



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HASHİMOTO TİROİDİTİ TANILI PEDİATRİK
HASTALARIN TANI ANINDAKİ TİROİD FONKSİYON
TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esra Balbay

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2024



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÖMRANİYE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**HASHİMOTO TİROİDİTİ TANILI PEDİATRİK
HASTALARIN TANI ANINDAKİ TİROİD FONKSİYON
TESTLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esra Balbay

Tez danışmanı: Doç. Dr. Fatma Dursun

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2024

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübeleri ile her daim yanımda olan, tez yazım sürecimde hiçbir zaman desteğini ve anlayışını benden esirgemeyen, değerli tez hocam sayın Doç. Dr. Fatma DURSUN'a,

İhtisasım süresince bilimsel ve klinik tecrübeleri ile bize destek olan, iyi bir çocuk hekimi olma yolunda bize yol gösteren, her daim bilgisine ve çalışma azmine hayran kaldığım değerli hocam Prof. Dr. Betül SÖZERİ'ye

Engin bilgi ve tecrübesi ile uzmanlık eğitimimizde ayrı bir yeri olan ve samimiyeti, güler yüzü ve naifliği ile bizlere örnek olan değerli hocam Prof. Dr. Heves KIRMIZIBEKMEZ'e

Tez hazırlık sürecimde bana çok büyük destek ve katkısı bulunan, yol gösteren sevgili ablam Uzm. Dr. Ayşe YAŞAR'a

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini aktararak eğitimime önemli katkıları olan tüm hocalarıma ve uzmanlarımıza,

Uzmanlığa giden bu yolda beraber yürüdüğüm, yardımlarını esirgemeyen başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Asistanlığımın ilk gününden itibaren bu zorlu yolculukta her zaman yanımda olan, bu yolda devam etmem için bana güç veren, canım eşkıdemlerim Dr. Ezgi Nur ARÜV, Dr. İlknur PENÇE, Dr. Özlem YÜKSEL'e

Kendisinden yenidoğan konusunda çok şey öğrendiğim, iyi ve kötü günümde hep yanımda olan canım dostum Rabia USLUBAŞ'a,

Doğduğum günden beri sevgisini bana hep hissettiren, her zaman ve her koşulda bana destek olan, eğitim hayatım boyunca her türlü destek ve imkanı bana sunan, bugünlere gelmemde en büyük role sahip canım annem Nafiye BALBAY'a, canım babam Şeref Mustafa BALBAY'a ve İstanbul'daki serüvenimde bana en başından beri büyük destek veren, düştüğümde kalkmamı sağlayan, ideallerim ve hayat tecrübesi konusunda bana yol gösteren canım abim Mehmet BALBAY'a

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMLE...

Dr. Esra BALBAY

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. HASHİMOTO TİROİDİTİ	2
2.2. TARİHÇE	2
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.4. ETİYOLOJİ.....	3
2.4.1. Genetik Faktörler.....	3
2.4.2. Çevresel Faktörler.....	4
2.5. PATOFİZYOLOJİ	5
2.6. HİSTOPATOLOJİ.....	7
2.7. KLİNİK BULGULAR	8
2.8. TANI.....	11
2.8.1. Biyokimyasal Değerlendirme:.....	11
2.8.2. Radyolojik İnceleme:	12
2.8.3. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAb).....	12
2.9. TEDAVİ.....	12
2.10. İZLEM.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. VERİLERİN ANALİZİ	17
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	37
7. KAYNAKLAR.....	40

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çocuk ve Adölesanlarda Hipotiroidi Belirti ve Bulguları.....	9
Tablo 2: Hashimoto tiroiditi ile birlikte sık görülen hastalıklar	10
Tablo 3: Hashimoto tiroiditinin 5 klinik subtipi- Laboratuvar bulguları.....	11
Tablo 4: Yaşa uygun önerilen L-T4 tedavi dozları (47)	13
Tablo 5: Demografik özellikler	19
Tablo 6: Antropometrik ölçümler.....	20
Tablo 7: Klinik özellikler	21
Tablo 8: Laboratuvar özellikleri	22
Tablo 9: Başvuru şikayetleri.....	22
Tablo 10: Guatr olan ve olmayan grupların laboratuvar parametreleri ve antropometrik özellikleri	23
Tablo 11: Guatr olan ve olmayan grupların niteliksel verilerinin karşılaştırılması....	24
Tablo 12: Ötiroid hashimoto ve subklinik hipotiroidi grupların niteliksel verileri	25
Tablo 13: Ötiroid hashimoto ve subklinik hipotiroidi gruplarının laboratuvar parametreleri ve antropometrik özellikleri	26
Tablo 14: Pubertal ve prepubertal grupların demografik özellikleri	27
Tablo 15: Pubertal ve prepubertal hasta grubunda laboratuvar parametreleri ve antropometrik özellikleri	28
Tablo 16: Pubertal ve prepubertal olan hastalarda aşikâr hipotiroidi.....	28
Tablo 17: Hastaların tiroid otoantikorları ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişki	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hastaların ilk başvuru anındaki tiroid fonksiyonlarına göre dağılımları 21



KISALTMALAR

Anti-Tg	: Anti tiroglobulin
Anti-TPO	: Anti tiroid peroksidaz
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit ilişkili antigen-4
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HT	: Hashimoto tiroiditi
Ig	: İmmunglobulin
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
L-T4	: Levotiroksin
INF-γ	: İnterferon-gama
OPS	: Otoimmün poliglandüler sendrom
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
Tg	: Tiroglobulin
TNF	: Tümör nekroz faktör
TPO	: Tiroid peroksidaz
Treg	: Düzenleyici T hücre
TSH	: Tiroid stimulan hormon
USG	: Ultrasonografi
VA	: Vücut ağırlığı
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hashimoto tiroiditi (HT) iyot eksikliği olmayan bölgelerde çocukluk çağında kazanılmış hipotiroidizmin en sık nedenidir. Pediatrik yaş grubunda %1 ile %3 'lük bir prevalansa sahiptir ve ergenlik döneminde zirveye ulaşır. Kızlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Otoimmün tiroidit gelişiminde genetik, çevresel ve epigenetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Hashimoto tiroiditinin klinik prezentasyonu tiroid fonksiyonlarına göre değişkenlik gösterir ve ötiroididen, aşikâr hipotiroidi ve hipertiroidiye kadar geniş bir yelpazede olabilir. Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi tanılı çocuk hastalarda hashimoto tiroiditi alt gruplarının tanı anındaki sıklığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde Ocak 2018- Aralık 2022 tarihleri arasında Hashimoto tiroiditi tanısı alan 0-18 yaş aralığındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Olgular tanı anındaki tiroid işlev durumlarına göre ötiroid, subklinik hipotiroidi, aşikâr hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve hipertiroidi gruplarına ayrıldı, demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 270 hastanın yaşları 2 ile 18 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları $12,1 \pm 3,5$ yıldır. Hastaların 50'si (%18,5) erkek ve 220'si (%81,5) kızlardan oluşmaktaydı. Hastaların 111'nde (%41,1) pozitif aile hikayesi mevcuttu. Hastaların 199' u (%73,7) pubertaldi. Pubertal ve prepubertal grupların demografik özelliklerine göre incelendiğinde; hashimoto tiroiditinin pubertal kızlarda daha sık olduğu ($p=0,024$) ve diğer parametrelerde gruplar arası istatistiksel fark olmadığı görüldü. Hastaların en sık rutin sağlık taramasında tanı aldığı gözlemlendi. Bunların dışında 11 hasta (%4,1) boyunda şişlik, 5 hasta (%1,9) kabızlık, 16 hasta (%5,9) tip 1 Diyabetes mellitus tanılı yıllık tarama sırasında ve 4 hasta da (%1,5) vitiligo şikayeti ile başvurdu. Hashimoto subtiplerine göre incelendiğinde hastaların yaklaşık yarısı (%51,5) tanı anında ötiroid hashimoto, 84 hastanın subklinik hipotiroidi, 31 hastanın aşikâr hipotiroidi, 12 hastanın subklinik hipertiroidi ve 4 hastanın da aşikâr

hipertroidi olduğu gözlendi. Çalışmamızda en sık hashimoto subtipi olarak görülen ötiroid hashimoto ve subklinik hipotiroidisi olan hastaların niteliksel verileri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Hastaların yaklaşık %75'inin tanı anında tedavi ihtiyacı yoktu. Serum TSH >10 µIU/ml olan subklinik hashimoto ve aşık ar hipotiroidisi olan 56 hastaya levotiroksin tedavisi başlandı. Hashitoksikoz olması nedeni ile sekiz hastaya metimazol tedavisi başlandı.

Sonuç : Çalışmamızda Hashimoto tiroiditinin puberte döneminde ve kızlarda daha sık olduğunu ve hastaların tanı anında genellikle asemptomatik olduklarını saptadık. Başvuru anında hastaların Hashimoto alt tiplerinden en sık ötiroid ve subklinik hipotiroidi kliniğinde olduğunu çalışmamızda gördük. Otoimmün tiroidit açısından risk faktörüne sahip pediatrik hastalar başta olmak üzere tüm çocuk ve adölesan yaş grubundaki hastaların rutin sağlık kontrollerinde hashimoto tiroiditi semptomlarına yönelik detaylı öykü alınması, fizik muayene ve büyüme gelişme değerlendirmesinin ayrıntılı ve dikkatli bir şekilde yapılması hashimoto tiroiditinin olumsuz etkilerinin önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Hashimoto tiroiditi, tiroid fonksiyon testleri, çocuk ve adölesan

ABSTRACT

Introduction and Objective: Hashimotos thyroiditis (HT) is the most common cause of childhood-acquired hypothyroidism in regions without iodine deficiency. It has a prevalence of 1% to 3% and reaches it's peak during adolescence. It is more common in girls than in boys. Genetic, environmental and epigenetic factors are thought to play a role in the development of autoimmune thyroiditis. The clinical presentation of Hashimotos thyroiditis varies according to thyroid functions and can range from euthyroidism to overt hypothyroidism and hyperthyroidism. In our study, we aimed to investigate the frequency of Hashimotos thyroiditis subgroups at the time of diagnosis in pediatric patients diagnosed with Hashimotos thyroiditis.

Materials and Methods: Patients between the ages of 0-18 who were diagnosed with Hashimotos thyroiditis at the Pediatric Endocrinology Polyclinic of the University of Health Sciences Ümraniye Training and Research Hospital between January 2018 and December 2022 were included in the study. The cases were divided into euthyroid, subclinical hypothyroidism, overt hypothyroidism, subclinical hyperthyroidism and hyperthyroidism groups according to their thyroid function status at the time of diagnosis and demographic, clinical and laboratory parameters were compared between the groups.

Results: In our study include 270 patients, the ages of the patients ranged between 2 and 18 years and the average age was 12.1 ± 3.5 years. 50 (18.5%) of the patients were boys and 220 (81.5%) were girls. 111 (41.1%) of the patients had a positive family history. 199 of the patients (73.7%) were pubertal. When examined according to the demographic characteristics of the pubertal and prepubertal groups; It was observed that Hashimotos thyroiditis was more common in pubertal girls ($p = 0.024$) and there was no statistical difference between the groups in other parameters. It was observed that patients were most frequently diagnosed during routine health screening. Apart from these, 11 patients (4.1%) had neck swelling, 5 patients (1.9%) had constipation, 16 patients (5.9%) were diagnosed with type 1 Diabetes mellitus

during annual screening, and 4 patients (1.5%) had vitiligo. applied with a complaint. When examined according to Hashimoto subtypes, approximately half of the patients (51.5%) were observed to have euthyroid Hashimoto at the time of diagnosis, 84 patients had subclinical hypothyroidism, 31 patients had overt hypothyroidism, 12 patients had subclinical hyperthyroidism and 4 patients had overt hyperthyroidism. In our study, when the qualitative data of patients with euthyroid Hashimoto and subclinical hypothyroidism, which are seen as the most common Hashimoto subtype, were compared, no statistical difference was found between the two groups. Approximately 75% of the patients did not need treatment at the time of diagnosis. Levothyroxine treatment was started in 56 patients with subclinical Hashimotos disease and overt hypothyroidism with serum TSH >10 μ IU/ml. Methimazole treatment was started in eight patients due to hashitoxicosis.

Conclusion: In our study, we found that Hashimotos thyroiditis is more common during puberty and in girls, and that it is usually asymptomatic at the time of diagnosis. We found in our study that the most common Hashimoto subtypes are euthyroid and subclinical hypothyroidism. It is important to take a detailed history for the symptoms of Hashimotos thyroiditis, perform a detailed and careful physical examination and growth and development evaluation during routine health checks of all children and adolescents, especially pediatric patients with risk factors for autoimmune thyroiditis, in order to prevent the negative effects of Hashimotos thyroiditis.

Key words: Hashimotos thyroiditis, thyroid function tests, children and adolescents

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi (HT) iyot eksikliği olmayan bölgelerde çocukluk çağında kazanılmış hipotiroidizmin en sık nedenidir. Pediatrik yaş grubunda %1 ile %3 'lük bir prevalansa sahiptir ve ergenlik döneminde zirveye ulaşır. Kızlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Otoimmün tiroidit gelişiminde genetik, çevresel ve epigenetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (1–4). Genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel uyaranlar ve epigenetik değişimler sonucu tiroid bezine karşı bağışıklık toleransı bozulur, tiroid bezine özgü otoantikorlar oluşur, bez içerisine T ve B lenfositlerinin infiltrasyonu gerçekleşir ve folikül epitelinde apoptoz süreci başlar. Otoimmün yıkım süreci tiroid bezinde başlar, klinikte guatrly ya da guatrsız kademeli olarak gelişen tiroid yetmezliğı ile sonuçlanır (2–6).

Hashimoto tiroiditli çocuk ve adölesan hastalar tanı esnasında asemptomatik olabildikleri gibi hastaların başvuru nedeni guatr veya hipotroidiye ait diğer semptomlar da olabilmektedir. Bununla birlikte HT, riskli grupta bulunan kişilerin taramalarında ya da başka hastalıklara ait sorunlar araştırılırken tesadüfi olarak da saptanabilir (7).

HT tanısı serumda tiroglobulin (Tg) ve/veya tiroid peroksidaza (TPO) karşı anti-tiroid antikorların varlığı ile konur ve tiroid ultrasonunda tipik olarak hipoekojenik ve heterojen tiroid glandının gösterilmesi ile tanı desteklenir (8).

Hashimoto tiroiditin klinik prezentasyonu tiroid fonksiyonlarına göre değişkenlik gösterir ve ötiroididen, aşikâr hipotroidi ve hipertroidiye kadar geniş bir yelpazede olabilir. HT tanısı alan hastalar tiroid yetmezliğı açısından belirli aralıklarla klinik ve laboratuvar olarak takip edilir. Hashimoto tiroiditin tedavisi hastaların klinik durumu ve hastalığın evresine göre düzenlenir, hipotroidi gelişen hastalara tiroid hormon replasmanı başlanır (2–4,9,10).

Çalışmamızda SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde Ocak 2018- Aralık 2022 tarihleri arasında Hashimoto tiroiditi tanısı alarak çocuk endokrinoloji kliniğinde ayaktan veya yatarak takibe alınan hastaların tanı anındaki ötiroidi, subklinik hipotroidi, aşikâr hipotroidi ve hipertroidi sıklığının saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HASHİMOTO TİROİDİTİ

Hashimoto tiroiditi; tiroid hacim artışı, parankimde lenfositik infiltrasyon ve tiroid antijenlerine karşı gelişen özgül antikorlar ile karakterize otoimmün bir tiroid bezi hastalığıdır. Otoimmün tiroidit veya kronik lenfositik tiroidit olarak da adlandırılır (3). Kadınlarda, Trizomi 21 ve Turner sendromu tanılı hastalarda daha sık görülür (11). Yaşamın ilk üç yılında nadir olarak görülmesine rağmen, altı yaş sonrası sıklığı artar ve ergenlik dönemi en yüksek sıklığa ulaşır (12).

Çocuklar sıklıkla asemptomatik guatr veya çeşitli şikayetler ile (tiroid disfonksiyonu ile ilgili olmayan) doktora başvururlar ve tanı anında tiroid fonksiyon testleri ötiroidi, subklinik hipotiroidi, aşık hipotiroidi ve hipertiroidi şeklinde değişkenlik gösterir (13).

2.2. TARİHÇE

Hashimoto tiroiditi 1912 yılında ilk kez Dr. Hakaru Hashimoto'nun "Struma lymphomatosa" ismini verdiği bir hastalık olarak ortaya çıkmıştır. Hakaru Hashimoto 4 kadın hasta üzerinde yaptığı incelemede, tiroid bezinde plazma ve lenfoid hücrelerin infiltrasyonu, germinal merkezde lenfoid folikül gelişimi, tiroid epitel hücrelerinin dejenerasyonu ve fibrozis ile karakterize kronik tiroid fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamıştır (3,5). Bu tanımlamadan sonra benzer özellikte olan iki farklı vaka raporu bildirimine rağmen, 1931 senesine kadar Hashimoto'nun Struma Lymphomato tanımı Riedel tiroiditi erken evresi olarak kabul görmüştür. 1931 yılında Allen Graham ve arkadaşları tarafından Hakaru Hashimoto'nun tanımladığı şekilde struma lymphomatosa olgu raporları bildirimleri sonucunda Hashimoto tek başına bir hastalık olarak kabul edilmiştir ve o dönemden beri Hashimoto Tiroiditi adıyla anılmaktadır (5).

Dr. Rose ve Witebsky 1956 yılında tavşanları kendi tiroid ekstreleri ile aşılayarak yaptıkları çalışmada, tavşanların tiroid bezlerinde Hashimoto tiroiditi ile benzer histolojik değişiklikler geliştiğini gösterdi ve serumlarında da anti-tiroglobulin (Anti-Tg) antikorları buldular. Aynı sene Deborah Doniach ve arkadaşları, Hashimoto tiroiditi tanılı hastaların serumlarında anti-tiroglobulin antikorları saptadılar ve bu

bireylerin insan tiroglobulinine karşı immünolojik bir cevap oluşturduğunu iddia ederek Hashimoto tiroiditinin tiroid bezi otoimmün bir hastalığı olduğunu öne sürdüler. Bu çalışmaların sonucunda organa spesifik otoimmün hastalık kavramı oluştu ve Hashimoto tiroiditi de bu gruba dahil edildi (3,5,14). Hashimoto tiroiditinin otoimmün bir hastalık olduğunun bulunmasından sonra günümüze kadar bir çok hastalığın da otoimmün bozukluk sonucunda oluştuğu bulunmuş, organa özgü otoimmün hastalıklar sınıflaması genişlemiştir (5).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Hashimoto tiroiditi çocukluk dönemi tiroid hastalıklarının en sık nedeni ve tiroiditlerin en sık görülen formudur. Çocukluk dönemindeki prevalansı %1-3 arasındadır ve ergenlik çağında pik yapar (4,13,15). Erişkin dönemdeki insidansı % 0,03-0,15 ve erişkinlerde tiroid bezinin en sık otoimmün hastalığıdır. İnsidans ırka göre değişiklik gösterir, siyah ırka göre beyaz ırka yüksektir. Coğrafi farklılıklar vardır; iyot bakımından zengin bölgelerde insidans yüksektir (2,3). Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür (2). Hastalık prevalansı yaş ilerlemesi ile artış gösterir; okul dönemindeki çocukların %1-2'sinde, adölesanların %6-8'inde, erişkin erkeklerin %1-2'sinde , kadınların %10'dan çoğunda otoimmün tiroid hastalığının kanıtı olan tiroid otoantikorları pozitifdir (2-4).

2.4. ETİYOLOJİ

HT'nin etiyolojisi halen daha kesin olarak bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim sonucu geliştiği belirtilmektedir (16).

2.4.1. Genetik Faktörler

Otoimmün tiroid hastalıklarına özgül genetik kalıtım tanımlanmamış olsa da genetik duyarlılığın olduğunu gösteren veriler mevcuttur. Tiroid otoantikor pozitifliği, HT'li hastaların birinci dereceden olan akrabalarında artmıştır ve bu ailelerde HT ile diğer otoimmün hastalıklar daha sık görülmektedir (17-19). Danimarkalı ikizlerde yapılan bir çalışmada, monozigotik ikizlerde %50 den daha fazla uyum oranı gösterilmiş olup dizigotik ikizlerde buna karşılık herhangi bir uyum olmadığı

gösterilmiştir. Aynı çalışmada monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere kıyasla tiroid otoantikorlarında daha yüksek uyum oranları gösterilmiştir (3,5). İsveçli ikizlerde yapılan başka bir çalışmada, monozigotik ikizlerde uyum oranı % 29 olarak saptanmış olup dizigotik ikizlerde bu oran %1 olarak saptanmış ve kalıtım derecesi tahmini %64 olarak belirlenmiştir. Yapılan iki çalışma sonucunda monozigotik ikizlerde görülen daha yüksek uyum oranları, ortak genlere bağlı bir hastalık paylaşımının olduğunu doğrulamıştır (14).

T hücre aktivasyonu artışı ve İnsan Lökosit Antijeni (HLA) doku grupları, guatr ve tiroidit gelişimi ile ilişkilidir. MHC alt gruplarından HLA-DR4 ve DR5'in guatröz tiroidit ile, HLA-B8 ve HLA-DR3'ün atrofik tiroidit ile ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiş, DQA1*0102 ve DQB1*0602 alellerin HT' ye karşı koruyucu etkilerinin olduğu belirlenmiştir (20). T hücre regülasyonu ile ilişkili T hücre yüzey molekülü olarak bilinen sitotoksik T lenfosit ilişkili antigen-4 (CTLA-4) 'ün kodlanmasından sorumlu genin ailevi HT ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (21,22). HT görülme sıklığı Down ve Turner sendromu gibi kromozomal bozukluklarda artmıştır (23).

2.4.2. Çevresel Faktörler

Hashimoto tiroiditi gelişiminde genetik faktörler tek başına yeterli değildir ve hastalık gelişiminde çevresel faktörler de etkilidir. Yüksek iyot alımı, selenyum eksikliği, tütün dumanı benzeri kirleticiler, lityum, amiodaron gibi bazı ilaçlar, HT gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (24,25).

Genetik yatkınlığı olan bireylerde diyet ile fazla iyot alımının Hashimoto tiroiditinin başlangıcını tetikleyebileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. İtalya'da iyot eksikliği olan bir bölgede gönüllüler üzerinde yapılan iyot profilaksi çalışmasında, gözlem süresi boyunca tiroid otoantikorlarının iki katına ve Hashimoto tiroiditi insidansının dört katına çıktığı belirlenmiştir (3). Diyet ile alınan iyot miktarı artışının, tiroglobulin moleküllerinin anjijenik özelliğini artırarak HT yatkınlığı olan bireylerde otoimmün süreci tetiklediği ve hastalığı başlattığı düşünülmektedir (25,26).

Selenyum eksikliği HT gelişiminde etkisi olan çevresel tetikleyicilerden biridir, diyet ile selenyumun yetersiz alımının HT oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir (27). Tiroid deiyodinizasyonu için selenoproteinler önemli role sahiptir. Antioksidan bir enzim olan glutatyon peroksidaz da selenoproteinlerden birisidir. Selenyum eksikliği,

selenoproteinlerin aktivitesinin azalmasına neden olarak inflamasyon artışını ve hastalık oluşumunu tetiklemektedir (28,29).

Beslenme alışkanlıklarının Hashimoto tiroiditine etkisini inceleyen bir çalışmada, Hashimoto tiroiditli grubun Batı tipi diyetle benzeyen beslenme alışkanlığı dikkat çekerken, kontrol grubunun ise Akdeniz diyeti benzeri bir beslenme alışkanlığı olduğu gösterildi. Bu sonuç beslenme alışkanlıklarının otoimmün hastalıklara yatkınlık oluşturabileceği hipotezini desteklemektedir (30).

Sigara dumanı, solventler, poliklorlu bifeniller ve metaller gibi çevresel kirleticiler inflamasyonun ve otoimmün sürecin başlamasıyla ilişkili diğer çevresel faktörlerdir (31).

Amiodaron iyot içeren bir ilaçtır ve tiroid bezi üzerindeki etkileri içerdiği iyot ile ilişkilidir. Amiodaron maruziyeti tiroid otoimmün hastalıklarına yatkınlığı olan bireylerde tiroid antikorlarının oluşmasına sebep olmaktadır (32). Deneysel ve klinik veriler, lityumun otoimmün tiroid hastalığının seyri üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir (33).

Düşük dozda radyasyon maruziyetinin dahi geçici bir otoimmün tepkimeye yol açarak HT gelişimini arttırdığı düşünülmektedir (34). Çernobil nükleer kazası sonrası radyasyona maruz kalan çocuk ve adolesanlarda, tiroid otoantikorları prevalansında artış görülmüştür (35).

2.5. PATOFİZYOLOJİ

Genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel tetikleyicilere maruz kalma ve epigenetik değişiklikler sonucunda vücutta bağışıklık yanıt mekanizmalarının bozulması ile tiroid bezinin kendi antijenlerine karşı toleransının bozulması sonucu Hashimoto tiroiditinin oluştuğu düşünülmektedir (2,6,36). Hastaların büyük kısmında tiroid peroksidaz ve tiroglobuline karşı gelişen otoantikorların varlığı bu düşüncüyü desteklemektedir. HT gelişiminde tetikleyici mekanizmalar aydınlatılamamış olmakla birlikte, düzenleyici T hücre (Tregler) anormallikleri ya da normal olarak sekestre edilen tiroid antijenlerine maruziyet HT gelişiminde rol alır (36).

Patogenezin ilk basamağı tiroid antijenlerine özgü olan CD4 (yardımcı) T lenfosit aktivasyonudur. CD4+ T hücrelerinin en büyük görevlerinden birisi de antikor üretilmesine yardımcı olmaktır (Th2 fonksiyonu). Tiroid antikor yapımı, T hücrelerinin

tiroid antijenleri ile reaksiyona girmesi sonucu uyarılır. Tg, TPO ve TSH reseptörleri bu antikorların üç ana hedefidir. Baskılayıcı T hücrelerindeki genetik defekt sebebiyle hücrel bağışıklığın bozulması sonucu yardımcı T lenfositleri baskılanamaz. Aktive olan CD4+T hücreleri, otoreaktif B hücrelerini ve sitotoksik CD8+T hücrelerini uyarak interferon-gama (INF- γ)'yı da içine alan çok sayıda sitokin salgılanmasına neden olur. Sitokin salınımı tiroisitleri uyarır ve MHC-II yüzey antijenlerinin (HLA-DQ, HLA-DP ve HLA-DR) oluşumunu sağlar; bunun sonucunda tiroid hücrelerinin T hücrelerine antijen sunan hücrelere dönüşümü sağlanır (17,37).

Yapılan bazı çalışmalarda otoimmün tiroid hastalıklarının immün patogeneğinde sitokin ve kemokinlerin önemli rollerinin olduğu ortaya konulmuştur. Th 1 lenfositleri tiroid dokusunu infiltre ederek tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interferon gama üretilmesini sağlar ve tiroisitlerden CXCL10'nu da içeren bazı kemokinlerin salgılanması uyarılır. İnflamatuar sürecin desteklenmesi ve sürdürülmesini sağlayan CXCL10, Graves hastalığı, sistemik lupus eritematozis ve tip 1 diyabetes mellitus (DM) gibi çeşitli otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol alan önemli bir moleküldür (2). TNF- α ve INF- γ aynı zamanda NK, CD4+ ve CD8+ hücrelerini uyarır, makrofajların göçünü ve aktivasyonunu sağlayarak foliküllerde hasar oluşumuna neden olur (2,36).

Hashimoto tiroiditli bireylerde TPO ve tiroglobuline karşı CD8+ T hücreleri bulundu (38). Bununla birlikte CD8+ hücrelerinin çoğu tiroid antijenlerine özgü olmayıp sadece küçük bir kısmı (%2-3) Tg/TPOya özgüdür. Ayrıca yapılan son çalışmalarda otoimmün tiroiditte hücre ölümünün yalnızca sitotoksikiteye bağlı olmayıp aynı zamanda apoptoz süreçleri ile de ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (3).

Apoptoz; organizmada homeostazı korumak için gerekli olan, programlanmış hücre ölümü olarak da bilinen fizyolojik bir süreçtir. Fas-Fas ligand sinyal sistemi aktivasyonu apoptozisin patogeneğinde rol oynamaktadır. Aynı zamanda FLIP, BCL-2, FAB1, IAP gibi antiapoptatik mediatörlerin kaybı apoptoz yolunun aktivasyonunu sağlar. HT aktif fazında bcl-2 ve benzeri antiapoptatik mediatörlerin proliferasyonunun azalması ve proinflamatuar sitokinlerin salınımı ile Fas proliferasyonunun artması sonucu tiroisit kaybı ve folliküler hücre hasarlanmasına bağlı olarak hipotiroidinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (39,40).

Tiroid Peroksidaz, tiroisit apikal membranında bulunan transmembran bir protein olup tiroid hormon sentezinde görevlidir. İyot oksidasyonunun katalizörüdür. İyodotirozinlerin oluşumu ve tiroksin (T4) ile triiyodotironine (T3) bağlanması için gereklidir.

Tiroid foliküllerinde bulunan büyük bir glikoprotein olan tiroglobulin, tiroid hormon sentezi ve tiroid hormonlarının depolanmasında görev alır. TPO ve Tg'e karşı gelişen antikorlar immünoglobulin(Ig) G sınıfıdır ve her ikisi de antijenlerine yüksek afinite gösterir (41).

Anti tiroid peroksidaz (Anti TPO) ve Anti tiroglobulin (Anti Tg) Hashimoto tiroiditli hastalarda görülen ana tiroid otoantikorlarıdır. 1990 yılında fareler üzerinde yapılan bir çalışmada antijen olarak Tg veya TPO kullanımının deneysel otoimmün tiroiditi tetiklediği kanıtlandı ve bu antijenlerin insanlarda HT patogenezinde rol oynayabileceği öne sürüldü. Tiroid otoantikorları uygun bir IgG subgrubuna bağlanarak kompleman aktivasyonuna yol açar ve kompleman bağımlı antikor ilişkili sitotoksite, tiroisit hasarına sebep olur (39). Tiroid otoantikorlarının serum düzeyi ile hipotiroidinin derinliği arasında kesin bir ilişki olmamakla birlikte tiroid bezinde gelişen inflamasyon ve hastalık aktivasyonunda etkisi olduğu bilinmektedir (42).Yapılan bir çalışmada anti TPO titresindeki artışın subklinik hipotiroididen aşikar hipotiroidiye ilerleyişte bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada TSH seviyesinde artış ile anti TPO arasında ilişki bulunmuş ancak anti Tg ile ilişki saptanamamıştır (39).

2.6. HİSTOPATOLOJİ

Hashimoto tiroiditinde tiroit bezi soluk ve lastiksi ile sert kıvam arasındadır. Yaygın lenfoplazmositik infiltrasyon, germinal merkezli lenfoid folikül oluşumu, değişen derecelerde fibrozis, parankimal atrofi ve Hurthle, oksifilik veya Askanazy hücreleri olarak adlandırılan bol granüler eozinofilik sitoplazmalı büyük foliküler hücrelerin varlığı HT için karakteristik histopatolojik değişiklikler arasında yer alır. Elektronmikroskopide, foliküler hücrelerin bazal membranlarında tiroglobülin (Tg) ve IgG birikimleri görülür (5). Hashimoto tiroiditi histopatolojik olarak heterojendir. Klinik ve histolojik özelliklerine göre fibrotik ve atrofik varyant, Riedel tiroiditi ve IgG4 tiroiditi şeklinde farklı histolojik varyantlar tanımlanmıştır (3,5).

Fibröz varyant, HT hastalarının yaklaşık %10-13'ünü oluşturur. Tiroid parankim harabiyeti, fibröz doku ve kollajen stromanın normal tiroit dokusunun yerini alması ile kendini gösterir. Klinik olarak belirgin hipotiroidizm , anti-tiroglobulin titresinde belirgin bir artış ve yakın zamanda büyüme öyküsü olan çok sert bir guatr bu varyantın karakteristik özellikleridir (5). Bu bulgular malignite ile karıştırılmasına sebep olsa da bu varyantta malignitenin aksine fibrozis hiçbir zaman tiroid kapsülünün ötesine uzanmaz (3,5).

Fibröz atrofik varyantta bol fibröz doku ve tiroid dokusunun atrofisi ile bez hacmi azalır. TSH antikor reseptörleri vakaların küçük bir kısmında tespit edilebilir (3,5). Klinik olarak miksödem ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

Riedel tiroiditi ilk kez 1896 yılında Bernhard Riedel tarafından sert bir tiroid bezi ve trakeal bası semptomları olan iki hasta üzerinde tanımlandı. İlerleyen yıllarda Riedel tiroiditinin otoimmün tiroid bozukluğu olmaktan ziyade multifokal fibroskleroz olarak bilinen sistemik bir bozukluğun belirtisi olduğu ileri sürüldü. Riedel tiroiditinin tiroid bezinin otoimmün bozuklukları arasında yer alması halen tartışılmaktadır (5). Riedel tiroiditinde temel histolojik özellik, neoplazik hücrelerin yokluğunda tiroid bezinin bir kısmını yada tamamını kapsayan ve tiroid kapsülünü aşan bol miktarda fibrotik dokunun varlığıdır (3,5).

IgG4 tiroiditi, HTnin başka bir varyantı olarak son zamanlarda öne sürülmüştür. Bu varyant tiroit dokusunda ve serumda yüksek konsantrasyonlarda IG4 varlığı ile karakterizedir ve İmmünoglobulin G4 ile ilişkili hastalık (IG4-RD) olarak bilinen sistemik bir bozukluğun lokal bir belirtisini göstermektedir (3). Tiroid dokusunun IgG4 immün boyanması, tiroid kapsülünü aşan invaziv fibrozis ve fibrozisin derecesi ayırıcı tanıda önemli bir yardımcı olabilir. IgG4 tiroiditi, IgG4 olmayan tiroidit ile karşılaştırıldığında klinik olarak daha hızlı ilerleyiş, subklinik hipotiroidizm, daha düşük kadın-erkek oranı, tiroid ekojenitesinin yaygın olarak azalmış olması ve dolaşımdaki tiroid otoantikörlerinin daha yüksek konsantrasyonları ile ilişkilidir (5).

2.7. KLİNİK BULGULAR

Hastaların çoğu asemptomatiktir ve guatr en sık başvuru sebebidir (1,43). HT'de guatr oluşumuna tiroid bezinin lenfoplazmositik infiltrasyonu ve bazı hastalarda

artan TSH düzeyinin neden olabileceği düşünölmekle birlikte çocukların çoğunda TSH düzeyinde artış olmaması sebebiyle guatr gelişiminde tiroidin lenfositlerle infiltrasyonuna ek olarak tiroid bezinin büyümesini uyaran immunoglobulinlerin de etkili olabileceğini belirten kaynaklar mevcuttur (25,44).

Tiroid bezi sert, yüzeyi düzensiz ve genellikle ağrısızdır (17). Bez diffüz büyümüş olabileceği gibi, tek veya multipl nodüller de tiroid dokusu içerisinde saptanabilir. Nodüllerin tiroid dokusundaki lenfoid folliküllere ait olduğu düşünölmektedir (45). Bazı hastalarda seyrek de olsa boyunda ağrı veya dolgunluk hissi şikayetleri olmaktadır (17). Çocukluk çağındaki Hashimoto tiroiditi ve hipotiroidizm okul performansında azalma ve büyüme geriliğine neden olabilir (46). Başvuru sırasında ötiroid olan çocukların büyük kısmı ötiroid kalmaya devam ederken hastaların az bir kısmında zaman içerisinde hipotiroidi gelişebilir (47).

Tablo 1: Çocuk ve Adölesanlarda Hipotiroidi Belirti ve Bulguları

Guatr
Halsizlik, yorgunluk
Büyüme gelişme geriliği
Kemik gelişiminde gecikme
Boy kısalığı
Puberte bozuklukları (puberte gecikmesi veya psödo puberte prekoks)
Mental aktivitede yavaşlama
Okul başarısında azalma
Menstrual düzensizlik
Bradikardi
Konstipasyon
Soğuk intoleransı, hipotermi
Sıvı retansiyonu ve ağırlık artışı (azalmış renal serbest su klirensi)
Cilt kuruluğu
Derin tendon reflekslerinde azalma
Kas psödohipertrofisi
Saç dökülmesi

Hipertiroidizm tablosu hastalığın erken dönemlerinde nadiren görölebilir ve bu hastalar sinirlilik, irritabilite ve sıcak intoleransı gibi hipertiroidi yakınmaları ile başvurabilirler (44). Hasar görmüş tiroid bezinden tiroid hormonlarının deşarjına bağlı

olarak bu durumun geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca Hashitoksikoz olarak isimlendirilen, tiroid stimulan antikörlerinin etkisi ile gelişen ve klinikte Graves hastalığı benzeri bir tirotoksikoz tablosu da bu hastalarda görülebilir. HT'li hastalarda tirotoksikoz bulguları Graves hastalığına nazaran daha hafif seyreder ve bu bulgulara kendiliğinden düzelme görülür. Oftalmopati, Graves hastalığı olmadan da Hashimoto tiroiditinde görülebilir ve hastaların %5-10'unda bu durum saptanır (45).

Hashimoto tiroiditine birçok otoimmün hastalık eşlik edebilir. Addison hastalığı, mukokutanöz kandidiyazis ve hipoparatiroidi'yi içeren tip 1 otoimmün poliglandüler sendrom (OPS) tanılı hastalarda otoimmün tiroidit gelişme oranı %10 iken, Addison hastalığı ile birlikte insülin bağımlı diyabetes mellitus veya otoimmün tiroid hastalığını içeren tip 2 OPS (Schmidt sendromu) tanılı hastalarda otoimmün tiroidit görülme oranı %70'tir (44). Alopesia areata veya totalis, kronik aktif hepatit, pernisiyöz anemi (otoimmün gastrit), primer bilier siroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, skleroderma, tip 1 diyabet ve vitiligo HT ile birlikte görülebilen diğer otoimmün hastalıklardır. Hashimoto tiroiditi görülme sıklığı Down sendromu ve Turner sendromunda genel pediatrik popülasyona göre artmış olup Down sendromlu hastaların % 13-34'ünde, Turner sendromlu hastaların ise %10-21'inde HT görülmektedir (48). Hashimoto tiroiditi görülme sıklığı artan bir hastalık tanısı alan bireylerin takibinde tiroid fonksiyonları yıllık olarak değerlendirilmelidir.

Tablo 2: Hashimoto tiroiditi ile birlikte sık görülen hastalıklar

Tip 1 Diyabetes Mellitus	Down sendromu
Otoimmün Poliglandüler Sendrom	Turner sendromu
Çölyak hastalığı	Kleinfelter sendromu
Otoimmün hepatitler	Kronik idiyopatik ürtiker
Pernisiyöz anemi	
Addison hastalığı	
Alopesi areata	
Vitiligo	
Romatoid artrit	
Sistemik lupus eritematozus	
Skleroderma	
Myastenia gravis	

2.8. TANI

Hashimoto tiroiditi tanısı klinik bulgular, tiroid otoantikör pozitifliğinin gösterilmesi (Anti-TPO, Anti-Tg) ve tiroid bezi ultrasonografi (USG) bulguları ile konulur. Anti-TPO ve Anti-Tg antikör pozitifliği, HT tanısı için oldukça duyarlıdır. Bununla birlikte hastaların %10-15'inde antikör pozitifliği saptanmaz (49).

2.8.1. Biyokimyasal Değerlendirme:

Tiroid hormonları: Hashimoto tiroiditinde hastalığın bulunduğu evreye göre tiroid fonksiyon testleri farklılık gösterir. Hastalığın erken dönemlerinde tiroid bezindeki harabiyete bağlı depolanmış tiroid hormonlarının dolaşıma salınması sonucu kısa süreli ve geçici olarak hipertiroidizm görülebilmektedir. Bu evrede TSH baskılanmış, tiroid hormon düzeyleri artmış veya normaldir. İlerleyen dönemde tiroid bezindeki harabiyetin artışı ile tiroid hormon yapımı azalır, bu duruma bağlı olarak kompensasyon amacıyla TSH düzeyi yükselir. Hafif hipotiroidizmde, 5'-deiyodinaz enziminin etkisi ile serbest T4 (sT4)'ün serbest T3 (sT3)'e dönüşümünün artması ve artan TSH uyarısı ile tiroid bezinden öncelikli olarak T3'ün salgılanması serumdaki sT3 düzeyinin normal aralıkta kalmasını sağlayabilir (50).

Hashimoto tiroiditi, TSH, sT4 ve sT3 düzeylerinin oluşturduğu tabloya göre 5 farklı alt gruba ayrılır.

Tablo 3: Hashimoto tiroiditinin 5 klinik alttipi- Laboratuvar bulguları

	TSH	sT4
Ötiroidi	Normal	Normal
Subklinik hipotiroidi	Yüksek	Normal
Aşık hipotiroidi	Yüksek	Düşük
Subklinik hipertiroidi	Düşük	Normal
Hipertiroidi	Düşük	Yüksek

Çocuk ve adolesan dönemdeki HT vakalarında %50-75 ötiroidizm, %25-50 subklinik hipotiroidizm, %5-10 aşık hipotiroidizm görülmektedir. Başvuru esnasında pediatrik hastaların çoğu ötiroid dönemde ya da subklinik hipotiroidi döneminde saptanır (4,17).

Otoantikörler: Otoimmün tiroidit tanısında tiroid spesifik otoantikör pozitifliği en önemli laboratuvar bulgularındandır. Anti tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve Antitiroglobulin (anti-Tg) HT tanısı için en çok kullanılan antikörlerdir. Antikör düzeylerinin yüksekliği HT tanısı koymaya yardımcı olur ancak tanı için spesifik değildir. Vakaların %90'ında anti-TPO pozitif saptanırken anti-Tg için bu oran %20-50'dir. Anti tiroid antikör pozitifliği hastalık başlangıcında saptanamayabilir, bu nedenle takiplerde antikör düzeyleri tekrar değerlendirilmelidir (25,45).

2.8.2. Radyolojik İnceleme:

Tiroid ultrasonografisi: Otoimmün tiroidit tanısını doğrulama ve izlemde tiroid nodüllerinin takibi amacıyla yapılması önerilmektedir (51). Tiroid bezi ultrasonografisinde, inflamasyon ve diffüz lenfositik infiltrasyon sonucu ekojenitede azalma (hipoekojenite), seyrek germinal merkezler (psödonodüller) ve homogen görünümün bozulması (heterojenite) gibi karakteristik yapısal bozukluklar görülür (44).

Tiroid sintigrafisi: USG ile nodül saptanması halinde tiroid nodülünün fonksiyonel aktivitesini değerlendirmek amacıyla tiroid sintigrafisi kullanılabilir (52).

2.8.3. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Günümüzde tiroid otoantikörlerinin ve USG görüntülemenin yaygın kullanımı ile HT tanısı yüksek oranda koyulabilmesi sebebiyle tanıda, invaziv bir girişim olan İİAB ihtiyacı önemli ölçüde azalmıştır (51). Malignite açısından şüpheli bir nodül varlığında tanı amacıyla İİAB yapılabilir (25,51).

2.9. TEDAVİ

Hipotiroidizme yol açan diğer hastalıklarda olduğu gibi Hashimoto tiroiditinin tedavisi de tiroid hormon replasmanıdır. Tedavide oral levotiroksin (L-T4) kullanılır. Tedavinin amacı klinik ve laboratuvar olarak ötiroidinin sağlanması, büyüme -gelişme ve pubertal sorunların düzeltilmesidir (45).

Aşık hipotiroidizm gelişen hastalarda tiroid hormon replasmanı tam doz başlanmalıdır (25). Subklinik hipotiroidizm saptanan hastalarda tedavi kararı çoğunlukla TSH düzeyine bağlıdır. Serum TSH düzeyi >10 IU/mL olan tüm hastalarda

ya da TSH >5 IU/mL ve beraberinde guatr veya tiroid otoantikör pozitifliği olan hastalarda tiroid hormon replasmanı başlanması önerilir (53).

Hashimoto tiroiditli ötiroid hastalarda profilaktik amaçlı tiroid hormon replasmanının serum TSH ve tiroid otoantikör düzeylerinde belirgin düşüşle birlikte tiroid bez hacminde de küçülme sağladığını bildiren araştırmalar vardır (54).

Guatr ve ötiroidizmi bulunan hastalarda tedavi gerekliliği tartışmalıdır. Küçük guatrı olan ve asemptomatik seyreden hastalarda tedavi gerekmemektedir. Guatr, lokal bası semptomları oluşturuyorsa veya kozmetik sebepler göz önünde bulundurularak TSH'yı baskılayacak dozlarda L-T4 tedavisi denenebilir. Tedavi başlangıcından birkaç ay sonra, guatr boyutlarında genellikle azalma görülür. Altı ay süreli tiroid hormon tedavisi sonrası hastaların %50-90'ında guatr büyüklüğünde yaklaşık 1/3 oranında küçülme olduğu görülmüştür (25,45).

Levotiroksin, tiroid hormon replasman tedavisinde ilk seçenektir. 5-7 günlük uzun yarılanma ömrü ve bağırsaklardan emiliminin de iyi olması günde tek doz kullanım kolaylığı sağlar. Emilimin en üst düzeyde sağlanabilmesi için sabah açken tek doz şeklinde alınması önerilir (51,55). Başlangıç dozu hastanın yaşı ve vücut ağırlığına bakılarak hesaplanır (Tablo 4), takiplerde biyokimyasal izlem göz önünde bulundurularak kişiye özgü doz ayarlaması yapılır (56). L-T4 replasman tedavisinde amaç TSH'nın normal veya normalin alt sınırlarında olmasıdır. Tiroid fonksiyon testlerinin kontrolü tedavi başlangıcından ya da doz düzenlenmesinden yaklaşık 6-8 hafta sonra bakılmalıdır (51).

Tablo 4: Yaşa uygun önerilen L-T4 tedavi dozları (51)

Yaş	Doz(μ g/kg/g)
0-3 ay	10-12
3-6 ay	8-10
6-12 ay	6-8
1-3 yıl	4-6
3-10 yıl	3-4
10-15 yıl	2-4
>15 yıl	2-3
Erişkin	1,6-1,8

Cerrahi tedavi, tiroid hormon tedavisine yanıt alınamadığı, bası semptomları olan büyük guatrlarda bir tedavi seçeneğidir (45).

2.10. İZLEM

Çocuk ve adölesanlarda Hashimoto tiroiditinin prognozu hakkında bilgiler kısıtlıdır. Hastalığın doğal seyrini inceleyen çalışma sayısı çok azdır (51). İtalya’da yapılan retrospektif bir çalışmada 160 Hashimoto tiroiditli çocuğun tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmiş, hastaların TSH düzeylerinin zaman içinde büyük dalgalanmalar gösterdiği ve toplu analizde, tiroid fonksiyonlarında ilerleyici bozulmaya eğilim olduğu görülmüştür (47).

Hashimoto tiroiditli subklinik hipotiroidizmi olan hastalar yavaş bir seyir göstererek zaman içerisinde aşikâr hipotiroidizme ilerleyebilir ya da ötiroid hale dönebilirler. Hipotiroidizmlili hastaların %24’ünde remisyon görülmekle birlikte remisyon görülmeyen seriler de mevcuttur. Aşikâr hipotiroidizme göre subklinik hipotiroidizmde remisyon şansı daha fazladır. Bunun aksine atrofik tiroiditte remisyon guatröz hipotiroidizme göre daha nadir görülür (45). Subklinik hipotiroidizmlili hastalarda, büyüme ve puberte tamamlanmasından sonra L-T4 tedavi kesimi denenebilir. Tiroid fonksiyon testlerinin kontrolü ilaç tedavisi kesildikten 6-8 hafta sonra hipotiroidizmin kalıcı ya da geçiciliğini tespit etmek ve gerekliyse tedaviye yeniden başlamak için görülmelidir (51).

Hashimoto tiroiditli çocukların ebeveynleri, tiroid fonksiyon testlerinin izleminin tüm hastalarda ömür boyunca sürdürülmesi gerektiği hususunda bilgilendirilmelidir. Biyokimyasal ötiroidi sağlandıktan sonra, büyüme çağında olan çocuklarda her 4-6 ayda bir ve daha sonra hedef boya ulaşılan kadar yılda bir kere sT4 ve TSH düzeyi bakılır (57).

Kaybedilen boy büyümesinin geri kazanılması, hipotiroidizmin süresi ve tedavinin başlandığı yaşa bağlıdır. Eğer hipotiroidizm uzun süredir mevcutsa, kaybedilen boyun tamamı tiroid replasmanı ile geri kazandırılmayacaktır. Aynı şekilde, ergenlik dönemine yakın tanı alan hastalarda, hedef boya ulaşmadan önce görülen büyüme atağının gerçekleşeceği zaman dilimi sınırlı olabilir. Hipotiroidizm, çocukluk çağında 2-3 yaşından sonra gelişmişse kalıcı olan herhangi bir zihinsel hasar veya nörolojik bozukluk görülmesi düşük bir ihtimaldir. Turner sendromu, Down

sendromu, Williams sendromu, Çölyak hastalığı, Tip 1 diyabetes mellitus tanılı çocuk hastaların tiroid fonksiyon testleri hipotiroidizm açısından yıllık dönemde takip edilmelidir (51).

Tiroid lenfoması Hashimoto tiroiditinin nadir görülen ancak çok ciddi bir komplikasyonudur. İntratiroidal B lenfositlerin uzun zaman uyarılması ile malign dönüşümün gerçekleştiği düşünülmektedir. Tiroid bezinde ağrı olması ve bezin ani büyümesi lenfoma geliştiğini akla getirmeli ve bu hastalar tetkik edilmelidir (45).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde Ocak 2018- Aralık 2022 tarihleri arasında Hashimoto tiroiditi tanısı alan 0-18 yaş aralığındaki 270 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Serum Anti-Tg ve/veya Anti-TPO yüksekliği olan hastalar Hashimoto tiroiditi tanısı ile çalışmaya dahil edildi. Hastanemiz Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvurusundan önce Hashimoto tiroiditi tanısı alan ve HT tanısı ile daha önce Levotiroksin tedavisi başlanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların başvuru anındaki yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) SDS'leri, fizik muayene bulguları, tiroid muayenesinde guatr varlığı, Tanner evrelemesine göre pubertal evreleri, ek hastalık durumu, 1. ve 2. derece akrabalarında Hashimoto tiroiditi varlığı, başvuru şikayetleri, hasta kayıt sisteminden incelendi.

Hastaların antropometrik ölçümleri poliklinik odasında açken, ayakkabısız olarak, kalça ve topuk bölgesinin ölçüm tahtasına temasına ve göz-kulak kepçesinin üst bölümünden geçirilen çizginin yere paralel ve aynı düzlemde olmasına dikkat edilecek şekilde yapıldı. Ölçümler Seca marka duvara monte 1mm ye duyarlı boy ölçer ve Seca marka 100 grama duyarlı dijital tartı ile tayin edildi. Vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi ve tiroid volüm SDS değerleri Çocuk Endokrin ve Diyabet Derneği tarafından Türk çocukları için oluşturulan uygulama (CHILD METRICS) kullanılarak hesaplandı (43). Hastaların VKİ SDS değerlerine göre obezite ayrımları yapılmıştır.

-2 SDS < VKİ SDS > +2 SDS normal, >+2 SDS olanlar obez olarak değerlendirildi (44).

Çalışma sürecinde sT4, TSH, Anti-Tg, Anti-TPO ölçümleri kemilüminesan immünometrik yöntem (Architect i4000, Abbott Laboratories Diagnosis Division, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Serum TSH konsantrasyonları için referans aralığı 0,51-4,17 mIU/L ve sT4 konsantrasyonları için referans aralığı 0,93-1,71 ng/dl, Anti-Tg antikor için 0-115 IU/mL ve Anti- TPO antikor için 0-34 IU/mL değerleri normal kabul edildi.

Hashimoto tiroiditi tanısı Anti-Tg ve/veya Anti-TPO yüksekliği ile koyuldu, tiroid bezinde ultrasonografik bulguların gösterilmesi ile tanı desteklendi. HT tanılı hastalar, tiroid hormon düzeylerine göre ötiroid hashimoto, subklinik hipotiroidi, aşikâr

hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve hipertiroidi olarak beş gruba ayrıldı. TSH ve serbest t4 değerleri normal olan hastalar ötiroid hashimoto grubunu, TSH yüksek serbest t4 normal olan hastalar, subklinik hipotiroidi grubunu, TSH yüksek serbest t4 düşük olan hastalar aşikâr hipotiroidi grubunu, TSH düşük serbest t4 normal olan hastalar subklinik hipertiroidi grubunu, TSH düşük serbest t4 yüksek olan hastalar hipertiroidik hashimoto grubunu oluşturdu.

Tiroid USG, 12-15 MHz lineer proba, Sony marka ultrason cihazı kullanılarak yapıldı. Ultrasonografide tiroid bezi hacmi, parankim ekojenitesi, nodül varlığı ve niteliği açısından değerlendirildi. Tiroid volümü CHILD METRICS uygulaması kullanılarak (Tiroid volümü= derinlik x uzunluk x genişlik x $\pi/6$) formülü ile hesaplandı ve yaşa göre kıyaslandı (58).

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif ve kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 21.03.2023 tarihli ve B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/88 sayılı onayı (Ek-1) alınmıştır.

3.1. VERİLERİN ANALİZİ

Power analizi: Örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla G*Power (v3.1.9) programı kullanılarak güç analizi yapıldı. Çalışmanın gücü $1-\beta$ (β =II. tip hata olasılığı) olarak ifade edilmekte ve %80 güce sahiptir. Cohen tarafından belirlenen etki büyüklüğü katsayılarına göre etki büyüklüğü ($d=0.34$) gözleneceği varsayılarak, en az 235 örneklem sayısı gerektiği saptanmıştır.

İstatistiksel yöntem: Veriler IBM SPSS Statistics 27 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2020 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler normal dağılıma uyuyorsa ortalama $\pm$ standart sapma (SS), uymuyorsa medyan ve çeyrekler arası fark (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Nitel değişkenlerin karşılaştırmalarının analizinde Ki-kare, Fisher's Exact ve Ki kare test, continuity correction testleri kullanılmıştır. Bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test varsayımları sağlanmadığında Mann Whitney U testi yapılmıştır.

Sürekli değişkenlerin arasında ilişki Pearson korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 01/01/2018- 31/12/2022 tarihleri arasında, SB Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniği'ne başvuran 270 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların yaşları 2 ile 18 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları $12,1 \pm 3,5$ yıl olarak hesaplandı. Hastaların 50'si (%18,5) erkek ve 220'si (%81,5) kızlardan oluşmaktaydı.

Hastaların büyük çoğunluğu term ve normal doğum ağırlığındaydı (sırasıyla %95,9-%98,5). Hastaların 111'inde (%41,1) pozitif aile hikayesi mevcuttu. Hiçbir hastamızda radyasyon maruziyeti yoktu. 44 hastanın ek hastalığı bulunmaktaydı. Down sendromu olan üç hasta vardı. 18 hastada başka bir otoimmün hastalık (16 hastada tip 1 diyabet, 2 hastada tip 1 diyabet ve çölyak hastalığı) vardı (Tablo 5).

Tablo 5: Demografik özellikler

<i>Parametreler (n=270)</i>	<i>n (%)</i>
Cinsiyet	
Erkek	50(18,5)
Kız	220(81,5)
Gestasyon Haftası	
Term	259(95,9)
Preterm	11(4,1)
Doğum Ağırlığı	
AGA	266(98,5)
SGA	4(1,5)
Ailede HT	
Var	111(26,3)
Yok	159(58,9)
Ek hastalık	
Var	44(26,3)
Yok	226(83,7)
Otoimmün hastalık	18(6,7)
Sendromik hastalık	3(1,1)

Hastaların antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde; ortalama vücut ağırlıkları $47,6 \pm 19$ kg, vücut ağırlığı SDS'leri $0,23 \pm 1,62$, boyları $148 \pm 17,5$ cm, boy SDS'leri $-0,14 \pm 1,24$, VKİ'leri $20,7 \pm 5,2$ kg/m² olarak hesaplanmıştır. VKİ SDS ≥ 2 SDS olan 40 hasta vardı (Tablo 6).

Tablo 6: Antropometrik ölçümler

<i>Parametreler</i>	<i>Medyan (IQR)</i>	<i>Ort$\pm$SS</i>
Yaş (yıl)	12,7(5,4)	12,1 $\pm$ 3,5
VA (kg)	47,5(26)	47,6 $\pm$ 19
VA SDS	0,04(2)	0,23 $\pm$ 1,62
BOY (cm)	154(25)	148 $\pm$ 17,5
BOY SDS	-0,24(1,69)	-0,14 $\pm$ 1,24
VKİ (kg/m²)	19,8(6)	20,7 $\pm$ 5,2
VKİ SDS		
≥ 2 SDS	40(14,8)	
< 2 SDS	230(85,2)	

VA: Vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi

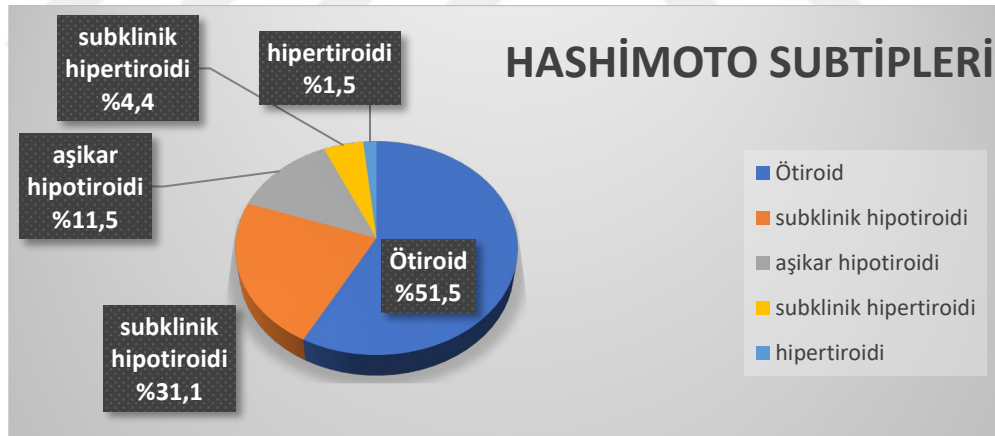
Tüm hastaların fizik muayeneleri guatr dışında normaldi. Guatrı olan 52 (%19,3) hasta bulunmaktaydı. Hastaların 199' u (%73,7) pubertaldi. İlk başvuru anında tiroid USG ile tiroid bezi parankimi değerlendirilen 209 hastanın; 176'sında (%84,2) tiroid bezi parankiminde hipoekojen alanlar ve fibrotik değişikliklere bağlı heterojenite varlığının tiroidit ile uyumlu olduğu, 33 (%15,8) hastanın tiroid bezi parankiminin homojen olduğu görüldü. USG yapılan 10 hastada tiroid nodülü saptandı. Sadece bir hastada nodül boyutunun büyük (18x9 mm) ve kalın cidarlı olması sebebiyle ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Biyopsi patoloji sonucu keratinöz kist olarak değerlendirildi (Tablo 7).

Hastaların yaklaşık %75'inin tanı anında tedavi ihtiyacı yoktu. Serum TSH >10 μ IU/ml olan subklinik hashimoto ve aşikâr hipotiroidisi olan 56 hastaya levotiroksin tedavisi başlandı. Hashitoksikoz olması nedeni ile 8 hastaya metimazol tedavisi başlandı.

Tablo 7: Klinik özellikler

<i>Parametreler</i>	<i>Sayı (n)</i>	<i>n (%)</i>
Guatr	270	
Var		52(19,3)
Yok		218(80,7)
Puberte	270	
Prepubertal		71(26,3)
Pubertal		199(73,7)
Tiroid USG	209	
Homojen		33(%15,8)
Hipoekoik-Heterojen		176(%84,2)

Hashimoto subtiplerine göre incelendiğinde ise hastaların yaklaşık yarısı (%51,5) tanı anında ötiroid hashimoto, 84 hastanın subklinik hipotiroidi, 31 hastanın aşikâr hipotiroidi, 12 hastanın subklinik hipertiroidi ve 4 hastanın da aşikâr hipertiroidi olduğu gözlemlendi (Şekil 3).



Şekil 1: Hastaların ilk başvuru anındaki tiroid fonksiyonlarına göre dağılımları

Hastaların tiroid fonksiyon test sonuçları incelendiğinde; TSH düzeyleri 0 ile 500 mIU/L arasındaydı. Ortalama TSH düzeyi $16,2 \pm 60,4$ mIU/L ve sT4 düzeyi $1,01 \pm 0,3$ ng/dl idi.

Anti-TPO antikorunun 236 (%87,4) hastada, Anti-Tg antikorunun 269 (%99,6) hastada pozitif olduğu, 235 (%87) hastada ise hem anti-TPO hem de anti-Tg antikorunun pozitif olduğu saptandı (Tablo 8).

Tablo 8: Laboratuvar özellikleri

Parametreler	Median (IQR)	Ort±SS
TSH (mIU/L)	3,7(5,17)	16,2 ±60,4
sT4 (ng/dl)	0,95(0,22)	1,01± 0,3
sT3 (ng/dl)	3,5(0,64)	3,71± 1,23
Anti-TPO (IU/ml)	449(861)	437±364
Anti-TG (IU/ml)	459(829)	485±367
USG- SDS	2,25(4,28)	3,1±3,97

Hastaların başvuru yakınmaları Tablo 9’ da sunuldu. Hastaların en sık rutin sağlık taramasında tanı aldığı gözlemlendi. Bunların dışında 11 hasta (%4,1) boyunda şişlik, 5 hasta (%1,9) kabızlık, 16 hasta (%5,9) tip 1 Diyabetes mellitus tanılı yıllık tarama sırasında ve 4 hasta da (%1,5) vitiligo şikayeti ile başvurdu.

Tablo 9: Başvuru şikayetleri

Şikayet	n	%
Rutin Tetkik	166	61,5
Boyunda Şişlik	11	4,1
Kabızlık	5	1,9
Tip 1 Dm Taraması	16	5,9
Vitiligo	4	1,5
Down Sendromu	2	0,7
Saç Dökülmesi	20	7,4
Kilo Kaybı	2	0,7
Kilo Artışı	19	7,0
Çarpıntı	5	1,9
Adet Düzensizliği	4	1,5
Sinirlilik	1	0,4
Cilt Kuruluğu	1	0,4
Tremor	2	0,7
Aile Öyküsü Nedeniyle Tarama	12	4,4
Total	270	100.0

Guatr olan ve olmayan grupların cinsiyet, laboratuvar parametreleri ve antropometrik özelliklerine göre istatistiksel analiz sonuçları incelendiğinde; kızların %88,4'ünde, erkeklerin ise %11,6'ında guatr mevcuttu. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu. sT4 ortanca değeri guatrı olan grupta, olmayanlara göre daha düşük bulundu ($p=0,006$). Guatr'ı olan hastaların USG'de tiroid volüm SDS'si guatrı olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p=0,005$). Diğer parametreler her iki grupta benzerdi (Tablo 10).

Tablo 10: Guatr olan ve olmayan grupların laboratuvar parametreleri ve antropometrik özellikleri

	Guatr olan	Guatr olmayan	p
Cinsiyet-n (%)			
Kız	46(88,4)	174 (79,8	0,873
Erkek	6 (11,6)	44 (20,2)	
Median (IQR)			
Yaş (yıl)	13,7(3,4)	14,1(5,6)	0,873
TSH (mIU/L)	3,89(9,26)	3,3(4,97)	0,208
sT4 (ng/dl)	0,88(0,12)	0,97(0,27)	0,006*
sT3 (ng/dl)	3,5(0,4)	3,5(0,8)	0,734
Anti-TPO (IU/ml)	709(702)	363(678)	0,91
Anti-TG (IU/ml)	566(819)	392(831)	0,033
Kilo- SDS	0,41(2,37)	0,07(2,09)	0,935
Boy- SDS	-0,74(0,99)	-0,21(1,96)	0,117
Tiroid USG volüm- SDS	3,1(7,57)	1,2(4)	0,005*

*Mann-Whitney testi, $p<0,05$

Guatr olan ve olmayan grupların demografik verileri karşılaştırıldığında; guatr ile otoimmün hastalık arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,029$). Otoimmün ek hastalığı olan hiçbir hastada guatr yoktu. Diğer parametreler incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 11).

Tablo 11: Guatr olan ve olmayan grupların niteliksel verilerinin karşılaştırılması

n(%)	Guatr olan	Guatr olmayan	p
Ailede HT			
Var	27	84	0,078
Yok	25	134	
Puberte			
Pubertal	42	157	0,26
Prepubertal	10	61	
Otoimmün Hastalık			
Var	0	18	0,029*
Yok	52	200	
Tedavi			
Var	16(28,6)	40(71,4)	0,08
Yok	35(17)	171(83)	

*Ki kare test, Fisher's Exact test, $p<0,05$

Çalışmamızda en sık Hashimoto subtipi olarak görülen ötiroid hashimoto ve subklinik hipotiroidisi olan hastaların niteliksel verileri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12: Ötiroid hashimoto ve subklinik hipotiroidi grupların niteliksel verileri

n(%)	ÖTİROİD HASHİMOTO	SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ	p
Guatr			
Var	29(20,9)	11(13,3)	0,212
Yok	110(79,1)	72(86,7)	
Tiroid USG Bulgu			
Var	86(80,4)	55(88,7)	0,234
Yok	21(19,6)	7(11,3)	
Cinsiyet			
Kız	115(82,7)	63(75,9)	0,289
Erkek	24(17,3)	20(24,1)	
Gestasyon Haftası			
Preterm	6(4,3)	3(3,6)	1
Term	133(95,7)	80(96,4)	
Doğum Ağırlığı			
AGA	138(99,3)	79(96,3)	0,145
SGA	1(0,7)	3(3,7)	
VKİ SDS			
≥2 SDS	18(12,9)	18(21,7)	0,128
<2 SDS	121(87,1)	65(78,3)	
Ailede HT			
Var	58(41,7)	33(39,8)	0,773
Yok	81(58,3)	50(60,2)	
Puberte			
Pubertal	107(77)	57(68,7)	0,173
Prepubertal	32(23)	26(31,3)	
Otoimmün Hastalık			
Var	15(10,8)	3(3,6)	0,075
Yok	124(89,2)	80(96,4)	

*Ki kare test, Fisher's Exact test, p<0,05

Ötiroid hashimoto ve subklinik hipotiroidisi olan hastaların yaş, laboratuvar parametreleri ve antropometrik özelliklerine göre istatistiksel analiz sonuçları incelendiğinde yaş, TSH, sT3 ve tiroid USG volüm SDS istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Ötiroid hashimoto grubundaki hastaların yaş median değeri daha büyük ($p=0,005$), subklinik hipotiroidi grubundaki hastaların USG de tiroid volüm SDS'si, TSH ve sT3 median değeri ötiroid hashimoto grubundaki hastalara göre daha yüksekti (sırasıyla $p=0,04$ - $p<0,001$ - $p=0,003$) (Tablo 13).

Tablo 13: Ötiroid hashimoto ve subklinik hipotiroidi gruplarının laboratuvar parametreleri ve antropometrik özellikleri

Parametreler	ÖTİROİD HASHİMOTO	SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ	p
Median(IQR)			
Yaş (yıl)	14,95(3,0)	12,1(4,6)	0,005
TSH (mIU/L)	2,45(2,46)	7(6,1)	<0,001
ST4 (ng/dl)	0,95(0,12)	0,9(0,17)	0,997
ST3 (ng/dl)	3,37(0,45)	3,64(0,52)	0,003
Anti-TPO (IU/ml)	438(697)	451(858)	0,380
Anti-TG (IU/ml)	459(865)	392(776)	0,263
Kilo- SDS	0,13(2,28)	0,99(2,04)	0,204
Boy- SDS	-0,34(1,92)	-0,21(1,58)	0,803
Tiroid USG volüm- SDS	1,97(3,51)	3,9(5,3)	0,040

*Mann-Whitney testi, $p<0,05$

Pubertal ve prepubertal grupların demografik özelliklerine göre incelendiğinde; hashimoto tiroiditi pubertal kızlarda daha sık olduğu ($p=0,024$) ve diğer parametrelerde gruplar arası istatistiksel fark olmadığı görüldü (Tablo 14).

Tablo 14: Pubertal ve prepubertal grupların demografik özellikleri

n(%)	Pubertal	Prepubertal	p*
Ailede HT			
Var	79(39,7)	32(45,1)	0,430
Yok	120(60,3)	39(54,9)	
Guatr			
Var	42(21,1)	10(14,1)	0,266
Yok	157(78,9)	61(85,9)	
Otoimmün Hastalık			
Var	14(7)	4(5,6)	0,789
Yok	185(93)	67(94,4)	
Tedavi			
Var	38(19,8)	18(25,7)	0,387
Yok	154(80,2)	52(74,3)	
Tiroid USG Görüntülemesinde Tiroidit			
Var	129(83,8)	47(85,5)	0,937
Yok	25(16,2)	8(14,5)	
Cinsiyet			
Kız	169(84,9)	51(71,8)	0,024
Erkek	30(15,1)	20(28,2)	
Gestasyon haftası			
Preterm	7(3,5)	4(5,6)	0,487
Term	192(96,5)	67(94,4)	
Doğum ağırlığı			
AGA	195(98,5)	70(98,6)	1
SGA	3(1,5)	1(1,4)	
VKİ SDS			
≥2 SDS	29(14,6)	11(15,5)	1
<2 SDS	170(85,4)	60(84,5)	

*Ki kare test, continuity correction, p<0,05

Pubertal ve prepubertal hasta grubunda yaş, laboratuvar parametreleri ve antropometrik özelliklerine göre istatistiksel analiz sonuçları incelendiğinde yaş, TSH, sT4 ve sT3 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Pubertal gruptaki hastaların yaş median değeri prepubertal gruptaki hastalara göre daha büyüktü

($p<0,001$). Prepubertal gruptaki hastaların TSH, sT4 ve sT3 median değeri pubertal gruptaki hastalara göre daha yüksekti (sırasıyla $p=0,001$ - $p<0,001$ - $p=0,006$). Pubertal hastaların VKİ median değeri prepubertal olanlara göre daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 15).

Tablo 15: Pubertal ve prepubertal hasta grubunda laboratuvar parametreleri ve antropometrik özellikleri

	Pubertal	Prepubertal	p*
Median(IQR)			
Yaş (yıl)	14,8(3,0)	8,6(1,9)	<0,001
TSH (mIU/L)	3,13(4,05)	4,65(8,72)	0,001
ST4 (ng/dl)	0,93(0,16)	1(0,25)	<0,001
ST3 (ng/dl)	3,43(0,62)	3,8(0,79)	0,006
Anti-TPO (IU/ml)	394(782)	537(627)	0,750
Anti-TG (IU/ml)	478(831)	283(845)	0,983
Kilo-SDS	0,21(2,23)	0,03(1,93)	0,401
Boy SDS	-0,36(1,57)	0,58(2,08)	0,206
VKİ	21,9(7,2)	15,7(6,5)	<0,001
Tiroid USG volüm- SDS	2,25(4,3)	2,14(3,9)	3,9

*Mann-Whitney testi, $p<0,05$

Pubertal ve prepubertal olan gruplarda aşikâr hipotiroidi görülme sıklığı açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16: Pubertal ve prepubertal olan hastalarda aşikâr hipotiroidi

n (%)	Pubertal	Prepubertal	p
Aşikâr hipotiroidi			
Var	21(%10,6)	10(%14,1)	0,559
Yok	178(89,4)	61(85,9)	

*Ki kare test, continuity correction, $p<0,05$

Tiroid otoantikorları ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişki için korelasyon analizi yapıldı. Yapılan analizlere göre Anti-TPO ile sT4 arasında negatif yönde zayıf

ilişki ($r = -0,387$, $p < 0,001$), Anti-TG ile sT4 arasında negatif yönde çok zayıf ilişki ($r = -0,150$, $p = 0,014$), TSH ile sT4 arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r = -0,326$, $p < 0,001$), sT4 ile sT3 arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r = 0,391$, $p < 0,001$) saptandı (Tablo 17).

Tablo 17: Hastaların tiroid otoantikörleri ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişki

		Anti-TPO	TSH	St3	Anti-Tg	St4
Anti-TPO	r	1,000	0,080	-0,101	-0,019	-0,387
	p		0,190	0,272	0,758	<0,001
TSH	r	0,080	1,000	-0,100	0,007	-0,326
	p	0,190		0,277	0,910	<0,001
St3	r	-0,101	-0,100	1,000	0,038	0,391
	p	0,272	0,277		0,684	<0,001
Anti-Tg	r	-0,019	0,007	0,038	1,000	-0,150
	p	0,758	0,910	0,684		0,014
St4	r	-0,387	-0,326	0,391	-0,150	1,000
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,014	

*Pearson korelasyon testi

5. TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditi, dünya genelinde iyot desteği sağlanan bölgelerde, çocuk ve adölesan yaş grubunda guatr, hipotiroidizm ve edinsel tiroid hastalığının en sık sebebidir (17,44). Başvuru esnasındaki klinik bulgular asemptomatik guatrdan, hipotiroidizm ve nadiren hipertiroidizm semptomlarına kadar değişkenlik gösterir. Ötiroid guatr vakalarının yaklaşık %55-65'inden HT sorumludur (59). Çalışmamızda Hashimoto tiroiditin tanı anında genellikle asemptomatik olduğunu saptadık. Başvuru anında hastaların Hashimoto alt tiplerinden en sık ötiroid ve subklinik hipotiroidi kliniğinde olduğunu gördük.

Çocukluk çağında otoimmün tiroidit prevalansı ergenliğin başlarından ortasına kadar olan dönemde zirveye ulaşır. 3 yaşından önce nadir görülmekle beraber bebeklik döneminde de bildirilen vakalar vardır. 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada De Vries ve ark. ortalama tanı yaşını $11,8 \pm 3,5$ yıl olarak bildirmişlerdir (7). Calcaterra ve arkadaşlarının İtalya'da 382 otoimmün tiroiditli çocuk ile yaptığı bir başka çalışmada ortalama tanı yaşı $11,58 \pm 0,21$ yıl olarak bildirilmiştir (60). Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde Demirbilek ve ark. (59) ortalama tanı yaşını $11,4 \pm 2,97$, Yeşilkaya ve ark. (61) $12,4 \pm 2,97$, Tunç ve Özkan (62) $12,2 \pm 2,8$ olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda HT tanısı alan 270 hastanın ortalama tanı yaşı $12,1 \pm 3,5$ yıl olarak literatürle uyumlu saptandı.

Hashimoto tiroiditi kızlarda erkeklere göre daha sık görülmekte olup, yapılan çalışmalarda kız/erkek dağılımı 2-9 aralığında değişen farklı oranlarda bildirilmiştir (63). Admoni ve arkadaşlarının (13) 2020 yılında 201 hasta ile yaptıkları çalışmada kız/erkek oranı 4.5 olarak bulunmuştur. Calcaterra ve ark. (60) yaptıkları bir çalışmada kız/erkek oranı 5,6, Lee ve Hwang'ın (64) 2014 yılında 153 hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada bu oran 9,9 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Özen ve ark. (65) kız/erkek oranını 5,7, Özsu ve ark. (66) 3,7, Dündar ve ark. (67) 6 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda hastaların 50'si (%18,5) erkek ve 220'si (%81,5) kızlardan oluşmakta ve kız/erkek oranı 4,4 olarak saptandı, verilerimiz literatür ile benzerdi.

Çalışmamızda tanı anında hastaların %26,3'ü (n=71) prepubertal, %73,7'si (n=199) pubertal dönemdeydi. Wasniewska ve ark. (8) 608 hasta ile yaptıkları

retrospektif çalışmada hastaların %69,2'si pubertal, Lee ve Hwang'ın (64) yaptıkları bir çalışmada hastaların %74,5'u pubertal dönemdeydi. Ülkemizde yapılan çalışmalardan, Dilek ve ark. (68) 2011 yılında 102 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %76'sı pubertal, Yeşilkaya ve ark. yaptıkları çalışmada 97 hastanın % 88,7'si (n=86) pubertal, Kara'nın (69) 181 olguluk çalışmasında olguların %77'si pubertal dönemdeydi. Hashimoto tiroiditinin çocukluk çağı prevalansı yaklaşık olarak %3'tür ve ergenlik döneminde zirveye ulaşır (25). Bizim verilerimiz de literatürü destekler niteliktedir.

Hashimoto tiroiditi çevresel ve genetik faktörlerin etkisi ile gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır (70). Hashimoto tiroiditinde ailesel yatkınlık olduğu iyi bilinmektedir ve yapılan çalışmalarda hastaların birinci derece akrabalarında tiroid otoantikor pozitifliği saptanmıştır (17). Ailede HT öyküsü varlığı, 2008 yılında Gopalakrishnan ve ark. guatröz Hashimoto tiroiditli 98 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaların %18'inde saptanmıştır (71). De Vries ve ark. (7) 114 hashimoto tiroiditli hasta ile yaptığı bir çalışmada bu oran %52, Sklar ve ark. (72) otoimmün tiroiditli 30 hasta ile yaptığı bir çalışmada ise bu oran % 27 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda aile öyküsü pozitifliğini Dünder ve ark. (67) %39, Kara (69) %45, Korkmaz ve ark. (70) %51,8 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda 111 (%41,1) hastada ailede HT öyküsü saptandı, verilerimiz literatürle benzerdi.

Çocuk ve adölesan dönemdeki Hashimoto tiroiditli hastaların başvuru nedenleri çeşitli olmakla birlikte tanı anında asemptomatik de olabilirler (51,69,70). Çalışmamızda hashimoto tiroiditi tanısı alan 166 (%61,5) hastanın rutin sağlık kontrolü, 22 (%8,1) hastanın ek hastalık ve 12 (%4,4) hastanın ailede tiroid hastalığı öyküsü nedeniyle tarama amaçlı hastaneye başvurduğu izlendi. De Vries ve ark. (7) çalışmasında hastaların yaklaşık 1/3'ünde klinik semptomlar olmadan tesadüfen ya da yüksek riskli gruplara yönelik rutin tarama esnasında otoimmün tiroidit saptandığı bildirilmiştir. Demirbilek ve ark. (59) çalışmasında ise 18 hastaya (%11,1) rutin fizik muayene sırasında tesadüfen guatr tanısı koyulduğu, Tip 1 diyabetli 10 hastanın (%6,2) tiroidit taraması sırasında HT tanısı aldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda HT tanısı alan hastalarda rutin sağlık kontrolü ve ek hastalık nedeniyle tarama amaçlı başvuru oranı literatüre kıyasla daha yüksek saptanmış, bu durum son yıllarda rutin sağlık kontrollerine ve yıllık sağlık taramasına gösterilen önemin artmasına bağlanmıştır.

Pediyatrik popülasyonda en sık başvuru şikayeti boyunda şişlik olmakla beraber saç dökülmesi, boy kısalığı, halsizlik, yorgunluk gibi spesifik olmayan semptomlarla da başvurabilirler (3,14,51). Lee ve Hwang'ın (64) yaptıkları çalışmada hastaların %71,9'unun tiroid bezinde büyüme, %20,9'unun kilo artışı ve yorgunluk şikayetleri ile başvurduğu izlenmiştir. Özen ve ark. (65) çalışmasında başvuru sırasında en sık görülen şikayet boyunda şişlik (%58) olarak saptanmış, bunu sinirlilik (%18), dermatolojik sorunlar (%13) ve saç dökülmesinin (%8) takip ettiği belirtilmiştir. Yeşilkaya ve ark. (61) yaptıkları çalışmada hastaların %49,9 boyunda şişlik, %8,2 boy kısalığı, %7,2 sinirlilik, %5,2 obezite, %2 kabızlık ve %2 çarpıntı şikayetleri ile başvurduğu saptanmıştır. Çalışmamızda semptomu olan hastaların en sık %7,4 (n=20) saç dökülmesi şikayeti ile başvurduğu gözlemlendi. Saç dökülmesini %7 (n=19) kilo artışı, %4,1 (n=11) boyunda şişlik, %1,9 (n=5) kabızlık ve %1,9 (n=5) çarpıntı şikayetlerinin takip ettiği saptandı. Bulgularımızda literatürden farklı olarak saç dökülmesi başvuru anında en sık semptom olup boyunda şişlik başvuru şikayetleri arasında 3.sırada yer almaktaydı.

Literatürde asemptomatik guatr sıklığını %40-%90 arasında bildiren çalışmalar bulunmaktadır (7,59,67,68). De Vries ve ark. Hashimoto tiroiditli 114 hasta ile yaptıkları çalışmada en sık başvuru sebebi guatr (%39) olup fizik muayenede guatr prevalansı %77 olarak bulunmuştur (7). Ülkemizde yapılan çalışmalardan Kara'nın 181 hasta ile yakın zamanda yaptığı çalışmasında başvuruda hastaların %21'inde boyunda şişlik şikayeti olmasına karşın %50'sinde fizik muayenede guatr saptanmıştır (69). Demirbilek ve ark. 152 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %54,9'u guatr şikayeti ile başvurdukları ancak fizik muayenede hastaların %90,7'sinde guatr saptandığı belirtilmiştir (59).Bizim çalışmamızda 11 hasta (%4,1) boyunda şişlik şikayeti ile kliniğimize başvurmuş olup fizik muayenede 52 hastada (%19,3) guatr saptanmıştır. Bu bulgu bize pediyatrik yaş grubunda fizik muayenede tiroid muayenesinin önemini bir kez daha göstermektedir.

Çalışmamızda guatr olan ve olmayan gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmadı. St4 ortanca değeri guatrı olan grupta, olmayanlara göre daha düşük bulundu (p=0,006). Guatr'ı olan hastaların USG'de tiroid volüm SDS'si guatrı olmayanlara göre daha yüksek bulundu (p=0,005). Diğer parametreler her iki grupta benzerdi. Çalışmamızla benzer olarak Tunç ve Özkan'ın 2020 yılında yaptıkları

bir çalışmada guatr varlığına göre gruplar arasında antropometrik, klinik ve laboratuvar parametreler açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiş (62), Dündar ve ark. 78 hasta ile yaptıkları bir çalışmada ise ergenlik durumları ve cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde tanı anında guatr varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (67).

Hashimoto tiroiditli hastaların tanı esnasındaki tiroid fonksiyon durumu ötiroidi, aşık ar hipotiroidi ya da daha nadir olarak hipertiroideye kadar değişkenlik gösterebilir (71,73). Çocuk hastalar başvuru anında genellikle ötiroid veya subklinik hipotiroidi döneminde saptanır (4). Skarpa ve ark. Yunanistan'da yaptıkları bir çalışmada tanı anında hastalarda %57 ötiroidi, %32,9 subklinik hipotiroidi, %8,3 hipotiroidi, %1,8 hipertiroide saptanmıştır (74). Wasniewska ve ark. Hashimoto tiroiditli 608 çocuk ve adöles anı değerlendirildiği retrospektif çalışmada hastaların tanı anındaki tiroid fonksiyon durumları %52,1 ötiroidi, %41,4 aşık ar veya subklinik hipotiroidi, %6,5 aşık ar veya subklinik hipertiroide olarak bildirilmiştir (8). Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde Korkmaz ve ark. 83 olguluk çalışmasında başvuru esnasında hastaların % 46,8'inde ötiroidi, %33,7'sinde subklinik hipotiroidi, %17,7'sinde hipotiroidi, %2,5'inde subklinik hipertiroide ve %2,5'inde hipertiroide saptanmıştır (70). Özen ve ark. çalışmasında tanı anında hastaların tiroid fonksiyon durumları %36,7 ötiroidi, %32,7 subklinik hipotiroidi, %16,6 hipotiroidi, %7,9 subklinik hipertiroide ve %5,9 hipertiroide olarak belirtilmiştir (65). Bizim çalışmamızda hastaların tanı anındaki tiroid fonksiyon durumları değerlendirildiğinde %51,5 ötiroidi, %31,1 subklinik hipotiroidi, %11,5 hipotiroidi, %4,4 subklinik hipertiroide, % 1,5 hipertiroide saptandı, verilerimizin literatürle uyumlu olduğu görüldü.

HT tanısı için tiroid otoantikor düzeylerinin yüksek saptanması önemlidir ve antitiroid antikor pozitifliği tiroid bezindeki hasarın bir göstergesi olarak değerlendirilir (75). Literatürde tiroid otoantikor düzeyleri ve tiroid fonksiyonları arasında anlamlı bir ilişki varlığına yönelik farklı çalışmalar mevcuttur. Gopalakrishnan ve ark. HTli 98 olguyu değerlendirdikleri çalışmada anti- mikrozomal antikor 90 olguda pozitif saptanmış, izlemde bu olguların 30'unda antikor titrelerinde artış, 60'ında azalma olduğu, anti-tiroglobulin antikor pozitifliği olan 70 olgunun 20 sinde antikor titresinde artış, 67 sinde azalma olduğu görülmüştür. Antikor titreleri ve tiroid fonksiyonları

arasında ilişki saptanmamıştır (71). Skarpa ve ark. 228 hasta ile yaptıkları çalışmada hipotiroidili çocuklarda ötiroid ve subklinik hipotiroidi çocuklara kıyasla, hem tek başına anti-TPO'nun güçlü pozitif prevalansının hemde anti-TPO ve anti-Tg'nin birlikte güçlü pozitif prevalansının yüksek olduğu saptanmış, subklinik hipotiroidi ile ötiroid grubu arasında güçlü pozitif anti-Tg prevalansı açısından anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (74). Ülkemizde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde Korkmaz ve ark. çalışmasında hastaların %83,1'inde anti-TPO pozitifliği, %69,8'inde anti-tiroglobulin pozitifliği saptanmış; L-T4 tedavisi başlanılan grubun anti-Tg ve anti-TPO düzeylerinin tedavi başlanmayan olgulara göre daha yüksek olduğu, L-T4 tedavisi alan ve almayan olguların izlem süresince tiroid otoantikör titrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişkenlik saptanmadığı belirtilmiştir (70). Dilek ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada hastaların %29,4'ünde anti-TPO antikoru, %16,7'sinde anti-Tg antikoru tek başına pozitif, % 53,9 hastada her iki antikör pozitif bulunmuş, hastalık kliniği ile tiroid otoantikör düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (68). Özsü ve ark. Hashimoto tiroiditli 106 hastayı değerlendirdikleri çalışmada ortalama anti-TPO düzeyi 353 IU/mL, ortalama anti-Tg düzeyi 760 IU/mL bulunmuş, ötiroidi ve hipotiroidi grupları arasında ve subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidi grupları arasında otoantikörler açısından anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir (66). Çalışmamıza dahil edilen hastaların otoantikör pozitiflik durumları incelendiğinde olguların %87,4'ünde Anti-TPO antikoru, %99,6'sında anti-TG antikoru, %87'sinde ise hem anti-TPO hem de anti-Tg antikörünün pozitif olduğu saptandı. Tiroid otoantikörleri ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkiye yönelik yaptığımız korelasyon analizinde Anti-TPO ile sT4 arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r = -0,387$, $p < 0,001$), Anti-TG ile sT4 arasında negatif yönde çok zayıf ilişki saptanmış olup çalışmamızda en sık hashimoto subtipi olarak görülen ötiroid hashimoto ve subklinik hipotiroidisi olan hastaların otoantikör düzeyleri karşılaştırıldığında literatürle benzer şekilde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Çocuk ve adölesan yaş grubunda otoantikör pozitifliği erişkinlere göre daha az saptanır ve şüpheli durumlarda ölçümler tekrarlanmalıdır. HT'de tiroid antikör pozitifliği tanıya yardımcı olsa da tanı anında bazı hastalarda antikör pozitifliği saptanmayabilir. Bu hastalarda tiroid USG'de parankimde heterojen görünüm izlenmesi de Hashimoto tiroiditini düşündürür (76). USG görüntülemeye yaygın

heterojenite, hipoekoik ve/veya pseudonodüler görünüm HT ile uyumlu bulgulardandır (7,56,77). Demirbilek ve ark. çalışmasında %92,9 vakada parankimde hipoekojen alanlar ve heterojenite, %7,1 vakada homojen görünüm, vakaların %19,2'sinde nodül saptanmıştır (59). Tunç ve Özkan'ın Hashimoto tiroditli 108 hastayı değerlendirdikleri retrospektif çalışmada hastaların %88'inde parankimde hipoekojen alanlar ve heterojenite, %12'sinde homojen görünüm, %83'ünde psödonodüler görünüm, %17'sinde gerçek nodül saptanmıştır (62). Dünder ve ark. çalışmasında %66 vakada parankimde heterojenite, %26,8 vakada normal bulgular, %7 vakada nodül saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastalarımızın %84,2'sinde tiroid bezi parankiminde hipoekojen alanlar ve heterojenite, %15,8'inde homojen görünüm izlendi, %4,7'sinde tiroid nodülü saptandı, verilerimiz literatürle benzerdi.

Hashimoto tiroiditi otoimmün bir hastalıktır ve diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte görülebilmektedir. HT'nin birliktelik gösterdiği otoimmün hastalıklar arasında tip 1 diyabetes mellitus, Çölyak hastalığı, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, otoimmün trombositopeni ve alopesi sayılabilir (1,17,45). Radetti ve ark. Hashimoto tiroditli geniş bir çocuk grubunda hastalığın doğal seyrini araştırdıkları çalışmalarında tip 1 DMli 1419 çocuk Hashimoto tiroiditi sıklığının belirlenmesi amacıyla incelenmiş ve tiroidit sıklığı normal popülasyonla karşılaştırıldığında tip 1 DM'li grupta anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (ABDde normal popülasyondaki %1,2 sıklığa kıyasla %3,9) (47). Özsu ve ark. çalışmasında Hashimoto tiroiditli 106 hastanın 23'ünde (%21,7) tip 1 DM, 2'sinde (%1,8) Çölyak hastalığı, 1'inde (%0,9) vitiligo gözlemlendiği bildirilmiştir (66). Yeşilkaya ve ark. otoimmün tiroiditli 97 hasta ile yaptıkları çalışmada ise 6 hastada (%6,1) tip 1 DM, 4 hastada (%4,1) Çölyak hastalığı saptanmıştır (61). Bizim çalışmamızda 16 hastada (%5,9) tip 1 DM, 2 hastada ise tip 1 DM ve Çölyak hastalığı mevcuttu. Yapılan çalışmalar gösteriyor ki Hashimoto tiroiditin diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte görülebilmesi sebebiyle HT tanısı alan hastaların tanı sonrası ve izlemde ilişkili hastalıklar açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda Hashimoto tiroiditin puberte döneminde ve kızlarda daha sık görüldüğünü, başvuru nedenleri çeşitli olmakla beraber en sık rutin sağlık kontrolü veya risk faktörü nedeniyle tarama amaçlı inceleme sırasında hastaların tanı aldıklarını, tanı anında genellikle asemptomatik olduklarını ve olguların yarıdan

fazlasının ötiroidi veya subklinik hipotiroidi evresinde olup bu iki kliniği aşikâr hipotiroidinin takip ettiğini tespit ettik. Hashimoto tiroiditi tanısının koyulmasında gecikme olması ya da hastalığın uygun tedavi edilmemesi hem fiziksel hem de zihinsel gelişimde sorunlara yol açabilmektedir. Otoimmün tiroidit açısından risk faktörüne sahip pediatrik hastalar başta olmak üzere tüm çocuk ve adölesan yaş grubundaki hastaların rutin sağlık kontrollerinde hashimoto tiroiditi semptomlarına yönelik detaylı öykü alınması, fizik muayene ve büyüme-gelişme değerlendirmesinin ayrıntılı ve dikkatli bir şekilde yapılması hashimoto tiroiditinin olumsuz etkilerinin önlenmesi açısından önemlidir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde Ocak 2018- Aralık 2022 tarihleri arasında Hashimoto tiroiditi tanısı alan ve yaşları 2-18 yaş arasında değişen 270 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Sonuçlarımız aşağıda özetlenmiştir.

1. Hastaların yaşları 2 ile 18 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları $12,1 \pm 3,5$ yıl idi.
2. Hastaların 50'si (%18,5) erkek ve 220'si (%81,5) kızlardan oluşmaktaydı.
3. Hastaların büyük çoğunluğu term ve normal doğum ağırlığındaydı (sırasıyla %95,9-%98,5).
4. 111 hastada (%41,1) pozitif aile hikayesi mevcuttu.
5. Hiçbir hastamızda radyasyon maruziyeti yoktu.
6. 44 hastanın ek hastalığı bulunmaktaydı. Down sendromu olan üç hasta vardı. 18 hastada başka otoimmün hastalık (16 hastada tip 1 diyabet, 2 hastada tip 1 diyabet ve çölyak hastalığı) vardı.
7. Hastaların antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde; ortalama vücut ağırlıkları $47,6 \pm 19$ kg, vücut ağırlığı SDS'leri $0,23 \pm 1,62$, boyları $148 \pm 17,5$ cm, boy SDS'leri $-0,14 \pm 1,24$, VKİ'leri $20,7 \pm 5,2$ kg/m² olarak hesaplanmıştır. VKİ $SDS \geq 2SDS$ olan 40 hasta vardı.
8. Tüm hastaların fizik muayeneleri guatr dışında normaldi. Guatrı olan 52 (%19,3) hasta bulunmaktaydı.
9. Hastaların 199' u (%73,7) pubertaldi.
10. İlk başvuru anında tiroid USG ile tiroid bezi parankimi değerlendirilen 209 hastanın; 176'sında (%84,2) tiroid bezi parankiminde hipoekojen alanlar ve fibrotik değişikliklere bağlı heterojenite varlığının tiroidit ile uyumlu olduğu, 33 (%15,8) hastanın tiroid bezi parankiminin homojen olduğu görüldü. USG yapılan 10 hastada tiroid nodülü saptandı. Sadece bir hastada nodül boyutunun büyük (18×9 mm) ve kalın cidarlı olması sebebiyle ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Biyopsi patoloji sonucu keratinöz kist olarak değerlendirildi.
11. Hastaların yaklaşık %75'inin tanı anında tedavi ihtiyacı yoktu. Serum TSH >10 μ IU/ml olan subklinik hashimoto ve aşikar hipotiroidisi olan 56 hastaya

levotiroksin tedavisi başlandı. Hashitoksikoz olması nedeni ile sekiz hastaya metimazol tedavisi başlandı.

12. Hashimoto subtiplerine göre incelendiğinde ise hastaların yaklaşık yarısı (%51,5) tanı anında ötiroid hashimoto, 84 hastanın subklinik hipotiroidi, 31 hastanın aşikâr hipotiroidi, 12 hastanın subklinik hipertrioidi ve 4 hastanın da aşikâr hipertroidi olduğu gözlemlendi.
13. Hastaların tiroid fonksiyon test sonuçları incelendiğinde; TSH düzeyleri 0 ile 500 mIU/L arasındaydı. Ortalama TSH düzeyi $16,2 \pm 60,4$ mIU/L ve sT4 düzeyi $1,01 \pm 0,3$ ng/dl idi.
14. Anti-TPO antikorunun 235 (%87) hastada, anti-Tg antikorunun 269 (%99,6) hastada pozitif olduğu, 236 (%87,4) hastada ise hem anti-TPO hem de anti-Tg antikorunun pozitif olduğu saptandı.
15. Hastaların en sık rutin sağlık taramasında tanı aldığı gözlemlendi. Bunların dışında 11 hasta (%4,1) boyunda şişlik, 5 hasta (%1,9) kabızlık, 16 hasta (%5,9) tip 1 Diyabetes mellitus tanılı yıllık tarama sırasında ve 4 hasta da (%1,5) vitiligo şikayeti ile başvurdu.
16. Guatr olan ve olmayan grupların cinsiyet, laboratuvar parametreleri ve antropometrik özelliklerine göre istatistiksel analiz sonuçları incelendiğinde; kızların %88,4'ünde, erkeklerin ise %11,6'ında guatr mevcuttu. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu. sT4 ortanca değeri guatrı olan grupta, olmayanlara göre daha düşük bulundu ($p=0,006$). Guatr'ı olan hastaların USG'de tiroid volüm SDS'si guatrı olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p=0,005$). Diğer parametreler her iki grupta benzerdi.
17. Guatr olan ve olmayan grupların demografik verileri karşılaştırıldığında; guatr ile otoimmün hastalık arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,029$). Otoimmün ek hastalığı olan hiçbir hastada guatr yoktu. Diğer parametreler incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı.
18. Çalışmamızda en sık hashimoto subtipi olarak görülen ötiroid hashimoto ve subklinik hipotiroidisi olan hastaların niteliksel verileri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı.
19. Ötiroid hashimoto ve subklinik hipotiroidisi olan hastaların yaş, laboratuvar parametreleri ve antropometrik özelliklerine göre istatistiksel analiz sonuçları

incelendiğinde yaş, TSH, sT3 ve tiroid USG volüm SDS istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Ötiroid hashimoto grubundaki hastaların yaş median değeri daha büyük ($p=0,005$), subklinik hipotiroidi grubundaki hastaların USG de tiroid volüm SDS'si, TSH ve sT3 median değeri ötiroid hashimoto grubundaki hastalara göre daha yüksekti.

20. Pubertal ve prepubertal grupların demografik özelliklerine göre incelendiğinde; hashimoto tiroiditi pubertal kızlarda daha sık olduğu ($p=0,024$) ve diğer parametrelerde gruplar arası istatistiksel fark olmadığı görüldü.
21. Pubertal ve prepubertal hasta grubunda yaş, laboratuvar parametreleri ve antropometrik özelliklerine göre istatistiksel analiz sonuçları incelendiğinde yaş, TSH, sT4 ve sT3 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Pubertal gruptaki hastaların yaş median değeri prepubertal gruptaki hastalara göre daha büyüktü ($p<0,001$). Prepubertal gruptaki hastaların TSH, sT4 ve sT3 median değeri pubertal gruptaki hastalara göre daha yüksekti (sırasıyla $p=0,001$ - $p<0,001$ - $p=0,006$). Pubertal hastaların VKİ median değeri prepubertal olanlara göre daha yüksekti ($p<0,001$).
22. Pubertal ve prepubertal olan grularda aşikâr hipotiroidi görülme sıklığı açısından istatistiksel fark saptanmadı.
23. Tiroid otoantikorları ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişki için korelasyon analizi yapıldı. Yapılan analizlere göre Anti-TPO ile sT4 arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r= -0,387$, $p<0,001$), Anti-TG ile sT4 arasında negatif yönde çok zayıf ilişki ($r= -0,150$, $p=0,014$), TSH ile sT4 arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r= -0,326$, $p<0,001$), sT4 ile sT3 arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r= 0,391$, $p<0,001$) saptandı.