



**T.C.**

**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANABİLİMDALI BAŞKANI PROF DR. SEVGİ MİR**

**HASHİMOTO TİROİDİTİNİN ÇOCUK VE ERGENLERDE SEYRİ,  
Na- L TİROKSİN TEDAVİSİNİN ANTİKOR TİTRELERİ ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ömer BERK**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**Prof Dr. Şükran DARCAN**

**İZMİR**

**2009**



**T.C.**

**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANABİLİMDALI BAŞKANI PROF DR. SEVGİ MİR**

**HASHİMOTO TİROİDİTİNİN ÇOCUK VE ERGENLERDE SEYRİ,  
Na- L TİROKSİN TEDAVİSİNİN ANTİKOR TİTRELERİ ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ömer BERK**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**Prof Dr. Şükran DARCAN**

**İZMİR**

**2009**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	1
ÖZET.....	2
ABSTRACT.....	5
GİRİŞ ve AMAÇ.....	8
GENEL BİLGİLER.....	10
1. Tiroit bezi.....	10
2. Tiroit Bezinin Otoimmün Hastalıkları.....	15
2.1.1. Prevalans İnsidans ve Yayılım.....	16
2.1.2. Patoloji.....	18
2.1.2.1. Normal İmmünite.....	18
2.1.2.2. Otoimmün Tiroit hastalığında Antikorlar.....	22
2.1.2.2.1. Tiroglobulin.....	22
2.1.2.2.2. TSH reseptörü:.....	23
2.1.2.2.3. Tiroit Peroksidaz:.....	24
2.1.2.2.4. Diğer Antijenler:.....	25
2.1.2.3. Otoimmün Tiroit Hastalığında İmmün Reaksiyonlar.....	26
2.1.2.4. Otoimmünite için açıklamalar.....	27
2.1.3. Etyopatogenez ve Predisposan Faktörler.....	34
2.1.4. Klinik bulgular:.....	35
2.1.6. Tanı.....	42
2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	45
2.1.8. Tedavi.....	46
3. HASTALAR ve METOD.....	50
3.1. Örneklem ve Veriler.....	50
3.2. Laboratuvar İncelemeleri.....	51
3.2.1. Hormon Ölçümleri.....	51
3.2.2. Anti Tiroit Antikorlar.....	52

3.3. Tiroit görüntülemesi:.....	52
3.4.Tedavi ve İzlem .....	53
3.5.İstatistiksel Analizler .....	53
4. BULGULAR .....	54
Başlangıç Verilerinin Karşılaştırılması .....	56
1. İzlem Dönemi Sonuçları .....	58
2. İzlem Dönemi Sonuçları: .....	61
5. TARTIŞMA.....	67
SONUÇLAR .....	76
KAYNAKLAR:.....	79

## TABLolar

Tablo 3-1 Hastaların sT <sub>4</sub> ve TSH değerlerine göre klinik yorumları .....	52
Tablo 3-2 Dünya Sağlık Örgütü'nün 1997 deki araştırmasına göre tiroit bezinin yaşa göre düzenlenmiş hacimlerin üst sınırı (ml) .....	53
Tablo 4-1 Araştırmaya dahil edilen hastaların başvuru anındaki özellikleri .....	54
Tablo 4-2 Hastaların başvurudaki bulgu-yakınmaları .....	55
Tablo 4-3 Araştırmaya dahil edilen tüm hastaların başvuru anındaki değerleri (n=101).....	56
Tablo 4-4 Başvuru sırasında tedavi kullanan hastaların tiroit fonksiyonunun değerlendirilmesi (n=37).....	56
Tablo 4-5 Yeni tanı hastaların tiroit fonksiyonlarının değerlendirilmesi.....	57
Tablo 4-6 Çalışmanın başından beri tedavi kullanan ve kullanmayan grupların karşılaştırılması .....	59
Tablo 4-7 İzlem dönemi sonunda araştırmanın başından beri tedavi kullanan ve tedavi kullanmayan olguların karşılaştırılması .....	64
Tablo 4-8 Başlangıçtan beri tedavi görmeyen hastaların klinik durumlarının izlem süresince değişimi (n= 9) .....	64
Tablo 4-9 Hastaların Tiroit USG sonuçları ve Klinik yorumları .....	66
Tablo 5-1 Vanderpump ve ark. Erişkinlerde 20 Yıllık İzlemde Saptadıkları Odd Oranları (%95 güven aralığı) .....	72
Tablo 5-2 Olguların izlemdeki Anti T ve Anti M değerleri.....	74

## ŞEKİLLER

Şekil 1-1 Tiroit bezinin organizasyonu.....	10
Şekil 1-2 Tiroit hormonunun sentez ve salınması.....	12
Şekil 1-3 Tirodi hormonu sentezinin kontrolü.....	13
Şekil 1-4 İmmun sistemin çalışması [18].....	18
Şekil 1-5 Tiroglobulinin moleküler yapısı.....	23
Şekil 1-6 Tiroit hücresinin kaderi.....	30
Şekil 1-7 Japon Tiroit Birliği tanı algoritması.....	44
Şekil 4-1 Hastaların cinsiyetlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	54
Şekil 4-2 Hastaların çalışma başlangıcındaki tiroit fonksiyonlarına göre dağılımları.....	57
Şekil 4-3 Başvuruda tedavi alan ve tedavi almayan hastaların dağılımı.....	58
Şekil 4-4 1. İzlem dönemi sonrasında hastaların klinik durumları.....	60
Şekil 4-5 Hastaların tedavi durumlarına göre dağılımı.....	61
Şekil 4-6 Çalışmanın akış şeması.....	62
Şekil 4-7 1. İzlem döneminde tedavi başlanan ve başlanmayan hastaların izlem karşılaştırılması.....	63
Şekil 4-8 Başlangıçta tedavi almayan subklinik hipotiroidi ve ötiroidi olguların izlemi.....	65

## KISALTMALAR

ADCC	: Antikor bağımlı hücrel sitotoksiste
AIRE	: Otoimmün regülatuar geni
AITD	: Otoimmün tiroit hastalığı
Anti-M	: Anti tiroit peroksidaz antikor; mikrosomal antikor
Anti-T	: Anti tiroglobulin antikor
APC	: Antijen sunucu hücreler
APS	: Otoimmün Poliglandüler Sendrom
DIT	: Diioditirozin
DNA	: Deoksiribonükleikasit
EDF	: Endotel kaynaklı büyüme faktörü
ER	: Endoplazmik Retikulum
GIS	: Gastrointestinal Sistem
	Human Lökosit Antijeni - Major Histokompitibilite Kompleksi
HLA	: (MHC)
I	: İyodide
IFN- $\gamma$	: İnterferon- $\gamma$
IGF-I	: İnsulin benzeri büyüme faktörü –I
İİAB	: İnce iğne asiprasyon biyopsisi
KD	: Kilodalton
MIT	: Monoiodotiroizin
MNG	: Multinoduler guatr
NIS	: Sodyum iyot taşıyıcısı
OTH	: Otoimmün tiroit hastalığı
PTU	: Propilthiourasil
RAIU	: Radyoaktif İyot alımı
RT-PCR	: Reverse transkripsyon polimeraz zincir reaksiyonu
T <sub>3</sub>	: Triiodotironine
T <sub>4</sub>	: Tiroksin
TB-Ab; veya TBİlg	: Tirotropin bağlayıcı inhibitör immunglobulinler
TBG	: Tiroit bağlayıcı globulin
TCR	: T hücre reseptörü

TEC	: Tiroit epitel hücresi
TG	: Tiroglobulin
TGF- $\beta$	: Transforme edici büyüme faktörü $\beta$
TGHA	: Tiroglobulin hemaglütinasyonu
TNF- $\alpha$	: Tumor nekrozis faktör - $\alpha$
TRH	: Hipofizyotropik Tirotropin Releasing Hormon
TS-Ab	: TSH-R stimulan antikoru
TSH	: Tirotropin; tiroit stimulan hormon
TSH-R	: TSH reseptörü
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

## TEŞEKKÜR

Aldığım uzmanlık eğitimi ve tezim süresince hem eğitim hem öğretim adına kendisinden çok şey öğrendiğim Çocuk Sağlığı Anabilim Dalı başkanımız Prof Dr. Sevgi Mir ve onun nezdinde bana emeği geçen hocalarıma, tüm araştırma süresince, özenle ile çalışmamı yönlendiren ve yardımcı olan tez danışmanım Prof Dr. Şükran Darcan'a; destek ve sabırlarından ötürü eşime, babama, ablama, anneme, istatistik incelemelerinin yapılmasında yardımcı olan ve yol gösteren sayın Doç. Dr. Timur Köse'ye, tezimin yazım aşamasında yol gösteren Uzm. Dr Özge Altun Köroğlu'na ve tabii ki beş yıl süreyle yanımda olan ve mutluluğumu olduğu kadar üzüntümü de paylaşan uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler...

## ÖZET

### **Hashimoto Tiroiditi'nin Çocuk ve Ergenlerde Seyri, Na- L Tiroksin Tedavisinin Antikor Titreleleri Üzerine Etkisi**

Bu çalışmanın amacı, ötiroid Hashimoto tiroiditinde Na-L Tiroksin tedavisinin hastalığın klinik seyrine, olguların büyümesine ve antikor titreleleri üzerine etkisinin araştırılmasıdır

Çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniği'ne 2002-2008 yılları arasında başvuran, laboratuvar ve klinik bulguları ile Hashimoto tiroiditi tanısı almış, yaşları 4 ile 18 arasında olan 101 olgunun dosyalarından elde edilen veriler ile yürütülmüştür. Olguların verileri başlangıç, 350±137 günlük 1. izlem dönemi, 786 ±296 günlük 2. izlem dönemi olarak gruplandırılarak değerlendirilmiştir.

Ortalama hasta yaşı 12,3 ± 2,90, kız/erkek oranı 5,7/1 olarak saptanmıştır. Hastaların en sık başvuru yakınması %58 oranında boyunda şişlik yakınması olurken, bu yakınmayı %18 ile sinirlilik, %13 ile dermatolojik problemler izlemiştir. Erkek olguların %33'ünün kız olguların ise %28'inin annesinde, babasında ya da kardeşinde tiroit fonksiyon bozukluğu ve/veya guatr saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen grubun %63'ünü yeni tanı alan, %37'sini ise dış merkezden tedavi başlanarak yönlendirilen hastalar oluşturmuştur. Yeni tanı alan hastaların %34'ü subklinik hipotiroidi %39'u ötiroidi %14'ü hipotiroidi durumunda bulunmuştur. Tedavi alan ve almayan hastaların başvurudaki Anti-T, Anti-M değerleri ve antropometrik ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Başlangıçta tedavi almayan ve araştırmanın sonuna kadar izlenen subklinik hipotiroidili 15 olgunun 13 tanesinde izlemde TSH yüksekliği yada aşikar hipotiroidizm kliniği gelişmesi nedeniyle tedavi başlanmıştır. Tedavi başlanmayan olguların 1 tanesi hipotiroidi, 1 tanesi ise ötiroidi kliniğinde geçtiği

saptanmıştır. Başlangıçta tedavi kullanmayan ve araştırma sonuna dek izlenen 20 ötiroid olgunun ise 13 tanesine tedavi başlanmıştır. Tedavi başlanmayan 7 olgunun 4 tanesi araştırma sonunda hipotiroidi durumunda geçerken, 3 tanesi ise ötiroidi olarak izlenmiştir. Bu sonuç literatüre paralel şekilde subklinik hipotiroidi ve ötiroidi olan olguların, uzun süreli izlemde, nihai olarak hipotiroidi kliniğine geçiş yaptığını göstermektedir.

Başvuru anında olguların % 37'si tedavi görür durumda ve % 63'ü ise tedavisiz iken, 1. izlem periyodu sonrasında bu oran sırası ile %70'e ve %30 ve 2. izlem dönemi sonrasında %85'e ve %15 olarak tedavi görenler lehine değişmiştir.

Başlangıçtan beri tedavi alan ve tüm araştırma süresince izlenen 30 kişilik grupta Anti-T ortalama değerleri 472 IU/ml den 252'ye IU/ml gerilemiştir (P=0,01). Tedavi almayan grupta da Anti-T değerleri ortalaması 487 IU/ml den 136 IU/ml 'ye gerilemesine karşın bu düşüş anlamlı bulunmamıştır. Tedavi alan ve almayan gruplardaki Anti-T değerlerindeki değişim karşılaştırıldığında da sonuç yine anlamlı olarak saptanmamıştır. Anti- M değerlerindeki değişim ise her iki grup için anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda hastaların başvuru, 1. izlem dönemi ve 2. izlem dönemindeki Anti-T ve Anti-M değerlerine bakıldığında, olguların izlem süresindeki klinik durumları ile Anti-T ve Anti-M değerlerindeki değişiklikler arasında ilişki kurulamamıştır. Burada klinik durumu etkileyen ve sonuçları yorumlamayı güçleştiren, bizim araştırmamızda değerlendirmeye alınmamış olan diğer otoantikörlerin etkisi olabileceği düşünülmüştür.

Hashimoto tiroiditi olan hastaların en sık başvuru nedenlerinden bir tanesi de büyüme geriliği olmasına karşın araştırmada tedavi kullanan ve kullanmayan hastaların, başvurudaki, 1. izlem dönemindeki ve 2. izlem dönemindeki Boy SDS, Ağırlık SDS ve VKİ SDS'leri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak olguların tüm izlem süresince sadece %8 -17'si oranında hipotiroidi saptanmış olması ve hipotiroidili hastalara uzun süreli izlemde müdahale edilerek büyük oranda ötiroidi durumuna getirilmesinin olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Hashimoto Tiroiditi, Çocukluk çağı, Antitiroid antikolar,  
Subklinik hipotiroidizm, Na- L tiroksin tedavisi, büyüme, ağırlık, VKI, izlem

## ABSTRACT

### **The Clinical Course of Hashimoto Thyroiditis in Childhood and Adolescence and The Effect of Na- L Thyroxine Therapy on Thyroid Antibodies**

The aim of this study is to determine the effect of Na- L thyroxine therapy on the clinical course, antithyroid antibody levels, and growth parameters of children diagnosed as euthyroid Hashimoto thyroiditis.

The study was executed with the data from 101 cases, who are followed from 2002 to 2008 at Ege University Medical School Pediatric Endocrinology Department with the diagnose Hashimoto Thyroiditis with clinical and laboratory findings. The cases were between 4 and 18 years old and their clinical symptoms, anthropometric measures, antithyroid antibody values, thyroid hormone values and thyroid USG results are gathered from their files. The data is grouped into baseline assessment, 1. follow up period ( $350 \pm 137$  days), and 2. follow up period ( $786 \pm 296$  days)

The mean age at the diagnosis was  $12,3 \pm 2,90$  and female to male ratio was found 5,7/1. The most common complaint of the patients were lump at front of neck (58%), followed by nervousness 18% and dermatologic problems (13%). Also 33% of male patients and % 28 of the female patients had thyroid disease and/or goiter in his / her family.

Study group further divided into two groups namely "**Treatment positive**" who are given Na- L thyroxine therapy and "**Treatment negative**" group. Of all the 101 cases, 37% of the patients were referred from other medical centers who are already under Na-L thyroxine therapy (treatment positive) and the remaining 63% of cases were new cases. 34% of this newly diagnosed group were clinically subclinic hypothyroid %39 were euthyroid and 14% were in hypothyroid status. The baseline anti-thyroid antibody levels (Anti-T and Anti-M), anthropometric measures were all similar in these treated and newly diagnosed group.

In therapy negative group, 15 cases were initially diagnosed as subclinical hypothyroid, of those 13 cases shifted into therapy positive group, one was hypothyroid and one was euthyroid at the end of the 2. Follow up period. Similarly, 13 of the 20 euthyroid patients in therapy negative group, was began Na- L thyroxine therapy during the course of the study, 4 cases were hypothyroid and only 3 patients were still euthyroid at the end of the 2nd. follow up period. This result is consistent with the literature, that most of the subclinical and euthyroid cases shifted into hypothyroid state and required Na-L thyroxine therapy in long run.

Parallel to this finding the therapy positive group contains just %37 of cases initially whereas at the end of the 1st and 2nd. follow up periods this ratio is increased up to %70 and %85 respectively.

The mean Anti-T values of 30 cases who were in treatment positive group, at baseline 1st and 2nd follow up period, decreased from 472 IU/ml to 252 IU/ml. This decrease was found statistically significant ( $P=0,01$ ). Similarly mean Anti-T values of the therapy negative group decreased from 487 IU/ml to 136 IU/ml yet this decrease was not statistically significant. When both treatment positive and treatment negative groups are compared, the decrease in Anti-T antibodies were found again insignificant. The change in Anti-M antibodies were insignificant for both groups.

Anti-T, Anti-M values of the patients at the baseline, 1. follow up period and 2. follow up period and the clinical status of the cases were not related. It is thought that other factors or auto antibodies which we didn't evaluate in this study might effect the clinical status of the patient and made, results hard to interpret.

Although Hashimoto thyroiditis may interfere with growth process in childhood, height, weight and BMI measurements at the baseline, 1st and 2. follow up period, were all similar between treatment positive and treatment negative group. This finding is thought to be related that only 8-17 % of the cases were

hypothyroid during whole study, and the patient who were under risk of hypothyroidism were treated with Na-L thyroxine.

Thyromegali was found 35% of the cases in ultrasonographic assessments. Other findings were parenchyma heterogeneity (45 %) and hypoecogenity (42 %).

This study showed that patients with Hashimoto Thyroiditis who are either subclinic or euthyroid became eventually hypothyroid in long term. Although anti-T values are decreased statistically significant in treated patients it was also decreased in non-treated patients. Moreover Anti-M values showed no decrease in both groups. This findings are inconsistent with the literature, yet most of these studies involves adult groups and the number of cases are relatively small. The fact that we did not observed any growth disturbance on both groups, implies the importance of follow up visits and the timing of the treatment.

Key Words: Hashimoto Thyroiditis, Childhood, Antithyroid antibodies, Subclinic hypothyroidism, Na- L thyroxine therapy, growth, BMI, weight, follow up

## GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroit bezinin enflamasyonu **tiroidit** olarak adlandırılır ve her ne kadar enfeksiyöz nedenlerle de oluşabilse de, çocukluk çağı tiroditlerinin büyük bölümünde otoimmünitenin rolü vardır.

Kronik lenfositik tiroidit veya kronik otoimmün tiroidit olarak da adlandırılan Hashimoto tiroiditi, çocukluk çağı tiroiditleri arasında en sık rastlanılanıdır [1]. Hastalık anormal şekilde uyarılmış T lenfositlerin, humoral immüniteyi tetiklemesi, ve bunun sonucunda oluşan kemotaksis, otoantikolar ve enflamatuvar kaskadın, tiroit epitel hücrelerindeki yıkımı olarak özetlenebilir. Bu yıkım, artmış TSH düzeyleri ve sağlam tiroit epitel hücrelerindeki hiperplazi ile karşılanabilir ya da büyüme geriliği, algılamada azalma ve okul başarısında azalma, boy kısalığı, anemi gibi birçok bulgunun nedeni olabilir.

Hashimoto tiroiditinde hastalar ötiroidi, hipotirodi veya hipertirodi kliniğinde başvursalar da tiroit bezindeki hasarlanma geri dönüşümsüz olarak kabul edilir ve hastalık hipotiroidizm ile sonuçlanır.

Hipotiroidizm fonksiyonel bir bozukluğun ortaya çıkan özelliği olsa da, hastalığın erken dönemindeki yangı sürecinde tiroit epitel hücrelerinde hasarlanma sonucu önceden depolanmış olan tiroit hormon salınımına ve geçici hipertiroidizme neden olabilir [2]. Hatta muhtemelen tirotropin reseptörüne karşı gelişen, baskılayıcı ve uyarıcı antikorlarının sürekli değişmesi sonucunda nadiren de olsa bazı hastalar hipotirodi ve hipertirodi arasındaki yelpazede gidip gelebilir.

Hipotiroidinin çocuklardaki en sık klinik bulgusu büyüme eğrisindeki sapmadır. Bu sapma diğer bulgular ve belirtiler ortaya çıkmadan yıllar önce başlayabilir. Bu yüzden kliniğe kısa boy ile başvuran olgular hipotirodi açısından değerlendirilmelidir [3]. Bir başka sık görülen bulgu düşük okul başarısıdır. Diğer hipotirodi bulguları ise letarji, soğuğa karşı tolerans azalması, kuru ve kırılğan saç yapısı, şişkin yüz, ve kas ağrılarıdır. Hastaların

fizik bakısında boy kısalığının yanısıra pubertal gelişim de çoğunlukla geri kalmıştır.

Hastalık üzerine yapılan bir çok çalışmada farklı insidans ve prevalans verilerinin olması, henüz hastalığın patogenezinin tam açıklanamamasına, çalışma gruplarının beslenme alışkanlıkları, genetik yatkınlıkları ve araştırmaya dahil edilme kriterlerindeki farklılıklar ile açıklanabilir.

Hashimoto tiroiditi, diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde kadınlarda daha sık görülür. Kadın/erkek oranı çalışmalarda 9/1 – 2/1 oranında değişmektedir. Hastalığın görülme sıklığı, orta yaş kadınlar ve ileri yaşlarda artsa da, hastalığın görüldüğü yaş eğrisine bakıldığında ilk tepe dönemi ergenlik dönemidir ve yine kızlarda daha sık gözükür.

Çocukluk döneminde hastalığın klinik seyri ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça yetersizdir. Tartışmalar özellikle subklinik hipotiroidinin tedavi edilip edilmemesi konusunda yoğunlaşmaktadır. Hastalığın her ne kadar erişkinler için kabul görmüş tedavi kriterleri olsa da çocukluk çağında genel olarak kabul gören tedavi kriteri yoktur. Bununla birlikte henüz büyümenin ve gelişmenin tamamlanmadığı çocukluk çağında birçok pediatrik endokrinolog, subklinik hipotiroidinin de tedavi edilmesini savunmaktadır. Ancak verilen bu tedavinin hastalığın klinik seyri üzerine etkisi konusunda yapılmış yeterli çalışma yoktur.

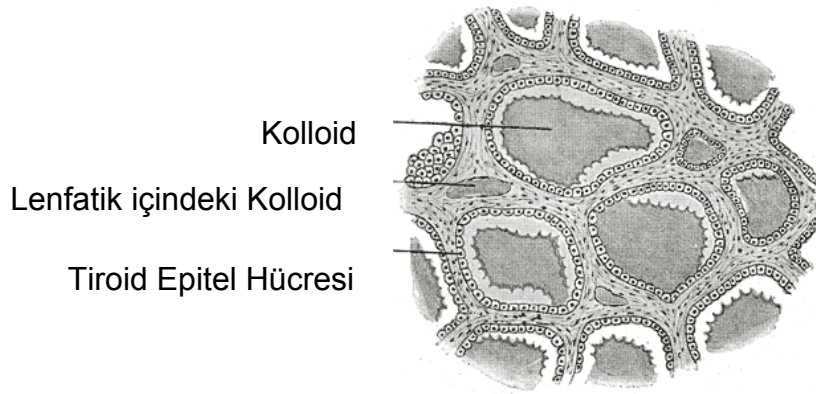
Bu çalışmanın amacı Hashimoto tiroiditi'nde tedavi gören ve görmeyen olgularda hastalığın klinik seyrinin, olguların büyümesi ve antikor titreleri üzerine etkisinin gözlemlenmesidir.

## GENEL BİLGİLER

### 1. Tiroit bezi

Tiroit bezi latince (yunan: thyre(ós), kalkan; -oid ek: –benzer, gibi) kelimelerinden türemiştir [4]. Tiroit bezi larinksin hemen altında trakeanın önünde ve her iki tarafında bulunur. Vücuttaki en önemli endokrin bezlerden biridir. Bez; sferik, follikül adı verilen ünitelerden ve zengin bir kapiller yataktan oluşmuştur. Follikül içinde protein içeren sıvı – kolloid mevcuttur. Kesitsel olarak bakıldığında ise tiroit dokusu bir lümen etrafında halka şeklinde dizilmiş tek sıra tiroit epitel hücrelerinden oluşur.

Şekil 1-1 Tiroid bezinin organizasyonu



Elektron mikroskopik incelemelerde hücrenin apeksinden birçok **mikrovilus - psödopotlar** kolloide uzanır. Bu psödopotlar sayesinde mikropinositoz ve makropinositoz gerçekleşir. Tiroit hormon sentezinde çok önemli yeri olan **iyodinizasyon, ekzositoz** ve **hormon sekresyonunun** ilk aşamalarının yanı sıra kolloid resorpsiyonu da hep bu bölgede gerçekleşir.

Tiroit bezi dolaşımdaki iyotun %20'sini alır, bez içindeki iyot oranı plazmanın yaklaşık 50 katıdır. İyot transportu bu yüzden enerji gerektirir. Tiroit bezinde iyot transportundan sorumlu olan taşıyıcı, Sodyum İyot Taşıyıcısı'dır (sodium/iodide symporter=NIS). NIS, hücrelerin bazolateral membranında bulunur; yeterli iyod'un NIS ile alımı için; konsantrasyon farkı sayesinde içeri giren her iki sodyum atomu ile birlikte bir iyodide atomu (I) hücre içine alınır, bu taşıma

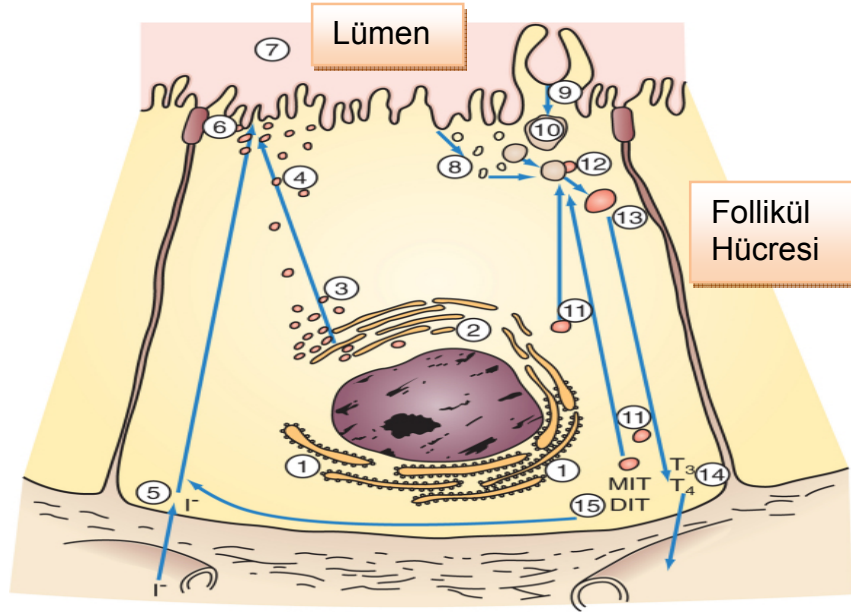
sisteminin sorunsuz işleyebilmesi için tiroit hücresinin bazolateral membranında sodyum dengesizliğinin oluşması ve elektrokimyasal bir fark oluşması gerekmektedir. NIS geninin transkripsiyonu TSH tarafından düzenlenir, TSH aynı zamanda, NIS'in ömrünü uzatır ve hücre membranında kalıcı olmasını da sağlar [5-7]. Aktif transport ile iyodun içeri alınmasını sağlayan NIS proteininin yanı sıra *pendrin*, *apical iodide transporter*, gibi moleküller de iyot transportunda rol alırlar. İyot, hücre içine girdikten sonra okside olur ve kolloide salınır. Bu olaya iyodun hapsedilmesi ya da iyot pompası adı verilir. Oksidasyon reaksiyonunda görev alan en önemli enzim **Tiroit Peroksidazdır** (TPO). TPO, endoplasmik retikulum'da (ER) sentezlenmesinin ardından golgi cisimciğinde glikozile olur ve görev yapacağı apikal membranda yerini alır. Bununla birlikte TPO'ın büyük bir bölümü hücre içindedir. TPO'nun membrandaki sayısı ve işlevi TSH tarafından düzenlenir [8]. Myeloperoksidaz ile birçok ortak yönü olan TPO "Hem" içeren bir enzimdir ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yardımı ile iyodu okside eder. TPO tarafından okside edilen iyot kolloid içine salınarak, tiroglobulin molekülün tirozin artıklarına aktarılır.

Tiroglobulin (TG), tiroit epitel hücrelerinde, granüllü endoplasmik retikulumda sentezlenen bir proteindir. Üstünde birçok tirozin ucu bulunan ve sentezlendikten sonra kolloid içine salgılanan TG'nin ana görevi tiroit hormonlarının sentezlenmesi ve depolanmasını sağlamaktır. Tiroit hormon sentezinde en kritik basamak, kolloid içine pompalanmış iyodun; diiyoditirozin (DIT) ve monoiyodotirozin (MIT) oluşturmak için glikozile TG'deki tirozin artıklarına bağlanmasıdır. **Organifikasyon** adı verilen bu olay hücrenin apikal bölümünde TPO aracılığı ile gerçekleşir.

Kolloid içindeki iki DIT ile T<sub>4</sub> veya bir DIT ve bir MIT ile T<sub>3</sub> sentezlenir (Eşleşme - Coupling). Sentezlenen bütün bu moleküller, TG molekülünün bir parçası olarak kolloid içinde bulunurken; pinositoz yolu ile oluşan endozomlar ve fagolizozomlar ile hücre içine alınır, ve lizozomun içindeki spesifik proteazlar ile T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, DIT ve MIT; TG'den ayrılır. Bu kolloid damlacıkları hücrenin bazal kısmından apikal kısmına doğru ilerledikçe, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> bazolateral yüzeyden kapillerlere salgılanırken, DIT ve MIT sistemik dolaşıma girip kaybedilmemesi

için **iodotirozinaz** ve **halogenaz** tarafından hızla deiyodinize edilir ve iyodun yeni sentezlenen TG'in organifikasyonunda kullanılması sağlanır.

Şekil 1-2 Tiroit hormonunun sentez ve salınması



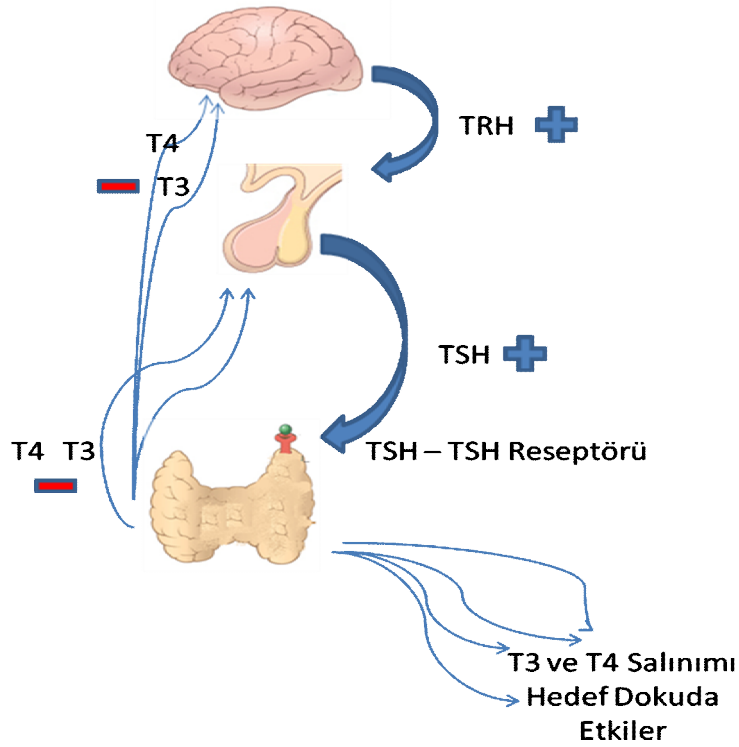
1. TG sentezi ER de gerçekleşir. 2. TG düz ER'da ve golgi cisimciğinde "eşleşme" gerçekleşir. 3. Hücre içinde salgı vezikülleri oluşur. 4. Salgı vezikülleri apikal lümeneye doğru yol alır. 5-6. Bu sırada bazal hücre membranından transport edilen iyot, önce okside olur; ardından TG ile birleşir ve iodotirozil; iodotironil oluşturur. 7. İyodine TG, folliküler lümeneye gereğinde salgılanmak üzere depolanır. 8.9. Endositoz ; mikro/ makro pinositoz ile kolloid hücre içine alınır (psödopotlar aracılığı ile). 10-11 Kolloid damlacıkları ve lizozomlar apikal yüzeye doğru yol alır. 12 Lizozomlar kolloid damlacıkları ile birleşir. 13, Fagolizozomlar TG hidrolizine yol açar. 14, Triiodotironine (T<sub>3</sub>) ve tiroksin (T<sub>4</sub>) salgılanır. 15, MIT ve DIT deiyodasyonu gerçekleşir.

Sentez basamaklarında önemli bir yeri olan TPO, tiroit'deki ana mikrozomal antijendir. Hashimoto tiroiditi'nde antitiroit mikrozomal antikörlerin saptanmasında rekombinant insan TPO kullanılmaktadır. Anti-Tiroit ilaçlardan

**tiourea** sınıfı ilaçlar (metimazole, karbimazole ve Propiltiourasil (PTU)); TPO'yu inhibe ederek etki gösterir.

Tiroit hormonu diğer endokrin bezlerin aksine büyük oranda depo edilir. Dolaşımdaki hormon miktarı yaklaşık olarak depo miktarın %1'i dir. Bu da hormon ihtiyacının arttığı durumlarda ya da tiroit hormonunun bir şekilde üretilmediği durumlarda dolaşımdaki hormon miktarının uzun süre sabit kalmasını sağlar ve dalgalanmalar engellenmiş olur. Tiroit bezindeki TG'nin bir kısmı plazmaya karışır. Ancak; tiroidit gibi yüksek oranda TG'nin salındığı durumlarda bile TG'nin perferik hidrolizi sonucu ortaya çıkan hormon miktarı tiroit metabolizmasında önemli bir yer teşkil etmez. Tiroit bezinin fonksiyonu TSH ile düzenlenir. TSH hücrelerin sentez fonksiyonunun hızlanması için iyod absorpsyonunu sağlar ve hücreleri apoptozisten korur. TSH salınımı ise tirotropin releasing hormon ile (TRH) düzenlenir. Tiroit bezinin sentez ürünü olan  $T_3$  ve  $T_4$ 'ün serbest formları, TRH salınımını baskılar. (Negatif geri besleme)

Şekil 1-3 Tirod hormonu sentezinin kontrolü



$T_4$  ve  $T_3$ 'ün dokular üzerinde oksijen tüketimini arttırıcı, kalorijenik etkisi vardır.  $T_3$  plazma proteinlerine daha gevşek ancak nükleustaki reseptörlere daha güçlü bağlandığı için  $T_4$ 'den 3 ila 5 kat daha etkindir. Bu etkinlik; kalpte kronotropik ve inotropik etki ile, yağ dokusunda yağların mobilizasyonu ve lipoliz ile; kasta ise protein yıkımı ile sonuçlanır. Tiroit hormonun ayrıca çocuklarda kas iskelet sisteminin büyümesinde ve sinir gelişiminde önemli görevleri vardır.

## 2. Tiroit Bezinin Otoimmün Hastalıkları

Otoimmün tiroit hastalığı ile ilgili sendromlar 3 gruba ayrılabilir

- 1) Guatr, hipertiroidizm, ve birçok hastada oftalmopati ile giden Graves hastalığı.
- 2) Hipotiroidizm veya ötiroidizm ile birlikte seyreden, sıklıkla guatrın da eşlik ettiği Hashimoto tiroiditi (kronik lenfositik tiroidit), (Hastalarda anti-TPO ve anti-TG antikoru sıklıkla pozitifdir, bazı hastalarda TSH-R antikor pozitifliği saptanabilir.)
- 3) Tiroit yetmezliği veya miksödem

Bu hastalıkların değişik tipleri hamilelikte ve yenidoğan döneminde geçici tiroit bozukluğu yapabilir. Bahsi geçen hastalıklar, patogenetik mekanizmaları ve klinik bulgularına göre sınıflandırılrsa da immünolojik yanıtta farklılıktan dolayı hastalık şiddetinde ve ön planda giden bulgularda farklılıklar olabilir. Örneğin TSH reseptörüne karşı gelişen immün yanıt sonucunda oluşan, tiroit uyaran antikoru Graves hastalığı'na yol açarken, Hashimoto hastalığı'nda hücrel yıkım ve TSH reseptörlerini bloke eden antikoru ön plandadır.

Hashimoto tiroiditi'nde tiroit bezi yaygın ve tipik olarak ağrısız olarak büyümüşür. Hastalık daha çok orta yaşta kadınları tutar ve sıklıkla hipotiroidizm tablosu ile ortaya çıkar. Geçmişte, tanının daha çok cerrahi ve patolojik olarak konulması nedeniyle, hastalığın çok sık olarak görülmediği şeklindeki yargı, ince iğne aspirasyon biyopsilerinin yaygın kullanımı ve hastalığın patofizyolojisinin daha net anlaşılması sonucunda bakılan serolojik testler ve antikor saptama yöntemleri sayesinde değişmiştir. Hatta son zamanlarda hastalığın sıklığının arttığı yönde çalışmalar mevcuttur [9]. Hashimoto tiroiditi dünyada iyot eksikliği olmayan bölgelerde hipotiroidinin en sık nedenidir. Tiroit bozukluklarının insidansı farklı toplumlarda %10'a kadar çıkabilmektedir ve sıklığı yaş ile birlikte artar [10]. Hastalık tiroit fonksiyonunun giderek bozulması, guatr oluşumu veya her ikisinin de birlikte gelişimi sonucu oluşur. Bütün bu olayların nedeni otoimmünite sonrasında tiroit bezinin ve tiroit epitelyal hücrelerinin apoptozise

ve yıkıma uğramasıdır. Hastaların hemen tümü bir veya daha çok tiroit antijenine karşı yüksek serum antikor titrelerine sahiptir, tiroit diffüz olarak lenfositik infiltrasyona uğramıştır ve tüm bu olayların sonucunda tiroide özgün B ve T Hücreleri yardımı ile folliküler yıkım olur. Hastalığın başında hiperplazi olsa da folliküler hücreler arasındaki lenfositik infiltrasyon ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu inflamasyona ve folliküler atrofiye yol açar. Hastalarda orta-ağır fibrozis görülür. Hashimoto tiroiditi olan çocukların %90'ında anti-TPO antikorlar (Anti-M) ve anti-Tiroglobulin antikorlar (Anti-T) saptanabilir. Anti-M, TPO enzim aktivitesini inhibe eder ve NK hücrelerini uyarır. Anti-T ise otoimmün yıkımda rol almıyor gibi gözükmektedir. Hastalarda "Tirotropin Reseptör Blokan Antikorlar" da sıklıkla saptanır ve bu antikorların tiroit atrofisinden ve hipotiroididen sorumlu oldukları düşünülmektedir.

#### 2.1.1. Prevalans İnsidans ve Yayılım:

Kronik lenfositik tiroidit çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen tiroit hastalığıdır. Guatr eşlik etsin ya da etmesin hipotiroidizm in de en sık nedeni kronik lenfositik tiroidittir. Okul çocuklarının %1-2' sinde ve ergenlerin %4-6' sinda pozitif antitiroit antikorları mevcuttur.

Kronik lenfositik tiroidit çocukluk yaş gurubunda kızlarda, erkeklere nazaran 2-9 defa daha sık olarak görülür. Her ne kadar hayatın ilk 3 yılı içinde de hastalığa rastlanılsa da çocukluk döneminde hastalık, daha çok 6 yaşından sonra saptanır ve ergenlerde sıklığı tepe yapar. En sık bulgular guatr ve büyüme geriliğidir.

Kronik lenfositik tiroidit prevalansı diyetteki iyot tüketimi ile paralel olarak Kuzey Amerika ve Japonya gibi yüksek oranda iyot tüketen toplumlarda daha sık görülürken, iyotsuz tuz kullanılan ülkelerde daha az gözükür [11]. Çalışmalardaki farklı prevalans değerleri, çalışmaya dahil edilme kriterleri, çalışmanın yapıldığı zaman dilimi, çalışmanın yapıldığı bölgedeki toplumun diyet alışkanlığı ile yakından ilişkilidir. Yaygın olarak kabul gören çalışmalarda prevalans değeri %1 ile %2 arasında değişmektedir [1, 12, 13]. Hastalık ayrıca, kadınlarda 30 -50' li yaşlar arasında sık gözükür ve görülme sıklığı yaşla birlikte

artar. Klinik bulgular ile saptanan olgular toplam olguların küçük bir kısmını oluşturur. Hastalığın tanısını koymak üzere yapılan testlerin sensitivitesi, ve klinisyenlerin farklı kriterleri kabul etmesi ve bölgesel farklılıklar nedeniyle oldukça değişken insidans ve prevalans oranlarına da rastlanmaktadır. Yeni ve daha güvenilir test metotlarının güncel kullanıma girmesi ve klinisyenlerin hastalık bulguları konusunda daha bilinçli olması nedeniyle hastalığın görülme sıklığı artmaktadır. Şüpheli olgulardaki öykü derinleştirildiğinde yakın akrabalarda da tiroit hastalığı veya guatr olduğu görülür. Birçok olguda Anti-T ve Anti-M antikoru olmasına karşın, hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Inoue ve ark. [14] 6-18 yaş Japon çocukların %3'ünde tiroidit olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak fizik bakıda tiroidit bulgusu olmaksızın Anti-T ve Anti-M pozitifliğine de sıklıkla rastlanır [12, 13]. Tunbridge ve ark. kadınların %1,9-2,7'sinde mevcut veya geçirilmiş tirotoksikoz saptamış olup, %1,9'unda belirgin hipotiroidi, %7,4'ünde artmış TSH düzeyleri, ve %10,3'ünde Anti-M pozitifliğiyle, %15'inde guatr saptamıştır. Ebeveynlerinde tiroit hastalığı olan çocuklarda, Carey ve ark.'ın [15] yaptığı bir çalışmada çocukların %24'ünde tiroit bozukluğu; %6,9'unda anormal tiroit boyutu, % 9,3'ünde Anti-T pozitifliği saptanmıştır.

Türkiye'de Hashimoto hastalığının çocukluk yaş grubundaki yaygınlığı konusunda yapılmış geniş çaplı bir çalışma yoktur.

Gordin ve ark. [16] finli erişkinlerin %8 inde TG hemaglutinasyonunun (TGHA) pozitif olduğunu göstermiştir. Bu hastaların %30'unda TSH'da da artış saptanmıştır. Bu verilerden yola çıkılarak pozitif antikor titresi ve artmış TSH gözlemlenen vakaların % 2-5'inde asemptomatik tiroidit olduğu söylenebilir.

Pozitif antikorlu olan ve yüksek TSH seviyesi olan kadınların her sene %5'i hipotiroidi duruma gelmektedir [17]. Çalışmalar kadınlarda antitiroit antikor pozitifliğinin prevalansının %10'dan çok olduğunu ve yaklaşık %2'sinde klinik hastalık olduğunu göstermektedir.

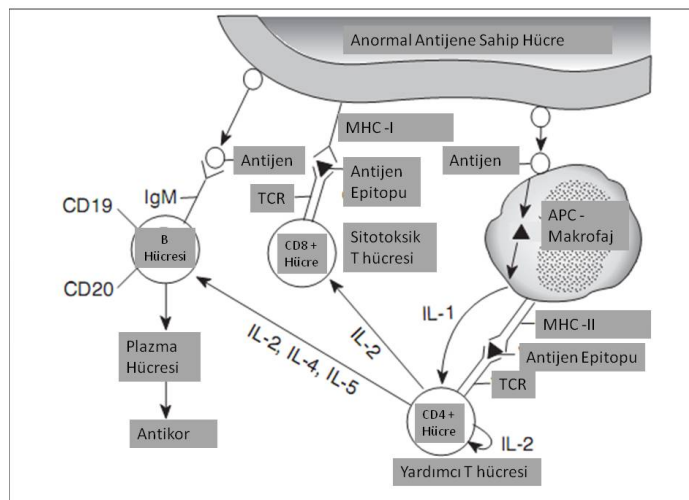
## 2.1.2. Patoloji

### 2.1.2.1. Normal İmmünite

İnsanlarda bağışıklık sisteminin ana yapı taşları T ve B hücreleridir. B hücreleri önce hücre zarı üzerinde antijene özgün reseptörler sentezler, ve antijen varlığında bu reseptörler antikor yapımını tetikler. B hücreleri mümkün olduğunca çok antijen ile karşılaşmak için kandan lenfatiklere ve lenf nodlarına ve oradan da tekrar kana geçerler. B ve T hücreleri üzerlerinde HLA Tip I (MHC-I olarak da kullanılır, HLA Tip I; HLA A, B, C den oluşur) antijenleri taşıyıcı; Buna ek olarak aktive T hücreleri HLA Tip II (MHC-II olarak da kullanılır, HLA Tip II HLA DP, DR, DQ dan oluşur) antijenlerini de üzerlerinde taşıyıcılar.

T hücreleri kemik iliğinde oluşur ve timus'ta olgunlaşır. Yüzeylerinde T hücre antijen reseptörü (TCR) taşıyıcılar, ve antijen sunucu hücrelere sıkıca kenetlenmek için ayrıca adezyon molekülleri ve ligandlar da mevcuttur. Bunun yanı sıra makrofaj ve diğer hücrelerden salgılanan sitokinlerin ve hormonların etkileşimi için de yüzey reseptörleri mevcuttur. TCR yi kodlayan genetik yapı V, J, D ve C segmentlerinden oluşmuştur ve bu segmentler herhangi bir uyarı olmaksızın gelişigüzel olarak dizilerek farklı TCR moleküllerinin oluşmasını sağlar.

Şekil 1-4 İmmün sistemin çalışması [18]



Antijen sunucu hücreler (APC); ekstraselüler olarak aldığı yabancı bir proteini, ya da B hücrelerin yüzey Ig'leri tarafından alınan antijeni, hücre içinde T hücrelerinde uyarı başlatabilecek parçalarına; “**epitoplarına**“ ayırır. Bu epitoplar, APC'nin içindeki golgi cisimciğinde, MHC moleküllerine aktarılır, ve T hücrelerine sunulmak üzere hücre yüzeyine taşınır. Virüsler ya da hücrede oluşan diğer proteinler ise MHC-I ile birleşerek hücre yüzeyine taşınır.

APC'ler MHC-II molekülü aracılığı ile CD<sub>4</sub>+ T hücrelerine, (Yardımcı T hücresi) ve MHC-I molekülü aracılığı ile CD<sub>8</sub>+ T hücrelerine (Sitotoksik T hücresi) yabancı antijenleri sunarlar ve onları aktive ederler. APC tarafından salgılanan interlökin-1 (IL-1) de yine T hücrelerin aktifleşmesini sağlar. Bu uyarı ile T hücreleri interlökin-2 (IL-2) salgırlar. IL-2 ile uyarılmış T hücrelerinin ve etrafındaki T hücre ekibinin (“bystander”) harekete geçmesi ile klonal aktivasyonun devamı sağlanırken eş zamanlı salınan interferon-γ ile de makrofajlar veya APC'ler uyarılır.

T hücre yüzeyindeki TCR kompleksinin herhangi antijeni tanması için mutlaka MHC molekülleri ile sunulması gerekir. Vücuttaki hemen hemen tüm hücreler MHC-I taşıırken MHC-II daha çok APC'lerde bulunur. Bununla birlikte bazı tiroit hücrelerinin MHC-II sentezleyerek APC gibi davrandıkları bilinmektedir.

Antijen sunucu hücredeki MHC ve T hücredeki CD4 sıkı sıkıya bağlanırken kostimulatuar adezyon molekülleri de (APC deki ICAM-1; T hücredeki LFA-1'e bağlanır benzer şekilde CD2' de ICAM-2 ye bağlanır) bu bağlanmaya destek olur. Bunun yanı sıra APC üzerindeki B7 molekülü T hücre üzerindeki CD28 molekülüne bağlanır ve sinyal iletiminde rol oynar. Keza bu bağlanma olmadığında **yanıt iptal edilebilir** [19, 20]. İmmün sistem hücreleri, bu tip kostimulatuar sinyaller yeterince olmadığında duyarlılığını yitirir. Bu duyarlılık yitiminin diğer immün sistem hücreleri üzerinde baskılayıcı etkisi mevcuttur. Bu işlem “**anergi**” olarak adlandırılır [21-25].

Yardımcı T hücreleri Th<sub>-1</sub> ve Th<sub>-2</sub> olarak ikiye ayrılır. Th<sub>-1</sub> hücreleri IL-2, Interferon-γ ve TNF salgırlarken; Th<sub>-2</sub> hücreleri IL-4 ve IL-5 salgılayarak B

hücrelerini uyarır ve hücrel immünite ile humoral immüitenin uyumunu sağlarlar [20]. Th<sub>-1</sub> hücreler daha çok inflamatuvar hücreler olarak görev alırlar ve gecikmiş tip hipersensitivitede anahtar rol oynarlar. Th<sub>-2</sub> hücreler ise B hücrelerine yardımcı olur ve immunglobulin sentezini düzenlerler.

Her bir B hücresi tek bir Ig sentezlemek üzere programlanmıştır. Tıpkı T hücresinde olduğu gibi bu Ig yanıtı da genetik olarak Ig genine ait V, D, J, C segmentlerinin tekrar düzenlenmesi ile olur. Stimüle olan B hücresi Ig sentezi sonrasında tekrar uyarana maruz kalırsa aynı Ig'in somatik mutasyonları oluşur. Bu mutasyonlar sonrasında ortaya çıkan spesifik immün globulinlerin bir kısmı uyarıyı başlatan antijene daha sıkı bağlanma özelliklerine sahipken bir kısmı da vücuttaki diğer hücrelerin antijenlerine bağlanabilir ("class switching"). Yine bu Ig'lerin bir kısmı B hücrenin yüzeyine taşınır ve hücre için antijen reseptörü gibi fonksiyon görürler.

Antijen tarafından uyarılan T hücrenin B hücre ile iletişime geçmesi, antijene özgün yanıtı oluştururken, T hücre etrafındaki "bystander" hücreler IL-2 ile uyarıldıklarında antijen spesifik olmayan yanıtı gerçekleştirirler [26].

TCR'nin antijen ile bağlanmasının şiddeti ve yoğunluğu gibi bir çok faktör, ve T hücre haricinde sentezlenen IL-4 miktarı ve IL-12 gibi sitokinler, bir inflamasyonda ağırlığın Th<sub>-1</sub>'e ya da Th<sub>-2</sub>'ye kaymasını sağlar [27].

Th<sub>-1</sub> ve Th<sub>-2</sub> haricinde son zamanda interlökin-17 (IL-17) salgıladıkları için Th<sub>-17</sub> olarak adlandırılan yeni bir hücre topluluğu saptanmıştır. Bu hücrelerin proinflamatuvar sitokinlerden interlökin-6 (IL-6); IL-17 ve TGF- $\beta$  salınımını düzenlemenin yanı sıra doku inflamasyonu ve organa özgün otoimmünitede rol oynadığı düşünülmektedir.

Otoimmünitede rol oynayan bir başka hücre topluluğu da CD4(+), CD25(+) olarak adlandırılan regülatuvar T hücreleridir (**T-reg**). Bu hücrelerin hayvan deneylerinde otoimmüniteyi engellediği gösterilmiştir [28-30]. T-reg hücrelerin bu etkilerini IL-2 ve IL-6 üzerinden yaptığı düşünülmektedir. Aslında proinflamatuvar bir sitokin olan IL-2; T-reg hücrelerini de uyararak inflamasyonun

şiddetini düzenlemede, enflamatuvar terazinin her iki tarafını etkileyerek, dengeleyici bir rol de oynar. IL-6 ise T hücrelerin T-reg hücresi üzerindeki baskısını artırır ve inflamasyonu–otoimmüniteyi artırır. TGF- $\beta$  tek başına T-reg hücrelerin etkinliğini artırırken IL-6 varlığında ise proinflamatuvar Th-17'lerin etkinliğini arttırarak inflamasyonu alevlendiren bir rol oynar.

İmmün sistemde B ve T hücreleri haricinde, **Killer ve Natural-Killer** olarak adlandırılan hücreler, üzerlerinde CD3 taşımadıkları için herhangi bir T hücresi grubuna ait değildirler, ancak tıpkı makrofajlar gibi HLA antijeni sunan hücreleri öldürme yeteneğine sahiptirler.

Bağışıklık sistemi iki kenarı keskin bir bıçak gibidir. Bir yandan yabancı proteinleri ve organizmaları tanıyıp onlarla baş edebilecek kadar güçlü olması gerekirken bu güç kendi hücrelerine zarar vermeyecek kadar da dengeli olmalıdır. Bunun için vücudun kendi yapıtaşını oluşturan proteinleri algılayıp bu antijenlere tolerans geliştirmesi gerekir. Bu tanıma işleminin fetal hayatta timusda olduğu düşünülmektedir. Timustaki bazı Th hücre grupları fetal hayatta yok edilirken, istenilen özelliği olan T hücrelerin hayatta kalmasına izin verilir. Bu olay fetal hayatta kabaca 3 aşamada gerçekleşir.

1. Timusdaki T hücreleri herhangi biri antijen sunmayan HLA molekülüne sıkıca bağlanırsa bu hücre serisi inaktive olur ve yok edilir.
2. MHC tarafından sunulan yabancı antijenler ile karşılaşan T hücreler kalırlar.
3. MHC tarafından sunulunan vücuda ait antijenlere (“self”) karşı yanıt geliştiren hücrelerin bir çoğu klonal delesyona uğrarken bir kısmının TCR molekülünün geniş bir değişken yapıya sahip olabilmesi ve çok fazla sayıda T hücresinin yok edilmesinin bağışıklık sistemini olumsuz etkileyebilmesi nedeniyle yaşamasına izin verilir.

Bu aşamalar için en iyi örnek Addison hastalığı , hipoparatiroidizm ve tiroid otoimmünitesi ile birlikte giden Otoimmün Poliglandüler Sendrom Tip –I dir (APS-I). Bu sendromun fetal hayattaki AIRE (Autoimmune Regulator Gene) genindeki bozukluk nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir [31, 32].

Humoral sistemin ana hücresi olan B hücrelerinin olgunlaşması, benzer şekilde fetal karaciğerde ve kemik iliğinde, otoreaktif B hücrelerin delesyona uğraması veya inaktif bir hal alması şeklinde olur. Ancak B hücrelerin tam anlamıyla yanıt görmesi için T hücrelerin desteğine ihtiyacı olduğu için otoreaktif T hücre yokluğunda B hücrenin otoreaktivitesi de büyük oranda sınırlanır.

## 2.1.2.2. Otoimmün Tiroit hastalığında Antikorlar

### 2.1.2.2.1. Tiroglobulin

Tiroit otoimmünitesinde 3 antijen büyük rol oynar. Bunlardan ilk saptanan tiroglobulindir. Tiroglobulin 670 KD büyüklüğünde bir protein olup, tiroit hücrelerinde  $T_3$  ve  $T_4$ 'ü de yapısında bulunduran bir protein yapısıdır. Tek bir protein gibi düşünülse de yapılan çalışmalarda TG molekülünün kişiden kişiye farklılık gösterdiğini düşündürmektedir [33]. Tiroglobulin molekülünde bulunan 4 ila 8 adet epitopun, özellikle tiroit otoimmünitesinde rol aldığı düşünülmektedir [34].

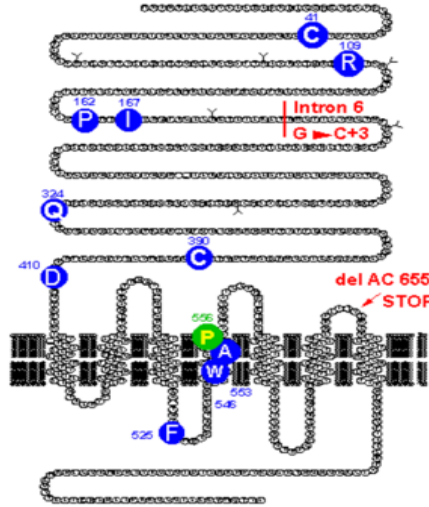
TG antikorları (Anti-T) otoimmün tiroit hastalığı'nın güçlü bir bulgusudur. Yüksek Anti-T titreleri (1/1250) ve üstü multinoduler guatr (MNG) ve tiroit karsinom'un ayırıcı tanısında faydalanılabilecek bir serolojik bulgudur. Bazen tiroit hücrelerindeki hasarlanmaya paralel olarak dolaşıma yayılan TG molekülleri dolaşımdaki antikorları bağlar ve dolaşımda çok miktarda antijen-antikor kompleksi olur. Bu gibi durumlarda özel tetkikler kullanılmadığı sürece serbest antikora rastlanılmayabilir.

Çocuklarda; tiroit hastalığının eşlik etmediği durumlarda çoğunlukla Anti-T de saptanmaz. Ancak yaş ilerledikçe "sağlıklı" popülasyonda da Anti-T antikorlarına rastlanabilir [35]. Bununla birlikte bu "sağlıklı" gruptaki antikor yüksekliği ve tiroit hücrelerindeki lenfosit infiltrasyonu birbirine paralel bir seyir izlemektedir [36]. Hashimoto hastalarının %90'ında yüksek titrede Anti-T antikorları saptanırken tiroit'in bir başka otoimmün hastalığı olan Graves hastalarında ise %50'sinde 1/2500 gibi yüksek titrelere rastlanır [37]. Benzer bir şekilde Dequervian Tiroidit'inde (subakut tiroidit) hastalar Hashimoto hastalığı'na

benzer bir klinikle de başvursalar da antikor seviyeleri yok ya da çok düşüktür. Genel olarak bakıldığında insan TG antijeni geniş alana yayılmış bir çok epitop içerdiği için antigen-antikor bağı zayıftır [38].

#### 2.1.2.2.2. TSH reseptörü:

Şekil 1-5 Tiroglobulinin moleküler yapısı



Tiroit otoimmünitesinde saptanan 2. Antijen TSH reseptörüdür (TSH-R). 764 amino asitlik bir glikoprotein yapısında olan bu reseptöre karşı gelişen antikorlar, TSH'nin etkisini taklit ederek hastalık yaparlar. İnsan TSH-R proteini bazı laboratuvarlarca klonlanmıştır. Yapılan çalışmalar; bu molekülün diğer hücre yüzeyi hormon reseptörleri gibi bir ektramembranöz bir kısmının olduğu, 7 transmembran halkası içerdiği ve hücre içinde adenilat siklazın Gs alt biriminin bağlandığı bir hücre içi kısmının olduğunu göstermiştir [39, 40]. Farelerde ve hamsterlerde yapılan 2 çalışmada reseptöre karşı gelişen tek bir monoklonal antikorun dahi (birden fazla farklı antikorlar gerekmeksizin) reseptörü uyarabildiği gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda proteinin epitop haritası çıkarılmıştır.

TSH-R ye karşı gelişen antikorlar 3 tiptir. Bazı antikorlar TSH-R'deki bir epitopa bağlanarak reseptörü tıpkı TSH'nin yaptığı gibi aktive eder ve cAMP

oluşumuna neden olur. Bu antikorlar **TSIg** olarak ya da **TS-Ab** olarak - Tiroit Stimulan İmmünglobulinler ya da Tiroit Stimulan Antikorlar olarak adlandırılırlar.

Diğer 2 TSH-R antikorunu aynı ya da farklı epitopa bağlansa da sonuç olarak TSH'nin bağlanmasına engel olurlar ve hücredeki hormon sentezini uyarmazlar. Bu nedenle bu antikorlar Tirotropin Bağlayıcı İnhibitör İmmünglobulinler ya da **TBIg** olarak adlandırılır.

İnsan monoklonal TSH-R stimulan antikorunu (TS-Ab) deneysel ortamda üretilmiştir [41]. TS-Ab'ların daha çok reseptörün A altbirimine bağlanarak etki gösterdiği, Tirotropin bağlayıcı inhibitör immünglobulinlerin (TB-Ab; veya TBIg) ise reseptörün C terminaline daha çok affinitesinin olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda tiroitten serbest TSH-R A alt biriminin salınması daha çok Graves hastalığına yol açarken C terminalinin salınması Hashimoto tiroiditi lehine bulgular verebilir [42]. Bazı hastalarda hem stimulan hem blokan antikorlar serumda bulunsa da; klinik, potansiyel olarak daha güçlü olan antikora göre şekillenir.

TSH-R epitoplarının ayrıca B hücreleri tarafından da saptanabileceği öngörülmüştür. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda sağlıklı bireylerde de TSH-R antikoruna rastlanmıştır. Ancak bu antikorlar TSH-R ye düşük afiniteye sahiptir ve TSH-R'ü aktive etmezler [43]. Zamanla bu antikorlarının affinitelerinin arttığı ve immünglobulin "class switching" ile TSH-R 'ü uyardıkları ve Graves hastalığına yol açtıkları düşünülmektedir.

#### 2.1.2.2.3. Tiroit Peroksidaz:

Otoimmün tiroit hastalığında en önemli antijen-antikor sistemi, bozulmamış tiroit sitoplazmasından elde edilmiş olan, insan tiroit membranı içeren, ancak daha sonra TPO olarak adlandırılan antijendir. Tiroit Peroksidaz enziminin antijeni "**Mikrosomal Antijen**" olarak da adlandırılır. 1985 de bu antijen anti-TPO olarak adlandırılmıştır [44]. mRNA'nın farklı alternatif kesilmesi ile 101 ve 108 KD iki protein oluşturur. TPO tiroit hücrelerinde yüzeyde ve sitoplazmik olarak bulunur ve kompleman aracılıklı sitotoksitide ve antikor bağımlı hücre

aracılıklı sitotoksistide (ADCC) rol alır [45]. Antikorların intrasitoplazmik olarak TPO ile bağlanması antikorların hücre içinde de etkili olduğunu gösterse de in vivo olarak bu özelliğin önemi belirsizdir. Antijen üretimi tiroit hücrelerinin TSH'nın ve lektinlerin olduğu bir ortamda interferon- $\gamma$  tarafından indüklenebilir [46].

Hashimoto tiroiditinde hastaların hemen hemen tamamında Anti-M mevcuttur. Bununla birlikte tıpkı TSH-R'de de olduğu gibi yaş ile birlikte sağlıklı toplumda da Anti-M'e rastlanabilir. Yapılan 20 yıllık bir survey çalışmasında erişkin kadınların % 26'sında ve erişkin erkeklerin %9' unda Anti-M ve/veya Anti-T antikoruna rastlanmıştır [47]. Bu antikorum varlığının, özellikle TSH yüksekliği de eşlik ediyor ise, (subklinik hipotiroidizm) izlemde gelişebilecek hipotiroidizm için risk teşkil ettiği gösterilmiştir.

Anti-M antikoru olan hastaların çoğunda Anti-T antikoruna da rastlandığından otoimmün tiroit hastalığı şüphelenilen hastalarda Anti-M bakılması önemli bir adımdır. Ancak Anti-T için aksi geçerli değildir [48] .

Otoimmün tiroit hastalığında en sık ve en önemli rolleri üstlenen bu 3 antijenin de tiroit hormonunun üretim safhasında yol alıyor olması dikkat çekicidir. Her ne kadar yağ hücreleri ve diğer bazı hücreler de TSH-R reseptörlerine sahip olsalar da bu antijenlere karşı gelişen antikorlarla çapraz reaktivite nadiren gözükür [49] .

#### 2.1.2.2.4. Diğer Antijenler:

NIS antikorların geliştiği bir başka proteindir. Graves hastalığında daha sık olmak üzere antikorlar NIS'e karşı da gelişebilir [50]. Graves hastalarının 1/3'ünde bu antikorum olduğu düşünülse de bu antikorların hastalık üzerindeki etkisi henüz ortaya konmamıştır [51]. Benzer şekilde yapılan araştırmalarda tiroit bezinde daha çok aktivite gösteren bölümlerde, NIS aktivitesinde bir değişiklik saptanmamıştır. Bu bulguya dayanarak NIS antikorlarının in vivo olarak hastalığın gelişmesinde etkili olmadığı düşünülmektedir [52]. Ancak hastalığın ileriki dönemlerinde tiroit epitel hücrelerinde (TEC) NIS

ekspresyonunun sitokinler ile azaldığı ve sonuçta klinik tablonun alevlendiği ve tiroit içinde sentezlenen sitokinlerin bu sayede hastalığın patogenezinde önemli yer tuttuğu düşünülmektedir [53] .

Diğer tiroit hücre komponentleri olan; megalin, tubulin, tiroksin triiodotironin, kalmodulin ve DNA ya da DNA ile ilişkili proteinlere karşı da gelişmiş antikorlar saptansa da otoimmün tiroiditteki rolleri kesinleşmemiştir [54-57].

### 2.1.2.3. Otoimmün Tiroit Hastalığında İmmün Reaksiyonlar

T hücre immünesinin Hashimoto hastalığındaki yeri birçok klinik deney ile gösterilmiştir. Örneğin, TPO ile inkübe edilen T hücrelerinin lenfotoksin salgıladıkları gösterilmiştir [58]. Ancak verilen bu cevap, eksojen antijenlere verilen cevap kadar güçlü değildir [59, 60]. T hücrelerin verdiği bu yanıt IL-2 varlığında daha şiddetli olur [61]. TPO'a ve TSH-R'ne ait bazı peptid parçalarının T hücrelerini uyardığı da yine otoimmünite yönünde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

T hücre yanıtlarının yanı sıra dolaşımdaki immün komplekslerinin de hastalığın patogenezinde ufak da olsa yeri olduğu düşünülmektedir. Tiroit folliküler hücrelerin bazal membranlarında immün kompleks yapılarına rastlanmıştır. Bu immün komplekslerin Hashimoto tiroiditinde proinflamatuvar rol oynadığı ve tiroid epitelial hücrelere (TEC) zarar verdiği düşünülmektedir. [62, 63]

Sitokinler tiroid otoimmünesinde çok önemli bir rol oynar. Bu sitokinlerden en önemlilerinden biri interferon- $\gamma$ 'dır (IFN- $\gamma$ ). IFN- $\gamma$  HLA-I ekspresyonunu artırır; TEC üzerinde direkt inhibitör etkisi vardır, ayrıca iyodinizasyonu ve TG sentezini inhibe eder [64]. IL-2 lenfositleri uyarır ve IFN- $\gamma$  üretimini tetikler. Ayrıca NK hücrelerini de uyarır. İnfiltrate olan makrofajlar tarafından salgılanan TNF de TEC için sitotoksik etkiye sahiptir. IL-6; T ve B hücreleri uyarırken IL- 8 ise kemotaksisi alevlendirir. IL-1 $\beta$  ve IL-6'nın tiroid hücrelerinin gelişmesini engellediği gösterilmiştir [65]. Ayrıca IL-1 $\beta$ , tiroid hücreleri arasındaki bağlantıları zedeleyerek ortaya yeni antijenlerin çıkmasına neden olur.

Hashimoto tiroiditi olan hastaların serumlarında artmış sitotoksik aktivite ve artmış kompleman fiksasyonuna rastlanır. Tiroit hücrelerinde özellikle IL-1 ve IFN- $\gamma$  ile sentezi artan ve bir membran proteini olan CD59, hücreleri kompleman aracılı yıkımdan korur [66].

Hastaların bazılarında T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> bağlama kapasitesine sahip antikora rastlanmıştır. Bu antikolar başlı başına hormonal durumu etkileyecek özellikte olmasa da laboratuvar verilerini (T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> RIA) etkileyerek tanı ve tedavi yönetiminde güçlüğüne neden olabilirler [67].

Dolaşımdaki antikolar ile inkübe edilen NK hücrelerinde ve makrofajlarda bu hücrelerin antikor ile kaplı hücreleri öldürdükleri gösterilmiştir [68, 69]. Ancak bu olay in vitro olarak gerçekleştiği için NK ve makrofajların Hashimoto tiroiditindeki fonksiyonu tam olarak ortaya konmamıştır.

Özetle tiroit otoimmünitesi humoral, hücresele, kompleman ve sitokin sistemlerinin birbiri ile iç içe girdiği karmaşık bir süreçtir ve bu süreç uzun vadede geri dönüşümsüz tiroit hasarına neden olur.

#### 2.1.2.4. Otoimmünite için açıklamalar

Otoimmünitenin nedeni hakkında birkaç hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları aşağıda özetlenmiştir.

Hücresele yıkım nedeniyle ya da viral enfeksiyon nedeniyle hücre parçacıklarının ve normalde plazmada bulunmayan hücre içi antijenlerin lokal lenfatiklere ulaşması, ardından inflamasyon kaskadının tetiklenmesine neden olur. Düşük doz antijenler ile tolerans mekanizması gözlenirken yüksek doz antijenler ile benzer bir tolerans mekanizması yerine inflamasyon kaskadı devreye girer.

Anormal antijen bazen malignensi nedeniyle ya da immün yanıt oluşturmeyen normal bir antijenin bozulması veya parçalanması nedeniyle ortaya çıkabilir. Tiroit hasarlanması, tiroit dokusundan antijen yayılımına ve immün yanıtı neden olur. Bu hasarlanma kabakulak gibi nedeni bilinen

virüslerce olabildiği gibi subakut tiroidit'de olduğu gibi nedeni bilinmeyen bir olaydan kaynaklanabilir. Ancak bu gibi durumlarda tiroit dokusundan salınan antijenler düşük miktarlardadır, ve ilerleyici tiroit hasarlanması nadiren oluşur [70]. Tiroidin radyasyona maruz kalmasının da hasarlanmayı arttırdığı ve radyoaktivitenin otoimmün tiroiditi tetiklediği gösterilmiştir. [71, 72]

TG ve TPO karşı gelişen yüksek antikor titreleri bir çok Hashimoto tiroiditi hastasında sıklıkla bulunur. Anti-M antikoru kompleman fiksasyonunda rol olarak sitotoksitiseye yol açabilir [73]. Ancak maternal olarak geçen Anti-M antikorlarının fetusta tiroit hasarlanmasına yol açmaması bu antikorların sitotoksitede tek faktör olmadığı görüşünü desteklemektedir. Bu yüzden sitotoksik-T hücrelerinin, NK hücrelerinin T-reg hücrelerinin ve supressor-T hücrelerinin önemli bir rol üstlendiği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda T hücre serisi veya klon sitotoksitesinin tiroit hücrelerine karşı geliştiği gösterilmiş ve deneysel tiroidit oluşturulmuştur. Ayrıca Hashimoto hastalığında TG ve TPO ile karşılaşan T hücrelerin proliferasyonu olduğu gösterilmiştir.

Artmış K ve NK hücre fonksiyonu Hashimoto Tiroiditin de gösterilmiştir [74]. T-reg veya supressor-T hücre fonksiyon bozukluğu, primer neden veya nedenler tam olarak ortaya konmasa da tiroit otoimmünitesini tetikleyerek dokuya lenfosit kemotaksisini sağlar ve tiroit epitel hücresinde ve dokusunda hasara neden olur. Tiroit hücrelerindeki uzun süreli hasarlanma klinik tabloyu guatröz hipotiroidizmden atrofik tiroidite çevirir. Sonuçta primer hipotiroidizm Hashimoto tiroiditinde son evredir.

Hipotiroidinin başka bir nedeni de Tirotropin Bağlayıcı İnhibitör Immünglobulinler ya da **TBIlg** olduğu ileri sürülmektedir. İsminden de anlaşılacağı üzere TSH'nın TSH-R ile bağlanmasını engeller, tiroit hücrelerinin uyarısı bozulur ve hipotiroidizm oluşturur [75].

TBIlg'nin yol açtığı bu hipotiroidizm tablosu sıklıkla yenidoğanlarda, çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. TBIlg nin erişkin hipotiroidi vakalarındaki yerinin yaklaşık % 10 kadar olduğu düşünülmektedir [76]. Ancak antikor; sürekli ve geri dönüşümsüz tiroit hasarlanması yapmaktansa tıpkı TS-Ab gibi, miktarı,

zamanla azalır ve hasta klinik olarak ötiroidi hale gelebilir. Baskın TS-Ab yanıtından TBIIg yanıtına geçilmesi hastalarda hiper ve hipotiroidi klinikleri arasında dalgalanmaya neden olabilir [77].

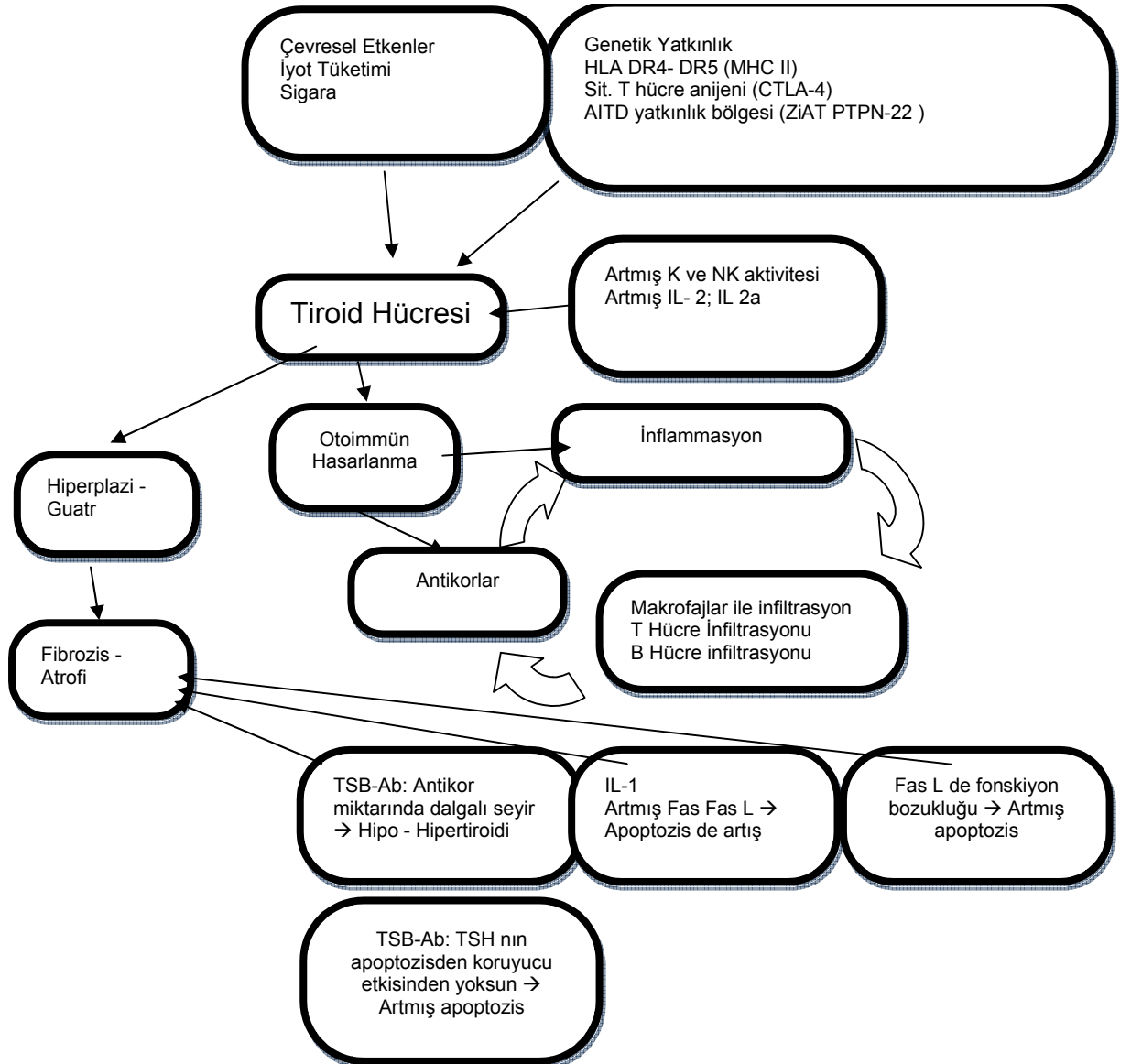
Otomün hipotiroidi olan hastalardaki mevcut tiroidi disfonksiyonun, tiroit bezine infiltre olmuş T lenfositlerin yol açtığı sitotoksik etkisinden değil, sitokin aracılıklı apoptosis nedeniyle olduğu yönünde de görüşler mevcuttur. Bu açıdan bakıldığında; apoptozisin güçlü bir bulgusu olan fragmente DNA parçacıkları Hashimoto tiroiditinde tiroit folliküler hücrelerinde sıklıkla bulunur. Fas Ligandı (Fas-L) normal tiroisitlerde de bulunurken, IL-1α'nın FAS ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Hashimoto tiroiditinde, tiroit bezinde artmış olan bu sitokinin Fas-FasL etkileşimini arttırarak tiroisitlerde apoptozisi ve tiroit disfonksiyonunu tetiklediği düşünülmektedir [78]. Hashimoto tiroiditinde; patoloji örneklerinde Fas ve Fas-L boyamalarda sıklıkla göze çarparken; apoptozisi engelleyen "BCL-2" ye nadiren rastlanır. Bu da sitokinlerin apoptozisi arttırdığı bulgusunu destekler [79]. Vücutta artmış tiroit hormon ihtiyacı ya da yetersiz tiroit fonksiyonuna sekonder; artmış serum TSH'nın FAS aracılıklı tiroisit apoptozisini baskıladığı düşünülmektedir [80]. Aksine TBIIg; tiroit hormonu üretilmesi yönünde uyarı iletimini engellediği gibi; TSH'nın Fas aracılıklı apoptozis üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırır ve tiroit atrofisine neden olur.

Diğer taraftan tiroit foliküler hücrelerindeki Fas-L'nin transgenik ekspresyonunun; lenfosit infiltrasyonunu engelleyerek, otoimmün tiroiditi engellediği gösterilmiştir. [81, 82]. Fas-Fas-L sistemine yönelik Dong ve ark'ın [83] yaptığı çalışmalarda Fas molekülünün fonksiyon kaybı ile giden mutasyonlarının Hashimoto tiroiditi hastalarındaki tiroit lenfositlerinin %38,1 inde saptanmıştır. Bu mutasyonlar malin lenfoma'da hastaların % 65,4 ünde saptanmıştır ki, malin lenfomada altta yatan sık nedenlerden biri de Hashimoto tiroiditi olduğu öne sürülmektedir. Bu değişiklikler Hashimoto tiroiditinin progresyonundaki önemli değişikliklerdir.

Antikorların belirgin bir şekilde "de novo" olarak gelişmesi, IL-2; IL-2a ve lenfokin ile aktive olmuş K hücrelerinde artışa ve/veya IFN-γ ile tedavi gören

bazı kanser hastalarında önceden var olan tiroit otoimmünesinin artmasına, guatra ve hipotiroidizme neden olmaktadır. Bu artışı paralel olarak; lenfositlerin ve lenfokinlerin hücre sel aracılı tiroit dokusu hasarlanmasına neden olduğu düşünülmektedir [84]. Aktive lenfositler inflamasyonun ilk basamaklarında olduğu gibi, TNF $\alpha$  ve interferon- $\gamma$  yayarlar ve bu da TEC fonksiyonunun baskılanmasına veya bozulmasına neden olur. Eş zamanlı olarak IFN- $\gamma$  tiroitlerdeki HLA-DR ekspresyonunu artırarak tiroitlerin kendi antijenlerinin ekspresyonunu artırır ve bu da yine hasarlanmayı artırır. Benzer şekilde Hepatit C deki IFN- $\alpha$  tedavisi süregelen tiroit otoimmünesini tetikleyerek otoimmün hipotiroidizme neden olabilir.

**Şekil 1-6** Tiroit hücresinin kaderi



İyot tüketimi Hashimoto tiroiditini ve hipotiroidizmi etkiler. Her ne kadar nedeni ispatlanmasa da sigara içimi de hipotiroidizm için bir risk faktörüdür [85].

Otoimmün tiroidit patogeneğinde rol alan antijenlerin hasarlanma sonrası ortaya çıkması ve otoimmünite - enflamasyon kaskadını tetiklemesi konusundaki görüşlere karşı bir görüş de TG'nin sağlıklı insanlarda da dolaşımda bulunmasıdır. Ancak bu; TPO ve TSH-R'ne karşı gelişen antikorların, aktif immünitesi olan sağlıklı kişilerde nasıl oluştuğunu açıklamamaktadır. Buna ek olarak sağlıklı kişilerde de proliferasyon yeteneği olan T hücreleri; TPO ve TSH-R salınımı olan tüm bireylerde proliferasyon olarak güçlü bir immün yanıt oluşturmamaktadır. Tiroit otoimmünitesi ile ilgili olarak kesin olan tek şey, tiroit otoantijenlerinin olmadığı zamanlarda örneğin total tiroidektomi geçiren ya da radyoaktif ablasyon uygulanan hastalarda zaman içinde TG, TPO ve TSH-R'ne karşı gelişen antikor titresinin de düştüğüdür [86]. Bu da dış dokulardan kaynaklanan TSH-R' nin otoimmün yanıtı tetikleyecek kadar güçlü miktarlarda olmadığını gösterir.

Bakteriyel veya viral epitoplara çapraz reaksiyonu nedeniyle gelişen bir immün yanıt "self-antijen" ile etkileşime girebilir. Örneğin deneysel olarak TSH antikorlarına karşı geliştirilen monoklonal antikorların TSH-R'ü stimüle edebildiği gösterilmiştir [87].

Viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıkların çoğunda etiolojide suçlanmıştır. Bu enfeksiyonlar CD8 hücreleri tetikleyerek, farklı protein sentezini uyararak, ve hücre yüzeyinde viral antijenlerin sunulmasını sağlayarak otoimmüniteye katkıda bulunur. Subakut tiroidit'te de başlangıçta yükselen antitiroit antikorları, virüsler ile ilişkilendirilmiştir. Ancak tüm çalışmalara karşın herhangi bir virüsün otoimmün tiroidit yaptığı gösterilememiştir. Bununla birlikte direkt etkileri gösterilemese de viral enfeksiyonlar IL-2 salınımını uyararak TEC'deki MHC II ekspresyonunu arttırdıkları bilinmektedir [70, 88].

Çevresel, edinsel bir antijenin, tiroit antijenleri ile çapraz reaksiyona girecek antikorları oluşturduğu fikri *Yersinia enterokolitika* ve Graves hastalığının ilişkisinin gösterilmesi ile güçlenmiştir [70]. *Yersinia* ile enfeksiyon sonrası serumda TEC sitoplazması ile ve TSH-R ile ilişkiye giren Ig'lerin varlığı gösterilmiştir.

Anormal antijen bir immün yanıt oluşturacak kadar güçlü olabilir. Bu protein viral enfeksiyonlar ile oluşabilse de konjenital olarak da oluşabilir. Bununla birlikte şu ana kadar otoimmün tiroidit olan hastalarda, toplumdakinden farklı; anormal TG, TPO ya da herhangi diğer tiroit proteinlerine rastlanmamıştır.

Hayvan deneylerinde iyot yetersizliğinin otoimmün tiroiditini engellediği gösterilmiştir [89]. Bu bağlamda hafif iyot eksikliğinin otoimmün tiroit hastalığından koruyucu olduğu tartışılmaktadır [90]. Japonya gibi diyetinde yüksek iyot olan ülkelerde (1000 mcgr/gün) sublinik otoimmün tiroidit'de geçici hipotiroidizm tablolarına rastlanmıştır. Bu durum iyot alımının azaltılması ile normale döner [91]. İyot sadece tiroit hormon sentezinde değil ayrıca tiroit otoimmünitesinin tetiklenmesinde ve klinik sürecinde de önemli rol oynar. Genel olarak iyot eksikliğinin otoimmün tiroiditi baskıladığından ve iyot fazlasının da otoimmüniteye yatkın olan hastalarda tiroiditi alevlendirdiğinden bahsedilebilir. Tüm bunlara ek olarak iyot fazlalığı tiroglobulin molekülünün antijenik yapısını arttırmaktadır. İyodun, dolaşımdaki en büyük tiroit antijeni olan tiroglobulin üzerindeki epitoplardan hem yapısını hem de immüjenisitesini değiştirerek APC tarafından daha kolay farkedilebilir bir yapıya soktuğu öne sürülmektedir [90].

TCR geninin somatik mutasyonu, kendine ait reaktif hücrelerin oluşmasına yol açabilir. Ancak TCR genlerinin somatik mutasyonlarının çok nadir olduğu bilinmektedir. Buna karşın B hücreleri sıklıkla kendine ait reaktif Ig'ler üretebilirler. Bu durum, şans eseri, herhangi antijene verilen yanıtın tiroit doku hücreleri ile de reaksiyona girmesi şeklinde de olabilir. Ancak burada kritik nokta, oluşan bu kendine ait reaktan antikorların genetik olarak aktarılıp aktarılmadığı konusunda yoğunlaşmaktadır.

Bazı TSİg'lerin oligoklonal olması haricinde otoimmün tiroit hastalığında klonal B hücre bozukluğunu destekleyecek bir bulgu yoktur [92-94]. Otoreaktif T hücrelerin normal insanlarda da bulunması tiroit otoimmünitesinin sadece klonal T hücre veya B hücre bozukluğu ile açıklanmasını güçleştirir.

Diğer nedenler kısaca; HLA, TCR gibi antijenleri işleyerek sunan proteinlerin genetik mutasyonu, T hücre ve B hücre geribildirim (feedback) kontrol mekanizmalarındaki farklılıklar, fetal dönemde self reaktan T hücre klonların yok edilmesindeki patoloji, TEC'in MHC-2 molekülleri üreterek, APC gibi davranması ve kendi hücre duvarındaki antijenleri de T hücrelerine sunması, çevresel faktörler, stress, steroid ve besinlerle alınan iyot miktarı şeklinde özetlenebilir.

Bu faktörler tek tek ya da birbirleri içine geçmiş bir şekilde tiroit fonksiyon bozukluğunda rol alabilirler.

Adım adım otoimmün tiroit hastalığının gelişmesindeki basamaklar kısaca şöyle özetlenebilir:

- Normal insanlarda da olabilecek; TG gibi antijenlere maruz kalınması sonucu düşük miktarda antikor oluşur.
- HLA DR, DQ ve diğer genlerin varlığında bu yanıt daha güçlü olabilir.
- TG; TPO ve TSH-R gibi antijenler viral hastalıklar varlığında artmış olarak ortaya çıkabilirler. Enfeksiyon IL-2 ve IFN- $\gamma$  salınımını artırır; bu da tiroit hücrelerini olumsuz etkiler.
- IL-2 stimülasyonu antijen özgün ve özgün olmayan Th hücrelerini uyarır.
- İnterferon- $\gamma$ ; HLA prezentasyonunu artırır ve NK hücrelerini tetikler.
- Stres varlığında glukokortikoidler, lenfosit fonksiyonunu otoimmünite lehine değiştirebilir.

Bu süreç sonucunda immun yanıt spontan remisyona girebilir, ya da antijen kaynaklı tiroit hücre hasarlanmasına ilerleyebilir. Eğer denge otoimmünite lehine bozulursa olaylar zinciri devam eder.

- Komplemanlar antikor aracılıklı sitotoksiteye neden olabilir.
- Direkt CD4+ veya CD8+ T hücre sitotoksitesi gerçekleşebilir. Bu aşamada tiroit hücreleri kendi sundukları HLA molekülleri vasıtası ile olay yerindeki inflamasyonu tetikleyebilirler.

- Bu basamakların sonucunda Th hücreler inflamasyon bölgesinde artar; IL-2, T hücrelerini ve yanındaki “bystander” T hücrelerini tetikler. T hücrelerin klonal çoğalması ile inflamasyon iyice yerleşir ve yeni antijen salınımı ile daha çok inflamatuvar hücre olay yerine akın eder.

### 2.1.3. Etyopatogenez ve Predisposan Faktörler

Otoimmün tiroit hastalığının (OTH), herediter vasıflı hastalıklara benzerlik gösterdiği birçok çalışmada ortaya konmuştur. OTH olan hastaların bir çoğunda aile bireylerinde ya da 1. derece akrabalarında da OTH bulunur [95].

Atrofik tipteki Hashimoto hastalığı genelde HLA-DR3 geni ile ilişkilendirilirken, guatr varlığı ile birlikte olan Hashimoto hastalığı genelde HLA-DR5 aleli ile ilişkilendirilebilir. Monozigot ikizlerde yapılan, otoimmün hipotiroidizm'in genetik temelini saptanmasına yönelik yapılan çalışmalar olayın sadece genetik temeller ile açıklanamayacağını göstermiştir. Bu da çevresel faktörlerin de etyolojik açıdan önem teşkil ettiğini göstermektedir. Hashimoto tiroiditine yatkınlık açısından yapılan çalışmalarda MHC-II harici genler de son zamanlarda araştırılmaktadır. Bu genlerden bir tanesi T hücre aracılı immun yanıtın negatif düzenleyicisi olan sitotoksik T hücre anijeni'ni (CTLA-4) kodlamaktadır. Yine son zamanlarda yapılan çalışmalar daha çok **otoimmün tiroit hastalığı yatkınlık bölgesindeki** (ZFAT) çinko parmak geni'ne (Zinc finger gene), TG genine ve protein tirozin fosfat-22 (PTPN 22) genine yoğunlaşmıştır.

Kardeşlerde ya da ebeveynlerde hastalık öyküsü %25'e varan oranlarda saptanır. TG ve TPO otoantikörlerinin otozomal dominant geçtiği ve erkeklerde daha az ortaya çıktığı yönünde bulgular mevcuttur. Kızlarda hastalığın bazı serilerde 9 kate varan oranlarda daha fazla görülmesi bu bulguyu destekler. Hastaların %10'unda Tip I Otoimmün Poliglandüler sendrom; (APS-I veya APECED; Otoimmün poliendokrinopati, kandidiyaz, ektodermal displazi ile seyreden sendrom) saptanabilir. Addison hastalığı ve mukokütanöz kandidiyaz ile bulgu veren, çocukluk çağında görülen bu hastalığın geni AIRE 21q22.3' de lokalizedir.

Otoimmün tiroiditi; APS Tip-II sendromu olan (Schmidt sendromu) hastaların %70 inde saptanmaktadır. APS Tip-II'nin Addison hastalığı, insülin bağımlı DM ve OTH ile ilişkisi gösterilmiştir. Etyoloji tam olarak bilinmese de hastalık genelde erken ergenlik döneminde başlar.

Bunun haricinde Hashimoto tiroiditi'nin pernisyöz anemi, vitiligo ve alopesi ile beraberliği de bildirilmiştir.

TPO antikoru; beraberinde diyabetes mellitus Tip-I olan; beyaz hastaların %20'sinde ve afro-amerikan hastaların %4'ünde bulunur. Yine konjenital rubella ve OTH arasındaki ilişki de çalışmalarda gösterilmiştir.

Hashimoto tiroiditi bir çok kromozomal bozukluğa da eşlik edebilir. Turner Sendromu'nda ve Down Sendromu'nda OTH'na normal topluma göre daha sık olarak rastlanmaktadır. Bir çalışmada Down Sendromu olan çocukların %28'inde anti tiroit antikoru (baskın olarak Anti-M) ve %7'sinde subklinik hipotiroidizme rastlanmıştır. Hastaların %7'sinde ise aşikar hipotiroidi saptanmıştır. Turner Sendromu olan olgular ile yapılan bir başka çalışmada hastaların %41'inde Anti-M pozitifliği, %18'inde guatr ve %8'inde subklinik ya da aşikar hipotiroidi mevcudiyeti gösterilmiştir. Klinifelter sendromu olan çocuklarda da OTH sıklığının arttığı bilinmektedir.

#### 2.1.4. Klinik bulgular:

Hashimoto tiroiditi çocuklarda hipotiroidinin en sık nedenidir ve sıklıkla guatr veya tiroit bezi atrofisi ile sonuçlanır. Kızlarda erkeklerden daha sık olarak görülür. Guatr, hipotiroidizmden daha sık olarak saptanır [96, 97].

Hastaların çoğunda tiroit diffüz büyüme de hastaların %30'unda lobüler-nodüler büyümeye de rastlanabilir. Benzer şekilde etkilenen çocukların çoğu klinik olarak ötiroid ve asemptomatik olsalar da bazılarında boyunda bası bulguları veya hipotiroidizm bulguları olabilir. Nadiren bazı çocuklarda aslında hipertiroidizm bulguları olarak kabul edilen; sinirlilik, irritabilite, aşırı terleme, hiperaktivite, laboratuvar bulgularında hipertiroidi olmadan da gözlenebilir.

Hastalarda yine nadiren Graves hastalığı olabilir veya tabloya Graves hastalığı olsun ya da olmasın oftalmopati eşlik edebilir.

Klinik seyir değişkendir. Guatr küçülebilir veya kendiliğinden kaybolabilir. Hastalar uzun süre ötiroid kalabilir. Hastaların bakılan T<sub>3</sub>, Serbest T<sub>3</sub>; T<sub>4</sub> ve Serbest T<sub>4</sub> değerleri ve TSH değeri sıklıkla normal sınırdadır. Ötiroid olarak başvuran hastaların çoğu ötiroid durumda kalsa da kliniği hipotiroidizme dönen çocukların oranı zaman içinde artar.

Uzun zamanlı izlemde başvuruda subklinik hipotiroidi olan hastaların %50'si ötiroidizm kliniğine dönerken geri kalan % 50'si hipotiroidizme döner. Tiroidit bu yaş grubunda nonguatröz–atrofik hipotiroidizm'in de en sık nedenidir.

Amerika'da 1988 ve 1994 yılları arasında yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması'nda (NHANES III) adölesanların (12-19 yaş) %6,3'ünde Anti-T ve %4,8'inde Anti-M pozitifliği saptanmıştır [10]. Çalışmada Anti-T ve Anti-M'nin kadınlarda, erkeklere nazaran iki kat daha fazla olduğu ve yaklaşık çalışmaya katılan adölesanların %2'sinde TSH değerinin 4,5 mU/L (hipotiroidizm) olduğu saptanmıştır.

#### 2.1.5. Patoloji:

Makroskopik olarak bakıldığında guatr genelde simetrik ve sıklıkla piramidal lobu da içine alan bir şekilde gözlemlenir. Tiroit bezi pembe – sarı renkli ve lastik kıvamındadır. Kapsüler yüzey hafif lobule şekil almış, ve tiroit etrafındaki dokulara tam olarak yapışmamıştır. Mikroskopik olaraksa epitel hücrelerindeki yıkım ve lenfosit infiltrasyonu ile seyreden fibrozisin, ön planda olduğu dikkati çeker. Asidofilik boyanan ve normalden biraz daha irice göze çarpan, mitokondriden zengin tiroit hücreleri **Hurtle** ya da **Askanazy** hücreleri olarak adlandırılır. Folliküler boşluklar küçülmüş, kolloid ise çok azalmış olarak izlenir. Hastalığın şiddeti fibrozis ile paralellik gösterir. Subakut tiroidit'in tersine Hashimoto tiroiditinde “Dev Hücre” yapısı ya da granulomlar gözlemlenmez.

Hastalık progresif ve yavaş ilerlediği için çocukluk çağında fibrozis nadiren gözükür. TEC'deki hiperplazi daha ön plandadır. Elektron mikroskopisinde bazal membranda IgG nin yoğun birikimi göze çarpar.

Foliküllerin içinde makrofaj benzeri hücrelerin kümelenildiği görülür. İnterstisyal dokudaki lenfositik infiltrasyon, foliküller ve germinal merkezlerle birliktelik gösterir. Plazma hücrelerinin de yaygın olarak gözlemlendiği bu tabloda lenfositlerin B ve T hücre açısından dağılımı eşittir [98].

Yavaş ilerlemesine karşın, Hashimoto tiroiditi'nde immünolojik saldırı, Graves hastalığı ile karşılaştırıldığında, tipik olarak daha hızlı ve yıkım ile seyredir. Olgularda, tiroit bezindeki hasarlanmadan geriye kalan parankim dokusunun miktarı farklılık gösterir. Bazı vakalarda yetersiz iyot metabolizmasına ikincil, hiperplastik yanıt nedeniyle kompensatuvar bir artış da görülebilir. Klasik vakada patolojik süreç tüm bir lobu yada bezi etkiler. Fokal tiroidit, mikroskopik olarak benzer olsa da Graves hastalığı'ndaki diffüz hipererplazide, tiroit tümörlerinde ya da multinodüler tiroit bezinde görülebilir. Sessiz tiroidit'deki patolojik bulgular da Hashimoto tiroiditi'ne benzer. Tutulum homojen olduğu için tüm patoloji kesitlerinde kronik tiroidit bulguları gözükür ve lenfoid foliküllere sıkça rastlanır [99].

#### Hastalığın Seyri:

Hastalığın iki ana formu: Guatröz otoimmün tiroidit ve Atrofik tiroidit, ortak patolojik özelliklere (lenfositik infiltrasyon), ve ortak serolojik bulgulara (Anti-M ve Anti-T pozitifliği) sahiptir. Bu yüzden "Hashimoto tiroiditi" terimi kronik otoimmün tiroiditin tüm formları için kullanılır. Tiroit bezinin büyümesi genelde asemptomatik seyretse de nadir hastalar tiroit bezinde ağrı ve hassasiyet hissederler. Bu hastalar cerrahi tedaviden fayda görebilirler.

Hashimoto tiroiditi, tiroit bezinde büyüme ile başlar ve bezin otoimmün süreçler ile yıkımı sonucunda hipotiroidik – ötiroidik ve hipertiroidik durum arasında giden sinüzoidal bir seyir izler. Bu yolculuğun nihai sonu hipotiroidizmdir. Hastalar çoğunlukla boyunlarında bir şişlik – rahatsızlık hissi

veya kabartı yakınması nedeniyle, ya da hastanede yapılan fizik bakıda rastlantısal olarak fark edilir.

Hashimoto tiroidinin klinik tipleri:

1. Guatr ve Ötiroidizm
2. Subklinik Hipotiroidizm ve Guatr
3. Primer Tiroit Yetmezliği
4. Hipotiroidizm
5. Adölesan Guatr
6. Sessiz / Ağrısız Tiroidit
7. Postpartum Ağrısız Tiroidit
8. Hipo- Hipertiroidizm arasında değişen tablo

şeklinde seyreder.

Bazı vakalarda tiroit bezi hızla büyür ve dispne – disfajiye neden olabilir, veya ağrı-hassasiyet ile kendini belli eder. Erişkinlerde nadiren bu ağrı, non steroid anti-enflamatuar ilaçlara, tiroit hormon tedavisine ve steroid tedavisine yanıtızsız bir tablo çizebilse de; çocuklarda bu tablo hemen hiç gözükmez. Kon De Grot [100], sonu tiroidektomi ile biten 7 vakalık bir çalışma yapmıştır. Hashimoto tiroidinde guatr sıklıkla yıllar içinde boyut olarak artar. Hastalar nadiren de olsa özellikle hastalığın başında tirotoksikoz semptomları ile başvurabilir. Başlangıçta ötiroid olan hastaların bir çoğu zaman içinde subklinik hipotiroidiye (normal serbest T<sub>4</sub> ancak artmış TSH) ilerler, buna paralel olarak hastalarda hipotiroidizm bulguları da belirginleşir. Bununla birlikte hastaların %20'sinde zaten ilk başvuruda hafif hipotiroidi bulguları mevcuttur. [16]. Hashimoto tiroidi olup ötiroid ya da subklinik hipotiroidisi olan hastaların her yıl % 3-5'i klinik hipotiroidi durumuna geçer. Sonuçta hastalığın süregelen patogenezi paralel olarak atrofi oluşur. Nadiren vakalarda miksödem tablosu da gelişebilir.

Genel olarak hastalık progresif olarak ilerler ve yıkım sürecini geriye döndürmek olanaklı değildir. Bu bağlamda ötiroid durumdan hipotiroidizm'e ilerlemek geri dönüşümsüz olarak kabul edilir. Tiroit hücre yıkımı ve tiroit iyot depolarının kaybının yerine konması mümkün olmamakla birlikte hastaların

%25 i hipotiroidizmden ötiroid duruma birkaç yıl içinde geçebilirler. Ancak bu ötiroid durum kalıcı değildir. Bu dalgalanmanın sebebi; yüksek, TBİlg seviyelerinin zaman içinde düşerek, tekrar TSH'nın fonksiyon görmesine ve zaman içinde tiroit fonksiyonunun normale dönmesine neden olmasıdır [77].

Ötiroid otoimmün tiroiditin doğal seyri konusunda yapılan ve 160 çocuğun dahil edildiği (ortalama yaş 9,1 yıl) 5 yıllık bir çalışmada, olguların 105'inde yüksek tiroit antikörleri ve normal TSH değeri saptanmış; izlemdeyse olguların %65'inin ötiroid olarak kaldığı %10'unda serum TSH konsantrasyonlarında ılımlı artış, % 25'inde ise serum TSH düzeylerinde normal seviyenin 2 katından daha fazla artış olduğu görülmüştür. Serum tiroit antikörleri yüksek olarak saptanan ve TSH sında ılımlı yükseklik saptanan 55 çocuğun izleminde, olguların %29'unda TSH normal olarak bulunurken, 29'unda değişim gözlenmemiş ve 42'sinde TSH düzeyi normalin iki katından fazla yükselmiştir [101]. Hashimoto tiroiditin 5 yıllık izleminde İtalya'da yapılan bir çalışmada ötiroid Hashimoto tiroiditi olan vakaların % 50 den fazlası ötiroid olarak kalmaya devam etmişlerdir [101]. Hastalarda başvurudaki guatr bulgusu ve yüksek Anti-T değerleri, Anti-M ve TSH'daki yükseliş ile birlikte seyrettiğinde hipotiroidizm gelişmesi açısından önemli faktörler olarak ortaya konmuştur.

Son birkaç yıl içerisinde nadir görülen birkaç sendrom ve hastalık Hashimoto tiroiditi ile ilişkilendirilmiştir. Hastalarda nadiren tiroid bezinde de amiloid depolanması saptanabilir [102]. Hashimoto ensefalopatisi oldukça nadir olarak gözükür. Bu durum ilk olarak 1966'da tanımlanmıştır. Hastalarda tiroit disfonksiyonu gözükse de çoğunlukla ötiroiddirler. Anormal EEG bulguları ve artmış BOS proteini görülebilir. Tablo genellikle steroide iyi yanıt veren ve tiroit spesifik antikörlerin eşlik ettiği, nöbetler veya felç benzeri tablolar ile seyreden bir klinik ile prezente olur. Çoğu hastada tam iyileşme görülse de bazı hastalarda kalıcı sekel tanımlanmıştır [103]. Patogeneizde  $\alpha$ -enolaz sorumlu tutulsa da birçok diğer otoimmün hastalıkta da  $\alpha$ -enolaz saptandığı için ilişki net değildir [104]. Shaw ve ark. 5 adet steroid yanıtı ensefalopati vakası tanımlamışlardır. Bazı araştırmacılar bu hastalığın nadir gözükken bir otoimmün hastalık olduğu ve daha sık gözükken otoimmün tiroiditin bu hastalığa eşlik ettiğini ileri sürmüşlerdir [105]. Khardon ve ark. [106] steroid yanıtı lenfositik

interstisyel pnömoni tanımlamışlardır. Kolajenöz hastalıklarından Sjögren sendromu da Hashimoto hastalığına eşlik edebilir [107]. Bu hastalıklar her ne kadar Hashimoto tiroiditi ile birliktelik gösterse de net bir ilişki ispatlanmamıştır.

Musküloskeletal semptomlar, göğüs ağrısı, fibrosiz, romatoid artrit, hastaların birçoğunda özellikle yaş ilerledikçe gözlenir, tam tersi şekilde musküloskeletal sistem rahatsızlığı olan hastalar da tiroidit açısından yakın izlenmelidir. Tiroiditin vasküler hastalıklar ve koroner tıkanıklığa yol açtığı da öne sürülmüştür. Koroner hastalığı olan vakaların kanında tiroit otoantikörlerinde anormal artış sıklıkla saptanmaktadır. Orta derecede hipotiroidizm, asemptomatik atrofik tiroiditi olan hastalarda kalp rahatsızlığının progresyonunu hızlandırabildiği öne sürülmüştür [108].

Kronik enfeksiyonun ve enflamasyonun, sıklıkla neoplastik transformasyona ve kansere neden olduğu bilinse de Hashimoto tiroiditi ile tiroit kanseri arasındaki ilişki net olarak ortaya konmamıştır. Larson ve ark. [109] Hashimoto tiroiditi olan vakalarda tiroit kanserlerinin normal bir bireye nazaran 3 defa daha sık gözüküğünü belirtse de konu hakkındaki tartışmalar sürmektedir.

Çocuklarda bu tablolara ek olarak büyümede gerilik, kemik yaşında gerilik, ve idrarda azalmış hidroksprolin yıkım ürünü (kollajen metabolizması ara ürünü) ve yüksek kolesterol seviyeleri ile sıklıkla karşılaşılır.

Otoimmün hastalıkta, hamilelikte gözlenen gerileme Hashimoto tiroiditi'nde kliniğe, guatrda küçülme, hipotiroidi tablosunda düzelme, serum tiroit otoantikörlerinde gerileme şeklinde yansır [110, 111]. Bununla birlikte bu düzelme kalıcı değildir ve doğumdan 2-6 ay sonra bu antikörlerde tekrar artış ve guatr ve hipotiroidi kliniğinde ilerleme gözlenir [111].

Birçok hastalıkta olduğu gibi Anti-M ve Anti-T antikörleri plasentayı geçse de yenidoğanda nadiren hipotiroidiye neden olur. Yenidoğanda oluşan bu hipotiroidi kliniğine Anti-M ve Anti-T haricindeki diğer sitotoksik antikörlerin neden olduğu ileri sürülmüştür. TBIIg nadiren, plasentadan geçen maternal

immüoglobulinlerin yıkım süresince, yani ortalama 4-6 hafta kadar neonatal hipotiroidizm yapar. Bu nedenle Anti-M pozitif hamile kadınların çocukları hipotiroidizm açısından yakın izlenmelidir. Literatürde Anti-M pozitif kadınlarda düşük riskinin topluma oranla artmış olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur.

#### Laboratuvar Bulguları

Tiroit fonksiyon testleri genelde normal olarak saptansa da TSH bazı olgularda yüksek olarak saptanabilir. Bu durum genel olarak **subklinik hipotiroidi** olarak adlandırılır. Fizik bakıda guatr saptanan Hashimoto tiroiditi olan çocukların bir çoğunda TSH yüksekliğinin olmaması, tiroid bezindeki bu büyümenin lenfositik infiltrasyonlar ve antitiroit antikörlerin büyümeyi tetikleyen etkisi nedeniyle olduğunu düşündürmektedir.

Hashimoto tiroiditi olan çocukların çoğunda serum Anti-M düzeyi yüksek olarak saptanırken Anti-T antikörleri olguların %50'den azında pozitif olarak saptanır. Her iki antikora bakılması durumunda olguların %95'ine yakınında antikör pozitifliği mevcuttur. Çocuklarda bu oran sıklıkla yaş ile birlikte arttığı için antikör düzeyi düşük olan olgular izleme alınmalıdır [112].

Tiroit sintigrafilerinin ve ultrasonografinin (USG) tanıda yeri yoktur. Ancak hastalara tiroit sintigrafisi çeşitli nedenlerle yapılırsa hastaların %50'sinde düzensiz ve yama tarzında iyot tutulumuna rastlanır. Yine hastaların yarısından fazlasında perklorat uygulanmasının takiben, olgularda %10'dan fazla iyot salınımı olur. Tiroit USG'sinde hipoekojenisite en sık rastlanan bulgudur. Olgularda biyopsi kesin tanı için gerekli olsa da çok nadir olarak uygulanır [113, 114].

Unutulmaması gereken bir nokta da hastaların %25-50'sinin ebeveynlerinde ya da kardeşlerde de antitiroid antikörlerinin pozitif olduğudur. Yine çalışmalarda DM'lu olguların %20'sinde ve konjenital rubellalı olguların %50'sinde antikörler pozitif olarak saptanmıştır [115, 116].

### 2.1.6. Tanı

Tiroit fonksiyon bozukluğunun tanısında birbiri içine geçmiş iki basamak vardır.

1. Tiroit lezyonunun ayırıcı tanısının yapılması
2. Hastanın metabolik-hormonel durumunun değerlendirilmesi.

Hastalar kendilerinin fark ettiği ya da fizik bakıda fark edilen yumuşak, sıklıkla piramidal lobun büyümesinin ön planda olduğu lastik kıvamlı diffüz tiroit bezi büyüklüğü ile başvururlar. Hastalarda sıklıkla bası bulgusu yoktur. Genel olarak simetrik olsa da nadiren tek tarafın büyümesi de görülebilir hatta nadiren trakea da deviasyon gözlemlenebilir. Tiroit bezi büyük olmak ile birlikte hassasiyet ve ağrı nadiren tariflenir. Hastalığın kliniği yavaş ve süregelen olduğu için boyunda büyüme hemen fark edilmez. Bununla birlikte tiroit bezi zamanla normalin iki - dört katına kadar büyür. İnflamatuvar bir süreci destekleyen satelit lenf nodları tabloya eşlik edebilir. Multinodüler guatr, erişkin kadınlarda daha sık gözüktüğü için Hashimoto tiroiditine de eşlik edebilir.

Biyokimyasal olarak hastalarda  $T_4$  ve serbest  $T_4$  değerleri düşük veya yüksek olabilse de çoğunlukla normal ya da normalin alt sınırına yakın olur. RAIU'de benzer şekilde TSH değeri ve tiroiddeki enflamatuvar sürecin şiddetine göre normal ile yüksek değerleri arasında değişir. Gamma globulin değerleri genelde normal olarak saptansa da yüksek olarak da saptanabilir [117]. Bu yükseklik Anti-T yüksekliğinin plazmadaki bir yansımasıdır.  $T_4$  ve serbest Tiroit İyot Emilimi, normal ya da düşük olarak saptanabilir. Serum TSH değeri hastanın metabolik durumunun bir göstergesidir. Ancak serbest -  $T_4$  ve  $T_3$  değeri normal olan bazı hastalar, klinik olarak ötiroid olsa da hafif yüksek TSH değerlerine sahip olabilir. Bu hastalar **subklinik hipotiroidi** olarak adlandırılır. Bu tablo normal TSH değerlerine yeterli yanıt veremeyen enflamatuvar tiroit dokusunun aktivitesinin artması için kompensatuvar artan TSH salgısı nedeni ile oluşmaktadır. Anti-M ve daha nadir olarak Anti-T serumda saptanabilir ve bu antikörlerin yüksek değerleri otoimmün tiroidit için tanısaldır. Anti-T hastaların % 50-80'inde ve Anti-T ve Anti-M yüksekliği hastaların %95-97'sinde saptanır.

Yaş küçüldükçe; daha düşük ve nadiren negatif antikor titrelerine rastlansa da bu grupta düşük değerler dahi tiroit otoimmünitesinin bir bulgusu olarak kabul edilmelidir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) faydalı bir tanısal işlem olsa da serolojinin özgüllüğü ve özgünlüğü nedeniyle nadiren uygulanmaktadır. Şüpheli tiroit nodülü olan seçilmiş vakalarda tercih nedeni olabilir. Patolojide tiroit bezinin lenfositlerle, makrofajlarla, infiltrate bez ile birlikte kolloidden ve mitokondriden zengin Hurtle hücreleri görülür. Ancak bu hücreler Hashimoto tiroiditini desteklese de hastalığa özgün değildir. Hücrelerin çok baskın olması ayırıcı tanıda malignansiyi de akla getirmelidir. Çocuklarda yaş küçüldükçe patolojik açıdan tanıya varmak da zorlaşır [114].

Tiroit izotop taraması genelde gerekli değildir, ancak tanının net konamadığı vakalarda malinenin ve nodüllerin ekarte edilmesi için yardımcı olabilir. Tipik Hashimoto tiroiditinde diffüz, benekli tiroit tutulumu ve büyümüş tiroit bezi göze çarpar. Multinoduler guatr da ise fokal soğuk ve sıcak nodüllerin görülmesi beklenir. Tiroit bezinin ağır hasar görmüş noktalarında izotop absorpsiyonunda azalma farkedilebilir.

Tiroit ultrasonunda büyümüş tiroit bezi düşük ekojenite ve hastalıktan daha yoğun olarak etkilenmiş birkaç nodül şeklinde görülebilir. Fludeoxyglucose (F-FDG) PET taramasında kullanılan bir glukoz analogudur. Tiroit bezinin artmış F-FDG alması Hashimoto tiroiditini destekler ve bu bulgu tiroit hormon tedavisi ile değişmez. Ancak PET taraması Hashimoto tiroiditinde tanısal bulgu verse de, maliyeti, yaygın kullanılmaması, ve diğer tetkiklerle de tanının kolayca ve yüksek oranda konulabilmesi nedeniyle tanıda yeri yoktur.

Hashimoto tiroiditi'nde Japon Tiroit Birliği Tanı kriterleri [118] :

1. Tiroit bezinde büyüklük
2. Klinik Olarak Şüphelenilmesi: Graves gibi diğer tiroit bezinde büyüklük yapabilecek etkenlerin dışlanması (klinik – öykü ve fizik bakı ile)
3. Laboratuvar bulgular:

- A) Anti-M yüksekliği
- B) Anti-T yüksekliği
- C) Tiroit bezinin sitolojik incelenmesinde bezin lenfositler ile infiltrasyonunun gösterilmesi

Bir hasta eğer yukarıdaki klinik kriterleri ve herhangi bir laboratuvar kriterini taşıyor ise Hashimoto tiroiditi tanısı konabilir.

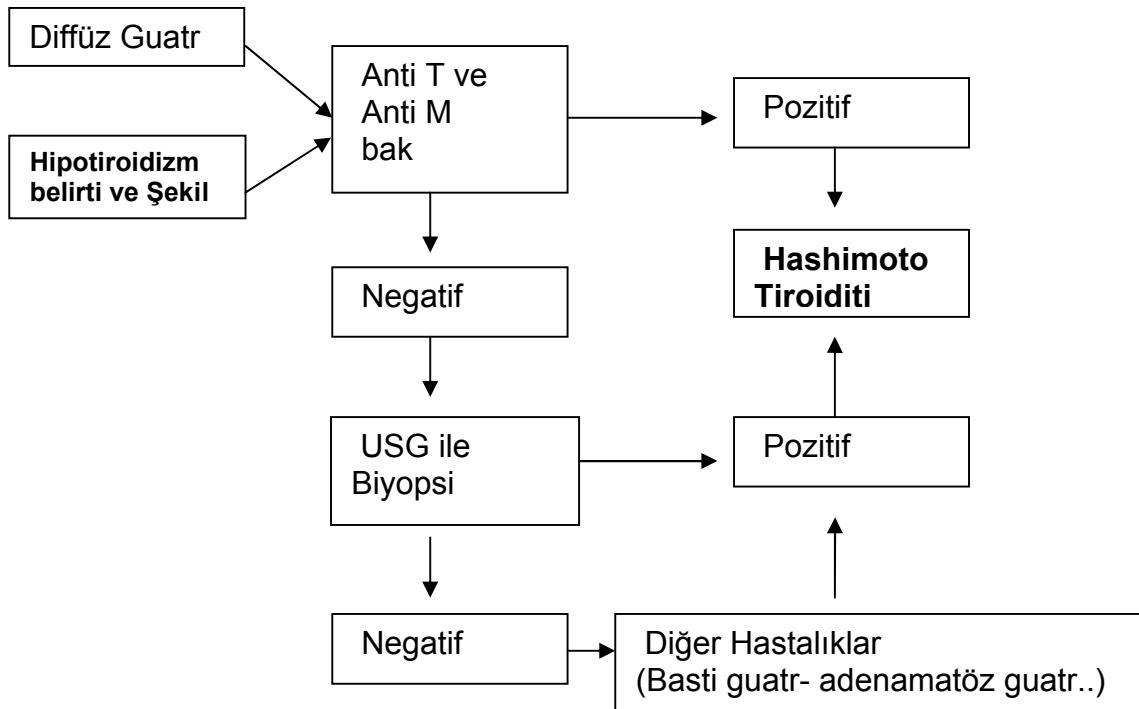
Bunlara ek olarak tanı konulurken hastada hipotirodizm yapabilecek diğer nedenler dışlandığında primer hipotiroidi var ise;

- Anti-M ve/veya Anti-T pozitif olan ancak tiroit disfonksiyonu bulgusu olmayan hastalar,
- Tiroit neoplazmı olan ancak rastlantısal olarak anti tiroit antikoru da pozitif olan hastalar
- Tiroit USG'sinde hipoekoik yapı gösteren ya da heterojen olarak görülen hastalar

Hashimoto tiroiditi açısından tetkik edilmeli ve yakın izlenmelidir. Bu olgular **şüpheli Hashimoto tiroiditi** tanısı alırlar.

Japonya Tiroit Birliğinin (The Japan Thyroid Association) Hashimoto Tiroiditi için tanı önergesi şekil 3.4 de gösterilmektedir.

Şekil 1-7 Japon Tiroid Birliği tanı algoritması



### 2.1.7. Ayırıcı Tanı

Hashimoto tiroiditi, sık gözüken nontoksik nodüler guatr veya Graves hastalığı'ndan ayırt edilmelidir. Büyük nodüler yapılar Hashimoto tiroiditi'nden uzaklaştırır. Multinodüler guatr'da tiroit fonksiyon testleri genelde normal olarak saptanır. Hastalar nadiren klinik olarak hipotiroid'dir. Tiroit otoantikorları saptanmaz ya da klinik olarak önemsiz düzeydedir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi her ne kadar ayırıcı tanıda önemli bilgiler verse de nadiren ihtiyaç duyulur. Multinodular guatr toplumda sık olarak gözüktüğü için bir çok Hashimoto hastasında da MNG'a rastlanabilir. Bazı çalışmalarda MNG'da tiroit büyümesini tetikleyen antikörlerin MNG ye yol açtığı öne sürülmüştür.

Tiroidit guatr'ın en sık nedeni olsa da ergenlerde büyüme nedeniyle tiroit hormonuna olan ihtiyaç yer yer fazlalaştığı için tiroit bezinde kompensatuvar bir hiperplazi olabileceği düşünülmektedir. Ancak böyle bir klinikte ayırt edici olan tiroit otoantikörlerinin eksikliğidir. Çok nadiren, patolojiye ihtiyaç duyulduğunda alınan preparatta lenfositik infiltrasyon görülmemesi ve tiroidit bulguları olmaksızın hiperplastik tiroit dokusuna rastlanması Hashimoto tiroiditinden uzaklaştırır.

Hashimoto tiroiditinde önemli ayırıcı tanılardan bir diğeri de tiroit tümörleridir. Hashimoto tiroiditi otoimmün bir inflammatuar süreç olduğu için özellikle ağrı varlığı ve hızlı büyüme durumlarında tümör ön planda akla gelmelidir. Otoimmün tiroiditte klinik olarak hipotiroidizm tabloya hakimdir, Fizik bakıda ise piramidal lob sıklıkla tutulmuştur.

Tümör ön planda olduğunda İİAB de tanıda yardımcı tetkikler arasında ön planda gelir. Ancak lenfoma ya da tiroit bezinin küçük hücreli tümörlerinde de tiroiditte olduğu gibi lenfositik infiltrasyon olduğu için yanlış tanı konulabilir.

Yine papiller tiroit kanserinde daha çok üst loblarda görülen nodül kümeleri hormon replasman tedavisinden sonra kaybolabilir. Bu yüzden tedavi konmadan önce tanının kesinleştirilmesi önem teşkil eder. Birçok hastada hem Hashimoto tiroiditi hem de tümör birlikteliğinin de olabileceği unutulmamalıdır.

Özellikle asimetrik büyümenin olduğu ağrı ve ses kısıklığının olduğu hastalarda tiroit lenfoması sürekli akılda tutulmalıdır. İnsidansı düşük olsa da tiroiditin tiroit lenfoması için risk faktörü oluşturduğu tartışılmaktadır. Kesin bir ayırıcı tanı için reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve Ig ağır zincirini kodlayan mRNA'nın monoklonal olup olmadığının araştırılması önem teşkil eder.

Graves hastalığı da ayırıcı tabloda düşünülse de göz bulguları, metabolik durum ve izlem ile ayırıcı tanı yapılabilir. Keza her iki hastalıkta da histolojik bulgular yer yer karışabilir.

### 2.1.8. Tedavi

Hastaların çoğunda tedaviye ihtiyaç yoktur. Bu yaklaşım otoimmün hadiselerin yavaş ancak süregelen bir yıkım yarattığı hipotezine dayanır, keza hastaların çoğu asemptomatiktir ve guatr küçük düzeydedir. Ancak guatrın büyük olduğu durumlarda hastalar hormon replasman tedavisinden fayda görürler ve tedavi ile birlikte guatrın boyutları küçülür. Bezin küçülmesi şeklinde olan bu yanıt ortalama 2-4 hafta içinde gerçekleşir [120]. Aksoy ve ark. profilaktik verilen tiroit hormon tedavisinin 15 aylık izlemde bezin boyutunda bir küçülmeye neden olduğunu ve tiroit antikör düzeylerinde de bir gerileme olduğu göstermişlerdir [119, 120].

Hashimoto tiroiditi'nde hipotiroidizm varlığında şüphesiz ki hormon replasman tedavinin yapılması kaçınılmazdır. Serbest T<sub>4</sub> düzeyinin normal olduğu ancak TSH'nin normalin üstünde seyrettiği hastalarda tedavinin verilmesinin faydalı olabileceği ve tedavi alan bazı hastalarda inflamatuvar sürecin durduğu ve antikör düzeylerinin yıllar içinde gerilediği gösterilmiştir [121].

Tedavideki amaç klinik semptomların azaltılması, guatrda küçülmenin sağlanmasıdır. Laboratuvar olarak normal TSH ve normal serbest T<sub>4</sub> düzeylerinin yakalanması düzenli olarak yerine konan serbest T<sub>4</sub> ile sağlanabilir. Hastalara triodi hormon replasmanı ömür boyu verilir. Bununla birlikte bazı

çalışmalarda başvuru sırasında hipotiroit olan hastaların, replasman tedavisi başlanmasının ardından kesilen tedaviye karşı tiroit fonksiyonunu sürdürdüğünü göstermiştir [122]. Bu tablo tedavi verildikten sonra bir anlamda istirahata çekilen tiroit bezinde inflamasyonun gerilemesi ve tiroide karşı gelişen sitotoksik antikörlerin kaybolmasına veya azalmasına bağlanmıştır. Bu hastalara TRH verildiğinde beklenen serum T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> deki artış miktarı hastaların tanınmasında faydalı olabilir.

Hipotiroidizm bulgusunun varlığında 50-150 mg levotiroksin replasmanı gerekmektedir. Guatr genelde tedaviye yanıt olarak küçülse de yıllarca küçülmeden de kalabilir. Ötiroit olan hastalardaki büyük bir guatr da T<sub>4</sub> replasmanı ile küçülebilir. Hastalar tedavi alsın ya da almasın antikör seviyeleri dalgalı bir seviye gösterebilir. Bazı hastalarda hastalık kendi kendini sınırlayan yapıda olduğu için tedavi süresince aralıklı olarak antikör titrelerinin kontrol edilmesi önemlidir. Tedavi almayan hastalar da periyodik olarak kontrol edilmelidir. Ötiroit hastalara 1 yıl süre ile proflaktik olarak verilen T<sub>4</sub> tedavisinin antitiroit antikörleri (Anti-M) azaltmada ve tiroiditte hasarlanmaya neden olan tiroit B hücrelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir [123]. Bir başka çalışmada çocukluk ve adölesan yaş grubunda 1,3 ug/kg /gün olarak verilen tiroksinin 24 ay süre sonunda tiroit bezinin boyutunda anlamlı bir küçülmeye neden olduğu ancak antikör titrelerinde belirgin düşüş olmadığını göstermiştir [124]. Subklinik hipotirodizm kliniğinde olan hastaların tedavisi konusunda her ne kadar bir görüş birliği sağlanmamış olsa da ergenliğin tamamlanmasına kadar tedavi verilmesi sıklıkla kabul gören bir yaklaşımdır [125].

Tedaviye karşı baskın olan nodüller tiroit lenfoması ya da tiroit karsinomunun ekarte edilmesi için histolojik olarak değerlendirilmelidirler.

T<sub>4</sub> replasman tedavisi tercihen aç iken, kolesterol bağlayan reçineler, carafate ve FeSO<sub>4</sub> gibi ilaçlardan farklı zamanlarda alınmalıdır [126].

Bazı durumlarda hastalığın ani başlangıcı, ağrılı olması, ve patogeneizde yatan otoimmün süreç, glukokortikoidlerin tedavide faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Steroid tedavisinin biyokimyasal bozuklukları

düzeltiltiği, plazma T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeylerinde yükselme sağladığı ve otoimmün süreci baskıladığı öne sürülmüştür [125]. Blizzard ve ark [127], yaptıkları bir çalışmada, antiinflamatuvar yanıtı baskılamak ve kalıcı bir remisyona sağlamak için steroid verdikleri bir grup çocuk hastada adrenokortikal hormonların dramatik olarak klinik aktiviteyi baskıladığı, antikör titrelerini düşürdüğü, ancak tedavinin kesilmesinin sonrasında tüm bu olumlu gelişmelerin tedavi önceki değerlere döndüğü ve otoimmün süreçte kalıcı bir geri dönüşümün yaşanmadığı görülmüştür. Serbest T<sub>4</sub> tedavisinin görece olarak daha az yan etkilerinin olması, steroidlerin kısa ve uzun dönem yan etkilerinin özellikle büyüme çağında olan çocuklarda daha fazla olacağından dolayı steroid tedavisi Hashimoto tiroiditinde önerilmez.

Yine immün süpresif etkilerinden dolayı; bir başka çalışmada klorokin kullanılmış ve antikör titrelerinde düşüşe neden olduğu gösterilmiştir [128]. Ancak klorokin de yan etkileri dolayısıyla önerilen ajanlar arasında yer almaz.

Radyoaktif tedavi modaliteleri de guatr da küçülme yapsa da çocukluk çağındaki yan etkileri ve tiroit karsinoma yol açabileceği nedeniyle kullanılmamaktadır.

Randomize prospektif olarak yapılan kontrollü bir çalışmada **selenyumun** Anti-M pozitif hamilelerde 12. haftadan sonra kullanıldığında plasebo grubuna göre Anti-M seviyelerinde anlamlı bir düşüş sağlanmıştır. Yine bu grupta post partum tiroitit insidansında da azalma göze çarpmıştır. Bu veriler umut vaat etse de çocukluk yaş grubunda çalışmanın olmaması ve erişkin yaş grubunda da yeterli çalışmanın olmaması nedeniyle selenyum desteği genel kabul görmüş bir uygulama değildir [129].

Durdurulamayan ağrı, trakeaya bası olması gibi durumlarda cerrahi, bir tedavi modalitesi gibi gözükse de hastalar tiroit replasman tedavisine iyi yanıt verirler ve çok nadiren cerrahiye ihtiyaç duyulur.

Bazı hastalarda multinoduler guatr ve tiroitit tanısının net olarak yapılamaması durumunda, karsinomun dışlanması için verilen tiroit

hormonu replasman tedavisine hastanın yanıtına bakılarak izlenebilir. Bu gibi durumlarda tanı net olarak konmasa da tedavi verildikten sonra guatrda küçülmenin olması Hashimoto tiroiditi lehinedir.

Bazı hastalarda peritiroit lenf nodlarına rastlanabilir. Hastalarda şüphe durumunda IIAB, tiroit nükleer taraması ve USG'den faydalanılabilir. Tiroit hormon tedavisi sıklıkla nodülde küçülmeye neden olsa da nodülün büyümesi persiste etmesi ya da diğer klinik bulguların maliniteye işaret etmesi durumunda cerrahi olarak nodülün çıkarılması ve histopatolojik olarak incelenmesi uygun olacaktır.

Nadiren tiroidite eşlik eden serözit, artrit gibi diğer otoimmün tutulumlar da tiroit hormon replasmanı sonrasında gerilerler.

### 3. HASTALAR ve METOD

#### 3.1. Örneklem ve Veriler

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğine 2002-2006 yılları arasında başvuran, Hashimoto tiroiditi tanısı alan ve en az 2 yıl süre ile düzenli kontrollere gelen 18 yaşından küçük 101 çocuk ve ergen hastanın poliklinik verilerinden elde edilen bilgiler dahilinde yapılmıştır. Sendromlar, kromozom anomalileri, prematür doğum, herhangi kronik rahatsızlık öyküsü olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların dosyalarından, yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, tanı anındaki yaşı ve tarihi, ailedeki tiroidit öyküsü ve eşlik eden diğer hastalıkların varlığı, doğum ağırlıkları, retrospektif olarak elde edildi. Hastaların başvurudaki ve izlemindeki, antropometrik ölçüleri, fizik bakı bulguları, puberte evreleri, antitiroit antikoları, tiroit görüntülemesi bulguları ve aldığı tedavi, ve izlemindeki serbest T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub>, TSH değerleri, Anti-M, ve Anti-T değerleri saptandı. Hastalardaki antikor düzeyleri ve bu düzeylerin tiroit hormonu replasman tedavisi ile olan ilişkisi değerlendirildi.

Hastaların verileri; başvuru, 1.izlem dönemi; (6-18 ay) ve 2. İzlem Dönemi (18–36 ay) olarak gruplandı. Bu dönemlere göre hastaların her başvurusunda, yukarıda bahsedilen değişkenler hastaların dosyalarından elde edildi. Hastaların başvurudaki ve izlemindeki antropometrik değerlendirmeleri yapılırken, boy ve kiloları yaşa uygun olan yüzdelik dilim ile karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların SDS skorları da kızlar ve erkekler için boy ve ağırlık ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) olarak ayrı ayrı hesaplandı.

Boy SDS için;

$$\text{Boy SDS} = \frac{\text{Hastanın Boy değeri (cm)} - \text{Hastanın yaşı için (cinsiyetine göre) 50. yüzdelik dilimdeki boy değeri (cm)}}{\text{Hastanın yaş ve cinsiyetine uygun standart deviasyon skoru}}$$

ve benzer şekilde Kilo SDS için;

$$\text{Kilo SDS} = \frac{\text{Hastanın Kilo değeri (kg)} - \text{Hastanın yaşı için (cinsiyetine göre) 50. yüzdelik dilimdeki kilo değeri (kg)}}{\text{Hastanın yaş ve cinsiyetine uygun standart deviasyon skoru}}$$

formülleri kullanıldı. Her iki formülde de hastaların uygun boy ve kilo yüzdelik değerleri ve SDS değerleri için Neyzi'nin referans değerleri kullanıldı [130].

Hastaların Vücut Kitle İndeksleri (VKİ) de;

$$VKİ = \frac{\text{Hastanın vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Hastanın boyu (m) x Hastanın boyu (m)}}$$

şeklindeki formül ile hesaplandı.

### 3.2. Laboratuvar İncelemeleri

#### 3.2.1. Hormon Ölçümleri

Hastaların 3 yıllık izleminde ve başvuruda serbest T<sub>3</sub> (sT<sub>3</sub>), serbest T<sub>4</sub> (sT<sub>4</sub>), TSH düzeyleri, ve bunlara paralel olarak antitiroit antikoları (Anti-T ve Anti-M) değerlendirildi. İzlem süresince hastaların başvuru değerleri ve başvurudan sonra ilk 3 ayda ölçülen antitiroit antikoları "Başvuru" olarak, 6-18 ay arası bakılan tirodi hormon değerleri ve eş zamanlı bakılan antitiroit antikoları 1. İzlem dönemi olarak; 18-36 aya kadar olan değerleri ise 2. İzlem dönemi olarak değerlendirildi. Her ölçüm değerinde mutlaka hastanın ilaç, semptomları, ve antropometrik ölçümleri, ve görüntüleme bilgileri de araştırmaya dahil edildi.

Hastaların laboratuvar ölçümlerinde sT<sub>3</sub>, sT<sub>4</sub> ve TSH için Roche'un cobas® kitleri ve bu kitlere uyumlu Elecsys 2010® cihazı kullanılmıştır. Bu kitler için sT<sub>3</sub> 2,5 ve 97,5 persentil dilimlerine karşılık gelen normalleri 2,0-4,4 pg/ml, sT<sub>4</sub> için 0,93-1,7 ng/dl TSH için ise 0,27-4,2 µIU/ml olarak saptanmıştır.

Hastalar sT<sub>4</sub> ve TSH değerlerine göre klinik olarak ötiroidi, subklinik hipotiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve hipertiroidi olarak yorumlandılar Hastaların klinik yorumlanmasında sT<sub>4</sub> ve TSH'nin normallerinin %10 dışında kalan grup da normal olarak kabul edilmiştir. Hastaların klinik yorumlama kriterleri tablo 4-1 de gösterilmiştir.

**Tablo 3-1** Hastaların sT<sub>4</sub> ve TSH değerlerine göre klinik yorumları

Klinik	sT <sub>4</sub>		TSH	
	Yorum	Değer	Yorum	Değer
Ötiroidi	Normal	0,82,- 1,87 ng/dl	Normal	0,24-4,7µIU/ml
Subklinik Hipotiroidi	Normal	0,82,- 1,87 ng/dl	Yüksek	>4,7µIU/ml
Belirgin - Aşık Hipotiroidi	Düşük	<0,82, ng/dl	Yüksek	>4,7µIU/ml
Subklinik Hipertiroidi	Normal	0,82,- 1,87 ng/dl	Düşük	< 0,24 µIU/ml
Belirgin - Aşık Hipertiroidi	Yüksek	>1,87 ng/dl	Düşük	< 0,24 µIU/ml

### 3.2.2. Anti Tiroit Antikorlar

Hastaların başvuruındaki, 1. İzlem dönemindeki ve 2. İzlem dönemindeki antikor titreleri saptandı. Araştırmada kullanılan Anti-T ölçümleri Immulite 2000® kiti ve bu kit için dizayn edilmiş siemens® analizörler kullanılmıştır. Buna göre 95. yüzdelik için Anti-T değeri 40 IU/ml olarak verilmiştir. Araştırmada kullanılan Anti-M ölçümleri Immulite 2000® kiti ve bu kit için dizayn edilmiş siemens® analizörler kullanılmıştır. Kitin normal üst değerleri 95. yüzdelik için Anti-M için 35 IU/ml olarak verilmiştir.

### 3.3. Tiroit görüntülemesi:

Hastaların başvuruındaki, 1. İzlem dönemi ve 2. İzlem dönemindeki tiroit USG sonuçları değerlendirildi. USG değerlendirmeleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda görevli hekimi tarafından yüksek frekanslı USG ile yapıldı. Tiroit bezinin ekojenitesisi, nodül varlığı, bez etrafındaki lenf nodları ve bezin boyutu değerlendirilmeye alındı. Tiroit bezinin USG'de saptanan boyutları Delange'nin formülüne uygun olarak tiroit bezinin hacmi hesaplandı [131].

Delange Formülü:

$$\text{Tiroid bezinin hacmi (ml)} = \text{Yükseklik (cm)} \times \text{Derinlik (cm)} \times \text{Genişlik (cm)} \times 0,479$$

Tiroit bezinin hacmi yaşa uygun olarak 1997 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından saptanmış tiroit hacimleri ile karşılaştırıldı. Buna göre tiroit bezi hacmi normale göre büyük olan olgular **tiromegali** olarak kabul edildi.

**Tablo 3-2** Dünya Sağlık Örgütü'nün 1997 deki araştırmasına göre tiroit bezinin yaşa göre düzenlenmiş hacimlerin üst sınırı (ml)

Yaş (Yıl)	Kız	Erkek
6	5,0	5,4
7	5,9	5,7
8	6,9	6,1
9	8,0	6,8
10	9,2	7,8
11	10,4	9,0
12	11,7	10,4
13	13,1	12,0
14	14,6	13,9
15	16,1	16,0

### **3.4. Tedavi ve İzlem**

Klinik ve laboratuvar bulguları ile Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastalar, tiroit hormon düzeylerine göre ötiroid, subklinik hipotiroidi, belirgin - aşikar hipotiroidi olarak ayrıldı. Hastalara verilen L-tiroksin tedavisi ile hastalardaki antikor titrelerinin seyri, hastaların tedaviye verdiği yanıt, izlemdeki USG bulguları ve tedavide doz arttırımının antikor titreleri ile olan ilişkisi retrospektif olarak araştırıldı.

### **3.5. İstatistiksel Analizler**

Elde edilen veriler dijital ortama aktarılmasının ardından SPSS 16 Windows® programı ile analiz edilmiştir.

## 4. BULGULAR

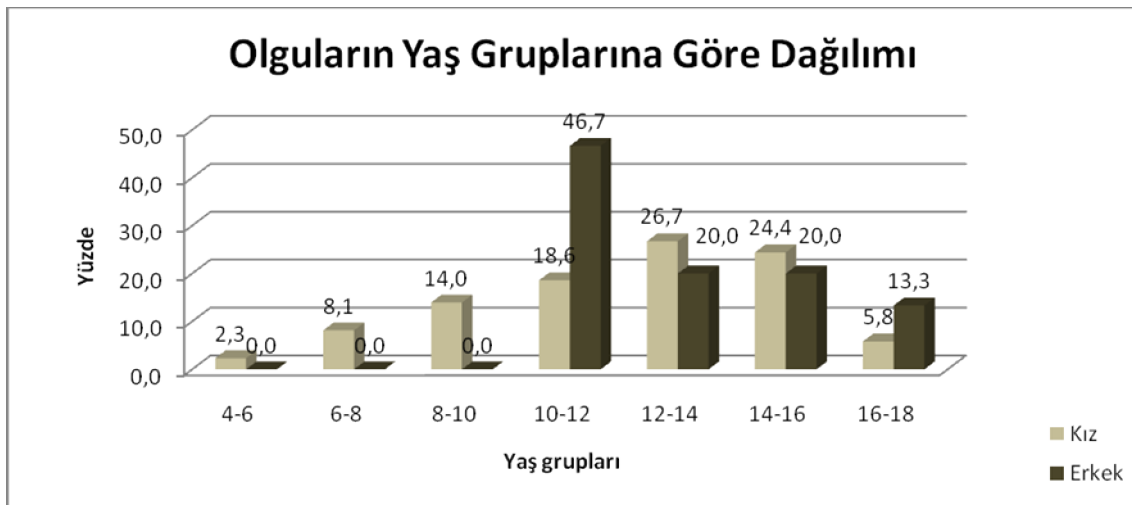
Çalışmaya Ege Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğine 2002-2008 yılları arasında laboratuvar ve klinik bulguları ile Hashimoto tiroiditi tanısı almış olan 101 olgu dahil edildi.

Hastaların tanı yaşları 4 ile 18 arasında değişmekteydi. Ortalama hasta yaşı  $12,3 \pm 2,90$  olarak saptandı. Araştırmaya dahil edilen olguların 15'i erkek 86 tanesi kızdı. Kız/erkek oranı bu araştırmada 5,7/1 olarak saptanmıştır. Erkek hastaların tanı anındaki yaş ortalaması  $12,95 \pm 2,43$  ve kız hastaların ise  $12,19 \pm 2,97$  olarak saptanmıştır. Hastaların başvuru anındaki verileri tablo 4.1 de gösterilmektedir. Araştırmaya katılan hastalar cinsiyet ve yaşa göre gruplandırıldığında erkeklerde 2. dekadın başında kızlarda ise 2. dekadın ortasında bir yığılma olduğu görülmektedir. (Şekil 4.1)

**Tablo 4-1** Araştırmaya dahil edilen hastaların başvuru anındaki özellikleri

	Ortalama	Minimum	Maksimum	Standart Sapma
Yaş	12,30	4,40	18,10	2,90
Boy SDS	0,28	-3,80	5,29	1,29
Kilo SDS	0,03	-6,40	4,11	1,50
BMI SDS	-0,05	-7,90	3,16	1,52

**Şekil 4-1** Hastaların cinsiyetlerinin yaş gruplarına göre dağılımı



Hastaların başvuru yakınmalarına bakıldığında en sık olarak %58 oranında görülen boyunda şişlik yakınması göze çarpmaktadır. Bu şikayeti %18 ile sinirlilik, %13 ile dermatolojik problemler ve %8 ile saç dökülmesi izlemektedir. Kız hastaların % 59'unda boyunda şişlik yakınması mevcut iken erkek hastalarda bu yakınmanın sıklığı %17 olarak saptanmıştır. Diğer taraftan erkek hastalarda en sık saptanan yakınma %28 ile sinirlilik olarak saptanırken kız hastalarda bu oran %15 olarak saptanmıştır. Hastaların başvurudaki bulgu ve yakınmaları tablo 4-2 de görülmektedir.

**Tablo 4-2 Hastaların başvurudaki bulgu-yakınmaları**

	K		E		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
Boyunda Şişlik	61	62,2	3	16,7	67	57,8
Terleme – Sinirlilik	14	14,3	5	27,8	21	18,1
Vitiligo – Dermatolojik	12	12,2	2	11,1	15	12,9
Kilo Kaybı	7	7,1	2	11,1	11	9,5
Kilo Artışı	8	8,2	0	0,0	9	7,8
Titreme	4	4,1	3	16,7	9	7,8
Saç Dökülmesi	6	6,1	1	5,6	7	6,0
Halsizlik – bitkinlik	4	4,1	2	11,1	7	6,0
Kardiyak yakınmalar	4	4,1	1	5,6	7	6,0
Baş Ağrısı	3	3,1	0	0,0	3	2,6

Araştırmaya dahil edilen 101 olgunun hiçbirinin ebeveyninde akrabalık yoktu, erkek olguların %33'ünün kız olguların ise %28'inin annesinde, babasında ya da kardeşinde tiroit fonksiyon bozukluğu ve/veya guatr mevcuttu. Ailede en sık rastlanan tiroit fonksiyon bozukluğu %3,4 ile hipotiroidi olarak saptandı. Hastaların annelerinin %19'unda guatr saptandı. Olguların %5'inin ailesinde diabetes mellitus mevcuttu. Yine olguların %19'unun yakın akrabalarında guatr ve %21'inde ise diabetes mellitus mevcuttu.

Tüm olguların %2'si depresyon nedeniyle tedavi görmekteyken, erkeklerde bu oran %11, kızlarda ise % 1 olarak saptanmıştır. Ayrıca olguların %2'sinde eklem rahatsızlıkları göze çarpmaktadır.

## Başlangıç Verilerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 101 olgunun başvuru anındaki tiroit hormon değerleri ve tiroit antikörleri tablo da gösterilmektedir (Tablo 4.3).

Tablo 4-3 Araştırmaya dahil edilen tüm hastaların başvuru anındaki değerleri (n=101)

	Ortalama	Minimum	Maksimum	Standart Sapma
sT3	3,96	0,45	23,00	2,61
sT4	1,73	0,20	15,00	2,75
TSH	14,72	0,01	150,00	27,15
Anti T	455,01	0,00	4000,00	660,43
Anti M	412,35	0,00	2850,00	482,98

Hastaların 37 tanesi (%37) dış merkezden tedavi başlanarak yönlendirilmişti. Bu hastaların %52'si subklinik hipotiroidi ya da hipotiroidi kliniğindedi. Tedavi kullanarak başvuran hastaların % 32'si ötiroidi % 16'sı ise hiper ya da subklinik hipertiroidi tablosundaydı.

Tablo 4-4 Başvuru sırasında tedavi kullanan hastaların tiroit fonksiyonunun değerlendirilmesi (n=37)

	K		E		Toplam	
	n	%	n	%	N	%
Hipotiroidi	7	23	1	17	8	22
Subklinik Hipotiroidi	7	23	4	67	11	30
Ötiroidi	11	35	1	17	12	32
Subklinik Hipertiroidi	4	13	0	0	4	11
Hipertiroidi	2	6	0	0	2	5
Toplam	31	100	6	100	37	100

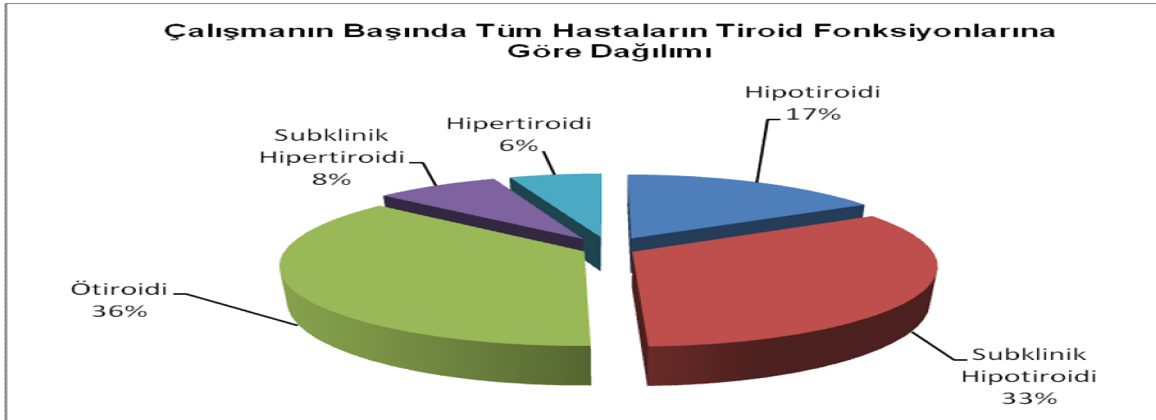
Kliniğimizde yeni tanı konan hastalar, çalışmaya dahil edilen grubun %63'ünü oluşturmaktaydı. Bu hastaların %73'ü subklinik hipotiroidi veya ötiroidi durumundaydı. Yeni tanı alan hastaların %14'ü hipotiroidi kliniğindedi %12'si hipertiroidi ya da subklinik hipertiroidi durumundaydı. (Tablo 4.5)

**Tablo 4-5** Yeni tanı hastaların tiroit fonksiyonlarının değerlendirilmesi

	K		E		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
Hipotiroidi	9	16	0	0	9	14
Subklinik Hipotiroidi	18	33	4	44	22	34
Ötiroidi	22	40	3	33	25	39
Subklinik Hipertiroidi	4	7	0	0	4	6
Hipertiroidi	2	4	2	22	4	6
Toplam	55	100	9	100	64	100

Genel olarak bakıldığında başvuruda hastaların 33'ü ötiroid, 16'sı subklinik hipotiroidi, 40'ı hipotiroidi kliniğindeyken, 5'i subklinik hipertiroidi ve 6'sı ise hipertiroidi kliniğindeydi. Hastaların tiroit fonksiyonlarına göre yüzdeleri dağılımları şekil 4.2 de gösterilmiştir.

**Şekil 4-2** Hastaların çalışma başlangıcındaki tiroit fonksiyonlarına göre dağılımları



Başvuruda; tedavi alan 37 hastanın Anti-T değerleri ortalaması  $450 \pm 725$  IU/ml ve Anti-M değerleri ortalaması ise  $392 \pm 428$  IU/ml idi. Tedavi almayan hastaların ise başvurudaki Anti-T değeri  $457 \pm 629$  IU/ml ve Anti-M değeri  $423 \pm 513$  IU/ml olarak saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında hastaların Anti-T ve Anti-M değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ( $P=0,769$ ).

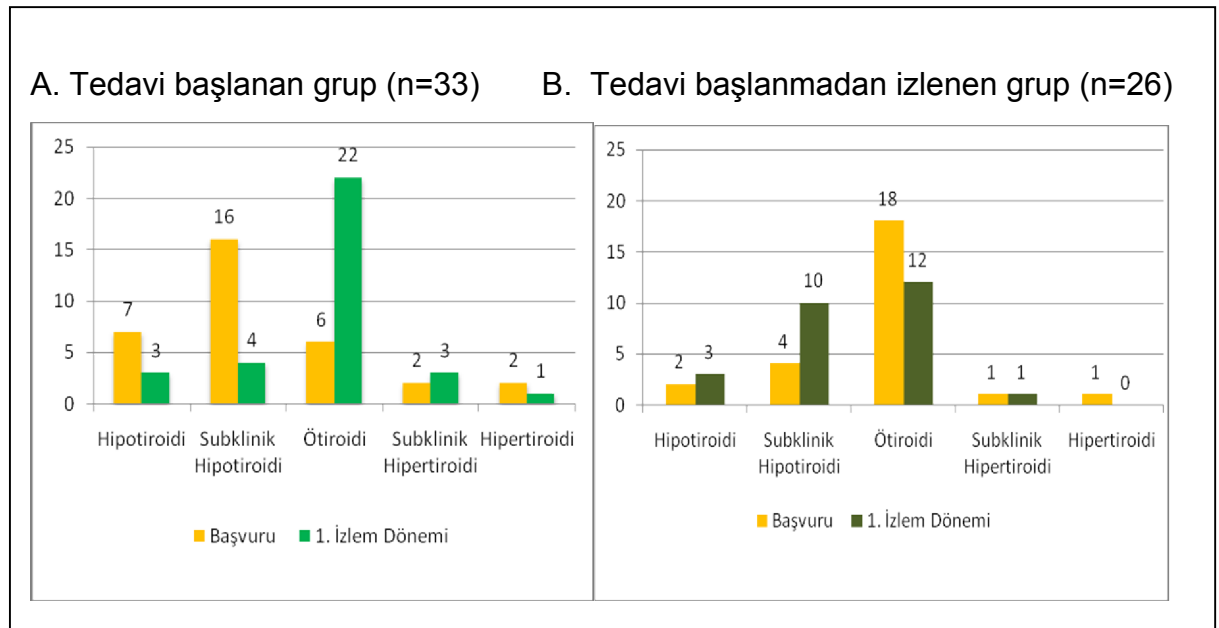
Tedavi olarak başvuran hastaların Boy SDS , Ağırlık SDS ve VKİ SDS'leri sırasıyla  $0,10 \pm 1,15$  ,  $0,01 \pm 1,30$  ve  $0,08 \pm 1,15$  olarak saptanmıştır. Tedavi almadan başvuran hastaların değerleri ise sırasıyla  $0,37 \pm 1,36$  ,  $0,47 \pm 1,60$  ,

0,12 ±1,67 olarak saptanmıştır. Bu iki grubun başlangıçtaki antropometrik ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (Boy, Ağırlık ve VKİ SDS'leri için P değerleri 0,4 , 0,9 ve 0,5)

## 1. İzlem Dönemi Sonuçları

1. izlem dönemi (350±137 gün) sonrası takip edilmeye devam edilen 96 hastanın 68'i tedavi kullanırken 26 tanesi tedavisiz olarak izlenmiştir. 2 hasta ise tedavi almaktayken tedavisi kesilmiştir. Tedavi görmeyen 64 olgunun 33 tanesine tedavi başlanmıştır. Bu olguların tiroit hormon değerleri, başlanan ilaç dozu, antropometrik ölçümleri ve klinik yorumlarının (hipotiroiti; subklinik hipotiroidi, ötiroidi, subklinik hipertiroidi ve hipertiroidi) dağılımı Şekil 4.6 da gösterilmiştir. 26 olgu tedavisiz olarak izlenmiştir. 5 olgu ise izlemden çıkmıştır. Bu 64 olgunun 1. İzlem dönemi sonrası verilerine bakıldığında 33 kişilik tedavi başlanan grupta subklinik hipotiroidi olguları ötiroidit duruma geçerken tedavi almayan grupta ötiroidit olguların subklinik hipotiroidi kliniğine kaymış olması dikkat çekicidir (Şekil 4.3). Başvuruda tedavi başlanan subklinik hipotiroidi olguların TSH ortalaması 14,19 ±11,5 µIU/ml ve 3,01 ±1,15 µIU/ml olarak saptanmıştır.

Şekil 4-3 Başvuruda tedavi alan ve tedavi almayan hastaların dağılımı



Başvuruda tedavi kullanan 37 hastanın 1 tanesi izlemiden çıkmıştır, 1 hasta ise hipotiroidi olmasına karşın tedavisi kesilmiş ve bu hasta ötiroid olarak izlenmiştir. Tedavi kullanan ve başvuru sonrasında tedavi başlanan toplam 68 olgunun 1. izlem dönemi klinik dağılımları Şekil 4.6 da gösterilmiştir. Toplam 68 kişiden oluşan bu grubun Anti-T ve Anti-M değerleri sırası ile  $380 \pm 585$  IU/ml ve  $523 \pm 540$  IU/ml olarak saptanırken, 1. İzlem dönemi sonrası tedavi almayan 26 kişilik grubun Anti-T Anti-M değerleri ise  $427 \pm 780$  IU/ml ve  $257 \pm 374$  IU/ml olarak saptanmıştır. 1. İzlem dönemi sonrasında çalışmanın başından itibaren tedavi kullanan (ve izlemi yapılan) 35 kişilik grup ve tedavi kullanmayan 26 kişilik grup karşılaştırıldığında tedavi kullanan grupta Anti T değerinde bir düşüş yaşanırken Anti-M değerinde bir yükselme saptanmıştır. Tedavi almayan grupta ise Anti-T değerinde bir düşüş saptanırken Anti-M değerinde bir artış saptanmıştır.

**Tablo 4-6** Çalışmanın başından beri tedavi kullanan ve kullanmayan grupların karşılaştırılması

		Başlangıç	1. İzlem Dönemi
Tedavi kullanan N=35	Anti-T	438±747	322±475
	Anti-M	413±433	550±688
Tedavi kullanmayan N= 26	Anti-T	620±881	427±780
	Anti-M	247±348	258±374

Anti tiroit antikörlerine bakıldığında tedavi alan gruptaki Anti-T ve Anti-M değerlerindeki değişim anlamlı olarak saptanmamıştır. (P değeri Anti-T için 0,41 ve Anti-M için 0,31) Tedavi almayan grupta da anti tiroit antikörlerindeki değişimler anlamlı olarak saptanmamıştır. (P değeri Anti-T için 0,97 ve Anti-M için 0,73) Tedavi alan ve almayan gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında da Anti-T ve Anti-M deki değişim anlamlı olarak saptanmamıştır. (P değeri Anti-T için 0,35 ve Anti-M için 0,09)

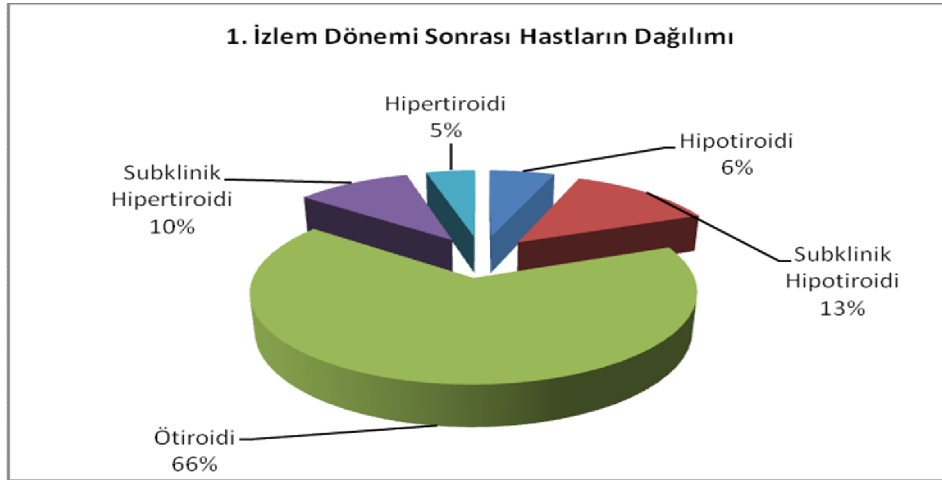
1. izlem dönemi ( $350 \pm 137$  gün) sonrasında hastaların başvurudaki antropometrik ölçüm parametreleri tekrar edilmiştir. Hastaların antropometrik ölçüm değerleri şekil 4.6 da gösterilmektedir. Bu verilerin tedavi alan gruptaki ve almayan gruptaki değişimleri anlamlı olarak saptanmamıştır.

1. İzlem dönemi sonrasında tedavi kullanan ve kullanamayan hastalar karşılaştırıldığında bu iki gurubun boy kilo ve VKI ölçümleri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır. Bu grupların antropometrik ölçüm değerleri olguların klinik dağılımıyla birlikte şekil 4.6 da gösterilmiştir.

Başvuruda tedavi alan olguların aldıkları doz  $1,82 \pm 0,205$  mg/kg olarak saptanırken 1. İzlem dönemi sonrasında bu oran  $1,9 \pm 0,88$  mg/kg olarak saptanmıştır. Tedavi alan hastaların aldıkları doz ile hastaların klinik durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

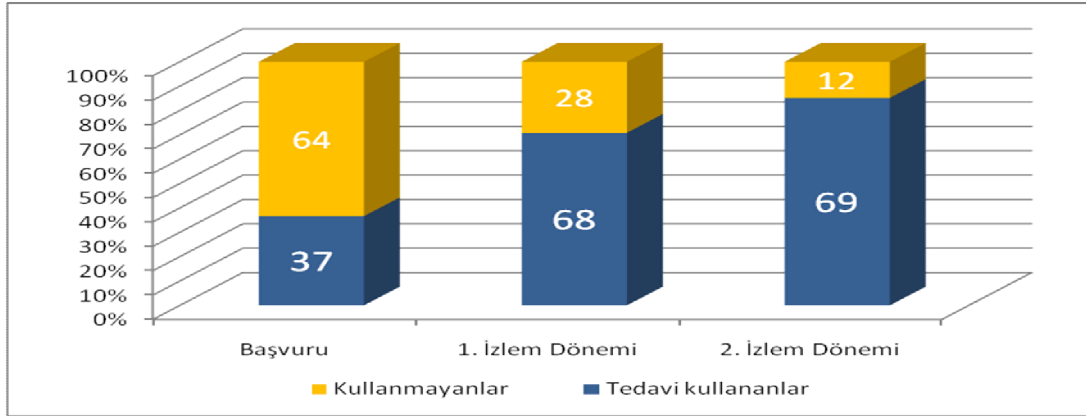
Başvurudaki 101 hastanın 5 tanesi 1. İzlem dönemi sonrasında izlemden çıkmıştır. Tüm hastaların klinik durumlarının dağılımları şekil 4.4 de gösterilmektedir.

Şekil 4-4 1. İzlem dönemi sonrasında hastaların klinik durumları



Başvuru anında olguların % 37 si tedavi kullanır durumda ve % 63 ü tedavisiz olarak saptanırken 1. İzlem periyodu sonrasında bu oran %70 e % 30 olarak tedavi kullananlar lehine değişmiştir. Olguların izlem süresince olan tedavi durumları Şekil 4.5 da gösterilmiştir (Şekildeki rakamlar kişi sayısını göstermektedir)

Şekil 4-5 Hastaların tedavi durumlarına göre dağılımı

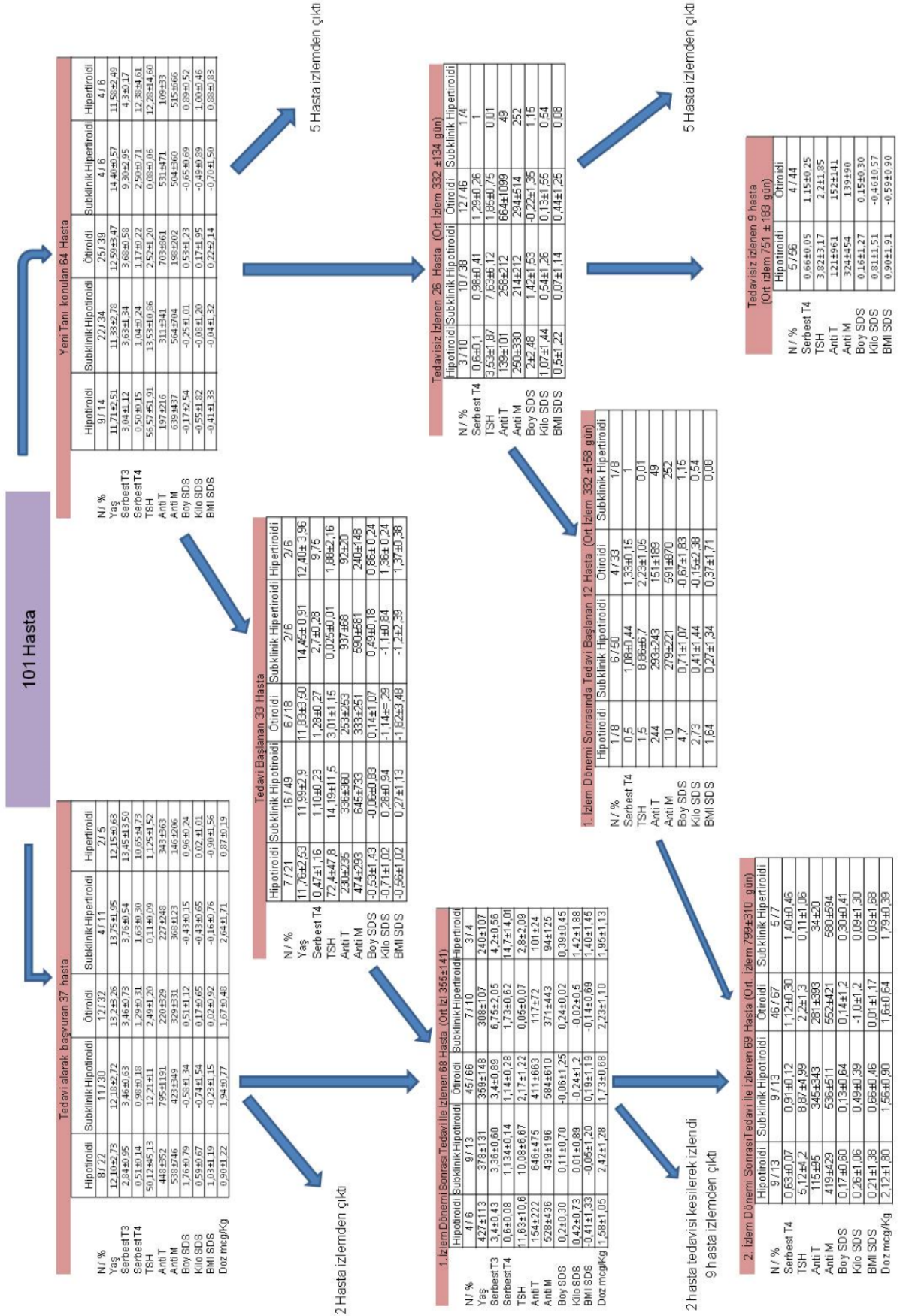


## 2. İzlem Dönemi Sonuçları:

1. izlem dönemi ( $350 \pm 137$  gün) sonrası takip edilmeye devam edilen 96 hastanın 68'i tedavi kullanırken 26 tanesi tedavisiz olarak izlenmiştir. 2 hasta ise tedavi almaktayken tedavisi kesilmiştir. Bu 96 hastanın 81 tanesi 2. izlem süresi sonunda (Ort izlem süresi  $786 \pm 296$  gün) da takip edilmiştir. 1. İzlem dönemi sonrasında tedavi almayan 26 hastanın 5'i ve yine 1. izlem dönemi sonrasında tedavi başlanan 33 hastanın 6 tanesiyle birlikte tedavi ile izlenen 35 hastanın 3 tanesi ve 1. izlem dönemi sonrasında tedavisi kesilen 1 hasta yani toplam 15 hasta 2. izlem dönemi sonrasında takipten çıkmıştır.

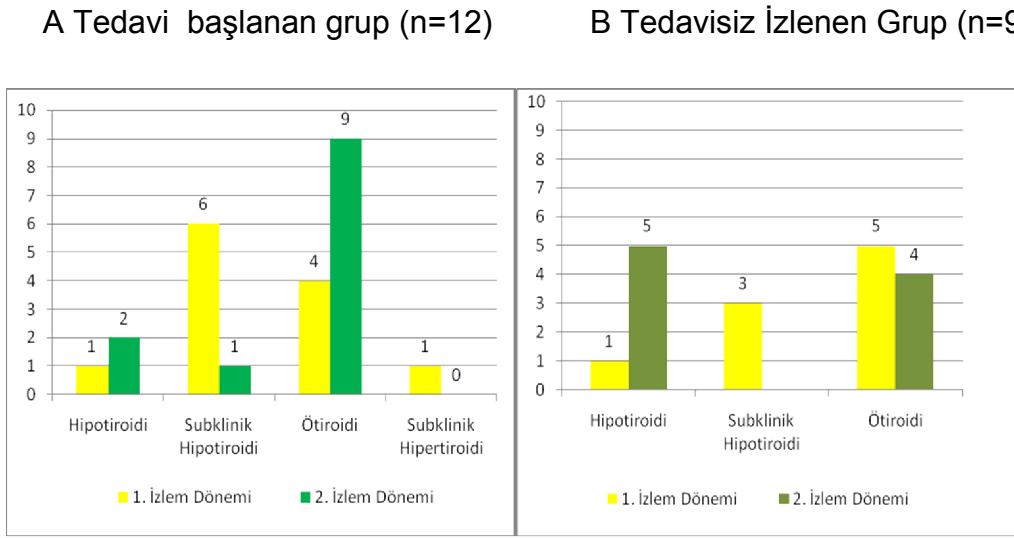
1. İzlem dönemi sonrasında tedavisiz izlenen 26 hastanın 12'sine tedavi başlanmıştır. Bu hastaların tedavi öncesi klinik durumları, tiroit hormon değerleri Anti-T ve Anti-M değerleri ile antropometrik ölçüm değerleri Şekil 4.6 da gösterilmektedir. Bu 12 hastanın da eklenmesi ile ortalama 786 günlük 2. dönem sonrası izlenen 81 hastadan, tedavi kullanan hastaların oranı % 70'den %85'e yükselmiştir (Şekil 4.5). Bu 69 olgunun tiroit hormon değerleri, antropometrik ölçüm değerleri, Anti-T ve Anti-M değerleri ve aldıkları ilaç dozlarıyla, klinik durumlarının dağılımları şekil 4.6 da gösterilmiştir. Buna göre 2. İzlem dönemi sonrasında tedavi kullanan 69 hasta ve tedavisiz izlenen hastaların klinik durumları karşılaştırıldığında tedavi kullanan hasta grubunda subklinik hipotiroidi ve ötiroidi oranı 1. İzlem döneminde % 79'iken 2. İzlem döneminde %80 olarak saptanmıştır. Bu oran tedavi kullanmadan izlenen hasta grubunda % 84'den %44'e düşmüştür. Buna karşın bu iki grubun Anti-T ve Anti-M değerleri ve antropometrik ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Şekil 4-6 Çalışmanın akış şeması



1. İzlem dönemi sonrasında tedavi başlanan 12 hastanın klinik durumlarına bakıldığında ötiroidi durumunda belirgin bir artış saptanmakla birlikte, 1. izlem dönemi sonrasında tedavi başlanan bu 12 hasta ve tedavisiz izlenen 9 hastanın 2. izlem dönemi sonrasında Anit-T ve Anti-M değerleri arasında ve antropometrik ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu olguların araştırma verileri şekil 4.6 da klinik izlem verileri ise şekil 4-7 de gösterilmektedir.

**Şekil 4-7** 1. İzlem döneminde tedavi başlanan ve başlanmayan hastaların izlem karşılaştırılması



Araştırmanın başından itibaren tedavi alan ve 2. izlem döneminde de izlemi sürdürülen hastaların klinik durumlarına bakıldığında olguların klinik dağılımlarının nispeten sabit bir şekilde gittiği görülmektedir. Bu olgularda tedavi ile birlikte Anti-T değerlerinde düşüş anlamlı saptanmıştır (P=0,01) Anti-M değerlerinin ortalamaları ise tedaviye karşın düşmemiştir. Tedavi almayan gruba bakıldığında da Anti-T değerlerinde düşüş saptanmakla birlikte bu düşüş anlamlı değildir. Anti-M değerlerinde ise düşüş saptanmamıştır. (P değeri Anti-T için 0,26 Anti M için 0,49)

Tablo 4-7 İzlem dönemi sonunda araştırmanın başından beri tedavi kullanan ve tedavi kullanmayan olguların karşılaştırılması

		Başvuru	1. İzlem Dönemi	2. İzlem Dönemi
Tedavi alan (n=30)	Anti T	472±795	343±504	252±395
	Anti M	424±437	468±342	560±374
Tedavi almayan (n=9)	Anti T	488±739	489±796	136±113
	Anti M	184±171	157±193	231±319

Araştırma süresince tedavi ile ve tedavisiz izlenen bu iki gruptaki Anti-T ve Anti-M değerlerindeki değişimleri birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı sonuç saptanmamıştır. (P değeri Anti-T için=0,62 ve Anti-M için0,24)

Tablo 4-8 Başlangıçtan beri tedavi görmeyen hastaların klinik durumlarının izlem süresince değişimi (n= 9)

	Başvuru	1. Dönem	2. Dönem
Hipotiroidi	0	1	5
Subklinik Hipotiroidi	2	3	0
Ötiroidi	7	5	4

Yine araştırma süresince tedavi alan ve tedavi almayan bu iki grubun ağırlık SDS, boy SDS ve VKİ SDS'leri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır.

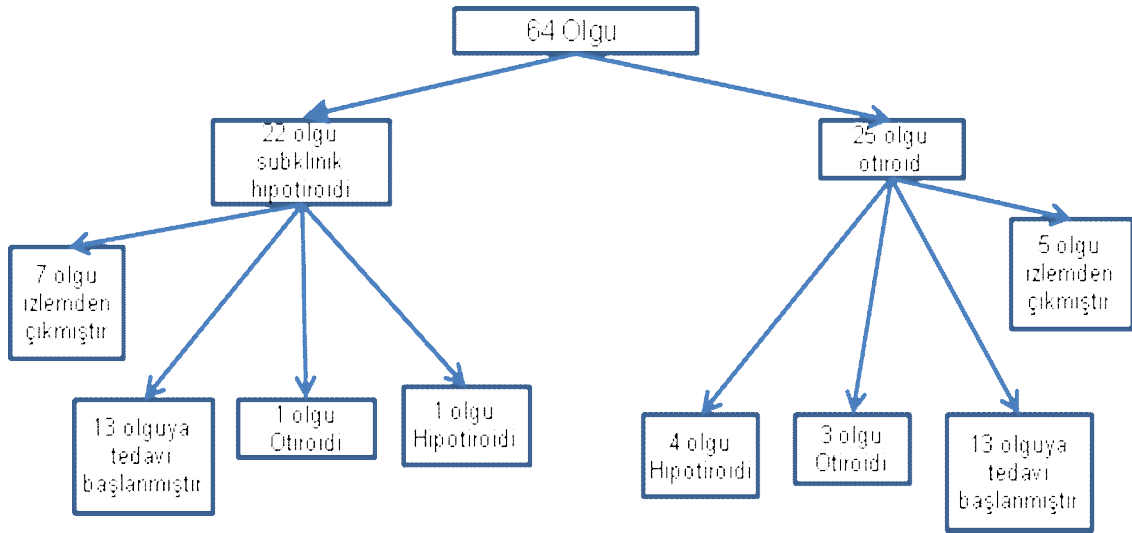
Tüm çalışma süresince tedavi almadan izlenen 9 olgunun klinik dağılımı tablo 4.8'de gösterilmektedir. Araştırma başlangıcında bu grupta ötiroid olan hastalar grubun %78' ini oluştururken 2. İzlem dönemi sonrasında bu oran %44'e düşmüştür. Burada izlem süresince tedavi başlanmayan hastaların ötiroid durumundan subklinik hipotiroidiye ve nihai olarak hipotiroidiye kaydığı görülmektedir.

1. İzlem dönemi veya 2. İzlem dönemi sonrasında tedavi gören ve subklinik hipertiroidi veya hipertiroidi durumunda olan hastaların Anti-T ve Anti-M değerleri tedavi almayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında sonuç anlamlı olarak saptanmamıştır.

Araştırmanın başında tedavi almayan 64 hastalık grubun 2. İzlem dönemi sonrasındaki dağılımı şekil 4-8 de gösterilmiştir. Bu hastalarda hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve hipertiroidi hastaların tamamı 2. İzlem dönemi

sonrasında tedavi kullanılmaktaydı. Başlangıçta subklinik hipotiroidi olan 22 olgunun 15 tanesi 2. İzlem dönemi sonrasında da izleniyordu. Bu olguların 13 tanesine tedavi başlanmıştı, 1 tedavisiz izlenen 1 olgu hipotiroidi 1 tanesi ise ötiroidi kliniğindedi. Başlangıçta ötiroidi olan 25 kişilik grubun ise 2. İzlem dönemi sonrasında 20 tanesi izlenmekteydi. Bu 20 olgunun 13 tanesi tedavi kullanıyordu. Tedavi kullanmayan 7 olgunun 4 tanesi hipotiroidi, 3 tanesi ise ötiroidi kliniğindedi.

Şekil 4-8 Başlangıçta tedavi almayan subklinik hipotiroidi ve ötiroidi olguların izlemi



101 olgunun 89 tanesine USG çekilmiş ve 31 tanesinde tiromegali saptanmıştır. Bu hastaların 15 tanesi tedavi kullanan ve 16 tanesi tedavi kullanmayan (yeni tanı) hasta grubundan olduğu saptanmıştır. Ortalama 2 yıl sonra 48 olguya kontrol USG çekilmiştir. Başlangıçta tiromegalisi olan ve tedavi kullanan 15 hastanın 8 ine kontrol USG çekilmiştir. Bu olguların 2'sinde tiroit boyutlarında azalma, 5 tanesinde normale gerilme saptanmış, 1 olgunun tiromegalisinin sürdüğü görülmüştür.

16 kişilik tedavi almayan grupta ise 6 hastanın tedavi başlanmasının ardından kontrol USG sinde tiromegalide gerileme olduğu saptanmıştır. Tedavi almayan ve başlangıçta tiromegalisi olmayan 3 olgunun kontrol USG lerinde

tiromegali geliştirdiği görülmüştür. İzlemede hastaların klinikleri değiştiği için hastalığın tiromegali ve hastalığın klinik korrelasyonu arasında net bir ilişki konulamamıştır. Hastaların başlangıçtaki klinik bulguları ve tiromegali mevcudiyeti Tablo 4.9 da gösterilmiştir.

**Tablo 4-9** Hastaların Tiroit USG sonuçları ve Klinik yorumları

1. Tedavi almayan hastalarda Tiroit USG sonucu		
	Tiromegali Var	Tiromegali Yok
Hipotiroidi	3	6
Subklinik Hipotiroidi	6	10
tiroidi	5	16
Subklinik Hipertiroidi	1	3
Hipertiroidi	1	2
Toplam	16	53
2. Tedavi Alan Hastalarda Tiroit USG Sonucu		
	Tiromegali Var	Tiromegali Yok
Hipotiroidi	3	4
Subklinik Hipotiroidi	4	7
tiroidi	4	8
Subklinik Hipertiroidi	2	2
Hipertiroidi	2	0
Toplam	15	36

Araştırma boyunca çekilen toplam 137 USG tetkikinde radyologlar tarafından en sık saptanan tiroit patolojisi tiroit dokusunun heterojen görünümü olmuştur. 61 olguda tiroit bezi heterojen olarak yorumlanmış, 57 olguda ekojenitede azalma, 11 olguda septalı görünüm 11 olguda pseudonodul, 4 olguda ise nodül saptanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

### 1. Yaş, ve Demografik veriler

Hashimoto tiroiditi çocuklarda ve adölesanlarda edinsel hipotiroidizmin ve guatrın en sık nedenidir [1, 132-135] Hastalığın prevalansının arttığı yönünde çalışmalar mevcuttur [136, 137]. Hunter ve ark, İskoçya'da yaptıkları çalışmada guatr ve edinsel hipotiroidizmin çocuklardaki en sık nedeninin Hashimoto tiroiditi (%57) olduğunu ve hastalığın 22 yaş altındaki prevalansını da %0,135 olarak saptanmış, ve bu oranın önceki çalışmalardaki oranın 2 ila 3 katı fazla olduğunu göstermiştir. Rallsion ve ark. Utah/Arizona'da yaptığı çalışmada bu oran %1,6,veTunbridge ve ark yaptığı çalışmada ise %1- 1,5 olarak saptanmıştır. [1, 13]. Farklı bölgelerde yapılan çalışmalardaki bu denli farklı sonuçların nedeni örneklem ve çalışma metodolojisindeki farklılıklardır. Hunter ve ark. araştırmaya sadece hipotiroidizm olan ve ilaç kullanan vakaları dahil etmişler ve böylelikle subklinik hipotiroidizm vakalarını dışlamışlardır. Bununla birlikte Hunter ve arkadaşları, İskoçya'da, önceki yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında saptanan prevalans artışını yine çocuklarda artan otoimmün hastalıkların prevalansına (DM, astım ve diğer çocuk allerjileri) bağlamıştır. Otoimmün hastalık prevalansındaki bu artışı erken çocukluk döneminde daha az enfeksiyon geçirilmesine ve hijyen hipotezine dayandırmıştır.

Hastalık daha çok orta yaş ve ileri yaşlardaki kadınlarda görülse de görülme sıklığındaki ilk tepesini adölesan döneminde yapar [138]. Çalışmamızda hastaların ortalama başvuru yaşı  $12,3 \pm 2,90$  olarak saptandı. Erkek hastaların tanı anındaki yaş ortalaması  $12,95 \pm 2,43$  ve kız hastaların ise  $12,19 \pm 2,97$  olarak saptanmıştır. Hastalar yaşlarına göre gruplandırıldığında erkeklerde ergenlik döneminin başında kızlarda ise ergenlik döneminin ortasında bir yığılma olduğu görülmektedir. Literatüre bakıldığında Hunter ve ark. yaptığı çalışmada ortalama hasta yaşı 16,9 [137] ,Goplakarishnan ve ark. Çalışmasında  $13,2 \pm 2,64$  [136], Maenpaa ve ark çalışmasında  $11,1 \pm 0,53$  olarak saptanmıştır [135]. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması literatür ile paralel olarak saptanmıştır. Adölesan döneminde yaş büyüdükçe rastlanan ve özellikle 2. dekadın ortasına doğru belirgin hale gelen

hasta sayısındaki düşüş bu yaş grubunun erişkin endokrinoloji ekibi tarafından izlenmesi ya da kronik hastalık nedeniyle uzun süren izlemdeki hasta uyumsuzluğu ile açıklanabilir.

Hastalık daha çok kadın hastalarda görülmekle birlikte literatürde verilen kadın/erkek oranları oldukça çelişkilidir. Buna göre Goplakarishnan ve ark. 98 vakalık çalışmasında bu oran 4,15/1 [136], Rallison ve ark 5179 hastalık izlem çalışmasında 2/1 [1], Fava ve ark yaptığı 23 kişilik bir çalışmada 2,83/1 [139] Greenberg ve ark 32 vakalık çalışmasında 9,7/1 [140] olarak saptanmıştır. Oranların 2 ila 9,7 arasında değiştiği görülmektedir. Bunun nedeni çalışmaya dahil edilen grubun büyüklüğü ve çalışmaya dahil edilme kriterleri, bölgedeki halkın iyot alımı ve diyeti olarak gösterilebilir. Birlikte görülen hastalıkların (Down sendromu, diyabetes mellitus, çölyak hastalığı vs.) dışlandığı ve yaşları 4 – 18 arasında olan 101 hastanın dahil edildiği çalışmamızda bu oran 5,7 olarak saptanmıştır. Hastalığın kızlarda daha sık görülmesinin nedeni X kromozomundaki inaktivasyon bozuklukları, östrojen gibi steroid hormonları ve çevresel faktörler ile ilişkilendirilmiştir [141, 142] .

Hashimoto tiroditinde hastalar sıklıkla ötiroid tablosunda ve asemptomatikler. Bunun haricinde hastalarda en sık başvuru semptomu guatr'dır [139, 143]. Vries ve ark [143] yaptıkları çalışmada hastaların %39 u boyunda şişlik yakınması ile başvururken yapılan fizik bakıda guatr %77 olarak saptanmıştır. Matsuura ve ark [144] bu oranı %71 olarak saptarken Greenberg ve ark. %91 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda hastaların başvuru yakınmalarına bakıldığında en sık olarak %58 oranında görülen boyunda şişlik yakınması göze çarpmaktadır. Bu şikayeti %18 ile sinirlilik, %13 ile dermatolojik problemler ve %8 ile saç dökülmesi izlemektedir. Kız hastaların %59'unda boyunda şişlik yakınması mevcut iken erkek hastalarda bu yakınmanın sıklığı %17 olarak saptanmıştır. Diğer taraftan erkek hastalarda en sık saptanan yakınma %28 ile sinirlilik olarak saptanırken kız hastalarda bu bulgu %15 olarak saptanmıştır.

Hastalığın otoimmün temeli de göz önüne alındığında genetik temeli bir çok çalışmada araştırılmıştır [15, 145, 146]. Araştırmamıza katılan olguların %

29'unun (erkek hastaların %33 ve kız hastaların %28) ailesinde tiroit fonksiyon bozukluğu ve veya guatr mevcudiyeti saptanmıştır. Bu oran toplum ortalamasının üstünde olup hastalığın genetik temeli olduğunu güçlendirmektedir.

Çalışmamızda tiroit bozukluğu belirtilen olguların ailelerinde Anti-T ve Anti-M çalışılması mümkün olmamıştır. Ancak, literatürde Hashimoto tiroiditi olan olguların anne ve babalarında da yüksek oranda antikor pozitifliği olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [145].

Hastaların ultrasonografik değerlendirmelerinde olguların %35'inde tiromegali saptanmıştır. Tiromegali ile birlikte en çok rastlanan bulgu %'45 ile parankim heterojenitesi ve %42 ile hipoekojenite olarak saptanmıştır. Literatürde tiroit USG tetkikinin tiroit bozukluğu ile korrele olduğunu belirten bir çok çalışma mevcuttur. Maalesef izlem süresince yapılan USG'lerde hastaların klinik seyirleri dalgalı olduğu için, USG bulguları ve boyutları ile hastalık aktivasyonu arasındaki klinik ilişki net konamamıştır. Bununla birlikte tedavi alan ve kontrol USG çekilen hastaların %88'inde ve tedavi almayan ancak izlemde tedavi başlanan hastaların %100'ünde tiromegalide gerileme saptanmıştır. Ayrıca başlangıçta tiromegalisi olmayan 3 olgunun izlemde tiromegalisinin gelişmesi dikkat çekicidir.

## 2. Tiroit Hormonları ve Antikorlarının İzlem İle Değişimi

Otoimmün tiroidit erişkinlerde sık çalışılmış bir konu olsa da çocuklarda ve adölesan yaş grubunda yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Juvenil Otoimmün tiroiditin doğal seyri oldukça belirsizdir [101, 136, 147]. Bununla birlikte erişkinlerde yapılan çalışmalarda izlemde ötiroidizmden subklinik hipotiroidizme ve hipotiroidizme bir kayış olduğu görülmektedir [35, 101, 148]. Radetti ve ark.[101] yaptığı 4 yıllık izlem çalışmasında, ötiroid olan hastaların büyük bir bölümü ötiroid olarak kalmaya devam ederken, subklinik hipotiroidilerin hipotiroidi kliniğine kaydığı görülmüştür. Bu bağlamda başvurudaki TSH değerleri hastalığın seyri konusunda belirleyici öneme sahiptir [101, 149].

Vanderpump ve ark. erişkin yaş grubundaki büyük ve uzun süreli izlem çalışmasında edinsel hipotiroidizm in oranını %1 ila % 2 olarak saptamışlar ve bu oranın özellikle 55 yaş üstündeki kadınlarda % 10 a kadar yüksekliğini iddia etmişlerdir [149]. 20 yıllık izlemin yapıldığı Whickham çalışmasında spontan hipotiroidizm riski yıllık %0,35 olarak saptanmıştır. Çalışmada TSH ın 2 mU/L' nin üstünde olarak saptanması yine Anti-T ve Anti-M antikoru ile birlikte hipotiroidizm açısından risk faktörü olarak öngörülmüştür. Çalışmada serbest T<sub>4</sub>'ün normal olduğu olgularda TSH'nin da 10 mU/L'dan yüksek olması durumunda tedavi başlanması, 5-10 mU/L arası ise izleme alınması önerilmiştir. Hollanda'da yapılan başka bir çalışmada Anti-M pozitifliği olan hastaların 10 yıllık izlemin sonrasında hastaların %24'ünde TSH yüksekliği saptanmıştır [47]. Moore, ötiroid juvenil otoimmün tiroidit olan 17 çocuğun 52 aylık izleminde sadece 1 tanesinin kalıcı tedavi gereksinimi olduğunu saptanmış, ve juvenil otoimmün tiroidit'de tedavinin klinik prognoza etkisi olmadığını iddia etmiştir. Bu düşük orana karşın bir çok çalışmada ve merkezde olgulara tedavi başlanmasını, erişkinlerde hastalığın daha malign izlemi ve her yıl % 5 ila % 10 unda ötiroid veya subklinik hipotiroidi durumundan hipotiroidiye kayma verisinin baz alınması ile ilişkili olduğunu iddia etmiştir [150]. Gruinerio ve ark 16 çocuk ile yaptıkları bir başka çalışmada çocukların 9'u ötiroid hale gelmiş, 2 tanesi subklinik hipotiroidi olarak kalırken 5 tanesi ise hipotiroidi durumuna geçmiştir [151]. Çalışmamız başlangıcında 37 hasta tedavi görüyor, 64 hasta ise tedavi görmüyordu. Toplam olarak bakıldığında 101 hastanın %36 sı ötiroid, % 33 ü ise subklinik hipotiroidi ve %17 si hipotiroidi olarak değerlendirilmiştir. Bu oran Vries ve ark. çalışmasında sırayla %21, %43 ve %37 olarak, Gopalakrishnan'ın çalışmasında ise sırayla %24, %33 ve %43 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ötiroid ve subklinik hipotiroidi rakamlarının toplamı diğer çalışmalara benzer olarak seyretse de hipotiroidi kliniğinde başvuran vakaların oranında düşüklük göze çarpmaktadır. Bu düşüklüğe, çalışmaya katılan olguların %37'sinin dış merkezden tedavi başlanarak yönlendirilmesi neden olmuş olabilir. Keza tedavi almadan başvuran 64 hastanın dağılımına bakıldığında hastanın %39'u ötiroid, %34'ü ise subklinik hipotiroidi ve %14'ü hipotiroidi olarak değerlendirilmiştir.

Başlangıçta yeni tanı olarak değerlendirilen 64 hastanın 33 tanesine tedavi başlanmıştır. Bu hastaların 7 tanesi hipotiroidi kliniğinde ve 16 tanesi ise subklinik hipotiroidi kliniğindedir. 350 günlük birinci izlem dönemi sonrası tedavi alan olguların sayısı 68 e çıkmıştır. Başlangıçta tedavi alan grupta olguların %32'si ötiroid ve %30'u subklinik hipotiroidi kliniğindedir. 1. İzlem dönemi sonunda bu oranlar sırasıyla %66 ve %13'ü olarak saptanmıştır. Ötiroid olan hastalardaki bu artış levotiroksin tedavisinin etkisine ve kliniğimizde olguların düzenli izlemi ve tiroit titrelerinin düzenli ölçümü sonrasında yakaladıkları sabit hormon titresi ile açıklanabilir. Tedavisiz izlenen grupta ise %46 ötiroid ve %38 subklinik hipotiroidi saptanmıştır. Tedavisiz izlenen grupta başlangıç ile karşılaştırıldığında 1. İzlem dönemi sonrasında ötiroidlerin ve subklinik hipotiroidlerin oranında ılımlı artış saptanmıştır. Bunun nedeni başlangıçta subklinik hipotiroid ve hipotiroidi olan olguların bir bölümüne tedavi başlanması ve hipertiroidi – subklinik hipertiroidi olan olguların ötiroidizme kayması olarak yorumlanabilir.

Araştırmamız boyunca tedavi alan hastaların oranı başlangıçta % 34'iken bu oran daha sonra %70'e ve %85'e çıkmıştır. Başlangıçta tedavi başlanan 33 hastanın %49'u ve 1. İzlem döneminde tedavi başlanan hastaların %50'si subklinik hipotiroidi durumundaydı. Bu olguların TSH değerleri sırasıyla  $14,19 \pm 11,5$   $\mu$ U/ml, ve  $8,86 \pm 6,7$   $\mu$ U/ml olarak saptanmıştır. Literatürde subklinik hipotiroidi olan olgulara tedavi başlama konusunda henüz tam bir ortak görüş şekillenmemiştir. Ancak birçok çalışmada TSH'nın 10 mU/L olduğu durumlarda hipotiroidiye ilerleme riski çoğaldığı için tedavi başlanması önerilmektedir. Literatürde hipotiroidi olan ve TSH < 10 mU/L olan olgularda spontan remisyon riskinin az olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur [152]. Benzer şekilde TSH >10 mU/L olan ötiroid ya da subklinik hipotiroid vakalarda ise hipotiroidizme kliniğine kayma riski artmıştır [16]. Hastalığın tiroit otoantikörleri ve TSH ile olan ilişkisi birçok makalede gösterilmiştir [35]. Vanderpump ve Turnbridge'nin yaptığı 20 yıllık izlem araştırmasında artmış TSH ve artmış Anti T ve Anti M'nin hipotiroidi kliniğine yol açmadaki etkileri gösterilmiştir (Tablo 5.1) Literatürde hormon replasman tedavisinin 3-6 ay süre ile kesilmesinin ardından vakaların %11 ila % 24 ünde ötiroid durumda kalıcılık saptanmıştır [153]. Tedavi kesilmesinin ardından Anti-M değerlerinin seyri ve uzun dönem levotiroksin tedavisinin Anti-

M ve hastalığın kliniği üzerine yapılmış henüz yeterli çalışma yoktur [154]. Araştırmamızda tedavi alan olgulardan 3 tanesinin tedavisi kesilmiş, 1 olgu ötiroid olarak izlenmiştir, tedavisi kesilen diğer 2 olgu izlemden çıktığı için klinik durumları hakkında bilgi edilememiştir.

**Tablo 5-1** Vanderpump ve ark. Erişkinlerde 20 Yıllık İzlemde Saptadıkları Odd Oranları (%95 güven aralığı)

Kadınlarda	
TSH artmış, antitiroit antikora bakılmaksızın	14 (9-24)
Antitiroit antikolar pozitif, TSH'ya bakılmaksızın	13 (8-19)
Antitiroit antikör yokken artmış TSH'nın tek başına etkisi	8 (3-20)
Antitiroit antikör varlığında artmış TSH'nın ek etkisi	5 (2-11)
TSH artmış, antitiroit antikör pozitifliğinin ek etkisi	8 (5-15)
TSH artmış ve antitiroit antikör pozitifliğinin birlikte etkisi	5 (1-15)
Erkeklerde	
Artmış TSH, antitiroit antikora bakılmaksızın	44 (19-104)
Antitiroit antikörü pozitif, TSH durumuna bakılmaksızın	25 (10-63)
TSH artmış ve Tiroit antikör pozitifliğinin birlikte etkisi	173 (81-370)

Araştırmamızın başına tedavi almayan 64 olgunun 22 tanesi subklinik hipotiroidi ve 25 tanesi ise ötiroidi kliniğindedi. 22 subklinik hipotiroidili olgunun 15 tanesi 2. İzlem dönemi sonunda izleniyordu. Bu olguların 13 tanesi tedavi kullanıyordu. Tedavi kullanmayan olguların 1 tanesi hipotiroidi 1 tanesi ise ötiroidi kliniğindedi. Başlangıçta tedavi kullanmayan ötiroidi olguların ise 20 tanesi 2. İzlem dönemi sonunda takip edilmekteydi. Bu olguların 13 tanesine tedavi başlanmıştı. Tedavi başlanmayan 7 olgunun 4 tanesi 2. İzlem dönemi sonunda hipotiroidi durumunda, 3 tanesi ise ötiroidi durumundaydı. Bu sonuç subklinik hipotiroidi ve ötiroidi olan olguların, uzun süreli izlemde, nihai olarak hipotiroidi kliniğine geçiş yaptığını göstermektedir. Bu sonuç literatür verileri ile uyumludur [135, 155].

Japonya'da erişkinlerde yapılan çalışmalarda iyot alımının kısıtlanmasıyla primer hipotiroidizmden ötiroidiye geçiş tariflenmiştir. [77, 91, 122]. Primer hipotiroididen ötiroidiye dönüşmesi için saptanan prediktif faktörler genç

yaş, büyük guatr, yüksek I131 emilimi, ve TSH-R antikorların pozitif olması olarak sayılabilir [77, 122, 156]. Bizim çalışmamızda TSH-R antikorlara bakılmamakla birlikte, Takasu ve ark. [77] yaptığı ve hormon replasman tedavisi verilen 21 kişilik çalışmada TSH-R antikoru izlemde negatifleşen 15 hastanın tedavisinin kesilmesinin ardından 6'sında ötirod durumda persiste oldukları saptanırken. TSH-R negatifleşmeyen ve tedavisi kesilen 6 hastanın ise tekrar hipotiroidi kliniğine döndüğünü saptanmıştır. Yoshinari ve ark. da benzer şekilde daha büyük guatr'ı olan hastaların daha büyük bir kısmının, tedavi kesilmesinin ardından ötiroidi durumunda kaldığını saptamıştır. Araştırmacılar bu durumu daha büyük guatrı olan hastalarda, fonksiyon görebilecek olan daha fazla sayıda tiroit follikülü olmasına ve antitiroit antikorların yok olmasının ardından bu hücrelerin tekrar görev yapabilir duruma gelmesine bağlamıştır.

Tiroit hormon replasman tedavisinin oldukça güvenilir olduğu bilinmekle birlikte kemik mineral dansitesini olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [157-159].

Hashimoto tiroiditinde otoimmün hastalığın bir özelliği olarak organa özgün antikorlar gelişmektedir. Bu antikorlardan en iyi bilinen iki tanesi Anti-T ve Anti-M'dir. Bu antikorların varlığı hem hastalığın tanısının konulması konusunda klinisyene yol göstermiş hem de invaziv tekniklerin ve görüntüleme yöntemlerinin önemini azaltarak bu teknikleri ikinci plana atmıştır. Bu antikorlar tiroit dokusundaki hasarlanma ile paralel olarak seyrettiği için bir çok çalışmada hastalık aktivasyonunu gösteren serolojik tetkikler olarak yorumlanmıştır. Çalışmamızda hastaların başvuru, 1 izlem dönemi ve 2. İzlem dönemindeki Anti-T ve Anti-M değerlerine bakıldığında, olguların izlem süresindeki klinik durumları ve Anti-T ve Anti-M değerlerindeki değişiklikler arasında ilişki kurulamamıştır. Burada klinik durumdaki etkileyen ve sonuçları yorumlamayı güçleştiren, bizim araştırmamızda değerlendirmeye alınmamış olan diğer otoantikorların etkisi olabilir. Literatürde yapılan kantitatif olarak tiroit antikorlarının ölçüldüğü uzun izlem çalışmalardaki vaka sayısı 7-43 arası değişmektedir. Bu çalışmaların çoğu erişkin yaş grubunda sürdürülmüş ve çoğunda 18 olgudan az vaka grubu ile yürütülmüştür [120, 123, 160-162]. Schmidt ve ark. [154] 38 hasta ile yaptığı çalışmada levotiroksin alan hastaların

büyük çoğunluğunda Anti-M de düşüş saptanırken 50 aylık izlem sonunda hastaların sadece %16'sında Anti-M titrelerinde negatifleşme saptanmıştır. Hastaların %8'inde ise tedaviye rağmen dalgalanma gösteren ve sonuçta da yükselen Anti-M değerlerini saptamıştır. Mariotti ve ark. [163] 77 hipotiroit ve 21 ö tiroit hastanın 12-18 aylık levotiroksin tedavisi ile izledikleri çalışmada 15 hastada Anti-M de anlamlı düşüş saptanmışlardır. Romaldini ve ark.[164] 10 hastanın 6 aylık tedavisinin ardından Anti-M değerinde %78'lik düşüş, tiroit hacminde ise %81'lik düşüş oranı saptamışlardır. Bu çalışmada tedavinin özellikle hipotiroidi vakalarında düşüş sağladığı, sublinik hipotiroidi vakalarındaysa Anti-T ve Anti-M değerlerinde anlamlı düşüş saptanmadığı vurgulanmıştır. Literatürdeki sonuçların aksine Hegedüs ve ark. [165] 13 hastalık çalışma grubunun 2 yıllık izlemi sonunda Anti-M değerlerinde anlamlı bir düşüş saptamamışlardır.

Tablo 5-2 Olguların izlemdeki Anti T ve Anti M değerleri

		Başvuru	1. izlem Dönemi	2. izlem Dönemi
Tedavi alan N=30	Anti T	472±795	343±504	252±395
	Anti M	424±437	468±342	560±374
Tedavi almayan N=9	Anti T	488±739	489±796	136±113
	Anti M	184±171	157±193	231±319

Tabloda da görüldüğü gibi tedavi alan grupta Anti-T ortalama değerleri 472 den 252'ye gerilemiştir. Bu olgularda tedavi ile birlikte Anti-T değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (P=0,01). Tedavi almayan grupta da Anti-T değerleri ortalaması 487 olarak saptanırken bu oran izlem sonrasında 136'ya gerilemiştir. Her iki grupta da tedavi alsın yada almasın Anti-T değerlerinde bir düşüş saptanmaktadır. Bununla birlikte bu fark her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı olarak saptanmamıştır (P=0,62). Padberg ve ark. yaptığı çalışmada da ö tiroit Hashimoto tiroidi olan hastalarada tedavi olan grupta Anti-M değerlerinde düşüş saptamıştır. Buna karşın ö tiroit Hashimoto kliniğinde olan ancak tedavi almayan grupta düşüş saptanmamıştır. Aynı çalışmada tedavi alan grupta Anti-T değerlerinde bir düşüş saptanmasına karşın bu düşüş anlamlı olarak saptanmamıştır [123]. Bu çalışmada örneklem kümesi 21 kişi olarak seçilmiştir.

Hashimoto tiroiditi olan hastaların en sık başvuru nedenlerinden bir tanesi de büyüme geriliği olmasına karşın araştırmamızda olguların izleminde boy kilo ve VKİ SDS'lerinde herhangi değişiklik saptanmamıştır. Bunun nedeni olguların tüm izlem süresince sadece yüzde 8 ila 17'si arasında bir oranda hipotiroidi saptanmış olması ve hipotiroidili hastalara uzun süreli izlemde müdahale edilerek büyük oranda ötiroidi duruma getirilmesi olabilir.

## Sonuçlar

1. 2002-2008 yılları arasında Hashimoto tiroiditi tanısı almış olan 101 olgu ile yapılan bu çalışmada, hastaların tanı yaşları 4 ile 18 arasında (ort. 12,3  $\pm$ 2,90) saptanmıştır. Erkek hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 12,95  $\pm$ 2,43 ve kız hastaların 12,19  $\pm$ 2,97, Kız/erkek oranı 5,7/1 olarak saptanmıştır.
2. En sık başvuru yakınması %58 oranında görülen boyunda şişlik olurken, bu şikayeti %18 ile sinirlilik, %13 ile dermatolojik problemler izlemektedir. Kız hastaların %59'unda boyunda şişlik yakınması mevcut iken erkek hastalarda bu yakınmanın sıklığı %17 olarak saptanmıştır.
3. Araştırmaya dahil edilen 101 olgunun hiçbirinin ebeveyninde akrabalık yoktu, erkek olguların %33'ünün kız olguların ise %28'inin annesinde, babasında ya da kardeşinde tiroit fonksiyon bozukluğu ve/veya guatr mevcuttu. Ailede en sık rastlanan tiroit fonksiyon bozukluğu %3,4 ile hipotiroidi olarak saptandı. Hastaların annelerinin %19'unda guatr saptandı.
4. Hastaların 37'si dış merkezden tedavi başlanarak yönlendirilmişti. Kliniğimizde yeni tanı konan hastalar, çalışmaya dahil edilen grubun %63'ünü oluşturmaktaydı. Bu hastaların %73'ü subklinik hipotiroidi veya ötiroidi, %14'ü hipotiroidi, %12'si hipertiroidi ya da subklinik hipertiroidi durumundaydı.
5. Başvuruda; tedavi alan 37 hastanın Anti-T değerleri ortalaması 450  $\pm$ 725 IU/ml ve Anti-M değerleri ortalaması ise 392  $\pm$ 428 IU/ml idi. Tedavi almayan hastaların ise başvurudaki Anti-T değeri 457  $\pm$ 629 IU/ml ve Anti-M değeri 423  $\pm$ 513 IU/ml olarak saptandı. Bu iki gurup karşılaştırıldığında hastaların Anti-T ve Anti-M değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (P=0,769).
6. 1.İzlem dönemi (350 $\pm$ 137 gün) sonrası takip edilmeye devam edilen ve başlangıçta tedavi almayan 64 olgunun 33 tanesine tedavi başlanmıştır. 26 olgu tedavisiz olarak izlenmiştir. Tedavi almayan grupta ötiroid olguların subklinik hipotiroidi kliniğine kaymış olması dikkat çekicidir Başvuruda

tedavi başlanan subklinik hipotiroidi olguların TSH ortalaması  $14,19 \pm 11,5$   $\mu\text{IU/ml}$  ve  $3,01 \pm 1,15$   $\mu\text{IU/ml}$  olarak saptanmıştır.

7. 1. İzlem dönemi sonrasında çalışmanın başından itibaren tedavi kullanan 35 kişilik grup ve tedavi kullanmayan 26 kişilik grup karşılaştırıldığında tedavi kullanan grupta Anti T değerinde bir düşüş yaşanırken Anti-M değerinde bir yükselme saptanmıştır. Tedavi almayan grupta ise Anti-T değerinde bir düşüş saptanırken Anti-M değerinde bir artış saptanmıştır. Anti tiroit antikorlarındaki bu değişim anlamlı olarak saptanmamıştır.
8. Başvuru anında olguların % 37 si tedavi kullanır durumda ve % 63 ü tedavisiz olarak saptanırken 1. İzlem periyodu sonrasında bu oran %70 e % 30 olarak 2. İzlem dönemi sonundaysa %85'e %15 olarak tedavi kullananlar lehine değişmiştir.
9. 2. İzlem süresi sonunda 81 hasta izlenmekteydi (Ort izlem süresi  $786 \pm 296$  gün). 1. İzlem dönemi sonrasında tedavisiz izlenen 26 hastanın 12'sine tedavi başlanmıştır. Bu 12 hastanın da eklenmesi ile tedavi kullanan olgu sayısı 69'a yükselmiştir. Tedavi kullanan 69 hasta ve tedavisiz izlenen hastaların klinik durumları karşılaştırıldığında tedavi kullanan hasta grubunda subklinik hipotiroidi ve ötiroidi oranı 1. İzlem döneminde %79'iken 2. İzlem döneminde %80 olarak saptanmıştır. Bu oran tedavi kullanmadan izlenen hasta grubunda % 84'den %44'e düşmüştür. Buna karşın bu iki grubun Anti-T ve Anti-M değerleri ve antropometrik ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.
10. Araştırmanın başından itibaren tedavi alan ve 2. izlem döneminde de izlemi sürdürülen hastaların (n=30) klinik durumlarına bakıldığında olguların klinik dağılımlarının nispeten sabit bir şekilde gittiği görülmektedir. Bu olgularda tedavi ile birlikte Anti-T değerlerinde düşüş anlamlı saptanmıştır (P=0,01) Anti-M değerlerinin ortalamaları ise tedaviye karşın düşmemiştir. Tedavi almayan gruba bakıldığında da Anti-T değerlerinde düşüş saptanmakla birlikte bu düşüş anlamlı değildir. Anti-M değerlerinde ise düşüş saptanmamıştır. (P değeri Anti-T için 0,26 Anti M için 0,49) Araştırma süresince tedavi ile ve tedavisiz izlenen bu iki gruptaki Anti-T ve Anti-M

değerlerindeki değişimleri birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı sonuç saptanmamıştır. (P değeri Anti-T için=0,62 ve Anti-M için0,24)

11. Tüm çalışma süresince tedavi almadan izlenen 9 olgunun araştırma başlangıcında % 78 i ötiroid olarak saptanırken, 2. İzlem dönemi sonrasında bu oran %44'e düşmüştür. Burada izlem süresince tedavi başlanmayan hastaların ötiroid durumundan subklinik hipotiroidiye ve nihai olarak hipotiroidiye kaydığı görülmektedir.
12. Başlangıçta subklinik hipotiroidi olan 22 olgunun 15 tanesi 2. İzlem dönemi sonrasında da izleniyordu. Bu olguların 13 tanesine tedavi başlanmıştı, 1 tedavisiz izlenen 1 olgu hipotiroidi 1 tanesi ise ötiroidi kliniğindedi. Başlangıçta ötiroidi olan 25 kişilik grubun ise 2. İzlem dönemi sonrasında 20 tanesi izlenmekteydi. Bu 20 olgunun 13 tanesi tedavi kullanıyordu. Tedavi kullanmayan 7 olgunun 4 tanesi hipotiroidi, 3 tanesi ise ötiroidi kliniğindedi.
13. Tüm çalışma süresince tedavi alarak başvuran ve tedavi almadan başvuran hastaların antropometrik ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
14. 101 olgunun 89 tanesine USG çekilmiş ve 31 tanesinde tiromegali saptanmıştır. Bu hastaların 15 tanesi tedavi kullanan ve 16 tanesi tedavi kullanmayan (yeni tanı) hasta grubundan olduğu saptanmıştır. Başlangıçta tiromegalisi olan ve tedavi kullanan 16 hastanın 8 ine kontrol USG çekilmiştir. Bu olguların 2'sinde tiroit boyutlarında azalma, 5 tanesinde normale gerilme saptanmış, 1 olgunun tiromegalisinin sürdüğü görülmüştür.
15. 16 kişilik tedavi almayan grupta ise 6 hastanın tedavi başlanmasının ardından kontrol USG'sinde tiromegalide gerileme olduğu saptanmıştır. Tedavi almayan ve başlangıçta tiromegalisi olmayan 3 olgunun kontrol USG'lerinde tiromegali geliştirdiği görülmüştür.
16. Radyologlar tarafından USG'de en sık saptanan tiroit patolojisi tiroit dokusunun heterojen görünümü olmuştur. 61 olguda tiroit bezi heterojen olarak yorumlanmış, 57 olguda ekojenitede azalma, 11 olguda septalı görünüm 11 olguda pseudonodul, 4 olguda ise nodül saptanmıştır.

## KAYNAKLAR:

1. Rallison, M.L., et al., Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr*, 1975. 86(5): p. 675-82.
2. Takasu, N., et al., Graves'disease following hypothyroidism due to Hashimoto's disease: studies of eight cases. . *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; . 33:687.
3. Ozer, G., et al., Growth and development of 280 hypothyroidic patients at diagnosis. *Acta Paediatr Jpn*, 1995. 37(2): p. 145-9.
4. <http://wordinfo.info/words/>.
5. Levy, O., et al., Characterization of the thyroid Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter with an anti-COOH terminus antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. 94(11): p. 5568-73.
6. Kawaguchi, A., et al., Transforming growth factor-beta1 suppresses thyrotropin-induced Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter messenger RNA and protein levels in FRTL-5 rat thyroid cells. *Thyroid*, 1997. 7(5): p. 789-94.
7. Paire, A., et al., Characterization of the rat thyroid iodide transporter using anti-peptide antibodies. Relationship between its expression and activity. *J Biol Chem*, 1997. 272(29): p. 18245-9.
8. Yokoyama, N., A. Taurog, and G.G. Klee, Thyroid peroxidase and thyroid microsomal autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989. 68(4): p. 766-73.
9. McConahey, W.M., Hashimoto's thyroiditis. *Med Clin North Am*, 1972. 56(4): p. 885-96.
10. Hollowell, J., N. Staehling, and W. Flanders, et al. , Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489., 2002.
11. Laurberg, P., et al., Low incidence rate of overt hypothyroidism compared with hyperthyroidism in an area with moderately low iodine intake. *Thyroid*, 1999. 9(1): p. 33-8.
12. Ling, S.M., et al., Euthyroid goiters in children: correlation of needle biopsy with other clinical and laboratory findings in chronic lymphocytic thyroiditis and simple goiter. *Pediatrics*, 1969. 44(5): p. 695-708.
13. Tunbridge, W.M., The epidemiology of hypothyroidism. *Clin Endocrinol Metab*, 1979. 8(1): p. 21-7.
14. Inoue, M., et al., High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: epidemiological and clinical study. *Endocrinol Jpn*, 1975. 22(6): p. 483-8.
15. Carey, C., et al., Thyroid abnormalities in children of parents who have Graves' disease: possible pre-Graves' disease. *Metabolism*, 1980. 29(4): p. 369-76.
16. Gordin, A., et al., Serum thyrotrophin and the response to thyrotrophin releasing hormone in symptomless autoimmune thyroiditis and in borderline and overt hypothyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1974. 75(2): p. 274-85.
17. Tunbridge, W.M., et al., Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1981. 282(6260): p. 258-62.
18. Le, T., First Aid for the USMLE Step 1 2009: A Student to Student Guide (First Aid USMLE) (Paperback), V. Bhushan, Editor. 2009.

19. Kraiem, Z., et al., Thyroid autoimmunity: autoantibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor. *Isr J Med Sci*, 1992. 28(2): p. 124-6.
20. Gonzalo, J.A., et al., Cutting edge: the related molecules CD28 and inducible costimulator deliver both unique and complementary signals required for optimal T cell activation. *J Immunol*, 2001. 166(1): p. 1-5.
21. Yadav, D., et al., B7-2 (CD86) controls the priming of autoreactive CD4 T cell response against pancreatic islets. *J Immunol*, 2004. 173(6): p. 3631-9.
22. Sansom, D.M., C.N. Manzotti, and Y. Zheng, What's the difference between CD80 and CD86? *Trends Immunol*, 2003. 24(6): p. 314-9.
23. Lutz, M.B. and G. Schuler, Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity? *Trends Immunol*, 2002. 23(9): p. 445-9.
24. Drakesmith, H., B. Chain, and P. Beverley, How can dendritic cells cause autoimmune disease? *Immunol Today*, 2000. 21(5): p. 214-7.
25. Goodnow, C.C., Balancing immunity and tolerance: deleting and tuning lymphocyte repertoires. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. 93(6): p. 2264-71.
26. Swain, S.L. and R.W. Dutton, Consequences of the direct interaction of helper T cells with B cells presenting antigen. *Immunol Rev*, 1987. 99: p. 263-80.
27. Trembleau, S., et al., The role of IL-12 in the induction of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today*, 1995. 16(8): p. 383-6.
28. von Boehmer, H., Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nat Immunol*, 2005. 6(4): p. 338-44.
29. Bettelli, E., M. Oukka, and V.K. Kuchroo, T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol*, 2007. 8(4): p. 345-50.
30. Nomura, T. and S. Sakaguchi, Naturally arising CD25+CD4+ regulatory T cells in tumor immunity. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2005. 293: p. 287-302.
31. Venzani, E.S., C. Benoist, and D. Mathis, Good riddance: Thymocyte clonal deletion prevents autoimmunity. *Curr Opin Immunol*, 2004. 16(2): p. 197-202.
32. Hashimoto, T., et al., Development of the brainstem: assessment by MR imaging. *Neuropediatrics*, 1991. 22(3): p. 139-46.
33. Shimojo, N., et al., Antigenic determinants on thyroglobulin: comparison of the reactivities of different thyroglobulin preparations with serum antibodies and T cells of patients with chronic thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988. 66(4): p. 689-95.
34. Latrofa, F., et al., Characterization of thyroglobulin epitopes in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases using recombinant human monoclonal thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(2): p. 591-6.
35. Vanderpump, M.P., et al., The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995. 43(1): p. 55-68.
36. Yoshida, H., et al., Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases. *J Clin Endocrinol Metab*, 1978. 46(6): p. 859-62.
37. Hjort, T., et al., THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THYROID AUTO-ANTIBODIES IN THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE MYXOEDEMA. *Dan Med Bull*, 1963. 10: p. 159-67.

38. Hobby, P., et al., Identification of an immunodominant region recognized by human autoantibodies in a three-dimensional model of thyroid peroxidase. *Endocrinology*, 2000. 141(6): p. 2018-26.
39. Nagayama, Y., et al., Molecular cloning, sequence and functional expression of the cDNA for the human thyrotropin receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989. 165(3): p. 1184-90.
40. Libert, F., et al., Cloning, sequencing and expression of the human thyrotropin (TSH) receptor: evidence for binding of autoantibodies. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989. 165(3): p. 1250-5.
41. Sanders, J., et al., Human monoclonal thyroid stimulating autoantibody. *Lancet*, 2003. 362(9378): p. 126-8.
42. Chen, C.R., et al., Low-dose immunization with adenovirus expressing the thyroid-stimulating hormone receptor A-subunit deviates the antibody response toward that of autoantibodies in human Graves' disease. *Endocrinology*, 2004. 145(1): p. 228-33.
43. Vos, X.G., et al., Frequency and characteristics of TBII-seronegative patients in a population with untreated Graves' hyperthyroidism: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008. 69(2): p. 311-7.
44. McLachlan, S.M. and B. Rapoport, The molecular biology of thyroid peroxidase: cloning, expression and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev*, 1992. 13(2): p. 192-206.
45. Rebuffat, S.A., et al., Antithyroperoxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(3): p. 929-34.
46. Iitaka, M., et al., In vitro induction of anti-thyroid microsomal antibody-secreting cells in peripheral blood mononuclear cells from normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988. 67(4): p. 749-54.
47. Tunbridge, W.M. and M.P. Vanderpump, Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000. 29(2): p. 239-53, v.
48. Nordyke, R.A., et al., The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med*, 1993. 153(7): p. 862-5.
49. Ludgate, M. and G. Baker, Unlocking the immunological mechanisms of orbital inflammation in thyroid eye disease. *Clin Exp Immunol*, 2002. 127(2): p. 193-8.
50. Endo, T., et al., Autoantibody against Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter in the sera of patients with autoimmune thyroid disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996. 224(1): p. 92-5.
51. Zeki, K., [Autoantibody against Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NaIS)]. *Nippon Rinsho*, 1999. 57(8): p. 1824-8.
52. Chin, H.S., et al., Rarity of anti- Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid diseases (AITD). *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(10): p. 3937-40.
53. Ajjan, R.A., P.F. Watson, and A.P. Weetman, Cytokines and thyroid function. *Adv Neuroimmunol*, 1996. 6(4): p. 359-86.
54. Tachi, J., et al., Increase in antideoxyribonucleic acid antibody titer in postpartum aggravation of autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988. 67(5): p. 1049-53.

55. Katakura, M., et al., Presence of antideoxyribonucleic acid antibody in patients with hyperthyroidism of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987. 64(3): p. 405-8.
56. Marino, M., et al., Megalin in thyroid physiology and pathology. *Thyroid*, 2001. 11(1): p. 47-56.
57. Marino, M., et al., Serum antibodies against megalin (GP330) in patients with autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(7): p. 2468-74.
58. Amino, N. and L.J. Degroot, Insoluble particulate antigen(s) in cell-mediated immunity of autoimmune thyroid disease. *Metabolism*, 1975. 24(1): p. 45-56.
59. McLachlan, S.M., et al., Thyroid autoantibody synthesis by cultures of thyroid and peripheral blood lymphocytes. I. Lymphocyte markers and response to pokeweed mitogen. *Clin Exp Immunol*, 1983. 52(1): p. 45-53.
60. McLachlan, S.M., et al., Thyroid autoantibody synthesis by cultures of thyroid and peripheral blood lymphocytes. II. Effect of thyroglobulin on thyroglobulin antibody synthesis. *Clin Exp Immunol*, 1983. 52(3): p. 620-8.
61. Butscher, W.G., P.W. Ladenson, and C.L. Burek, Whole-blood proliferation assay for autoimmune thyroid disease: comparison to density-gradient separated-peripheral blood lymphocytes. *Thyroid*, 2001. 11(6): p. 531-7.
62. Weetman, A.P., et al., Terminal complement complexes and C1/C1 inhibitor complexes in autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol*, 1989. 77(1): p. 25-30.
63. Weetman, A.P., N. Tandon, and B.P. Morgan, Antithyroid drugs and release of inflammatory mediators by complement-attacked thyroid cells. *Lancet*, 1992. 340(8820): p. 633-6.
64. Kung, A.W., B.M. Jones, and C.L. Lai, Effects of interferon-gamma therapy on thyroid function, T-lymphocyte subpopulations and induction of autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990. 71(5): p. 1230-4.
65. Simons, P.J., F.G. Delemarre, and H.A. Drexhage, Antigen-presenting dendritic cells as regulators of the growth of thyrocytes: a role of interleukin-1beta and interleukin-6. *Endocrinology*, 1998. 139(7): p. 3148-56.
66. Weetman, A.P., M. Freeman, and B.P. Morgan, Thyroid follicular cell function after non-lethal complement membrane attack. *Clin Exp Immunol*, 1990. 82(1): p. 69-74.
67. Premachandra, B.N. and H.T. Blumenthal, Abnormal binding of thyroid hormone in sera from patients with Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1967. 27(7): p. 931-6.
68. Calder, E.A., et al., The effect of thyroid antigens on the in vitro migration of leucocytes from patients with Hashimoto thyroiditis. *Clin Exp Immunol*, 1972. 12(4): p. 429-38.
69. Calder, E.A., W.J. Penhale, and W.J. Irvine, Killer cells and immune complexes in thyroid disease. *Proc R Soc Med*, 1975. 68(4): p. 250-2.
70. Tomer, Y. and T.F. Davies, Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev*, 1993. 14(1): p. 107-20.
71. Vermiglio, F., et al., Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia. *Thyroid*, 1999. 9(8): p. 781-6.

72. Volzke, H., et al., Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(8): p. 4587-92.
73. Mori, T. and J.P. Kriss, Measurements by competitive binding radioassay of serum anti-microsomal and anti-thyroglobulin antibodies in Graves' disease and other thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, 1971. 33(4): p. 688-98.
74. Hidaka, Y., et al., Increase in peripheral natural killer cell activity in patients with autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*, 1992. 11(4): p. 239-46.
75. Kosugi, S., et al., Identification of separate determinants on the thyrotropin receptor reactive with Graves' thyroid-stimulating antibodies and with thyroid-stimulating blocking antibodies in idiopathic myxedema: these determinants have no homologous sequence on gonadotropin receptors. *Mol Endocrinol*, 1992. 6(2): p. 168-80.
76. Tamaki, H., et al., Low prevalence of thyrotropin receptor antibody in primary hypothyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990. 71(5): p. 1382-6.
77. Takasu, N., et al., Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*, 1992. 326(8): p. 513-8.
78. Giordano, C., et al., Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*, 1997. 275(5302): p. 960-3.
79. Mitsiades, N., et al., Fas/Fas ligand up-regulation and Bcl-2 down-regulation may be significant in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(6): p. 2199-203.
80. Kawakami, A., et al., Thyroid-stimulating hormone inhibits Fas antigen-mediated apoptosis of human thyrocytes in vitro. *Endocrinology*, 1996. 137(8): p. 3163-9.
81. Stassi, G., et al., Fas/Fas ligand-driven T cell apoptosis as a consequence of ineffective thyroid immunoprivilege in Hashimoto's thyroiditis. *J Immunol*, 1999. 162(1): p. 263-7.
82. Stassi, G. and R. De Maria, Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nat Rev Immunol*, 2002. 2(3): p. 195-204.
83. Dong, Z., et al., Fas and Fas ligand gene mutations in Hashimoto's thyroiditis. *Lab Invest*, 2002. 82(12): p. 1611-6.
84. Atkins, M.B., et al., Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *N Engl J Med*, 1988. 318(24): p. 1557-63.
85. Nystrom, E., et al., Smoking--a risk factor for hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*, 1993. 16(2): p. 129-31.
86. Chiovato, L., et al., Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med*, 2003. 139(5 Pt 1): p. 346-51.
87. Costagliola, S., et al., Monoclonal antiidiotypic antibodies interact with the 93 kilodalton thyrotropin receptor and exhibit heterogeneous biological activities. *Endocrinology*, 1991. 128(3): p. 1555-62.
88. Jaspán, J.B., et al., The interaction of a type A retroviral particle and class II human leukocyte antigen susceptibility genes in the pathogenesis of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81(6): p. 2271-9.
89. Brown, T.R., et al., Thyroid injury, autoantigen availability, and the initiation of autoimmune thyroiditis. *Autoimmunity*, 1998. 27(1): p. 1-12.

90. Laurberg, P., et al., Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(3): p. 765-9.
91. Tajiri, J., et al., Studies of hypothyroidism in patients with high iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986. 63(2): p. 412-7.
92. Weetman, A.P., et al., Thyroid-stimulating antibody activity between different immunoglobulin G subclasses. *J Clin Invest*, 1990. 86(3): p. 723-7.
93. Knight, J., et al., Thyroid-stimulating autoantibodies usually contain only lambda-light chains: evidence for the "forbidden clone" theory. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986. 62(2): p. 342-7.
94. Weetman, A.P., et al., Functional analysis of intercellular adhesion molecule-1-expressing human thyroid cells. *Eur J Immunol*, 1990. 20(2): p. 271-5.
95. Brix, T.H., K.O. Kyvik, and L. Hegedus, A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(2): p. 536-9.
96. Rallison, M.L., et al., Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med*, 1991. 91(4): p. 363-70.
97. Demirbilek, H., et al., Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2007. 20(11): p. 1199-205.
98. Totterman, T.H., et al., Blood and thyroid-infiltrating lymphocyte subclasses in juvenile autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol*, 1977. 30(2): p. 193-9.
99. Mizukami, Y., et al., Silent thyroiditis: a histologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol*, 1988. 19(4): p. 423-31.
100. Kamardin, L.N. and T.V. Ivanova, [Functional results of surgical treatment of thyroid diseases in children and adolescents]. *Vestn Khir Im I I Grek*, 1980. 125(7): p. 86-90.
101. Radetti, G., et al., The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr*, 2006. 149(6): p. 827-32.
102. Moriuchi, A., et al., Localized primary amyloid tumor of the thyroid developing in the course of Hashimoto's thyroiditis. *Acta Pathol Jpn*, 1992. 42(3): p. 210-6.
103. Canton, A., et al., Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition? *J Neurol Sci*, 2000. 176(1): p. 65-9.
104. Ochi, H., et al., Proteomic analysis of human brain identifies alpha-enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett*, 2002. 528(1-3): p. 197-202.
105. Sawka, A.M., et al., Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: a case series from Mayo Clinic from 1950 to 1996. *Thyroid*, 2002. 12(5): p. 393-8.
106. Khardori, R., et al., Lymphocytic interstitial pneumonitis in autoimmune thyroid disease. *Am J Med*, 1991. 90(5): p. 649-52.
107. Loviselli, A., et al., Development of thyroid disease in patients with primary and secondary Sjogren's syndrome. *J Endocrinol Invest*, 1988. 11(9): p. 653-6.

108. Bastenie, P.A., et al., Asymptomatic autoimmune thyroiditis and coronary heart-disease. Cross-sectional and prospective studies. *Lancet*, 1977. 2(8030): p. 155-8.
109. Larson, S.D., et al., Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg*, 2007. 204(5): p. 764-73; discussion 773-5.
110. Amino, N., et al., Transient hypothyroidism after delivery in autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1976. 42(2): p. 296-301.
111. Amino, N., et al., Transient postpartum hypothyroidism: fourteen cases with autoimmune thyroiditis. *Ann Intern Med*, 1977. 87(2): p. 155-9.
112. Amino, N., et al., Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1976. 5(2): p. 115-25.
113. Pedersen, O.M., et al., The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 2000. 10(3): p. 251-9.
114. Monteleone, J.A., et al., Differentiation of chronic lymphocytic thyroiditis and simple goiter in pediatrics. *J Pediatr*, 1973. 83(3): p. 381-5.
115. Tozzoli, R., et al., Infections and autoimmune thyroid diseases: Parallel detection of antibodies against pathogens with proteomic technology. *Autoimmun Rev*, 2008.
116. Radetti, G., et al., Frequency of Hashimoto's thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*, 1995. 32(2): p. 121-4.
117. Glynne, A. and J.A. Thomson, Serum immunoglobulin levels in thyroid disease. *Clin Exp Immunol*, 1972. 12(1): p. 71-8.
118. Association, J.T. Guidelines for the Diagnosis of Chronic Thyroiditis (Hashimoto's Disease). 2009; Available from: <http://thyroid.umin.ac.jp/en/frame.html>.
119. Aksoy, D.Y., et al., Resistance to thyroid hormone associated with autoimmune thyroid disease in a Turkish family. *J Endocrinol Invest*, 2005. 28(4): p. 379-83.
120. Aksoy, D.Y., et al., Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J*, 2005. 52(3): p. 337-43.
121. Papapetrou, P.D., et al., Long-term treatment of Hashimoto's thyroiditis with thyroxine. *Lancet*, 1972. 2(7786): p. 1045-8.
122. Okamura, K., et al., Recovery of the thyroid function in patients with atrophic hypothyroidism and blocking type TSH binding inhibitor immunoglobulin. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1990. 122(1): p. 107-14.
123. Padberg, S., et al., One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? *Thyroid*, 2001. 11(3): p. 249-55.
124. Karges, B., et al., Levothyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(5): p. 1647-52.
125. Manetti, L., et al., Prevalence and functional significance of antipituitary antibodies in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(6): p. 2176-81.

126. Campbell, C.P., et al., Effects of source of dietary neutral detergent fiber on chewing behavior in beef cattle fed pelleted concentrates with or without supplemental roughage. *J Anim Sci*, 1992. 70(3): p. 894-903.
127. Blizzard, R.M., et al., Hashimoto's thyroiditis. Clinical and laboratory response to prolonged cortisone therapy. *N Engl J Med*, 1962. 267: p. 1015-20.
128. Ito, S., T. Tamura, and M. Nishikawa, Effects of desiccated thyroid, prednisolone and chloroquine on goiter and antibody titer in chronic thyroiditis. *Metabolism*, 1968. 17(4): p. 317-25.
129. Negro, R., et al., The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(4): p. 1263-8.
130. Gokcay, G., A. Furman, and O. Neyzi, Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Care Health Dev*, 2008. 34(4): p. 454-63.
131. Delange, F., et al., Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*, 1997. 136(2): p. 180-7.
132. Slatosky, J., B. Shipton, and H. Wahba, Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 2000. 61(4): p. 1047-52, 1054.
133. Maenpaa, J., [Thyroid disorders in children]. *Duodecim*, 1975. 91(7): p. 430-5.
134. Maenpaa, J., Juvenile goitrous autoimmune thyroiditis. *Acta Paediatr Scand*, 1972. 61(1): p. 49-62.
135. Maenpaa, J., et al., Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr*, 1985. 107(6): p. 898-904.
136. Gopalakrishnan, S., et al., Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics*, 2008. 122(3): p. e670-4.
137. Hunter, I., et al., Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Arch Dis Child*, 2000. 83(3): p. 207-10.
138. Foley, T.P., Jr., Goiter in adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1993. 22(3): p. 593-606.
139. Fava, A., et al., Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid*, 2009. 19(4): p. 361-7.
140. Greenberg, A.H., et al., Juvenile chronic lymphocytic thyroiditis: clinical, laboratory and histological correlations. *J Clin Endocrinol Metab*, 1970. 30(3): p. 293-301.
141. Ozcelik, T., et al., Evidence from autoimmune thyroiditis of skewed X-chromosome inactivation in female predisposition to autoimmunity. *Eur J Hum Genet*, 2006. 14(6): p. 791-7.
142. Ahmed, S.A. and W.J. Penhale, The influence of testosterone on the development of autoimmune thyroiditis in thymectomized and irradiated rats. *Clin Exp Immunol*, 1982. 48(2): p. 367-74.
143. de Vries, L., S. Bulvik, and M. Phillip, Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child*, 2009. 94(1): p. 33-7.
144. Matsuura, N., et al., Comparison of atrophic and goitrous auto-immune thyroiditis in children: clinical, laboratory and TSH-receptor antibody studies. *Eur J Pediatr*, 1990. 149(8): p. 529-33.

145. Segni, M., et al., Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents: a study of 66 families. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001. 14 Suppl 5: p. 1271-5; discussion 1297-8.
146. Segni, M., et al., Familial clustering of juvenile thyroid autoimmunity: higher risk is conferred by human leukocyte antigen DR3-DQ2 and thyroid peroxidase antibody status in fathers. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(8): p. 3779-82.
147. Radetti, G., et al., Down's syndrome, hypothyroidism and insulin-dependent diabetes mellitus. *Helv Paediatr Acta*, 1986. 41(4): p. 377-80.
148. Wang, C. and L.M. Crapo, The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1997. 26(1): p. 189-218.
149. Vanderpump, M.P. and W.M. Tunbridge, Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 2002. 12(10): p. 839-47.
150. Moore, D.C., Natural course of 'subclinical' hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1996. 150(3): p. 293-7.
151. Gruneiro de Papendieck, L., et al., Variations in clinical, hormonal and serological expressions of chronic lymphocytic thyroiditis (CLT) in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1982. 16(1): p. 19-28.
152. Comtois, R., L. Faucher, and L. Lafleche, Outcome of hypothyroidism caused by Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med*, 1995. 155(13): p. 1404-8.
153. Takasu, N., et al., Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet*, 1990. 336(8723): p. 1084-6.
154. Schmidt, M., et al., Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. *Thyroid*, 2008. 18(7): p. 755-60.
155. Rallison, L., Chronic lymphocytic (autoimmune) thyroiditis in children. *Wien Klin Wochenschr*, 1987. 99(9): p. 289-94.
156. Okamura, K., et al., Electrocardiogram in corrected transposition of the great arteries with and without associated cardiac anomalies. *J Electrocardiol*, 1973. 6(1): p. 3-10.
157. Kung, A.W. and K.K. Pun, Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine. *JAMA*, 1991. 265(20): p. 2688-91.
158. Kanamitsu, M., et al., A field trial with an improved Japanese encephalitis vaccine in a nonendemic area of the disease. *Biken J*, 1970. 13(4): p. 313-28.
159. Radetti, G., et al., Bone mineral density in children and adolescent females treated with high doses of L-thyroxine. *Horm Res*, 1993. 39(3-4): p. 127-31.
160. Rieu, M., et al., Effects of thyroid status on thyroid autoimmunity expression in euthyroid and hypothyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994. 40(4): p. 529-35.
161. Hayashi, N., et al., Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound*, 1986. 14(2): p. 123-6.
162. Vitti, P., et al., Thyroid autoimmunity and thyroid autonomy. *Acta Med Austriaca*, 1990. 17 Suppl 1: p. 90-2.
163. Mariotti, S., et al., Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990. 71(3): p. 661-9.

164. Romaldini, J.H., et al., Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 1996. 6(3): p. 183-8.
165. Hegedus, L., et al., Influence of thyroxine treatment on thyroid size and anti-thyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991. 35(3): p. 235-8.