics*. 2008;122(3):e670-e4.
76. Lee HS, Hwang JS. The natural course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014;27(9-10):807-12.
77. Biscetti F, Nardella E, Cecchini AL, et al. Biomarkers of vascular disease in diabetes: the adipose-immune system cross talk. *Intern Emerg Med*. 2020;15(3):381–393. doi: 10.1007/s11739-019-02270-6. -
78. Connolly KD, Rees DA, James PE. Role of adipocyte-derived extracellular vesicles in vascular inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2021;172:58–64. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.04.031. -
79. Delgadillo-Velázquez J, Mendivil-Alvarado H, Coronado-Alvarado CD, et al.

- Extracellular vesicles from adipose tissue could promote metabolic adaptation through pi3k/akt/mtor. *Cells*. 2022;11(11):1831. doi: 10.3390/cells11111831.
80. Den Hartigh LJ, May KS, Zhang XS, et al. Serum amyloid a and metabolic disease: evidence for a critical role in chronic inflammatory conditions. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1197432. doi: 10.3389/fcvm.2023.1197432. -
 81. Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, et al. Body mass index, the most widely used but also widely criticized index: would a criterion standard measure of total body fat be a better predictor of cardiovascular disease mortality? *Mayo Clin Proc*. 2016;91(4):443–455. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.008. -
 82. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(6):959–966. doi: 10.1038/ijo.2008.11. - DOI -
 83. Baranowska-Bik A, Bik W. The association of obesity with autoimmune thyroiditis and thyroid function-possible mechanisms of bilateral interaction. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:8894792. doi: 10.1155/2020/8894792.
 84. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc E, Ozon A, Alikasifoglu A. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Clinical endocrinology*. 2009;71(3):451-4.
 85. Rebuffat, S. A., Nguyen, B., Robert, B., et al.. Antithyroperoxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, (2008), 93(3), 929-934.
 86. Rieu, M., Richard, A., Rosilio, M., et al. Effects of thyroid status on thyroid autoimmunity expression in euthyroid and hypothyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clinical endocrinology*.(1994), 40(4), 529-535. 127.
 87. Chiovato L., Bassi P., Santini, F., et al. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, (1993) 77(6), 1700-1705.
 88. Mincer D. L., Jialal I. Hashimoto thyroiditis, *Treasure Island (FL)* (2017), 104387.