



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA KEÇİÖREN EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HASHİMOTO TİROİDİTİ OLAN ÇOCUKLARDA BÖBREK**  
**FONKSİYONLARININ ETKİLENİMİ**

**Dr. Eda TÜFEKÇİOĞLU**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**  
**2020**



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA KEÇİÖREN EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HASHİMOTO TİROİDİTİ OLAN ÇOCUKLARDA BÖBREK  
FONKSİYONLARININ ETKİLENİMİ**

**Dr. Eda TÜFEKÇİOĞLU  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Fatih Mehmet KIŞLAL**

**ANKARA  
2020**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgisi ve tecrübeleriyle bana rehberlik eden, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan, kıymetli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Fatih Mehmet Kışlal'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen, yanında çalışmaktan mutluluk duyduğum eski klinik şeflerim sayın Prof. Dr. Sacit Günbey ve sayın Doç. Dr. Aslı Çelebi Tayfur'a,

Uzmanlık eğitimimde birlikte çalışmış olmaktan büyük mutluluk duyduğum, tezimin en büyük destekçilerinden olan sayın hocam ve çok sevgili ablam Doç. Dr. Ayşe Derya Buluş'a,

Asistanlık eğitimimde bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, klinik yaklaşımlarından çok şey kazandığım, hocalarıma ve uzmanlarıma,

Tez yazım aşamasında her türlü sorunuma çözüm bulan, desteğini hiç eksik etmeyen sevgili eşkıdemlerim Dr. Asiye Yıldız ve Dr. Emel Düzgün'e,

Zorlu asistanlık sürecini güzelleştiren, birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve tezimin veri toplama sürecinde yardımcı olan tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca her kararımdaya arkamda duran, en büyük dayanağım sevgili ailem, doktor olmamın tek mimarı sevgili annem Nafize Kocabıyık'a, babam Mustafa Ekrem Kocabıyık'a, ağabeyim Ziya Emrah Kocabıyık'a, ablam Ebru Yorulmaz Kocabıyık'a, bu kadronun en miniği Güneş Kocabıyık'a ve Tüfekçioğlu ailesine,

Son olarak da tez sürecimdeki tüm sıkıntıların en yakın şahidi ve her türlü krize bizzat maruz kalan kişi olmasına rağmen sevgisini ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Arif Burak Tüfekçioğlu'na teşekkür ederim.

**Dr. Eda TÜFEKÇİOĞLU**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT .....	vi
KISALTMALAR .....	vii
TABLO LİSTESİ .....	ix
ŞEKİL LİSTESİ .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 TİROİD BEZİ .....	2
2.1.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi .....	2
2.1.2. Tiroid Bezi Anatomisi.....	3
2.1.3 Tiroid Bezi Histolojisi.....	4
2.1.4 Tiroid Bezi Fizyolojisi .....	5
2.2 HASHİMOTO TİROİDİTİ (Kronik Lenfositik Tiroidit, Otoimmün Tiroidit)....	8
2.2.1Tarihçe ve Epidemiyoloji.....	9
2.2.2 Etiyoloji.....	9
2.2.3 Patogenez .....	10
2.2.4 Tanı .....	11
2.2.5 Tedavi.....	14
2.3 BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ .....	14
2.3.1 Glomerüler Filtrasyon Hızı .....	15
2.3.2 Kreatinin.....	16
2.3.3 Üre.....	17
2.3.4 Sistatin C .....	17
2.4 TİROİD HORMONLARININ BÖBREK ÜZERİNE ETKİSİ.....	18
2.4.1 Otoimmün tiroidit ve böbrek.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR .....	23
5. TARTIŞMA .....	29
6.SONUÇLAR .....	35

7. KAYNAKLAR.....	36
8. EKLER.....	39



## ÖZET

### Hashimoto Tiroiditi Olan Çocuklarda Böbrek Fonksiyonlarının Etkilenimi

**Giriş:** Tiroid fonksiyon bozukluklarının böbrek fonksiyon testleri üzerinde etkisi olduğu erişkinlerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu konuda çocuklarda yapılan çalışmalar ise çok kısıtlıdır. Çalışmamızda Hashimoto tiroiditinin ve yol açtığı tiroid disfonksiyonunun çocukluklarda böbrek fonksiyonlarını bozacak etki yapıp yapmadığı araştırılmıştır.

**Amaç:** Çocuklarda Hashimoto tiroiditinin ve yol açtığı tiroid hormon bozukluklarının böbrek fonksiyonları üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Ocak 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran 18 yaş altı Hashimoto tiroiditi olan hastalar ve aynı yaş grubundaki sağlam çocukların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Obezitesi veya eşlik eden kronik hastalığı olan hastalar, Hashimoto tiroiditi veya başka bir nedenle ilaç kullananlar dahil edilmedi. Sağlam grupta bu kriterlere ek olarak anti TPO ve/veya anti Tg'si pozitif olan veya tiroid ultrasonunda patoloji görülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların dosyalarından demografik verileri, antropometrik ölçümleri, TSH, sT4, anti TPO, varsa anti Tg, üre, kreatinin, Schwartz formülüne göre hesaplanmış eGFR ve tiroid USG sonuçları kaydedildi. Gruplar böbrek fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hashimoto tiroiditli 91 olgunun %83,5'i (n=76) kız, %16,5'i (n=15) erkekti ve yaş ortalaması 13,1±3,3 yıl idi. Kontrol grubundaki 85 olgunun %69,4'ü (n=59) kız, %30,5'i (n=26) erkekti ve yaş ortalamaları 11,9±3,8 yıl idi. Hashimoto tiroiditli olgular ile sağlam grup arasında böbrek fonksiyonları açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Hastalar kendi içinde aşikar hipotiroidi, subklinik hipotiroidi, ötiroidi ve hipertiroidi olarak 4 grupta incelendiğinde böbrek fonksiyonları açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Hasta grup anti TPO için 1300 sınır alınarak 2 grupta incelendiğinde de üre, kreatinin ve eGFR açısından fark saptanmadı (p>0,05).

**Sonuç:** Çocuklarda böbrek fonksiyonları, Hashimoto tiroiditi ve neden olduğu tiroid disfonksiyonundan etkilenmemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hashimoto tiroiditi, böbrek fonksiyon testleri, kreatinin, glomeruler filtrasyon hızı

# ABSTRACT

## Effects of Hashimoto Thyroiditis on Renal Functions in Children

**Introduction:** Studies in adults have shown that thyroid dysfunction has an effect on kidney function tests. But studies on this subject in children are very limited. In our study, it was investigated whether Hashimoto's thyroiditis and the thyroid dysfunctions caused by it cause impairment of kidney functions in childhood.

**Objective:** It was aimed to investigate the effects of Hashimoto's thyroiditis and its induced thyroid hormone disorders on renal functions in children.

**Method:** The files of patients with Hashimoto thyroiditis under the age of 18 who applied to our hospital's Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic between January 2018 and January 2019, and healthy children in the same age group were retrospectively reviewed. Children with obesity or concomitant chronic diseases, those receiving treatment for Hashimoto thyroiditis, and patients using medication for any other reason were not included in the study. In addition to these criteria in the healthy group, patients with positive anti TPO and/or anti Tg or abnormal thyroid ultrasound were not included in the study. Demographic data, anthropometric measurements, TSH, fT4, anti TPO, anti Tg, urea, creatinine, eGFR calculated according to the Schwartz formula and thyroid USG results were recorded from the patients' files. Groups were compared in terms of kidney function tests.

**Results:** Among the participants, 83.5% (n = 76) were female, 16.5% (n = 15) were male in HT group and 69,4% (n=59) were female and 30,5% (n=26) were male in control group. Mean age was  $13.1 \pm 3.3$  in HT and  $11,9 \pm 3,8$  was in control group. There was no significant difference in renal functions between the patients with Hashimoto thyroiditis and the healthy group ( $p > 0.05$ ). When the patients were examined in 4 groups as overt hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, euthyroidism and hyperthyroidism, no significant difference was found in terms of renal functions ( $p > 0.05$ ). Also no difference was found in terms of urea, creatinine and eGFR when the patient group was examined in 2 groups with a limit of 1300 for anti TPO. ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Kidney functions in children are not affected by Hashimoto's thyroiditis and the thyroid dysfunction it causes.

**Key words:** Hashimoto's thyroiditis, renal functions, creatinine, glomerular filtration rate

## KISALTMALAR

<b>ACE:</b>	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
<b>Anti TG:</b>	Anti tiroglobulin antikoru
<b>Anti TPO:</b>	Anti tiroid peroksidaz antikoru
<b>AT-2:</b>	Anjiyotensin 2
<b>BOS:</b>	Beyin omurilik sıvısı
<b>CKD-EPI:</b>	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
<b>DIT:</b>	Diiyodotirozin
<b>eGFR:</b>	Tahmini (estimated) glomerüler filtrasyon hızı
<b>FGF:</b>	Fibroblast growth factor (Fibroblast büyüme faktörü)
<b>FSH:</b>	Folikül stimulan hormon
<b>GFR:</b>	Glomerüler filtrasyon hızı
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:</b>	Hidrojen Peroksit
<b>IL:</b>	İnterlökin
<b>LH:</b>	Luteinleştirici hormon
<b>LT<sub>4</sub>:</b>	Levotiroksin
<b>MDRD:</b>	Modification of Diet in Renal Disease
<b>MIT:</b>	Monoiyodotirozin
<b>PTU:</b>	Propiltiyourasil
<b>RAAS:</b>	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
<b>rT<sub>3</sub>:</b>	Reverse triiodotironin
<b>SDS:</b>	Standard deviasyon skoru
<b>sT<sub>3</sub>:</b>	Serbest T <sub>3</sub>

<b>sT<sub>4</sub>:</b>	Serbest T <sub>4</sub>
<b>T<sub>3</sub>:</b>	Triiyodotironin
<b>T<sub>4</sub>:</b>	Tiroksin
<b>TBG:</b>	Tiroksin bağlayıcı globülin
<b>TFT:</b>	Tiroid fonksiyon testleri
<b>TG:</b>	Tiroglobulin
<b>TGF-β:</b>	Transforming growth factor beta
<b>TPO:</b>	Tiroid peroksidaz
<b>TRH:</b>	Tirotropin salgılayıcı hormon
<b>TSH:</b>	Tiroid stimulan hormon (tirotropin)
<b>TTR:</b>	Transtiretin (tiroksin bağlayıcı prealbümin)
<b>USG:</b>	Ultrasonografi
<b>VKİ:</b>	Vücut kitle indeksi
<b>β-hcg:</b>	Koryonik gonadotropin

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hashimoto tiroiditi etiyolojik formları.....	10
Tablo 2. Hashimoto tiroiditinde klinik prezentasyonlar..... <b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
Tablo 3. Çocuklarda yaşa göre TSH ve sT4 referans aralıkları .....	12
Tablo 4. Filtrasyon belirteçleri .....	15
Tablo 5. Çocuklarda normal serum kreatinin değerleri.....	16
Tablo 6. Grupların demografik verileri, öykü ve muayene bulguları .....	24
Tablo 7. Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması .....	25
Tablo 8. Tiroid fonksiyonlarına göre tiroid hastalarının gruplandırılması ve böbrek fonksiyonlarına etkisi .....	26
Tablo 9. Tiroid gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılması .....	27
Tablo 10. Hashimoto tiroiditi hastalarının anti TPO'ya göre gruplandırılması ve böbrek fonksiyonlarına etkisi .....	28

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1- Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi .....	2
Şekil 2- Tiroid bezinin anatomisi .....	3
Şekil 3- Grupların yaşa göre dağılımı .....	23



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi çocukluk çağında en sık görülen tiroid hastalığıdır. Organ spesifik bir otoimmün hastalıktır. Tiroid dokusunun lenfositik infiltrasyonu ve hücrelerin apoptotik ölümü söz konusudur. Hastalar TSH düzeyine göre hipertiroidik, ötiroidik veya hipotiroidik olabilir (1).

Tiroid hormonlarının böbrek gelişimine ve böbrek fonksiyonlarına etkisi olduğu erişkinlerde yapılan çalışmalarda birkaç patofizyolojik mekanizmayla açıklanmıştır. Tiroid hormonları protein sentezi ve hücre büyümesine olan etkilerine bağlı olarak fonksiyonel böbrek kitlesi üzerine etkide bulunmaktadır. Bu etki hipotiroidizmde böbrek kitlesinde azalma olarak, hipertiroidizmde ise böbrek kitlesinde artma olarak gözlenmektedir. Bunun yanında prerenal ve direkt renal etkiyle de böbrek fonksiyonları üzerine etkide bulunmaktadır. Prerenal olarak; tiroid hormonlarının pozitif kronotropik ve inotropik etkiye sahip olmaları nedeniyle hipertiroidik olan hastalarda kardiyak outputu artırır ve ayrıca sistemik vasküler direnci de azaltır. Bu da renal kan akımının artmasına neden olur. Bu durum hipotiroidide negatif kronotropik etkiyle kardiyak outputun azalması sonucu renal kan akımının da azalması şeklinde izlenmiştir (2, 3).

Direkt renal etkiyle ise; tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), tübüler sekresyon ve reabsorbsiyon sürecine ve de renal tübüler fizyoloji üzerinde etkileri vardır. eGFR üzerindeki etki, tiroid hormonlarının renal kan akımının yanı sıra renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) üzerindeki etkisine de bağlanmıştır. Hipertiroidide RAAS aktivitesinde net bir artış saptanmış olup, sonuçta afferent arter vazodilatasyonu, efferent arter vazokonstrüksiyonu ve artmış filtrasyon basıncı görülür. Bu da eGFR'de artışa neden olmaktadır. Bunlara benzer etkilere bağlı olarak eGFR hipotiroidik olan erişkinlerin %55 kadarında geri dönüşümlü olarak azalmış, %18-25 kadar hipertiroidik hastada ise artmış olarak saptanmıştır (2-4).

Bu bilgiler erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda elde edilmekle beraber, çocukluk çağı tiroid bozukluklarının böbrek fonksiyonlarına olan etkisiyle ilgili çalışmalar yeterli düzeyde değildir. Çalışmamızın amacı çocukluk çağı Hashimoto tiroiditinde böbrek fonksiyon testlerinin etkilenip etkilenmediğini ortaya koymaktır.

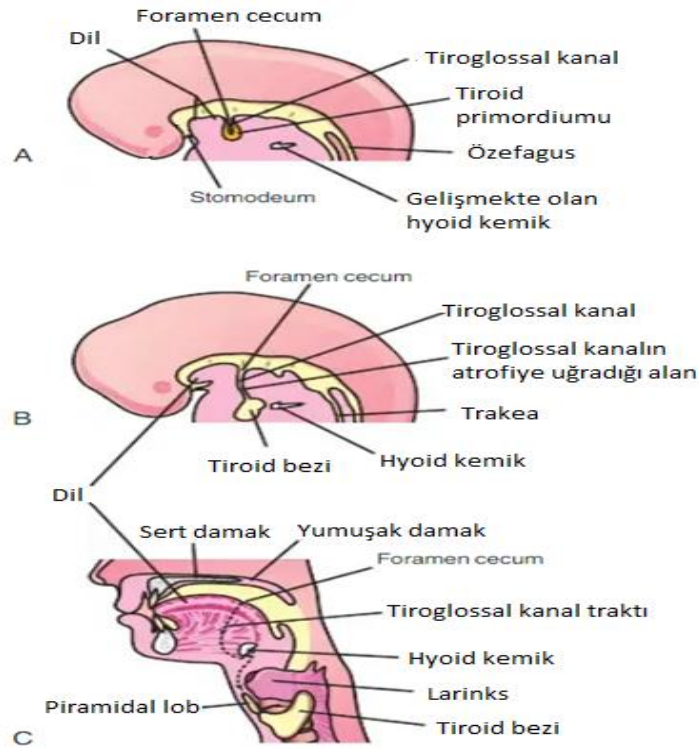
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 TİROİD BEZİ

#### 2.1.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezi embriyoda gelişen ilk endokrin organdır(5). Fetal tiroid, dil kökünde bulunan foramen çekumdan köken alır ve fertilizasyondan yaklaşık 24 gün sonra şekillenmeye başlar (1, 6).

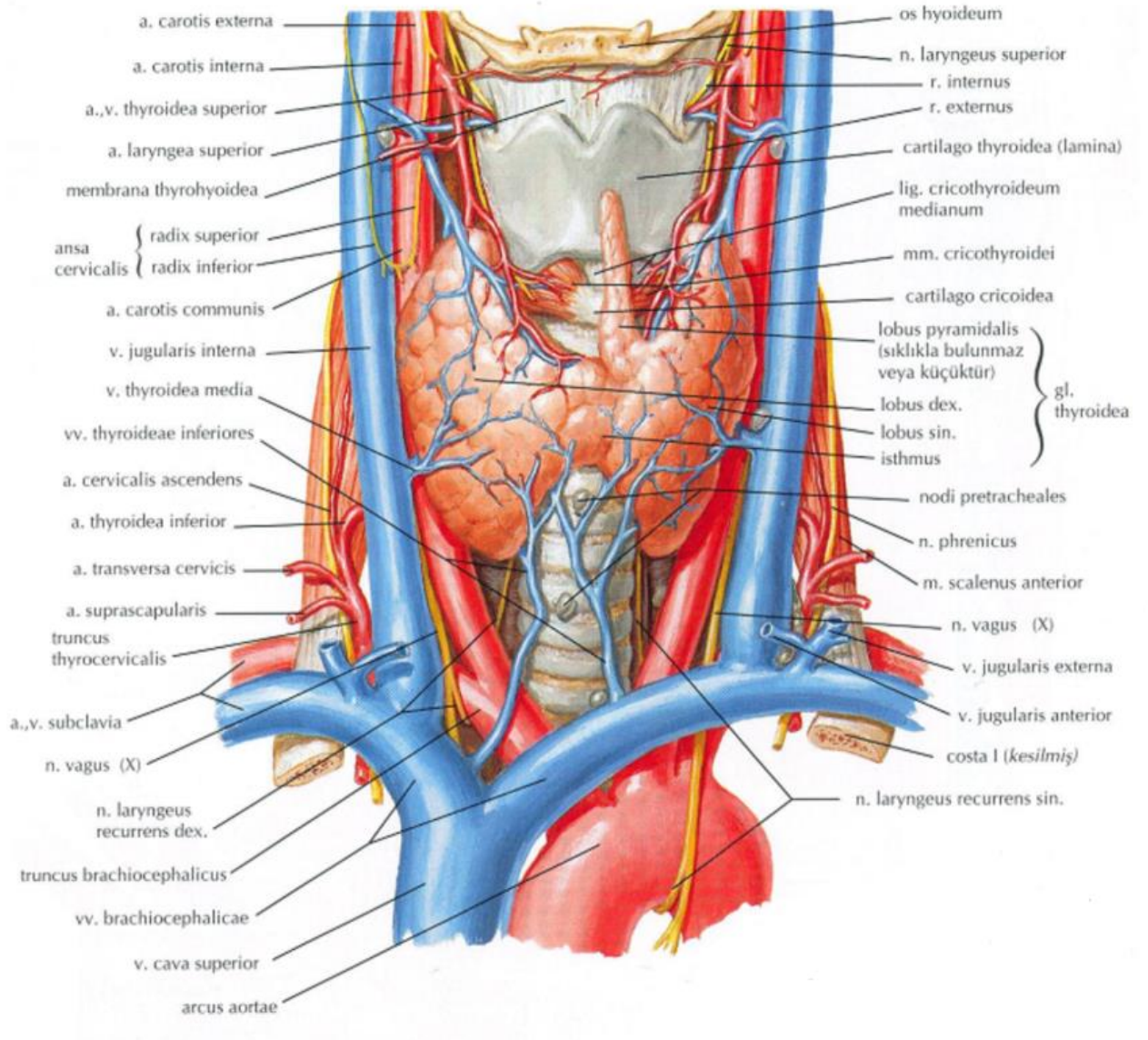
Gestasyonun 3. haftasında primitif farinksin endodermal hücreleri fibroblast büyüme faktörü (FGF) etkisiyle proliferasyon olarak tiroid divertikulumunu oluşturur. Beşinci haftanın başlangıcında tiroid divertikulumu orta hat boyunca göç eder, hyoid kemiği ve laringeal kıkırdağın ventralinden geçer. Bu kaudal migrasyon sırasında tiroglossal kanal aracılığıyla dile bağlı kalır. Gestasyonun 7. haftasında tiroidin isthmusla birbirine bağlanan sağ ve sol loblardan oluşan matür şekline ve normal konumuna ulaştığı düşünülmektedir (5). Tiroid folikül hücreleri ve kolloid formasyonu 10. haftada ortaya çıkar ancak hücre matürasyonu ve differansiasyon tiroidin fonksiyonel olarak matüritesini tamamladığı 12. haftaya kadar devam eder (1, 7).



Şekil 1-Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi (5)

### 2.1.2. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi, trakeanın ön ve her iki tarafında 5. servikal vertebra ile 1. torakal vertebra arasında yer alan vücuttaki en büyük endokrin bezlerden biridir. Derin servikal fasyanın pretrakeal katmanıyla önden ve arkadan sarılmıştır. Ağırlığı ortalama 25 gram olmakla birlikte değişkendir. Kadınlarda erkeklere göre daha ağır olup menstruasyon ve gebelikte ağırlığı artar (8).



Şekil 2-Tiroid bezinin anatomisi (9)

Tiroid bezi, koni şeklinde 2 lobdan oluşur ve bu loblar trakeanın her iki yanında yer alıp krikoid kıkırdağın hemen altından isthmusla birbirine bağlanır (Şekil 2). İsthmus genellikle 2. ve 3. trakeal kıkırdağın önünde bulunur ancak bu seviyenin altında ve üstünde de saptanabilir (8). İnsanların ortalama %55'inde isthmustan hyoid kemiğe doğru uzanım gösteren piramidal lob bulunur (10). Nadiren de olsa tiroglossal kanal çevresinde, boyun yan taraflarında ve dil ve mediasten gibi yerlerde ektopik tiroid dokusu görülebilir. En sık görüldüğü yer dil kökünde foramen çekum bölgesidir (11).

Tiroidin kanlanması esas olarak arteria thyroidea inferior ve superior tarafından sağlanır. Arterler birbiriyle bezin hem etrafında hem de içinde anastomoz yaparak yoğun kanlanmayı sağlar. Tiroid bezinin venöz drenajı ise vena thyroidea superior, media ve inferior ile sağlanır (8).

Tiroid lenfatik damarları, isthmusun hemen üzerinde prelarengeal lenf nodlarına, pretrakeal ve paratrakeal nodlara drene olurlar (8).

Tiroid bezinin sempatik innervasyonu superior, medial ve inferior servikal sempatik ganglionlardan sağlanır. Parasempatik innervasyon ise nervus vagustan gelen lifler ile sağlanır (8).

### **2.1.3 Tiroid Bezi Histolojisi**

Tiroid bezi fibröz bir kapsülle kaplıdır. Bu kapsülün parankim içerisine uzanan septaları, parankimi düzensiz şekil ve boyutta lobüllere ayırır. Ayrıca bu septalarla parankim içerisine damar, sinir ve lenfatikler taşınır (12).

Tiroid parankimi, tiroidin fonksiyonel yapısı olan foliküllerden oluşur. Tiroid folikülleri, kist benzeri ve sferik yapıdadır. Her bir folikülün lümeni asidofilik, jelatinoz bir kolloid ile dolu, etrafı tek katlı epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membran sarıdır (8, 12).

Tiroid bezi sekresyonunu lümende kolloid içinde ve yüksek miktarda depolamasıyla diğer endokrin organlardan farklılık gösterir. Kolloid içerisinde büyük bir glikoprotein olan tiroglobulin bulunur. Bu tiroglobulin, foliküler epitel hücrelerden

salgılanır ve aktif tiroid hormonları olan triiyodotironin ( $T_3$ ) ve tiroksin ( $T_4$ )'in prekürsörüdür (8, 12).

Foliküler hücreler tiroisit olarak da adlandırılırlar (12). Şekilleri TSH tarafından düzenlenen aktivite düzeylerine göre skuamöz, alçak küboidal veya prizmatik olabilir. Farklı aktiviteye sahip tiroisitler farklı şekillerde olup birlikte bulunabilirler (8, 12). Tiroisitlerin çekirdeği genellikle merkezde ve yuvarlak şekillidir. Hücreler bazalde düz endoplazmik retikulumdan zengindir. Lümene bakan apikal yüzde ise golgi kompleksleri, sekretuar granüller, fagozom, lizozomlar ve mikrovilluslar bulunur (12).

Tiroid parankiminde bulunan bir diğer hücre tipi parafoliküler hücre ya da C hücresi olarak adlandırılır. Foliküler epitelin bazal laminası içinde veya foliküller arasında izole kümeler şeklinde bulunabilirler. Nöral krestten köken alan C hücreleri, genellikle foliküler hücrelerden daha büyük olup daha soluk boyanır. Kalsitonin içeren çok sayıda küçük granüller içerir. Kalsitonin, kemik rezorpsiyonunu ve böbreklerden kalsiyum emilimini inhibe ederek serum kalsiyum düzeyini düşürücü etki gösterir (12).

#### **2.1.4 Tiroid Bezi Fizyolojisi**

Tiroid bezinin esas fonksiyonu  $T_3$  ve  $T_4$  sentezlemektir (1). Metabolizmayı hızlandırıcı etkisi olan ve biyolojik olarak aktif bu hormonların yanında biyolojik olarak inaktif olan reverse triiyodotironin ( $rT_3$ ) ve kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili olan kalsitonin de tiroid bezinden salgılanır (13).

$T_4$  yalnızca tiroid bezinden salgılanırken,  $T_3$  tiroidden başka dokularda da  $T_4$ 'ün deiyodinizasyonu ile sentezlenir (13). Tiroid bezinden salgılanan biyolojik aktif hormonların %93 kadarı  $T_4$ , %7 kadarı  $T_3$ 'tür.  $T_4$ 'ün tamamına yakını karaciğer, böbrek ve diğer ekstratiroidal dokularda Tip 1-5'deiyodinaz enzimiyle deiyodinize edilerek  $T_3$ 'e dönüştürülür. Beyin ve hipofizde gerekli  $T_3$  ise lokal olarak bulunan Tip 2-5'deiyodinaz enzimi tarafından  $T_4$ 'ten üretilir. Bu iki hormonun fonksiyonları benzer olup hız ve etki gücü açısından farklılık gösterirler. Triiyodotironin, tiroksinin 3-4 katı potense sahiptir ve fizyolojik aktif formdur (1, 14).

Tiroid hormonlarının sentezlenmesinde iyot mutlaka gereklidir. İyotun bilinen tek fizyolojik rolü tiroid hormonlarının sentezlenmesindeki rolüdür ve sadece diyetle

alınır (1, 13). İyot eksikliği, idrarda iyot atılımına bakılarak saptanır. 20 mcg/litrenin altında iyot atılımı ciddi eksikliğe işaret eder (13).

İyot diyetle vücuda alındıktan sonra ince bağırsaktan emilerek iyodür formunda tiroid bezine taşınır (1). Normal çalışan bir tiroid hücresinde dolaşımdakinin 30 katı konsantrasyonda iyodür bulunur (14). Hücreye giren iyodür hücre içinde diffüze olarak apikal membrandan pendrin adı verilen membran iyodür-klorür ters taşıyıcısı aracılığıyla kolloide gönderilir (1, 13).

Tiroid folikül hücreleri, 70 kadar tirozin aminoasiti içeren büyük bir glikoprotein olan tiroglobulini de üretir ve kolloid içine salgılar. Bu tirozin aminoasitleri daha sonra iyotla birleşerek tiroid hormonlarının üretim basamağında yer alır (14).

Tiroid hormon üretiminin ilk basamağında iyodürün tiroid peroksidazın (TPO) katalizlediği bir reaksiyonla oksidasyona uğrayarak iyot formuna dönmesi gereklidir (13, 14). Oluşan iyot, organifikasyon işlemiyle tiroglobulindeki tirozine bağlanır ve monoiyodotirozin (MIT) oluşur. MIT tekrar iyotlandığında diiyodotirozin (DIT) meydana gelir. Bu moleküller de coupling (birleşme) reaksiyonları denen bir dizi reaksiyona uğrar. 2 molekül DIT birleşerek  $T_4$ 'ü, 1 molekül MIT 1 molekül DIT ile birleşerek de  $T_3$ 'ü ve az miktarda  $rT_3$ 'ü meydana getirir (14).  $T_3$  ve  $T_4$  sentezlendikten sonra folikül lümeni içerisinde tiroglobulin olarak depolanırlar. İhtiyaç olduğunda proteazlar aracılığıyla tiroglobulinden serbestlenerek çevre kapillerler aracılığıyla dolaşıma katılırlar (1). Foliküllerde depolanan tiroid hormon miktarı vücudun 3 aylık ihtiyacını karşılayacak düzeydedir. Bu nedenle tiroid hormon sentezinde aksama olduğunda etkileri birkaç ay sonra ortaya çıkar (1, 14).

Dolaşıma geçen  $T_4$  ve  $T_3$ 'ün %99'dan fazlası karaciğerde sentezlenen plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu proteinler başlıca tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), transtiretin (tiroksin bağlayıcı prealbümin, TTR) ve albümindir (14). Tama yakın bu bağlanma oranı nedeniyle başta TBG olmak üzere bu bağlayıcı proteinlerin serum konsantrasyonlarının, total  $T_3$  ve  $T_4$  konsantrasyonu üzerinde belirgin bir etkisi vardır (13).

Esas biyolojik aktiviteyi sağlayan dolaşımda bulunan serbest  $T_3$  ( $sT_3$ ) ve serbest  $T_4$  ( $sT_4$ )tür. Serum bağlayıcı proteinler serbest hormon düzeyini dar bir aralıkta

tutmakta ve bunun yanında bağı tuttukları hormon miktarıyla da dokularda eksiklik oluşmaması adına emniyet mekanizması olarak görev yapmaktadırlar (13).

#### **2.1.4.1 Tiroid Hormon Regülasyonu**

Tiroid hormon üretimi esas olarak anterior hipofizden salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH, Tirotropin) tarafından düzenlenir (14). TSH nonkovalent bağı alfa ve beta subunitten oluşur. Alfa subunit, folikül stimulan hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH) ve koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hcg) ile ortaktır. Beta subunit ise her hormon için özeldir ve hormonun biyolojik spesifitesini sağlar (1, 13).

TSH, tiroid bezinde adenilat siklazı aktive ederek tiroid foliküler hücrelerinin bilinen tüm sekretuar aktivitelerini artırır (1). En önemli ve en hızlı etkisini tiroglobulinin proteolizini başlatarak gösterir. Bu sayede tiroksin ve triiyodotironin 30 dakika içinde kana salınmış olur (14).

TSH'ın anterior hipofizden salgılanması hipotalamusta sentezlenen basit bir tripeptit olan tirotropin salgılayıcı hormon (TRH) aracılığıyla düzenlenir (1, 14). TRH, hipotalamus hariç beyin bölümlerinde ve diğer organlarda da bulunabilir ancak bu bölgelerdeki işlevleri net olarak bilinmemektedir (13). TSH ve TRH düzeyi, tiroid hormonlarının sentezinde azalma olursa artar, dışardan tiroid hormonu uygulandığında veya tiroid hormon sentezindeki artış durumunda ise azalır (1).

Dolaşımdaki tiroid hormonlarının diğer bir kontrol mekanizması ise perifer dokularda  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e dönüşümü üzerinden sağlanır. Açlık, kronik malnutrisyon, akut hastalık ve bazı ilaçların kullanımı durumunda tip 1-5' deiyodinazın inhibe olmasıyla ekstratiroidal  $T_3$  üretimi azalır (1).

#### **2.1.4.2 Tiroid Hormonlarının Etkileri**

Tiroid hormonları, bebeklerde beynin ve somatik gelişimin, erişkinlerde ise metabolik aktivitenin önemli belirleyicisidir (15). Temel etki olarak önemli miktarda genin nükleer transkripsiyonunu aktive eder ve bunun sonucunda vücuttaki hücrelerin, enzimlerin ve proteinlerin sentezlenmesinde rol alırlar (14).

Tiroid hormonları, çoğu dokuda mitokondri sayısını ve boyutunu artırarak veya membran Na-K ATPaz konsantrasyonunu artırıp Na ve K'a geçirgenliği artırarak bazal metabolizma hızını artırır (6). Yüksek miktarda salınan hormon, bazal metabolizma hızını %60-100 oranında artırabilir (14).

Tiroid hormonlarının en önemli etkilerinden birisi fetal yaşam ve ilk 1-2 yaşta büyüme ve beyin gelişimini desteklemektir. Fetus yeterli miktarda hormon salgılayamazsa beyin gelişimi ve büyüme hem prenatal hem postnatal dönemde ciddi anlamda geri kalır. Hipotiroidisi olan daha büyük çocuklarda da büyümenin geri kaldığı gözlenmiştir. Hipertiroidisi olan çocuklar daha erken yaşta daha uzun boylu izlenseler de kemikleri daha hızlı olgunlaştığı ve epifizleri erken kapandığı için erişkin dönemde normalden daha kısa olabildikleri gözlenmiştir (14, 15).

Tiroid hormonları, karbonhidrat metabolizmasının tüm basamaklarını ve yağ metabolizmasını hızlandırır. Yağ dokudan metabolize olan serbest yağ asitleri artar, hücrelerin serbest yağ asidi oksidasyonu hızlanır. Bunun yanında artmış tiroid hormon düzeyi, plazmadaki kolesterol, trigliserid ve fosfolipid düzeyini azaltır (14).

Kalp, tiroid hormonları için önemli bir hedef organdır. Yüksek miktarda tiroid hormonu varlığında kalp hızı, kardiyak output ve kan akım hızı artar. Klinikte kalp hızı, artmış ya da azalmış hormon düzeyini anlamada sensitif bir bulgu olarak önem taşımaktadır (14, 15).

İştah ve gıda alımı tiroid hormon düzeyiyle doğru orantılıdır. Bunun yanında gastrointestinal sistem motilitesi ve salgıları da tiroid hormon salgısıyla artar. Bu nedenle hipertiroidizm genellikle ishale, hipotiroidizm ise kabızlıkla sonuçlanır (14).

Artmış tiroid hormon düzeyi, diğer endokrin bezlerin sekresyonunu ve bunun yanında dokuların bu sekresyonlara olan ihtiyacını da artırır (14).

## **2.2 HASHİMOTO TİROİDİTİ (Kronik Lenfositik Tiroidit, Otoimmün Tiroidit)**

Hashimoto tiroiditi, çocuk ve adolesanlarda tiroid hastalığının ve dünyada iyot eksikliği olmayan bölgelerde kazanılmış hipotiroidizmin en sık nedenidir (1, 16). Klinikte ağırlıklı olarak genç-orta yaş grubu kadınlarda tiroid bezinin diffüz, ağrısız büyümesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalar sıklıkla ötiroiddir ancak bir kısmında ileri dönemde hipotiroidizm gelişmektedir (17). Hastaların neredeyse tamamında tiroid antijenlerinden birine ya da daha fazlasına karşı antikor vardır. Tanı genellikle dolaşımda bu antikorların ve ultrasonografide (USG) azalmış tiroid ekojenitesinin saptanmasına dayanmaktadır (18). Tiroid spesifik B ve T hücrelerinin ağırlıkta olduğu diffüz lenfositik infiltrasyon ve foliküler hasarlanma hastalığın karakteristik özelliklerindedir (16).

Okul çağında çocukların %1-2'sinde ve adolesanların %6-8'inde saptanan pozitif antitiroid antikoru otoimmün tiroidit varlığını kanıtlamaktadır. Kızlarda erkeklere göre 4-6 kat fazla görülür. Hayatın ilk 3 yılında ortaya çıkabilir, ancak adolesan dönemde insidansı pik yapar (1, 16).

### **2.2.1 Tarihçe ve Epidemiyoloji**

Dr. Hakaru Hashimoto tarafından 1912 yılında kronik tiroid hastalığı olan 4 hasta tanımlanmış ve bu duruma 'struma lymphomatosa' ismini vermiştir. Bu hastaların tiroid bezlerinde diffüz lenfositik infiltrasyon, parankim atrofisi, fibrozis ve bazı hücrelerde eozinofilik değişiklikler gözlenmiştir. Genellikle tanı ameliyat esnasında cerrah tarafından ya da tiroidektomi sonrası patoloğ tarafından konabilmiş ve 1950'li yılların sonuna kadar sık görülmeyen bir durum olarak kabul edilmiştir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin ve antikor testlerinin kullanımının artmasıyla daha sık tanı konması sonucu günümüzde en sık görülen tiroid hastalığı olarak bilinmektedir (17). Kadınlarda erkeklere göre 8 kat fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca sarı ve beyaz ırkta da siyah ırka göre fazla görülmektedir (18).

Hashimoto tiroiditinde aynı ailede hastalık görülme sıklığı artmıştır. Etkilenmiş çocukların ebeveynlerinde ve kardeşlerinde %25 oranında hastalık görülmektedir. Bu ailelerde anti TPO ve anti Tg otozomal dominant kalıtılmakla birlikte penetransı erkek bireylerde daha azdır (1).

Hastalığın prevalansı 5179 çocukta yapılan bir çalışmada %1,2 olarak saptanmışsa da günümüzde sıklığının giderek arttığı bilinmektedir (19). Son yıllarda hastalığın prevalansındaki bu artışın bir nedeninin daha hijyenik çevre koşullarına bağlı immün sistemin antimikrobiyal yanıtlardan çok alerjik ve otoimmün yanıt yönünde gelişmesi olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında diyetle iyot alımının artışının tiroid otoantikorularında artışa neden olduğunu ve tiroglobulinin antijenitesini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (20). Sigaranın ise tiroid otoantikoru düzeyini ve hipotiroidizm riskini azalttığı saptanmıştır (18, 20).

### **2.2.2 Etiyoloji**

Hashimoto tiroiditi, immün regülasyonda görevli duyarlı genlerin kalıtımı ve çevresel tetikleyicilerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülen organ spesifik bir otoimmün hastalıktır. Hastalığın erken döneminde yalnızca tiroid hiperplazisi görülebilirken bu

durumu plazma hücrelerinin ve lenfositlerin infiltrasyonu ve folikül atrofişi takip eder (1).

Çeşitli tiroid antijenlerine karşı oluşan antikorlar hastalığın gelişiminde rol almaktadır. Major tiroid antijenleri tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO) ve TSH reseptörüdür (16). Tiroid peroksidaz antikorları (Anti TPO) ve antitiroglobulin antikorları (Anti Tg) kronik lenfositik tiroiditi olan çocukların %90'ında saptanmıştır. Anti TPO, kompleman kaskadının aktivasyonunda ve antikor ilişkili hücrel sitotoksitede rol alır. Anti TG bezin otoimmün hasarında rol almamaktadır (1).

Etiyolojiye göre hastalık, primer ve sekonder olarak 2 formda sınıflandırılmaktadır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hashimoto tiroiditi etiyolojik formları

<b>Primer</b>	<b>Sekonder</b>
1. İzole - Klasik form - Fibröz varyant - IgG-4 ilişkili varyant - Jüvenil form -Hashitoksikoz - Ağrısız (sessiz/subakut lenfositik) tiroidit a. Sporadik b. Postpartum	1. Hepatit C enfeksiyonu için interferon-alfa uygulanması sonrası 2. Solid tümörler için CTLA-4 blokan antikor kullanımı sonrası 3. Kanser aşılı sonrası
2. Diğer tiroid hastalıkları ve otoimmün hastalıklarla ilişkili	

*Kaynak: Caturegli P, De Remigis A, Rose N. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmunity reviews. 2014;13(4-5):391-7.*

### **2.2.3 Patogenez**

Otoimmün tiroid hastalığı, tiroidin T ve B hücreleri de dahil olmak üzere lenfoid infiltrasyonu ile karakterizedir. Hem hücrel hem de humoral immünite tiroid otoimmünitesinde görev almaktadır (20).

### **2.2.3.1 Hücresel İmmünite**

T hücreleri periferden tiroid bezine gelir ve otoimmün süreçte aktif rol alır. Supresor T hücrelerdeki defektlerin hastalığın gelişmesine katkı sağladığı düşünülmektedir. Supresor T hücrelerinin istenmeyen immün yanıtı baskılayan CD8+ hücreler olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda otoimmün tiroidit olan hastalarda tiroid spesifik antijenlere karşı olan T supresor hücrelerde defekt olduğu saptanmıştır (17, 20).

CD4+ hücrelerin %5-10 kadarını oluşturan regülatuar T hücrelerin, direkt hücreden hücreye temasla ya da indirekt olarak transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) ve interlökin-10 (IL-10) gibi sitokinlerin salgılanmasını etkileyip immün sistem yanıtını baskılayarak patogeneizde rol aldığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (20).

Bir başka potansiyel mekanizma olarak CD4+ T hücrelerin, TGF- $\beta$ 'nın inhibitör etkilerine karşı azalmış sensitivitesi olduğu düşünülmektedir (16, 20).

Foliküler T helper hücreler, IL-21 üzerinden antijen spesifik B hücre yapımında yer alan kısmen yeni tanımlanmış T helper hücrelerdir. Hashimoto tiroiditi olan hastaların periferik kanında tiroid spesifik antikörlerle korele olarak artmış şekilde bulunduğu saptanmış ve patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir (20).

### **2.2.3.2 Humoral İmmünite**

Tiroid spesifik antikor oluşumu hastalığın temelinde yatmaktadır. Hasta kişilerin tiroid dokusunda bulunan B hücrelerin aktive olduğu ve spontan olarak tiroid antikor salgılayabildiği saptanmıştır. Bu da tiroid antikorlarının büyük bir kısmının tiroid bezinden salgılandığını göstermektedir (16).

Hashimoto tiroiditi olan hastaların tamamına yakınında anti TPO ya da anti Tg serumda yüksek konsantrasyonda bulunur. Bu antikörler diğer tiroid hastalıklarında da daha düşük konsantrasyonda kanda saptanabilmektedir (16, 20).

### **2.2.4 Tanı**

Hastalığın tanısı esas olarak klinik bulgular, serumda tiroid otoantikörlerinin saptanması ve tiroid ultrasonografisinin korele edilmesiyle koyulmaktadır (18).

### 2.2.4.1 Klinik bulgular

En sık görülen klinik bulgular guatr ve büyüme geriliğidir. Çoğu hastada tiroid bezi ağrısız ve diffüz olarak büyümüştür. Yaklaşık %30 hastada bezde asimetrik büyüme görülebilir ve nodülerdir. Hastaların çoğu asemptomatik ve klinik olarak ötiroiddir (1, 16). Bazı hastalarda boyunda baskı, yutma güçlüğü ve nefes almada zorluk olabilir (1).

Klinik seyir değişkendir (Tablo 2). Guatr spontan olarak küçülüp kaybolabilir ya da yıllar boyu devam edebilir. Az miktarda hasta tanı anında hipertiroidik saptanabilir. Tanıda ötiroid olan hastaların çoğu ötiroid seyretse de %1 kadarında aylar ya da yıllar içerisinde hipotiroidi gelişir. Başlangıçta hafif ya da subklinik hipotiroidizm (TSH hafif artmış ancak genellikle 5-10 mU/L, sT<sub>4</sub> normal) olan çocukların %40'ı yıllar içinde ötiroidik olur, %50'si subklinik devam eder, yaklaşık %10 kadarı ise aşikar hipotiroidiye (TSH >10mU/L, sT<sub>4</sub> azalmış) ilerler (1, 21, 22).

**Tablo 2.** Hashimoto tiroiditinde klinik prezentasyonlar

Ötiroidizm ve guatr
Subklinik hipotiroidizm ve guatr
Hipotiroidizm
Adolesan guatrı
Ağrısız (sessiz) tiroidit
Değişken hipo/hipertiroidizm
Ağrısız postpartum tiroidit

*Kaynak: Akamizu T, Amino N. Hashimoto's thyroiditis. Endotext [Internet]: MDText. com, Inc.; 2017.*

Tiroid hormonlarının normal referans aralıkları yaşa, cinsiyete göre değişiklik gösterebilmektedir (Tablo 3). TSH üst sınırı birçok farklı çalışmada 4-5,5 mU/L arasında değişkenlik göstermektedir (21, 23, 24).

**Tablo 3.** Çocuklarda yaşa göre TSH ve sT<sub>4</sub> referans aralıkları

TSH		sT <sub>4</sub>	
0-4 gün	1-17,6 mIU/L	İnfant	0,9-2,6 ng/dL
2-20 hafta	0,6-5,6 mIU/L	Prepubertal	0,8-2,2 ng/dL
5 ay-18 yaş	0,5-5,5 mIU/L	Pubertal	0,8-2,3 ng/dL

*Kaynak: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th edition. Philadelphia: Elsevier; 2016. 2663-87.*

Hipotiroidizm gelişen hastalarda klinik bulgular, tiroid hormonlarının doku ve organlardaki geniş etkilerine bağlı olarak çok çeşitli olabilir (18).

En sık bulgu gastrointestinal sistemde peristaltizmin azalmasına bağlı kabızlıktır. Bunun yanında hipotiroidik hastaların cildi kuru, saç ve tırnakları zayıftır. Bradikardi ve elektrokardiyografide kardiyak dalgaların azalmış amplitüdü klasik bulgulardandır. Konsantrasyon bozukluğu, depresyon, azalmış GFR, anemi, oligomenore veya menometroraji de bu hastalarda ortaya çıkabilecek diğer sistemik bulgulardan bazılarıdır (18).

Hashimoto ensefalopatisi, 1966 yılında tanımlanmış nadir bir komplikasyondur. Belirlenmiş bir tanı kriteri yoktur, Hashimoto tiroiditi ve ensefalopatisi olan bir hastada diğer sebeplerin ekarte edilmesiyle tanı konur (18). Genellikle myoklonus ve tremorun da eşlik ettiği nöbet ve inme benzeri ataklarla seyreden akut ya da subakut ensefalopati tablosudur. EEG’de bozukluk ve beyin omurilik sıvısında (BOS) pleositoz olmadan yüksek protein düzeyiyle ilişkilendirilmiştir. Steroide genellikle yanıt veren bir tablodur (17).

#### **2.2.4.2 Laboratuvar bulguları**

Tiroid fonksiyonlarının takibi genellikle tiroid stimulan hormon (TSH) ve tiroksin (sT<sub>4</sub>) ölçülerek yapılır (18). Tiroid fonksiyon testleri (TFT) genellikle normal olmakla birlikte bazı hastalarda subklinik hipotiroidi saptanabilmektedir. Kronik lenfositik tiroiditi olan çocuklarda anti TPO pozitifliği mevcuttur, ancak anti Tg bu hastaların yarısından azında pozitif saptanmıştır. Adolesan yaş grubunda ise bu iki antikor aynı oranda pozitif saptanmaktadır. Her iki antikor testi kullanılarak hastaların %95’e yakını saptanabilmektedir (1).

Anti TPO günümüzde Hashimoto tiroiditi tanısı için en iyi serolojik belirteç olarak kabul edilmektedir. Hastaların %95’inde, sağlıklı insanların ise çok nadir bir kısmında pozitifdir. Antikorum titresi tiroidi infiltre eden otreaktif lenfosit sayısı ile ve sonografik hipoekojeniteyle korelasyon göstermektedir (18).

Anti Tg ise antiTPO’ya göre daha az spesifite ve sensitiviteye sahiptir. Hastaların %60-80’inde pozitifken, sağlıklı insanlarda da daha yüksek pozitiflik oranına sahiptir (18).

### **2.2.4.3 Tiroid ultrasonografisi**

Boyun ultrasonografisi (USG), tiroid hastalığı olan insanlarda en çok kullanılan görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Hashimoto tiroiditinde karakteristik olarak USG’de azalmış ekojenite ve parankimde heterojenite saptanır. Normal tiroid bezinde tiroid folikülleri parlak görünür, ancak hastalarda foliküllerin hasarlanması ve lenfositlerle infiltrasyon olması nedeniyle çevre dokuya benzer şekilde parlaklığı daha azdır (18, 25).

Tanıda olan kullanımının yanında USG eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi hem tanı koyması zor tiroidit vakalarında hem de tiroid nodüllerinin varlığında minimal invaziv ve efektif bir yöntemdir (25).

### **2.2.5 Tedavi**

Hashimoto tiroiditi esas olarak medikal bir hastalıktır. Günümüzde tiroidektomi daha çok ciddi servikal bası bulgusu varsa, hastanın kozmetik şikayeti varsa, malign olup olmadığı ayırt edilemeyen tiroid nodulu veya malignitenin ayırt edilemediği ek bir durum varsa tercih edilmektedir (18).

Hastada aşırı hipotiroidizm varsa levotiroksin (LT<sub>4</sub>) ile replasman tedavisi gereklidir. Guatr varsa hafif bir gerileme gösterebilir ancak genellikle uzun süre persiste eder (1).

Subklinik hastalarda ise farklı yaklaşımlar olmakla birlikte büyüme ve puberte tamamlanana kadar tedavi başlanarak tiroid fonksiyon testlerinin yeniden değerlendirilmesiyle karar verilebilmektedir (1).

Tedavi edilen ve edilmeyen her iki grup hastada antikor düzeyleri yıllar içinde artış ve azalış gösterebilmektedir. Hastalığın kendini sınırlayabildiği durumlar olması nedeniyle tedavi alan hastalar tedavi kesilmesi açısından takipte olmalıdırlar. Tedavisiz takip edilen hastalar da rutin kontrol altında tutulmalıdır (1).

## **2.3 BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Böbrekler önemli yaşamsal fonksiyonların yürütülmesinde görev almaktadır. Üre, kreatinin, ürik asit gibi metabolizma atıklarının uzaklaştırılması, su ve elektrolit dengesinin ve asit-baz metabolizmasının sağlanmasının yanı sıra, kemik metabolizmasında, kan yapımında ve hemodinaminin düzenlenmesinde etkili çeşitli hormonların salgılanması bu fonksiyonlardandır (26, 27).

### 2.3.1 Glomerüler Filtrasyon Hızı

Glomerüler filtrasyon, glomerüler kapillerlerden geçen kandan ultrafiltrat üretmeye yarayan fizyolojik bir süreçtir (28). Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), fonksiyon gösteren nefronlarda gerçekleşen filtrasyonun toplamıdır. Ancak GFR fonksiyon gösteren nefron sayısı hakkında net bilgi veremez. Bunun nedeni böbrek hasarı gelişen durumlarda nefron başına düşen GFR'nin artırılarak sağlam kalan nefronlar üzerinden filtrasyonun sürdürülmesidir (26, 27).

GFR, yaş, cinsiyet, gebelik, obezite, günlük protein alımı, dehidratasyon ya da böbrek hastalıkları gibi değişik fizyolojik ve patolojik durumlardan etkilenir. Gün içinde de değişken bir ritme sahiptir (28). GFR'nin normal değeri erkeklerde ortalama  $130 \text{ ml/dk}/1.73\text{m}^2$ , kadınlarda ortalama  $120 \text{ ml/dk}/1.73\text{m}^2$  civarındadır (26). İnsanlarda GFR'nin direkt ölçümü mümkün olmadığı için gerçek GFR kesin olarak bilinmemektedir. İndirekt ölçüm için inülin gibi eksojen ya da kreatinin, sistatin C gibi endojen filtrasyon belirteçlerinin klirens ölçümleri kullanılmaktadır. Filtrasyon belirteçleri Tablo 4'te gösterilmiştir (28).

**Tablo 4.** Filtrasyon belirteçleri

Eksojen	Endojen
İnülin	Kreatinin
Iothalamate	Üre
Iohecol	Sistatin C
<sup>51</sup> Cr-EDTA	β <sub>2</sub> -mikroglobulin
<sup>99m</sup> Tc-DTPA	β-trace protein

<sup>51</sup>Cr-EDTA(Krom 51 etilen diamin tetraasetik asit), <sup>99m</sup>Tc-DTPA(Teknesyum 99m dietilen triamin pentaasetik asit)

Klirens; plazmada ve idrarda ölçülebilir. Bir maddenin klirensi, birim zamanda ekskresyon ile bu maddeden temizlenen plazma veya idrar volümü olarak tanımlanır (27). Bir maddenin GFR hesabında kullanılabilmesi için belli özellikler aranmaktadır. Glomerüllerden serbestçe filtre edilebilmeli, tübüler sekresyon ve reabsorpsiyona uğramamalı, proteinlere bağlanmamalı, böbreklerde metabolize olmamalı ve ölçümü kolay olmalıdır (28).

GFR hesaplanmasında kullanılan endojen belirteçlerin yaş, kilo, kas kütlesi gibi dış etkenlerden etkilendiği için öncelikle kreatinin ve son yıllarda sistatin C tek seferlik ölçümlerinin kullanıldığı bazı formüller oluşturulmuştur. Bu verilerle tahmini GFR değeri (estimated GFR–eGFR) elde edilebilmekte ve hasta takibinde daha standardize sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır (27). Bu formüllerden başlıcaları Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ve Schwartz formülüdür (27-29).

### 2.3.2 Kreatinin

Kreatinin, iskelet kaslarındaki kreatin metabolizmasıyla ve diyetteki etten elde edilir. Vücuttaki üretimi bu nedenle kas kütlesine bağlı olarak değişim gösterir. Dolaşıma sabit miktarda salınır. Glomerülden serbestçe filtre edilir, reabsorbsiyona uğramaz, böbrek tarafından metabolize edilmez. Ancak idrardaki kreatinin %10-40 kadarı proksimal tübülde sekresyona uğrar (26, 27).

**Tablo 5.** Çocuklarda normal serum kreatinin değerleri

Yaş (yıl)	Serum kreatinin (mg/dl)
1-5	0,3-0,5
5-11	0,5-0,7
Kız >11	0,7-0,9
Erkek >11	0,7-1,2

*Kaynak: Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum creatinine: not so simple! Nephron. 2017;136(4):302-8.*

Serum kreatinin ölçümü genel olarak güvenilir ve ucuzdur. Bu nedenle laboratuvar değerlendirmelerinde oldukça sık kullanılmaktadır. Ancak kas kütlesi ve glomerüler filtrasyona, yaşa, cinsiyete, ırka, ilaç kullanımına bağlı değişkenlik göstermektedir (Tablo 5). Bu durum pratikte kullanımında problem yaratabilmektedir. Örneğin proksimal tübülde uğradığı sekresyon, GFR'nin düşüp sekresyonun artması halinde eGFR'nın yanlış yüksek saptanmasına neden olabilmektedir (27, 30). Yine kas kütlesine bağlı değişkenlik göstermesi nedeniyle esasen farklı düzeyde GFR olan hastalarda benzer serum kreatinin düzeyi görülebilmesi de klinik pratikte kullanımını kısıtlamaktadır (30).

Kreatinin klirensi ve GFR'nın yakın ilişkisi nedeniyle serum kreatinin düzeyi eGFR hesaplanmasında kullanılabilir. Ancak kreatinin üretimini etkileyen kas kütlesi gibi durumlar eGFR hesabında serum kreatininin tek başına yetersiz kalmasına sebep olup yanında bazı vücut ölçüm parametrelerinin kullanıldığı formüllerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu formüllerden çocuklarda en sık kullanılanı Schwartz formülüdür (29).

$$\text{Schwartz Formülü: } eGFR = 0,413 \times \frac{\text{Boy}}{\text{Serum kreatinin}}$$

eGFR: ml/dk/1.73m<sup>2</sup>

0,413: sabit değer

Boy: cm

Serum kreatinin: mg/dL

### 2.3.3 Üre

Üre protein katabolizmasının son ürünüdür. Glomerüllerden serbest filtrasyona uğrar, yaklaşık %40-50'si tübüllerden geri emilir. Serumdaki düzeyi GFR'den bağımsız olduğu için kreatinine göre GFR saptanmasında daha az güvenilirdir (26).

Üre düzeyini kortikosteroid kullanımı, dehidratasyon, yüksek proteinli diyet artırırken, üre siklus defektleri, karaciğer hastalığı ve düşük proteinli beslenme azaltır (31).

Üre düzeyinde artışın böbrekle ilişkili birkaç sebebi olabilir. Prerenal olarak en sık sebebi hipovolemidir. Glomerulonefritler, kronik pyelonefrit ve toksik nefrit gibi renal nedenlerle ekskresyonu azalır ve vücutta birikir. Postrenal olarak ise üriner traktın tıkanmasına neden olan herhangi bir sebep (prostata hipertrofisi, ürolitiazis, mesane tümörü gibi) yine üre ekskresyonunu bozarak kandaki ürenin artmasına neden olabilir (32).

### 2.3.4 Sistatin C

Sistatin C, sistein proteinaz inhibitör ailesinden düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Glomerüllerden serbestçe filtrasyona uğrar, %99 kadarı proksimal tübüllerden reabsorbe olur. İdrarda çok az miktarda bulunması nedeniyle GFR hesaplamada kullanılamaz (26, 29). Sağlıklı bireylerde kan düzeyi yaklaşık 1 mg/L'dir (29). Kandaki daha yüksek düzeyleri; ileri yaş, erkek cinsiyet, boy, kilo fazlalığı, yağ kütlesi, diyabet, inflamasyon belirteçleri ve tiroid fonksiyon bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir (26).

Yapılan çalışmalarda serum sistatin C düzeylerinin ölçülen GFR düzeyiyle serum kreatinin düzeyine göre daha korele olduğu ve GFR düzeyindeki hafif düşüşlerde sistatin C'nin kreatinine göre daha erken dönemde yükseldiği saptanmıştır (29). Sistatin C'nin kullanımı için çalışmalar devam etmektedir. Ancak kreatinine göre pahalı olması nedeniyle henüz yaygın kullanılmamaktadır (27).

## **2.4 TİROİD HORMONLARININ BÖBREK ÜZERİNE ETKİSİ**

Tiroid hormonları böbrek gelişimi, GFR, renal transport sistemlerinin yanında su ve sodyum homeostazı üzerinden direkt olarak böbrekleri etkilemektedir (33).

Tiroid hormonları protein sentezi ve hücre büyümesine olan etkilerine bağlı olarak fonksiyonel böbrek kitlesi üzerinde etkide bulunmaktadır. Bu etki hipotiroidizmde böbrek kitlesinde azalma, hipertiroidizmde ise böbrek kitlesinde artma olarak gözlenmektedir (2). Konjenital hipotiroidisi olan çocuklarda renal kitle azalmış ve ürolojik anomali sıklığının artmış olduğu saptanmıştır (34).

Prenatal ve postnatal dönemde tübüler fonksiyonların gelişiminde tiroid fonksiyonlarının etkisi bulunmaktadır. Sodyum-inorganik fosfat ( $\text{Na}^+\text{-Pi}$ ) kotransporter'in maturasyon, aktivite ve yoğunluğunu,  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$  aktivitesini ve  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  değiştiricisinin miktarını artırır. Ayrıca  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  değiştiricisinin neonatal formdan erişkin formuna dönüşümünde de rol oynarlar (34).

Tiroid hormonlarının böbrek fonksiyonları üzerinde prerenal ve direkt renal etkileri bulunmaktadır. Prerenal olarak kardiyovasküler sistem üzerindeki pozitif inotropi ve kronotropi göstermesi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve renal kan akımı üzerinden etki gösterirler. Hipertiroidik hastalarda sistemik vasküler direnci azaltıp pozitif inotropi ve kronotropi ile kardiyak outputu artırır. Bu da renal kan akımının dolayısıyla GFR'nin artmasına neden olur. Bu durum hipotiroidide negatif kronotropik etkiyle kardiyak outputun azalması sonucu renal kan akımının da azalması şeklinde izlenmiştir (33, 34).

Direkt renal etkiyle ise; glomerüler filtrasyon hızı (GFR), tübüler sekresyon ve reabsorbsiyon sürecine ve de renal tübüler fizyoloji üzerine etkileri vardır. Tübüllerde taşıyıcı kanalların aktivitesindeki artışa bağlı olarak hipertiroidide proksimal sodyum geri emilimi artmıştır. Hipotiroidide ise kanal aktivitesinin azalmasına bağlı olarak

idrarda sodyum ve bikarbonat atılımı artar, idrar asiditesi bozular. Bu da meduller hipertoniye kaybına neden olur (33).

GFR üzerindeki etki, tiroid hormonlarının renal kan akımına etkisinin yanı sıra renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) üzerindeki etkisine de bağlanmıştır. Hipertiroidide renin gen ekspresyonunda, anjiyotensinojen sentezinde ve plazma renin, anjiyotensin 2 (AT-2) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeylerinde artış saptanmıştır. Bunun sonucunda RAAS aktivitesinde net bir artışla afferent arter vazodilatasyonu ve efferent arter vazokonstrüksiyonu ve artmış filtrasyon basıncı görülür. Bu da GFR'de artışa neden olmaktadır. Hipotiroidide ise sistemik vasküler direnç artar, RAAS aktivitesi azalır ve hipertiroidinin tersi etkiler ortaya çıkar (2, 33, 34). Bu mekanizmalara bağlı olarak GFR hipotiroidik olan erişkinlerin %55 kadarında geri dönüşümlü olarak azalmış, %18-25 kadar hipertiroidik hastada ise artmış olarak saptanmıştır (2, 3).

Hipertiroidide görülen GFR artışı ve kas kütleindeki azalma serum kreatinin düzeyinin düşmesine neden olur. Hipotiroidide ise GFR ve renal kan akımı azalarak kreatinin düzeyinin artmasına neden olur (33).

#### **2.4.1 Otoimmün tiroidit ve böbrek**

Otoimmün tiroid hastalığının glomerulonefritlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. En sık ilişkilendirilen membranöz glomerulonefrittir ve bu hastaların subepitelyal immün depozitlerinde tiroglobulin (Tg) ve tiroid peroksidaz (TPO) saptanması ilişkiyi güçlendirmektedir (3).

Otoimmün tiroiditler kronik böbrek hastalığıyla ilişkilendirilen lupus nefriti veya tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıklarla birliktelik de gösterebilir (33).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2018 – Ocak 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne ayaktan başvurarak Hashimoto tiroiditi tanısı alan 18 yaş altı hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hashimoto tiroiditi tanısı alan ve tedavi görmemiş hastaların son 6 ayda bakılan böbrek fonksiyon testleri kaydedildi (üre, kreatinin ve Schwartz formülüne göre hesaplanmış eGFR). Kontrol grubu olarak Çocuk Endokrinoloji ve Sağlam Çocuk Polikliniklerine başvurarak Hashimoto tiroiditi olmayan çocuk hastaların (anti TPO ve/veya anti Tg'si negatif olan, tiroid usg normal olan) böbrek fonksiyon testlerinin karşılaştırılması planlandı. Böbrek fonksiyonlarını bozan ve bozduğu düşünülen hastalığı olan çocuklar çalışmadan çıkarıldı.

Anti TPO değerleri için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi laboratuvarında immunoassay yöntemle (Siemens ADVIA Centaur XPT Immunoassay System) ölçülen değerler alınmış olup sırayla 60 IU/mL ve 4 IU/mL üstü değerler pozitif kabul edildi. Hashimoto tiroiditi tanısı için serum anti TPO ve/veya serum anti Tg pozitifliğinin olması ve tiroid ultrasonografisinde parankim heterojenitesinin gösterilmesi ön koşul olarak kabul edildi.

#### *Çalışmaya dahil edilme kriterleri:*

1. Serum Anti TPO düzeyinin 60 IU/ml'den yüksek olması
2. Eğer bakıldıysa serum Anti Tg düzeyinin 4 IU/mL'den yüksek olması
3. Tiroid USG'de tiroid heterojenitesinin saptanması
4. Hasta grubu için ilk 3 maddenin en az birinin varlığı
5. Sağlam grup için ilk 3 maddeden hiçbirinin olmaması
6. Son 6 ayda böbrek fonksiyonlarını bozacak herhangi bir neden olmaksızın bakılmış böbrek fonksiyonlarının bulunması (üre, kreatinin ve Schwartz formülüne göre hesaplanmış eGFR)

*Çalışma dışı bırakılma kriterleri:*

1. Obezitesi olan hastalar
2. Eşlik eden böbrek hastalığı veya kronik hastalığı olan hastalar
3. Böbrek fonksiyon testleri Hashimoto tiroiditi tedavisi alırken bakılan hastalar
4. Başka bir nedenle ilaç kullanan hastalar
5. Sağlam grupta bu kriterlere ek olarak anti TPO veya eğer bakıldıysa anti Tg'si pozitif olan veya tiroid USG normal bulunmayan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, ailede tiroid hastalığı öyküsü, antropometrik ölçümleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları (serbest T<sub>4</sub>, TSH, anti TPO, üre, kreatinin, eGFR, varsa anti Tg) ve tiroid USG bulguları retrospektif olarak taranarak kaydedildi. Hasta bilgilerine Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi elektronik veritabanından ulaşıldı.

Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastalar başvuru anındaki sT<sub>4</sub> ve TSH değerlerine göre ötiroidi (sT<sub>4</sub> ve TSH normal), subklinik hipotiroidi (sT<sub>4</sub> normal ve TSH yüksek), aşikar hipotiroidi (sT<sub>4</sub> düşük ve TSH yüksek), hipertiroidi (sT<sub>4</sub> normal/yüksek ve TSH düşük) şeklinde 4 grupta değerlendirildi (Tablo 3). Her 4 grubun kendi içinde ve aynı yaş grubunda sağlam çocukların (anti TPO ve/veya varsa anti Tg'si negatif olan, tiroid USG normal olan) böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin ve eGFR) karşılaştırılarak istatistiksel olarak analiz edildi. eGFR, Schwartz formülüne göre hesaplandı.

Yine Hashimoto tiroiditi tanısı alan grup Anti TPO düzeyine göre  $\geq 1300$  U/mL ile  $<1300$  U/mL olmak üzere gruplandırıldı ve bu iki grubun da böbrek fonksiyon testleri ile ilişkisi araştırıldı.

Laboratuvar değerlerinde anti TPO sonuçları  $\geq 1300$  olması durumunda en üst değer 1300 U/mL,  $<28$  olması durumunda en düşük değer 28 U/mL olarak kabul edildi. TSH  $>150$  olması durumunda en yüksek değer 150 mIU/L ve en düşük değer  $<0.01$  görülmesi durumunda 0.01 mIU/L olarak kabul edildi.

Araştırmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 25/12/2019 tarih ve 2008 sayılı kararı ile etik olarak onaylanmıştır.

Verilerin analizinde SPSS 11.5 programından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip (Hashimoto tiroiditi-kontrol grubu ve anti TPO<1300->1300) nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa T test, sağlanmıyorsa Mann Whitney U testi kullanılarak bakılmıştır. Nicel değişken bakımından ikiden fazla kategoriye sahip (tiroidit grupları) nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa One Way ANOVA testi, sağlanmıyorsa Kruskal Wallis H testi kullanılarak bakılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Hashimato tiroiditi hasta grubunun yaş ortalaması  $13,1 \pm 3,3$  (5-17) yıl idi. Hasta grubu ile kontrol grubu yaş aralığı 5-17 olmak üzere benzer olmasına rağmen kontrol grubu ile istatistiksel olarak fark gözlendi ( $p=0.039$ ). Hashimato tiroiditi ortalama yaşı  $13,1 \pm 3,3$  yıl olmak üzere pediatrik hasta grubu için ileri yaşta bulundu. Grupların yaşa göre dağılımı şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3-Grupların yaşa göre dağılımı

Hastaların 76'sı kız (%83,5), 15'i (%16,5) erkek olup, kız/erkek oranı 5/1 idi. Kontrol grubunda 59 kız (%69,4), 26 erkek (%30,6) vardı. Hashimato tiroiditi erkeklerin 5 katı olmak üzere yüksek oranda kızlarda görüldü ve bu oran istatistiksel olarak da anlamlı idi ( $p=0.000$ ). Hasta ve kontrol grubu arasında boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında fark gözlenmezken (sırasıyla:  $p=0.195$ ,  $p=0.324$ ,  $p=0.495$ ); yaşa göre boy, ağırlık ve VKİ standard deviasyon skorları (SDS) arasında istatistiksel olarak fark gözlendi (sırasıyla:  $p=0.001$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.010$ ). Hastaların 61'inde (%67) ailede tiroid hastalığı öyküsü mevcuttu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, aile öyküsü Hashimoto tiroiditi için risk faktörü olarak gözlendi ( $p=0.002$ ). Tiroid USG bulgusu; hasta grubunda 80 hastada (%88) heterojen, 11 hastada (%12) homojen iken, kontrol grubunun hepsinde homojen olup, Hashimoto tiroiditinde tiroid USG bulgusu heterojen olmak üzere yüksek oranda hasta grubuyla ilişkili bulundu ( $p=0.000$ ). Hasta grubunda 20 hastanın (%24) tiroid muayenesi palpabl olarak tespit edildi. Hastaların demografik verileri, öykü ve muayene bulguları **Tablo 6**'da sunuldu.

**Tablo 6.** Grupların demografik verileri, öykü ve muayene bulguları

	<b>Hashimoto tiroiditi</b> <b>(n=91)</b>	<b>Kontrol grup</b> <b>(n=85)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş* (yıl)</b>	13,1±3,3 (5-17)	11,9±3,8 (5-17)	0.039**
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	76/15	59/26	0.033**
<b>Boy* (cm)</b>	151,1±16 (108-172)	146,6±20,3 (104-181)	0.195
<b>Ağırlık* (kg)</b>	45±13 (17-66)	42,9±16 (16,2-80,9)	0.324
<b>VKİ* (kg/m<sup>2</sup>)</b>	19,2±2,8 (13,3-24,3)	19±3,1 (13-24,5)	0.495
<b>Boy SDS*</b>	-0,21±0,87 (-1,84-1,77)	0,3± 1 (-1,88-3,26)	0.001**
<b>Ağırlık SDS*</b>	-0,3±0,8 (-1,94-1,8)	0,27 ±1 (-1,89-2,79)	0.000**
<b>VKİ SDS*</b>	-0,2±0,9 (-2,56- 2)	0,14±1 (-2,23-1,88)	0.010**
<b>Aile öyküsü</b>	61/30	37/48	0.002**
<b>Tiroid muayenesi</b> <b>(Palpabl/nonpalpabl)</b>	21/70	0/85	0.000**
<b>Tiroid USG bulgusu</b> <b>(homojen/heterojen)</b>	11/80	85/0	0.000**

\*ortalama±SD(dağılım) \*\*p<0,05 SDS: SD skoru, VKİ: vücut kitle indeksi

Hasta grubunun sT4 değeri  $1,1 \pm 0,4$  ng/dL, kontrol grubunun ise  $1,2 \pm 0,1$  ng/dL olup, hasta grubun değeri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p=0.000$ ). Hasta grupta TSH değeri  $11,1 \pm 22,7$  mIU/L, kontrol grupta  $2,57 \pm 1,12$  mIU/L olup, kontrol grubu değerlerine göre yüksek idi ( $p=0.000$ ). Hasta grubunun anti TPO değeri  $636 \pm 546,4$  U/mL, kontrol grubunun  $35,6 \pm 8,1$  U/mL saptandı ve hasta grupta kontrol gruba göre daha yüksek idi ( $p=0.000$ ). Hasta grubun 34'ünde (%38) anti TPO değeri  $\geq 1300$  U/mL idi. Kreatinin hasta grupta  $0,66 \pm 0,11$  mg/dL, kontrol grubunda  $0,6 \pm 0,11$  mg/dL; üre, hasta grubunda  $22,1 \pm 5,8$  mg/dL, kontrol grubunda  $24,1 \pm 19,7$  mg/dL; eGFR hasta grubunda  $96,1 \pm 13,3$  ml/dk/1,73m<sup>2</sup>, kontrol grubunda  $95,7 \pm 11,5$

ml/dk/1,73m<sup>2</sup> olup böbrek fonksiyon testleri hasta ve kontrol grubunda yüksek oranda benzer bulundu (sırasıyla p değerleri: p=0.207, p=0.862, p=0.924). Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması **Tablo 7**'de sunuldu.

**Tablo 7.** Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Hashimoto tiroiditi</b> ortalama±SD(dağılım)	<b>Kontrol grup</b> ortalama±SD(dağılım)	<b>p değeri</b>
<b>sT4 (ng/dL)</b>	1,1 ± 0,4 (0,5-3,2)	1,2±0,1 (0,88-1,63)	0.000*
<b>TSH (mIU/L)</b>	11,1±22,7 (0,01-150)	2,57±1,12 (1-5)	0,000*
<b>AntiTPO (U/mL)</b>	636±546,4 (63-1300)	35,6±8,1 (7,9-58)	0,000*
<b>Üre (mg/dL)</b>	22,1±5,8 (12,8-36,4)	24,1±19,7 (12,8-196)	0.862
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,66±0,11 (0,4-0,94)	0,6±0,11 (0,45-1,04)	0.207
<b>eGFR (ml/dk/1,73m<sup>2</sup>)</b>	96,1±13,3 (71,1-132,9)	95,7±11,5 (65,9-126,1)	0.924

\*p<0,05

Hashimoto tiroiditi hasta grubu, tiroid fonksiyon testlerine göre 4 grupta değerlendirildi. Hastaların 20'si aşikar hipotiroidi (%22), 20'si subklinik hipotiroidi (%22), 43'ünde ötiroidi (%46) ve 8'inde hipertiroidi (%10) olmak üzere yaklaşık yarısında ötiroidi görüldü. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, aile öyküsü, tiroid muayenesi ve tiroid USG bulgusu arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi (sırasıyla p=0.091, p=0.279, p=0.193, p=0.090). Fakat istatistiksel olarak fark olmamasına rağmen hipertiroidi grubu hastaları daha ileri yaşlarda (15,2±2,2 yıl) ve tiroid muayenesi yüksek pozitif olarak gözlendi (sırasıyla p=0.090, p=0.090). Bu 4 grup arasında böbrek fonksiyon testlerinde kreatinin, üre ve eGFR değerinde istatistiksel olarak fark çıkmazken yüksek oranda benzerlik gözlendi (sırasıyla

p=0.932, p=0.594, p=0.294). Grupların klinik ve laboratuvar bulguları **Tablo 8**'de sunuldu.

**Tablo 8.** Tiroid fonksiyonlarına göre tiroid hastalarının gruplandırılması ve böbrek fonksiyonlarına etkisi

	<b>Aşıkır hipotiroidi (n=20)</b>	<b>Subklinik hipotiroidi (n=20)</b>	<b>Ötroidi (n=43)</b>	<b>Hipertiroidi (n=8)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş* (yıl)</b>	12,6±3,6 (6-17)	11,7±4 (5-17)	13,6±2,7 (8-17)	15,2±2,2 (10-17)	0.091
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	20/0	13/7	37/6	6/2	0.279
<b>Aile öyküsü (var/yok)</b>	14/6	16/4	28/15	3/5	0.193
<b>Tiroid muayenesi (palpabl/nonpalpabl)</b>	8/12	2/18	8/35	3/5	0.090
<b>Tiroid USG bulgusu (homojen/heterojen)</b>	1/19	2/18	8/35	0/8	0.184
<b>sT4* (ng/dL)</b>	0,8 ± 0,17 (0,5-1,15)	1±0,21 (0,71-1,47)	1,1 ± 0,17 (0,86-1,47)	2,13±0,87 (1,2-3,2)	0.000**
<b>TSH* (mIU/L)</b>	37,6±38,5 (10-150)	7,2±1,2 (5,6-9,6)	2,7±1,2 (0,8-5,2)	0,07±0,14 (0,01-0,4)	0.000**
<b>AntiTPO* (U/mL) (&lt;1300/&gt;1300)</b>	726,7±525,4	514,8±519,4	590,8±565,4	949,5±499,1	0,317
<b>Üre* (mg/dL)</b>	21,6±6 (12,8-36)	21,8±5,4 (14,9-36,4)	22±5,6 (12,8-36,4)	22,3±6,3 (12,8-36)	0.594
<b>Kreatinin* (mg/dL)</b>	0,67±0,12 (0,40-0,94)	0,65±0,12 (0,43-0,88)	0,65±0,10 (0,48-0,87)	0,66±0,12 (0,49-0,90)	0.932
<b>eGFR* (ml/dk/1,73m<sup>2</sup>)</b>	93,5±11,6 (73,3-112,8)	92,8±12,5 (76,6-129,4)	98±12,4 (76-119,6)	100,9±21,5 (71,1-132,9)	0.294

\*ortalama+SD(dağılım) \*\*p<0,05

Hasta grubunun 4 alt grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında sT4, TSH ve Anti TPO değerleri arasında fark gözlemlendi (sırasıyla p=0,000, p=0,000, p=0,000). Üre, kreatinin ve eGFR arasında istatistiksel olarak fark gözlemlenmedi (sırasıyla p=0,751, p=0,733, p=0,390). Tiroid fonksiyonlarına göre ayrılan grupların ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları **Tablo 9**'da sunuldu.

**Tablo 9.** Tiroid gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Aşikar hipotiroidi (n=20)	Subklinik hipotiroidi(n=20)	Ötroidi (n=43)	Hipertiroidi (n=8)	Kontrol grup (n=85)	p değeri
<b>sT4*</b>	21,6±6 (12,8-36)	21,8±5,4 (14,9-36,4)	22±5,6 (12,8-36,4)	22,3±6,3 (12,8-36)	1,2±0,1 (0,88-1,63)	0.000**
<b>TSH*</b>	21,6±6 (12,8-36)	21,8±5,4 (14,9-36,4)	22±5,6 (12,8-36,4)	22,3±6,3 (12,8-36)	2,57±1,12 (1-5)	0.000**
<b>Anti TPO* (&lt;1300/&gt;1300)</b>	21,6±6 (12,8-36)	21,8±5,4 (14,9-36,4)	22±5,6 (12,8-36,4)	22,3±6,3 (12,8-36)	35,6±8,1 (7,9-58)	0.000**
<b>Üre*</b>	21,6±6 (12,8-36)	21,8±5,4 (14,9-36,4)	22±5,6 (12,8-36,4)	22,3±6,3 (12,8-36)	24,1±19,7 (12,8-196)	0.751
<b>Kreatinin*</b>	0,67±0,12 (0,40-0,94)	0,65±0,12 (0,43-0,88)	0,65±0,10 (0,48-0,87)	0,66±0,12 (0,49-0,90)	0,6±0,11 (0,45-1,04)	0.733
<b>eGFR*</b>	93,5±11,6 (73,3-112,8)	92,8±12,5 (76,6-129,4)	98±12,4 (76-119,6)	100,9±21,5 (71,1-132,9)	95,7±11,5 (65,9-126,1)	0.390

\*ortalama+SD(dağılım) \*\*p<0,05

Hasta grubunun 34'ünde (%38) anti TPO>1300 U/mL, 57'sinde anti TPO<1300 U/mL olarak bulundu. AntiTPO grubuna göre yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve tiroid muayenesi benzer iken (p=0.220, p=0.398, p=0.819, p=0.365), antiTPO>1300 U/mL olan grupta tüm hastalarda USG heterojen gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.004). Anti TPO grubuna göre laboratuvar değerlendirmesinde sT4,

TSH, üre, GFR ve kreatinin değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (sırasıyla p=0.673, p=0.574, p=0.924, p=0.121, p=0.06). Fakat kreatinin değerinin istatistiksel analizi p=0.06 olmasına rağmen; hasta grubu: 0,64±0,11, kontrol grup: 0,6±0,11 olmak üzere ortalama değerlerde yüksek oranda benzerlik gözlemlendi. Anti TPO grubuna göre değerlendirme **Tablo 10**'da sunuldu.

**Tablo 10.** Hashimoto tiroiditi hastalarının anti TPO'ya göre gruplandırılması ve böbrek fonksiyonlarına etkisi

	Anti TPO <1300U/mL (n=57)	Anti TPO > 1300U/mL (n=34)	p değeri
Yaş* (yıl)	12,7±3,4 (5-17)	13,7±3,1 (5-17)	0,220
Cinsiyet (K/E)	46/11	30/4	0,398
Aile öyküsü (var/yok)	39/18	22/12	0,819
Tiroid muayenesi palpabl (var/yok)	12/45	9/25	0,365
Tiroid USG bulgusu (homojen/heterojen)	11/46	0/34	0,004**
sT4* (ng/dL)	1,1 ± 0,4 (0,5-3,2)	1,1±0,4 (0,5-3)	0,673
TSH* (mIU/L)	10,1±18,5 (0,01-100)	13±28,7 (0,01-150)	0,574
Üre* (mg/dL)	22±5,6 (12,8-36,4)	22,3±6,3 (12,8-36)	0,924
Kreatinin* (mg/dL)	0,64±0,11 (0,43-0,94)	0,6±0,11 (0,45-1,04)	0,06
eGFR* (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	97,8±13,8 (73,2-132,9)	97,8±13,8 (73,3-132,9)	0,121

\*ortalama+SD (dağılım) \*\*p<0,05

## 5. TARTIŞMA

Tiroid fonksiyon bozukluklarının böbrek fonksiyon testlerini etkilediğine dair çok çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların büyük bir kısmı erişkinlerde yapılmış olup hipotiroidi ve hipertiroidi durumlarında böbrek fonksiyonlarında bozulmaların olabildiği ortaya konmuştur(4, 35-37). Hashimoto tiroiditi ise çocuk ve adölesanlarda tiroid hastalığının en sık sebebidir (16). Bu çalışmada çocukluk çağında oldukça sık görülen Hashimoto tiroiditinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

Hashimoto tiroiditi olan 91 olgu ve 85 kişilik kontrol grubundan oluşan çalışmamızda Hashimoto tiroiditli olguların yaş ortalaması  $13,1\pm 3,3$  yıl, kontrol grubunun  $11,9\pm 3,8$  yıl idi. Her iki grup için dahil edilen yaş aralığı aynı olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Jeong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hashimoto tiroiditi saptanan olguların yaş ortalaması  $11,1\pm 3,7$  (38); Yeşilkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması  $12,4\pm 2,97$  (39) olarak bildirilmiştir. Literatürle benzer olarak bizim hasta grubumuzun yaş ortalaması da Hashimoto tiroiditinin adölesan dönemde pik yaptığını desteklemektedir. Hasta grup ile sağlam grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmasının nedeni ise anti TPO bakılan ve retrospektif olarak taranan hasta grubunda Anti TPO pozitifliğinin adölesan yaşlarda daha sık görülmesi nedeniyle negatif olan hastaların daha küçük yaş grubunda yoğunlaşması olabilir.

Literatürde Hashimoto tiroiditinin kızlarda erkeklere oranla daha fazla saptandığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda 91 hastanın 76'sı (%83,5) kız, 15'i (%16,5) erkekti. Kız/erkek oranı 5/1 idi. 2007 yılında Demirbilek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kız/erkek oranı 6,4 (40); Yeşilkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8,7 (39); Dilek ve arkadaşları tarafından Trakya Üniversitesi'nde yapılan çalışmada ise oran 7,5 olarak bulunmuştur (41). Oranlar birbirinden farklı olmasına karşın literatürde ve bizim çalışmamızda da Hashimoto tiroiditinin kızlarda daha sık olduğu saptanmıştır. Kızlarda oranın fazla olmasının nedeni net olarak bilinmemektedir (42). Ancak dişi cinsiyet hormonlarının genetik olarak duyarlı bireylerde bağışıklık sistemini otoimmün hastalık riskini artırıcı şekilde etkilediği ve erkek seks steroidlerinin koruyucu olduğu düşünülmektedir (43). Bir başka açıklama

olarak X kromozomunun hatalı inaktivasyonunun da rol oynayabildiğini öne süren çalışmalar mevcuttur (42).

Hasta ve kontrol grubun boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak boy, kilo ve VKİ SDS'leri arasında anlamlı fark vardı. Antropometrik ölçümler için SDS hesaplaması yaş grubuna göre yapılmaktadır (44). Hasta ve sağlam grubumuzun antropometrik ölçümleri arasında fark olmamasına rağmen SDS'leri arasında fark olmasının iki grubun yaş ortalamasının farklı olması nedeniyle ortaya çıkmış olduğu düşünülebilir.

Hashimoto tiroiditi olan grupta 61 hastanın n(%67) ailesinde, sağlam grupta ise 37 hastanın (%43) ailesinde tiroid hastalığı öyküsü mevcuttu ve aile öyküsü Hashimoto tiroiditi için risk faktörü olarak gözlemlendi. Otoimmün tiroid hastalıklarının genetik geçişli olabileceği değişik çalışmalarda ortaya konmuştur. 2011 yılında Kocaeli Üniversitesi'nde Özsu ve arkadaşlarının(45)106 hasta ile yaptığı çalışmada olguların 38'inde (%35,8) aile öyküsü olduğu; Brix ve arkadaşlarının (46) ikizlerle yaptığı bir çalışmada ise Hashimoto tiroiditi olan olguların monozigotik ikiz kardeşlerinde %53 oranında anti TPO, %47 oranında anti Tg antikoru bulunduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada sağlıklı ikiz kardeşlerde oranlar sırasıyla %9 ve %7 olarak saptanmıştır.

Tiroid ultrasonografisinde tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ve fibrozise bağlı olarak parankimde heterojenite saptanmasının Hashimoto tiroiditi için karakteristik olduğu bilinmektedir (25, 47). Hashimoto tiroiditi olan olgulara yapılan tiroid ultrasonografisinde 80 hastada (%88) heterojenite saptanmış, 11 hastanın (%12) ultrasonografisi normal olarak bulunmuştur. Yeşilkaya ve arkadaşları 97 otoimmün tiroiditli hastanın %92,8'inde heterojenite saptamıştır (39). Doğan ve arkadaşlarının 2011 yılında Van'da yaptığı 1000 kişilik çalışmada Hashimoto tiroiditi saptanan 36 hastanın tümünde tiroid USG'de heterojenite saptanmıştır (47). Hastalarımızdaki heterojenite oranı da yüksek olmasına rağmen literatüre göre daha düşük saptanmasının ultrasonografinin farklı kişilerce yapılmasına veya hastalığın erken döneminde yapılmış olmasına bağlı olabileceğini düşündük. Bunun yanında Hashimoto tiroiditli olguları anti TPO düzeyine göre 1300'ün altı ve üstü olarak değerlendirdiğimizde <1300 olan grupta 46 hastanın (%80), >1300 olan grupta ise 34 hastanın (%100) tamamının ultrasonografi incelemesinde heterojenite saptanmıştır.

Vejbjerg ve arkadaşları (48) yaptıkları çalışmada anti TPO düzeyiyle tiroid heterojenitesi arasında ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Schiemann ve arkadaşlarının (49) yaptığı bir çalışmada da TSH ve anti TPO düzeyi yüksekliğinin artmış heterojenite ile korelasyonu gösterilmiştir. Edo ve arkadaşlarının (50) 2018'de 18 hastayla yaptığı bir çalışmada da anti TPO yüksek pozitif olan hastalarda düşük pozitif olanlara göre tiroid heterojenitesi daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu bakımdan çalışmamız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Hashimoto tiroiditinin en sık saptanan fizik muayene bulgusu guatrdir. Tiroid bezinin diffüz ya da asemptomatik büyümesi fizik muayenede palpasyonda saptanabilir. Bizim çalışmamızda Hashimoto tiroiditi olan hastalardan 20'sinin (%22) tiroid bezi fizik muayenede palpe edilebilmişti. Bu oran Vries ve arkadaşlarının çalışmasında (42) %77; Özsu ve arkadaşlarının çalışmasında (45) ise %46 olarak saptanmıştır. Demirbilek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise başlangıç fizik muayenesinde %11'inde guatr saptanan hastaların ayrıntılı fizik muayene edildiklerinde %90'ında guatr olduğu tespit edilmiştir (40). Hastalarımızın asemptomatik dönemde ve aşikar TFT bozukluğu olmadan başvurmasının guatr oranının literatüre göre düşük saptanmasının nedenlerinden olabileceğini düşündük.

Hashimoto tiroiditinde tanı anında hastaların sT<sub>4</sub> ve TSH düzeyi normal, düşük ya da yüksek saptanabilmektedir (19, 21). Hashimoto tiroiditi olan hastalar tanı anındaki sT<sub>4</sub> ve TSH düzeyine göre hipotiroidi (aşikar/subklinik), ötiroidi ve hipertiroidi olarak farklı şekilde sınıflandırılırlar. Hastaların büyük çoğunluğu tanı anında ötiroidik olmakla beraber çoğu hastalığın ileri dönemlerinde hipotiroidik olur. Çok az bir kısım hastalığın seyirinde geçici ve kısa süreli bir tablo olan hipertiroidizmle tanı alırlar (19). Hashimoto tiroiditi olgu grubumuzu TSH ve sT<sub>4</sub> düzeyine göre 4 gruba ayırdığımızda; 20 hastada (%21,9) subklinik hipotiroidi, 20 hastada (%21,9) aşikar hipotiroidi, 43 hastada (%47,2) ötiroidi, 8 hastada (%8,7) hastada ise hipertiroidi saptandı. Özsu ve arkadaşlarının (45) Kocaeli'de 106 çocuk ve adolesanda yaptığı çalışmada hastaların %42,5'i ötiroid, %24,5'i subklinik hipotiroid, %29,2'si aşikar hipotiroid, %2,8'i ise subklinik hipertiroid saptanmıştır. Demirbilek'in 162 hasta içeren çalışmasında ise ötiroid hasta oranı %43,2, subklinik hipotiroidi oranı %24,1, aşikar hipotiroidi oranı %21, aşikar hipertiroidi oranı %8,6, subklinik hipertiroidi oranı ise %3,1 olarak bulunmuştur (40). Literatürle uyumlu bulduğumuz

bu oranlar hastalığın tanı aldığı zamana göre farklı klinik dönemde yakalanabileceğini göstermektedir.

Tiroid fonksiyonlarının böbrek fonksiyon testleri üzerindeki etkilerine dair literatürde erişkin ağırlıklı pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalara göre hipotiroidik hastalarda kreatinin normale göre daha yüksek, eGFR ise normale göre daha düşük saptanmıştır. Hipertiroidik hastalarda ise tam tersi olarak kreatinin daha düşük, eGFR daha yüksek bulunmaktadır (2). Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Bulur ve arkadaşları (4) tarafından hipotiroidisi olan 706 erişkinle yapılan retrospektif bir çalışmada levotiroksin tedavisi sonrası ötiroid hale gelen hastalarda kreatinin değerlerinin tedavi öncesine göre normal değerlere düştüğünü ve eGFR'nin tedavi öncesine göre normal değerlere yükseldiğini ortaya koymuştur. Sun ve arkadaşlarının (51) Çin'de 8418 erişkin hastada yaptığı çalışmada da TSH'ın eGFR ile belirgin bir korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur.

Olgularımızda sT<sub>4</sub> düzeyi sağlam gruba göre düşük, TSH düzeyi ise anlamlı yüksek saptandı. Hasta ve sağlam grubun yanında ayrıca Hashimoto tiroiditli hasta grubunu da hormon düzeylerine göre subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidi, ötiroidi ve hipertiroidi olarak 4 grupta inceledik. Hem hasta-sağlıklı grup arasında hem de hasta grubun ayrıldığı 4 grup arasında üre, kreatinin ve eGFR düzeyleri yüksek oranda benzerlik gösterdi. Subklinik ve aşikar hipotiroidi, ötiroidi, hipertiroidi gruplarıyla sağlam grup arasında da böbrek fonksiyonları arasında fark saptanmadı. Literatürde özellikle tiroid fonksiyon testlerinin böbrek fonksiyon testleri üzerindeki etkisine dair çocuklar üzerinde çok az çalışma bulunmaktadır. Marzuillo ve arkadaşlarının yayınladığı bir vaka raporunda (52) belirgin hipotiroidi semptomları ve kreatinin yüksekliği ile gelen 3 yaşında erkek hastanın takibinde Hashimoto tiroiditine bağlı aşikar hipotiroidi çıktığı (sT<sub>4</sub>: 0,13 ng/dL, TSH: >200 mU/L, antiTPO pozitif) ve tedaviyle ötiroid hale geldikten sonra kreatinin değerinin normal aralığa döndüğü gösterilmiştir. Al-Fifi ve arkadaşlarının (53) 1999 yılında Kanada'da uzun dönem hipotiroidi (düşük sT<sub>4</sub>ve yüksek TSH [ortalama 294 mU/L]) nedeniyle takip edilen 5 hastada yaptığı çalışmada kreatinin değerlerinde yükselme ve eGFR'de düşme saptanmış, aynı hastalar ötiroid hale geldiklerinde ise kreatinin ve eGFR değerlerinin normal aralığa geldiği görülmüştür. Elgadi ve arkadaşlarının (54) Hashimoto tiroiditine bağlı aşikar hipotiroidisi olan (sT<sub>4</sub><0,4 ng/dLve yüksek TSH [ortalama 100 mU/L]) 31 çocukta yaptığı çalışmada ise kreatinin düzeyinde yükselme ve eGFR'de

düşüklük saptanmıştır. Çalışmamızda literatürden farklı olarak böbrek fonksiyon değerleri açısından anlamlı fark olmaması ciddi TSH ve sT<sub>4</sub> düzey bozukluğu olan az sayıda hastamızın olmasına bağlı olabilir. Ayrıca retrospektif olarak ilk tanı anındaki değerlerin taranması nedeniyle tiroid fonksiyon bozukluğu süresinin kısa olduğunu ve bu nedenle böbrek fonksiyonlarının etkilenmediğini düşünmekteyiz.

Üre, böbrek fonksiyonlarını değerlendirmekte kullanılan yöntemlerden bir tanesidir (32). Literatürde böbrek fonksiyonları ile tiroid fonksiyonlarının ilişkisini karşılaştıran yayınlar bulunmasına rağmen üre ile ilgili olan yayınlar daha azdır. Hamed ve arkadaşlarının (55) 2013'te Sudan'da 90 ötiroid, 96 hipo ya da hipertiroid hastayla yaptıkları çalışmada üre düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Corrales ve arkadaşlarının (56) 1991 yılında yaptığı 10 hasta içeren çalışmada üre düzeyleri ile tiroid fonksiyonları arasında ilişki kurulamamıştır. Bizim Hashimoto tiroiditi olan ve olmayan gruplar arasında yaptığımız karşılaştırmada da literatürle uyumlu olarak üre ve tiroid fonksiyon testleri arasında ilişki kurulamamıştır.

Hashimoto tiroiditinin tanısında dolaşımda bulunan tiroid peroksidaz antikoru (anti TPO) en iyi serolojik belirteç olarak görülmektedir. Hashimoto tiroiditi olan hastaların %95'inde pozitif saptanmakta, sağlıklı popülasyonda nadiren pozitif saptanabilmektedir (18). Tanıda en önemli belirteçlerden olmasına rağmen anti TPO düzeyi ile otoimmün tiroiditin şiddeti arasında bir ilişki kurulamamıştır (41). Çalışmamızda hasta ve sağlam grup ayrımı için anti TPO pozitifliği kullanıldı. Ayrıca Hashimoto tiroiditi olanlar anti TPO seviyesine göre 61-1300 IU/mL arasında (yüksek) olan 57 hasta (%63) ve 1300 IU/mL üstü (çok yüksek) olan 34 hasta (%37) olmak üzere 2'ye ayrıldı. Hasta ve sağlam grup arasında üre, kreatinin ve eGFR açısından, anti TPO yüksek ve çok yüksek olan grup arasında da üre ve eGFR açısından anlamlı fark bulunamadı. Ancak anti TPO yüksekliği açısından karşılaştırılan gruplarda kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir fark bulunmuştur. Literatüre bakıldığında otoimmün tiroiditlerin genellikle en sık membranöz glomerulonefrit olmak üzere glomerulopatilerle ilişkilendirildiği ve bu ilişkiden tiroid otoantikörlerinin sorumlu tutulduğu görülmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden birisi subepitelyal immün depozitlerde bu otoantikörlerin saptanmasıdır (3). Ancak tiroid otoantikörlerinin üre, kreatinin ve eGFR ile ilişkisine dair çok az çalışma mevcuttur. Elgadi ve arkadaşlarının (54) anti TPO seviyesi 1000-3000 mU/L arasında değişen 31 hasta çocuk ve 50 sağlıklı çocuğu

içeren çalışmasında gruplar arasında anti TPO ile böbrek fonksiyonları açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda bulduğumuz değerler literatürle büyük oranda örtüşmektedir.

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi tanısı için esas olarak anti TPO ve tiroid USG kullanıldı. Anti Tg tanı için kullanılan otoantikordardan olmasına rağmen hastalarımızda rutin olarak bakılan tetkik olmadığı için retrospektif taranan çok az hastada mevcuttu. Bu nedenle anti Tg pozitifliği ile tanı alabilecek hastaların alınamamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Bunun yanında hastalarımızın çoğu, ailelerinin semptom olmadan kontrol amaçlı tetkik yaptırması nedeniyle tanı almış ve erken dönemde belirgin bir tiroid fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmadan saptanmıştır. Bu hastalarda yaş, cinsiyet, vücut kas kitlesinden etkilenen ve daha geç dönemde bozulan kreatinin yerine, bu durumlardan etkilenmeyen ve erken dönemde değişiklik ortaya çıkan sistatin C bakılması daha anlamlı sonuçlar ortaya koymakta yardımcı olabilir (57).

Çalışmamızda elde ettiğimiz esas sonuç çocuklarda hashimoto tiroiditinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi olmadığıdır.

## 6. SONUÇLAR

- Hashimoto tiroiditi kızlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir.
- Aile öyküsü Hashimoto tiroiditi için önemli bir risk faktörüdür.
- Çalışmamıza göre çocukluk çağı Hashimoto tiroiditinin böbrek fonksiyonları üzerinde etkisi yoktur.
- Erken dönemde tiroid disfonksiyonunun üre, kreatinin ve eGFR üzerine çocuklarda etkisi görülmemiştir.
- Çalışmamızda anti TPO düzeyinin böbrek fonksiyonları üzerinde etkisi saptanmamıştır.
- Anti TPO 1300 altı ve üstü olan gruplar arasında kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlı olmayan bir fark bulunmuştur.
- Hastaların erken dönemde belirgin TFT bozukluğu olmadan tanı alması BFT bozukluğunun önüne geçilmesine yardımcı olmuştur.
- Tiroid fonksiyon bozukluğunun geç dönemde belirgin görüldüğü bölgelerde bu çalışmanın yapılması farklı sonuçlar elde edilmesine yardımcı olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. LaFranchi SH, Huang SA. Disorders of the Thyroid Gland. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th edition. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 2663-87.
2. Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(2):204.
3. Santoro D, Vadalà C, Siligato R, Buemi M, Benvenga S. Autoimmune thyroiditis and glomerulopathies. *Frontiers in Endocrinology*. 2017;8:119.
4. Bulur O, Dal K, Ertugrul DT, Eser M, Kaplan Efe F, Karakaya S, et al. Renal function improves with the treatment of hypothyroidism. *Endocrine Research*. 2017;42(3):246-51.
5. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Development of Thyroid Gland. The Developing Human*, 10th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 168-72.
6. Nussey SS, Whitehead SA. *Endocrinology: an integrated approach*: CRC Press; 2001.
7. Rosen RD, Sapra A. *Embryology, Thyroid*. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2019.
8. Watkinson JC, Gleeson M. Neck. In: Standring S, editor. *Gray's Anatomy*, 41st Edition. New York: Elsevier Limited; 2016. p. 442-74.
9. Netter FH. *İnsan Anatomisi Atlası*, 4. Baskı. Cumhur M, editor: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
10. Braun EM, Windisch G, Wolf G, Hausleitner L, Anderhuber F. The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2007;29(1):21-7.
11. Noussios G, Anagnostis P, Goulis DG, Lappas D, Natsis K. Ectopic thyroid tissue: anatomical, clinical, and surgical implications of a rare entity. *European journal of endocrinology*. 2011;165(3):375.
12. Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology*, 14th Edition: McGraw-Hill Education; 2016.
13. Ross DS. *Thyroid hormone synthesis and physiology* Waltham, MA. (Accessed on May 6, 2020): UpToDate; 2020 [Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)].
14. Hall JE. *Thyroid Metabolic Hormones*. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 951-63.
15. Brent GA. *Thyroid hormone action*. Waltham, MA (Accessed on June 15, 2020): UpToDate; 2020 [Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)].
16. Davies TF. *Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis)* Waltham, MA. (Accessed on June 10, 2020.): UpToDate; 2020 [Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)].
17. Akamizu T, Amino N. *Hashimoto's thyroiditis*. Endotext [Internet]: MDText. com, Inc.; 2017.
18. Caturegli P, De Remigis A, Rose N. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):391-7.
19. Radetti G. *Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis*. Paediatric Thyroidology. 26: Karger Publishers; 2014. p. 158-70.
20. Ajjan RA, Weetman AP. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. *Hormone and Metabolic Research*. 2015;47(10):702-10.
21. Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P, et al. The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. *Clinical endocrinology*. 2012;76(3):394-8.

22. Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, Ohashi K, Kuchiba A, Arima H, et al. Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab. *Cancer science*. 2018;109(11):3583-90.
23. Alpcan A, Ergür AT, Tursun S. Çocukluk çağıının gizli tehlikesi; subklinik hipotiroidi. *Ortadoğu Medical Journal/Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2017;9(1).
24. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(7):2414-20.
25. Wu G, Zou D, Cai H, Liu Y. Ultrasonography in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. 2016;21:1006.
26. Inker L, Perrone R. Assesment of kidney function Waltham, MA. (Accessed on August 15, 2020): UpToDate; 2020 [Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)].
27. Ok ES, Altun B. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. In: Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit I, editors. *Böbrek Fizyopatolojisi: Türk Nefroloji Derneği*; 2017. p. 25-36.
28. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(5):820-34.
29. Schwartz G. Clinical assesment of renal function. In: Kher K, Schnaper H, Makker S, editors. *Clinical Pediatric Nephrology*, 2nd Edition: Informa UK Ltd.; 2007. p. 71-94.
30. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum creatinine: not so simple! *Nephron*. 2017;136(4):302-8.
31. Düşünsel R, Baştuğ F. *Çocuk Nefroloji El Kitabı. Klinik Pratik Yaklaşımlar*. Kayseri: Çocuk Nefroloji Derneği; 2018.
32. Wang H, Ran J, Jiang T. Urea. *Urea Transporters*: Springer; 2014. p. 7-29.
33. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: an update. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017;18(1):131-44.
34. Mariani LH, Berns JS. The renal manifestations of thyroid disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;23(1):22-6.
35. Simeoni M, Cerantonio A, Pastore I, Liguori R, Greco M, Foti D, et al. The correct renal function evaluation in patients with thyroid dysfunction. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016;39(5):495-507.
36. Zhang Y, Wang Y, Tao XJ, Li Q, Li FF, Lee KO, et al. Relationship between Thyroid Function and Kidney Function in Patients with Type 2 Diabetes. *International Journal of Endocrinology*. 2018;2018.
37. Arıcı H, Etem AA, Özdemir AV. Tiroid Fonksiyon Bozukluğunun Serum Sistatin C ve Kreatinin Düzeylerine Etkileri.
38. Jeong SH, Hong HS, Lee JY. The association between thyroid echogenicity and thyroid function in pediatric and adolescent Hashimoto's thyroiditis. *Medicine*. 2019;98(14).
39. Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M, Cinaz P. Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2008;50:147-50.
40. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc E, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2007;20(11):1199-206.
41. Dilek E, İşcan B, Ekuklu G, Tütüncüler F. Hashimoto tiroiditi tamsı alan vakaların geriye dönük değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi*. 2011;11(2):73-7.
42. De Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Archives of disease in childhood*. 2009;94(1):33-7.

43. Hughes GC. Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmunity reviews*. 2012;11(6-7):A502-A14.
44. Gönc EN, Özön ZA, Alikışıfoğlu A, Kandemir N. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*. 2015;58(2).
45. Özsu E, Mutlu G, Çizmeçi F, Hatun Ş. Characteristics of our patients with Hashimoto thyroiditis. *Turk Pediatri Ars*. 2011;46:252-5.
46. Heiberg Brix T, Skov Hansen P, Ohm Kyvik K, Hegedüs L. Aggregation of thyroid autoantibodies in first-degree relatives of patients with autoimmune thyroid disease is mainly due to genes: a twin study. *Clinical endocrinology*. 2004;60(3):329-34.
47. Doğan M, Acikgoz E, Acikgoz M, Cesur Y, Ariyuca S, Bektas MS. The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and the relationship between urinary iodine level and Hashimoto thyroiditis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2011;24(1-2):75-80.
48. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Pedersen IB, Rasmussen LB, et al. The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *European journal of endocrinology*. 2006;155(4):547-52.
49. Schiemann U, Avenhaus W, Konturek J, Gellner R, Hengst K, Gross M. Relationship of clinical features and laboratory parameters to thyroid echogenicity measured by standardized grey scale ultrasonography in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Medical Science Monitor*. 2003;9(4):MT13-MT7.
50. Edo N, Morita K, Sakamoto M, Kaminaga T, Edo H, Okamura E, et al. Correlation between anti-thyroid peroxidase antibody levels and diffuse thyroid uptake of 18 F-fluorodeoxyglucose in Hashimoto's thyroiditis: a retrospective study. *Thyroid Research*. 2018;11(1):14.
51. Sun M-T, Hsiao F-C, Su S-C, Pei D, Hung Y-J. Thyrotropin as an independent factor of renal function and chronic kidney disease in normoglycemic euthyroid adults. *Endocrine research*. 2012;37(3):110-6.
52. Marzuillo P, Grandone A, Perrotta S, Ruggiero L, Capristo C, Luongo C, et al. Very early onset of autoimmune thyroiditis in a toddler with severe hypothyroidism presentation: a case report. *Italian journal of pediatrics*. 2016;42(1):61.
53. Al-Fifi S, Girardin C, Sharma A, Rodd C. Moderate renal failure in association with prolonged acquired hypothyroidism in children. *Acta Paediatrica*. 1999;88(7):715-7.
54. Elgadi A, Verbovszki P, Marcus C, Berg UB. Long-term effects of primary hypothyroidism on renal function in children. *The Journal of pediatrics*. 2008;152(6):860-4.
55. Hamed SA, Abdrabo A. Evaluation of renal functions in sudanese patients with thyroid Disorders. *Int J Theran App*. 2013;10:7-10.
56. Corrales J, Tabernerero J, Miralles J, Hernandez M. Effects of subclinical hyperthyroidism on renal handling of water and electrolytes in patients with nodular goiter. *Klinische Wochenschrift*. 1991;69(1):19-24.
57. Murty M, Sharma U, Pandey V, Kankare S. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian journal of Nephrology*. 2013;23(3):180.

## 8. EKLER

### Ek-1 Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.  
ANKARA VALİLİĞİ  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/2008  
Konu:Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Etik Kurul Kararı

25.12.2019

#### KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU

“Hashimoto tiroiditi Olan Çocuklarda Böbrek Fonksiyonlarının Etkilenimi”adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç,yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Op.Dr. S.ŞERK MEN GÜLHAN  
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkan Yrd.

---

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul  
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.  
Ardahan Sokak No:25Keçiören / ANKARA  
Web: [www.akeah.gov.tr](http://www.akeah.gov.tr)

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hashimato Tiroiditi Olan Çocuklarda Böbrek Fonksiyonlarının Etkilenimi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2012-KAEK-15
	AÇIK ADRESİ	Pınarbaşı Mah. Sanatoryum Cad. Ardahan Sok. No:25 06380 Keçiören / Ankara
	TELEFON	0312 356 90 00-1065
	FAKS	
	E-POSTA	etikkurulkeah@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr Eda KOCABIYIK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>	Uzmanlık Tezi		
DİĞER İSE BELİRTİNİZ Retrospektif					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanı Unvanı Adı/Soyadı: Op.Dr. Omer Faruk TANIR  
 İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi  
 Etik Kurulu Başkanı  
 Hacer SELAMOĞLU  
 ASLI GİBİDİR

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hashimato Tiroiditi Olan Çocuklarda Böbrek Fonksiyonlarının Etkilenimi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	ILAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2008	Tarih:25.12.2019	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmamın/çalışmamın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmamın/çalışmamın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Op.Dr.Ömer Faruk TANER							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza		
Op.Dr.Ömer Faruk TANER Bşk.	Plastik Ve Rekonstrüktif Cerrahi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Op. Dr. S. Ş. Erkmen GÜLHAN Bşk. Yrd.	Göğüs Cerrahisi	Atatürk Göğüs Hst. Ve Göğüs Cer.E.A.H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr.Üyesi Ayshe Şebnem İLHAN	Fizyoloji	Gülhane Dış Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İsmet Faruk ÖZGÜNER	Çocuk Cerrahisi	Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları E. A. H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr.Üyesi İşıl ÖZAKÇA	Farmakoloji (PhD)	Ankara Üniv.Ecz. Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Selma UYSAL BAYRAMCI	Raduyodiagnostik	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa ALTAY	Endokrinoloji ve Metabolizma Hst.	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Aslı ÇELEBİ TAYFUR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/çocuk Nefroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Gülçin GÜLER ŞİMŞEK	Patoloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Osman KORUÇU	Soroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr.Volkan MEDENİ	Halk Sağlığı	Atatürk Göğüs Hst. Ve Göğüs Cer.E.A.H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Emine EMEKTAR	Acil tıp	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Mutlu ŞAHİN	Genel Cerrahi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Abdullah Emin TEKİN	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Necmeddin TEKİN	Din Görevlisi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı, Op.Dr.Ömer Faruk TANER  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi  
Haber SELAMOĞLU  
ASLI GİDİR

## Ek-2

### TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Eda Kocabıyık
Kurumu	Keçiören Hastanesi
Uzmanlık Alanı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle)	Uygun
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Uygun
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Uygun
3-Araştırma amacı (Objectives)	Uygun
4-Hipotez (Hypothesis)	Uygun
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Uygun
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)	Uygun
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation)	Uygun
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome)	Uygun
9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)	Uygun
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower)	Uygun
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Uygun
12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations)	Uygun
13- Anahtar kelimeler (Keywords)	
Hakemin kararı	(.....X.....) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç. Dr. Ahmet Uçar Şişli Hamidiye Etfal SUAM 29.07.2019

\*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

\*\*Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Eda TÜFEKÇİOĞLU

Doğum yeri ve tarihi: Aydın-20.04.1991

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Keçiören/Ankara, eda.kocabiyik@hotmail.com

+905377330617

Yabancı dili: İngilizce

### II- Eğitimi

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2015)
- Aydın Adnan Menderes Anadolu Lisesi (2005-2009)
- Aydın Gazipaşa İlköğretim Okulu (2002-2005)
- Aydın Yedieylül İlköğretim Okulu (1997-2002)

### III- Ünvanları

- Tıp Doktoru (2015)

### IV- Mesleki Deneyimi

- İstanbul İl Ambulans Servisi Komuta Kontrol Merkezi (2015-2016)
- SBÜ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği (2016-2020)

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Türk Pediatri Derneği
- Milli Pediatri Derneği

### VI- Bilimsel İlgi Alanları

**Çeviri:**

- Çocuk Acile Hızlı Bakış, Bölüm 16, Pediatrik Nöbetler, 2019, Akademisyen Kitabevi, Çeviri
- Çocuk Acile Hızlı Bakış, Bölüm 17, Elektrolit Bozuklukları, 2019, Akademisyen Kitabevi, Çeviri
- Çocuk Acile Hızlı Bakış, Bölüm 18, Pediatrik Toksikoloji, 2019, Akademisyen Kitabevi, Çeviri

**Poster:**

- Yenidoğanda Dev Adrenal Hematom Ve Sepsis Kliniği, Poster, 60. Milli Pediatri Kongresi, 2016, Antalya
- Yenidoğan Döneminde Akut Monoparezi Olgu Sunumu, Poster, Adana Başkent 5. Bahar Pediatri Günleri, 2020, Adana

**Katıldığı Kurslar:**

- Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu, Ankara (Mart, 2018)
- Neonatal Resüsitasyon Programı Kursu, Ankara (Mayıs, 2018)
- Pediatrik Nöroloji Kursu, Adana Başkent 5. Bahar Pediatri Günleri, İstanbul (Mart, 2020)

**Katıldığı Bilimsel Toplantılar:**

- 54. Türk Pediatri Kongresi, Kıbrıs (Mayıs, 2018)
- Çocuk Göğüs Hastalıkları 4. Kongresi (Ekim, 2019)
- Adana Başkent Üniversitesi 5. Bahar Pediatri Günleri (Mart, 2020)