

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

**KRONİK OTOİMMÜN TİROİDİT (HASHİMOTO HASTALIĞI)
TANILI ÇOCUKLARIN KLİNİK, LABORATUVAR VE TEDAVİ
İZLEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Yağmur SARICA ÖZKAN**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Bayram ÖZHAN**

DENİZLİ-2024

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

**KRONİK OTOİMMÜN TIROİDİT (HASHİMOTO HASTALIĞI)
TANILI ÇOCUKLARIN KLİNİK, LABORATUVAR VE TEDAVİ
İZLEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Yağmur SARICA ÖZKAN**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Bayram ÖZHAN**

DENİZLİ-2024

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Bayram ÖZHAN danışmanlığında Dr. Yağmur SARICA ÖZKAN tarafından yapılan “Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Hastalığı) Tanılı Çocukların Klinik, Laboratuvar Ve Tedavi İzleminin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması, 28/05/2024 tarihinde gerçekleşen tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Bayram ÖZHAN

ÜYE: Prof. Dr. Özmert M. A. ÖZDEMİR

ÜYE: Prof. Dr. Selda Ayça ALTINCIK

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../....

Prof. Dr. Osman İsmail ÖZDEL
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki asistanlık sürecim boyunca bilgi birikimi ve tecrübeleri ile eğitimime katkı sağlayan her zaman yanımda hissettiğim başta değerli danışman hocam Prof. Dr. Bayram Özhan olmak üzere tüm hocalarıma,

Asistanlığım boyunca zor koşullarda, güzel günlerde, ilk tecrübelerde yan yana olduğumuz tüm doktor, hemşire, sekreter, personel ve diğer çalışma arkadaşlarıma,

Ellerini hiç üzerimden çekmeyen, hayattaki en büyük şansım olarak gördüğüm canım annem Şerife Sarıca ve canım babam Mehmet Sarıca'ya,

Akademik ve manevi anlamda her zaman yol göstericim olan desteğini benden hiç esirgemeyen en yakın arkadaşım, canım ablam Doç. Dr. Deniz Sarıca' ya,

Varlığından güç aldığım, bu zorlu asistanlık yıllarımda her zaman yanımda olan canım eşim Engin Özkan'a

Tüm içtenliğim ile teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yağmur Sarıca Özkan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET.....	x
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 TİROİD BEZİ.....	3
2.1.1 Tarihçe	3
2.1.2 Embriyoloji	3
2.1.3 Tiroid Bezi Anatomisi	4
2.1.4 Tiroid Bezi Histolojisi	5
2.1.5 Tiroid Bezi Fizyolojisi	6
2.2 TİROİD FONKSİYON TESTLERİ.....	12
2.3 ÇOCUKLUK ÇAĞI OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI.....	14
2.3.1 Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Hastalığı).....	15
3.GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1 Çalışma Grubu.....	32
3.2 Antropometrik Ölçümlerin Yapılması.....	32
3.3 Laboratuvar İnceleme	32
3.4 İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR.....	34
4.1 BAŞVURU ÖZELLİKLERİ	34
4.1.1 Genel Ölçümler.....	34
4.1.2 Puberte Değerlendirmesi.....	38
4.1.3 Eşlik Eden Bulgu ve Semptomlar	39
4.1.4 Eşlik Eden Hastalıklar	42
4.1.5 Aile Öyküsü	43
4.1.6 Laboratuvar Bulguları	44

4.1.7 Tiroid Ultrason Bulguları.....	46
4.1.8 Tedavi	47
4.2 0-10 YIL İZLEM BULGULARI.....	48
4.2.1 Ötiroidi Olgular.....	51
4.2.2 Subklinik Hipotioridi Olgular	53
4.2.3 Kompanse Hipotioridi Olgular	55
4.2.4 Aşık Hipotioridi Olgular	57
4.2.5 Hipertiroidi Olgular	59
4.2.6 Diğer İzlem Bulguları	61
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR	77
KAYNAKLAR	85

SİMGELER VE KISALTMALAR

OT	: Otoimmün Tiroidit
GH	: Graves Hastalığı
SD	: Standart Deviasyon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TG	: Tiroglobulin
LT4	: Levotiroksin
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
T4	: Tiroksin
sT4	: Serbest Tiroksin
T3	: Triiyodotironin
sT3	: Serbest Triiyodotironin
rT3	: Revers Triiyodotironin
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
Na-K ATPaz	: Sodyum Potasyum Pompası
H2O2	: Hidrojen Peroksit
MİT	: Monoiyodotirozin
DİT	: Diiyodotrozin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
Anti-TSHr	: Tiroid Stimulan Hormon Reseptör Antikor
OTH	: Otoimmün Tiroid Hastalıkları
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsi
NIS	: Sodyum/Iyodid Symporter
IFN	: İnterferon
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökün-6
OPS	: Otoimmün Poliglandüler Sendrom

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid bezi anatomisi	5
Şekil 2. Tiroid bezi histolojisi	6
Şekil 3. Tiroid hormonlarının sentezi ve salgılanması.....	9
Şekil 4. Otoimmün tiroidit tanılı olguların başvuru tiroid fonksiyonlarına göre dağılımı	34
Şekil 5. Otoimmün tiroidit tanılı olguların cinsiyet-puberte dağılımı	38
Şekil 6. Otoimmün tiroidit olgulara eşlik eden otoimmün hastalıkların dağılımı ...	42
Şekil 7. Otoimmün tiroidit tanılı olgularda ailede tiroid hastalığı öyküsünün dağılımı	44
Şekil 8. Otoimmün tiroidit tanılı olguların tedavi değerlendirmesi.....	47
Şekil 9. Otoimmün tiroidit tanılı olguların 10 yıl izlemde sT4-TSH seyri.....	49
Şekil 10. Otoimmün tiroidit tanılı olguların 9 yıl izlemde Anti-TPO ve Anti-TG seyri.....	50
Şekil 11. Otoimmün tiroidit tanılı olguların 7 yıl izlemde tiroid volüm ve SDS seyri.....	51
Şekil 12. 3 yıl düzenli izlenen 11 ötiroid olgunun tiroid volüm seyri	53
Şekil 13. 5 yıl düzenli izlenen 10 subklinik hipotiroidi olgunun TSH seyri	54
Şekil 14. 5 yıl düzenli izlenen 10 kompanse hipotiroidi olgunun TSH seyri	56
Şekil 15. 5 yıl düzenli izlenen 15 aşikar hipotiroidi olgunun sT4 seyri	58
Şekil 16. 5 yıl düzenli izlenen 15 aşikar hipotiroidi olgunun TSH seyri.....	58

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Çocuklarda aşikar hipotiroidizmin semptom ve bulguları	21
Tablo 2. Japon Tiroid Derneği Hashimoto Hastalığı Tanı Kriterleri	24
Tablo 3. Otoimmün tiroidit ile sık görülen hastalıklar	26
Tablo 4. Önerilen levotiroksin tedavi dozu	28
Tablo 5. Otoimmün tiroidit tanılı olguların demografik özellikleri	37
Tablo 6. Otoimmün tiroidit tanılı olguların tanı anındaki pubertal dağılımları	39
Tablo 7. Guatr saptanan olguların özellikleri	39
Tablo 8. Otoimmün tiroidit tanılı olguların başvuru şikayetleri.....	41
Tablo 9. Otoimmün tiroidit tanılı olgulara eşlik eden otoimmün hastalıklar	42
Tablo 10. Ailede tiroid hastalığı öyküsü olan olguların dağılımı.....	43
Tablo 11. Otoimmün tiroidit tanılı olguların başvuru laboratuvar değerleri.....	45
Tablo 12. Otoimmün tiroidit tanılı olguların ultrason bulguları.....	47
Tablo 13. Başvuruda levotiroksin başlanan olgular ve başlangıç dozları	48
Tablo 14. 5 yıl düzenli izlenen otoimmün tiroidit tanılı olguların laboratuvar ve ultrason bulguları	51
Tablo 15. Otoimmün tiroidit tanılı olguların izlem süreleri	61
Tablo 16. Otoimmün tiroidit tanısıyla en az 1 yıl izlenen olguların ilk ve son antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	62

ÖZET

Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Hastalığı) Tanılı Çocukların Klinik, Laboratuvar Ve Tedavi İzleminin Değerlendirilmesi

Dr. Yağmur Sarıca Özkan

Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı) otoimmün bir hastalıktır. İyot desteği sağlanan bölgelerde, çocuk ve adolesanlarda guatr ve edinsel hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. Endojen ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Kliniğinde 2012-2022 tarihlerinde otoimmün tiroidit (OT) tanısı alan ve izlenen hastaların kayıtları geriye dönük incelendi, klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Olgular başvuruda tiroid fonksiyonlarına göre gruplandırıldı. 326'sı (%52,7) ötiroidi, 139'u (%22,5) subklinik hipotiroidi, 49'u (%7,9) kompanse hipotiroidi, 67'si (%10,8) aşikar hipotiroidi ve 38'i (%6,1) hipertiroidi idi. Yaş ortalaması $12,37 \pm 3,65$ yılıydı. Ötiroidi ve hipertiroidi olguların ortalaması kompanse hipotiroidi olgulardan yüksekti. Kız/erkek oranı 4,5/1 idi. Boy SDS'leri ortalaması $-0,16 \pm 1,31$ ile normal aralıktaydı. Kemik yaşı ortalaması $0,16 \pm 1,36$ yıl geri saptandı. VKİ-SDS'leri ortalaması $0,16 \pm 1,44$ ile normal aralıktaydı. Tüm bu verilerde gruplar arasında fark yoktu.

Pubertal değerlendirmesi yapılan 593 olgunun 152'si (%26) prepubertal, 441'i (%74) pubertaldi. Tüm gruplarda pubertal olgu sayısı fazlaydı. Fizik muayenede 168 (%27) olguda guatr saptandı. Erkeklerle göre kızlarda ve diğer gruplara göre aşikar hipotiroidilerde guatr daha fazla görüldü. Başvuruda olguların 42'sinde (%6,8) boyunda şişlik, 34'ünde (%5,5) büyüme geriliği, 30'unda (%4,8) yorgunluk-halsizlik, 30'unda (%4,8) saç dökülmesi, 30'unda (%4,8) hızlı kilo alma, 12'sinde (%1,4) kabızlık, adet gören 215 olgunun 19'unda (%8,8) adet düzensizliği mevcuttu. Olguların 316'sında (%51) semptom ve bulgu yoktu. 118 (%19) olguya otoimmün hastalık eşlik ediyordu. En sık 79 (%12) olgu ile tip 1 diabetes mellitus idi. 7 (%1,1)

olgu down sendrom, 5 (%0,8) olgu turner sendrom tanılıydı. Otoimmün hastalığı bulunmayan 501 olgudan 13'ünde (%2,6) izlemde otoimmün hastalık gelişti. 109 (%17,6) olgunun 1. derece akrabalarında, 51 (%8,2) olgunun diğer akrabalarında tiroid hastalığı mevcuttu.

Anti-TPO %80, Anti-TG %74,2 pozitif saptandı. %52,8 olguda her ikisi pozitif. Ötiroidi grupta her iki antikor düzeyi diğer gruplardan daha düşüktü. Tiroid volüm-SDS ortalaması $2,7 \pm 5,6$ ile yüksekti. Ultrasonda tiroidit bulguları gözlenen 345 (%87,7) olgu mevcuttu. Tiroid volüm-SDS ile tiroid fonksiyonlarında göre ayrılan gruplar arasında anlamlı fark yok iken, OT bulguları en sık aşikar hipotiroidide görüldü. Olguların 67'sinde (%17) nodül mevcuttu ve 2 olguda izlemde papiller tiroid kanseri gelişti.

Hipotiroidi olguların neredeyse tamamına başvuruda levotiroksin (LT4) başlandı. LT4 başlangıç dozu ortalama $1,48 \pm 0,81$ mcg/kg/gündü. Aşikar hipotiroidilerde başlangıç dozu daha yüksekti. Ötiroidi olguların %7'sine izlemde LT4 başlandı. En az 1 yıl izlenen ötiroidi olguların %88'inin ise ötiroidi kaldığı görüldü. İzlemde genel grupta ve tiroid fonksiyonlarına göre ayrılan gruplarda yıllar arasında otoantikor düzeylerinde fark saptanmadı.

Sonuç olarak OT'ye bağlı hipotiroidizmin erken teşhisi ve tedavisi, özellikle büyüme kayıplarının önüne geçilmesi açısından önemlidir. OT'li olguların izlemde gelişebilecek otoimmün hastalıklar ve tiroid kanserleri açısından takibi gerekir. Birinci derece akrabaları da OT açısından değerlendirilmelidir. OT'li çocukların tiroid fonksiyonları zaman içinde düzelebileceği gibi hipotiroidizme ilerleme de görülebilmektedir, bu nedenle tedavi alsın ya da almasın olgular takipte tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kronik otoimmün tiroidit, Hashimoto tiroiditi, otoimmün tiroid hastalıkları, tiroid fonksiyon bozuklukları

SUMMARY

Evaluation of Clinical, Laboratory, and Treatment Follow-up of Children Diagnosed with Chronic Autoimmune Thyroiditis (Hashimoto's Disease)

Dr. Yağmur Sarıca Özkan

Chronic autoimmune thyroiditis is an autoimmune disease. In areas where iodine supplementation is provided, goitre is the most common cause of acquired hypothyroidism in children and adolescents. It is thought to develop due to the interaction of endogenous and environmental factors. In the study, the records of patients diagnosed with autoimmune thyroiditis (AT) and followed up in the Pamukkale University Faculty of Medicine Paediatric Endocrinology Clinic between 2012 and 2022 were examined retrospectively, and the aim was to evaluate their clinical and laboratory data.

Cases were grouped according to thyroid functions. 326 (52.7%) were euthyroid, 139 (22.5%) were subclinical hypothyroid, 49 (7.9%) were compensated hypothyroid, 67 (10.8%) were overt hypothyroid, and 38 (6.1%) were hyperthyroid. The average age was 12.37 ± 3.65 years. The averages of euthyroid and hyperthyroid cases were higher than those of compensated hypothyroid cases. The girl/boy ratio was 4.5/1. The mean height SDSs were within the normal range of -0.16 ± 1.31 . The average bone age was found to be 0.16 ± 1.36 years behind. The mean BMI-SD values were within the normal range of 0.16 ± 1.44 . There was no difference between thyroid function groups in all these data. Of the 593 cases with pubertal evaluation, 152 (26%) were prepubertal and 441 (74%) were pubertal. The number of pubertal cases was high in all groups. Goitre was detected in 168 (27%) cases during a physical examination. Goitre was more common in girls than boys and in overt hypothyroidism in thyroid function groups. At admission, there was neck swelling in 42 (6.8%) of the cases, growth retardation in 34 (5.5%), fatigue-weakness in 30 (4.8%), and hair loss in 30 (4.8%). There was rapid weight gain in 30 (4.8%), constipation in 12 (1.4%), and menstrual irregularity in 19 (8.8%) of 215 menstruating cases. There were no symptoms or findings in 316 (51%) cases. The 118 (19%) cases were accompanied by

autoimmune disease. The most common was type 1 diabetes mellitus, with 79 (12%) cases. The 7 (1.1%) cases were diagnosed with Down syndrome and the 5 (0.8%) cases with Turner syndrome. Autoimmune disease developed in 13 (2.6%) of the 501 cases that did not have autoimmune disease during follow-up. First-degree relatives of 109 (17.6%) cases and other relatives of 51 (8.2%) cases had thyroid disease.

TPOAb was 80% positive, and TGAb was 74.2% positive. Both were positive in 52.8% of cases. Both antibody levels were lower in the euthyroid group than in the other groups. The thyroid volume-SD mean was high at 2.7 ± 5.6 . There were 345 (87.7%) cases with thyroiditis findings on ultrasound. While there was no significant difference between thyroid volume-SD and thyroid function groups, AT findings were most frequently seen in overt hypothyroidism. There were nodules in 67 (17%) of the cases, and papillary thyroid cancer developed in 2 cases during follow-up.

Levothyroxine (LT4) was started on admission in almost all hypothyroid cases. The average starting dose of LT4 was 1.48 ± 0.81 mcg/kg/day. The initial dose was higher in overt hypothyroidism. LT4 was started in 7% of euthyroid cases during follow-up. It was observed that 88% of euthyroid cases who were followed for at least one year remained euthyroid. During the follow-up, no statistically significant difference was detected in autoantibody levels between years in the general group and thyroid function groups.

As a result, early diagnosis and treatment of hypothyroidism due to AT is important, especially in preventing growth losses. Cases with AT need to be followed up for autoimmune diseases and thyroid cancers that may develop during follow-up. First-degree relatives should also be evaluated for AT. While the thyroid functions of children with AT may improve over time, progression to hypothyroidism may also occur, so cases should be followed up regardless of whether they receive treatment.

Keywords: chronic autoimmune thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis, autoimmune thyroid diseases, thyroid dysfunctions

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otoimmün tiroidit (OT) lenfositik infiltrasyon ve tiroid bezinin otoimmün aracılı yıkımına bağlı olarak gelişir. İlk kez 1912 yılında Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmıştır. Hastalığın genetik, endojen ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tiroid dokusuna spesifik otoreaktif T hücrelerinin hastalığa yatkın bireylerde duyarlılık kazanması ve daha sonra B hücrelerinin devreye girmesi hastalığın temel patogenezini oluşturur. Genetik faktörlere ek olarak, cinsiyet hormonları, glukokortikoidler, düşük doğum ağırlığı, radyasyon ve ilaçların tiroid otoimmünitesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (1, 2). OT çocuk ve adolesan yaş grubunda guatr ve edinsel hipotiroidinin en sık nedenidir. 6 yaş sonrasında edinsel hipotiroidinin en sık nedenidir. Kızlarda erkeklere göre 4-7 kat daha fazla görülür (3, 4).

Çocuklar genellikle fizik muayenede guatr saptanması, çoğunlukla tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilgili olmayan çeşitli şikayetler nedeni ile fark edilen anormal tiroid fonksiyon sonuçları ve aile öyküsü bulunması sebebiyle çocuk endokrinoloji polikliniklerine yönlendirilmektedir. Tanı anında tiroid fonksiyonları ötiroidizm, subklinik hipotiroidizm, kompanse hipotiroidizm, aşikar hipotiroidizm ve hipertiroidizm şeklinde gözlenmektedir (5). Hastalar halsizlik, yorgunluk, kabızlık, kilo alma ve obezite, boy kısalığı, bilişsel yetersizlik, puberte bozuklukları, saçlarda dökülme, kırılğan tırnaklar gibi semptomlarla da başvurabilmektedir. Fizik muayenede en yaygın bulgu diffüz büyümüş tiroid bezi yani guatrdır.

OT tanısı, tiroid peroksidaza (TPO) ve/veya tiroglobuline (TG) karşı anti-tiroid antikorlarının varlığı ve tipik hipoekojenik ve heterojen ultrason bulgusu ile konulur. Tiroid hormonlarının santral sinir sistemi, büyüme gelişme, puberte ve kemik metabolizması üzerine etkileri bilinmektedir, her yaşta erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Tedavide amaç klinik ve laboratuvar olarak ötiroidiyi, normal büyüme-gelişmeyi sağlamaktır. Ötiroidide tedavi gerekliliğine tiroid fonksiyonları takip edilerek karar verilir. Kompanse hipotiroidide tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi >10 mU/L tedavi edilmesi konusunda genel bir görüş vardır. TSH 5 ila 10 mU/L ise hipotiroidizm ile ilişkili klinik özellikler varsa, büyüme ve ergenlik tamamlanana

kadar tedavi verilmesi ve sonrasında tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir (6).

Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Kliniğinde izlenen hastaların kayıtları geriye dönük incelendi demografik ve antropometrik ölçümleri, puberte evreleri, başvuru semptom ve bulguları, aile öyküsü ve eşlik eden diğer hastalıklar belirlendi. Ayrıca tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri, tiroid volümleri ve ultrason bulguları, levotiroksin (LT4) dozları çalışmamızın verilerini oluşturmak üzere kayıt altına alındı. OT tanılı çocukların başvuru ve takibinde klinik, laboratuvar, radyolojik bulgularının belirlenmesi tedavi ve izlem sürecinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TİROID BEZİ

Tiroid bezi ön boynun alt kısmında, ikinci ve üçüncü trakeal halkalar seviyesinde, larinksin altında bulunur. Tiroid bezi Tiroksin (T4) ve Triiyodotironin (T3) hormonlarını salgılar. Bu hormonlar ön hipofiz bezi tarafından salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (7).

2.1.1 Tarihçe

Tiroid bezi ve tiroid hastalıkları ile ilgili ilk bilgiler yüzyıllar öncesine dayanır. M.Ö. 400-M.S. 500 tarihleri arasında And dağlarında Tumaco topluluğunda görülen guatrlı cüce heykelleri bu alanın ilk örneklerini oluşturmuştur (8). 1600'lü yılların başlarında anatomistler insanlarda tiroid bezini tanımlamışlar ve bu bezdeki büyümenin boyun önünde şişliğe neden olduğunu farketmişlerdir. 1656 yılında Thomas Wharton bu bezi 'tiroid' olarak adlandırmıştır (1). Adını kalkana benzeyen trakeanın tiroid kıkırdağına komşuluğu nedeni ile Yunanca kalkan anlamına gelen "thyreos" kelimesinden almaktadır (9).

Parry (1789), Greaves (1835) ve Basedow (1840) hipertiroidizmi ilk tanımlayanlardandır. Hipotiroidizmi ise Curling (1850) ve Gull (1875) tarif etmişlerdir. Kocher 1909 yılında tiroid bezinin fizyolojisine, patoloji ve cerrahisine yaptığı katkılardan dolayı Nobel Tıp Ödülünü almaya hak kazanmıştır (10).

2.1.2 Embriyoloji

Tiroid bezi, farenks tabanında, tuberkulum impar ve kopula arasında, daha sonra foramen çekum adını alacak olan bir noktada, epitelyal proliferasyon şeklinde ortaya çıkar (11). Gelişimin dördüncü haftasında aortik kesenin dorsalinde, birinci ve ikinci faringeal keseler arasında ilkel farinksin orta hat tabanında endodermal kalınlaşma görülür. Tiroidin santral kısmını oluşturan bu divertikül gelişiminin devam etmesi ve kaudal yönde ilerlemesi ile gebeliğin 7. haftasında trakea ve tiroid kıkırdağının ön yüzünde son lokalizasyonuna yerleşir ve 8-9. haftaya kadar istmus ve lateral loblardan oluşan kalkan şeklindeki görünümünü kazanır. Lateral ve santral kısımlar yaklaşık eş zamanlı olarak embriyonun 4-5. farengeal poşlarının ultimobrankial kısımlarından

gelişir. Bu yapının tiroid dokusuna katkısı %10-15'dir. Buradan köken alan C hücreleri (parafoliküler hücreler) santral kısım ile 6-7. haftalarda birleşir (3). Bu parafoliküler veya C hücrelerinden kalsitonin salgılanır (11).

Tiroid son lokalizasyonuna doğru ilerlerken arkasında tiroglossal kanal olarak adlandırılan epitel hücrelerinden oluşan bir kalıntı bırakır. Tiroglossal kanal gebeliğin 7-8. haftalarına doğru kaybolur. Dilin 2/3 ön ve 1/3 arka kısmının birleşiminde tiroidin köken aldığı bölge küçük bir çöküntü (foramen caecum) halinde kalırken, kanalın en alt bölümündeki hücrelerin farklılaşması ise piramidal lobu oluşturur (1). Tiroglossal kist tiroglossal kanalın kalıntısıdır. Bu kistlerin yaklaşık %50'si, hyoid kemik yakınında veya korpusunun hemen altında yer almaktadır, dil kökünde veya tiroid kırırdağın yakınında da bulunabilir. Aberant tiroid dokusu tiroglossal kistlere benzer şekilde tiroid bezi iniş yolu üzerinde herhangi bir düzeyde bulunabilir. Genellikle, foramen çekumun hemen arkasında yer alır. Tiroid bezinde görülebilen patolojilerin tümü, aberant tiroid dokusunda da görülebilir (11).

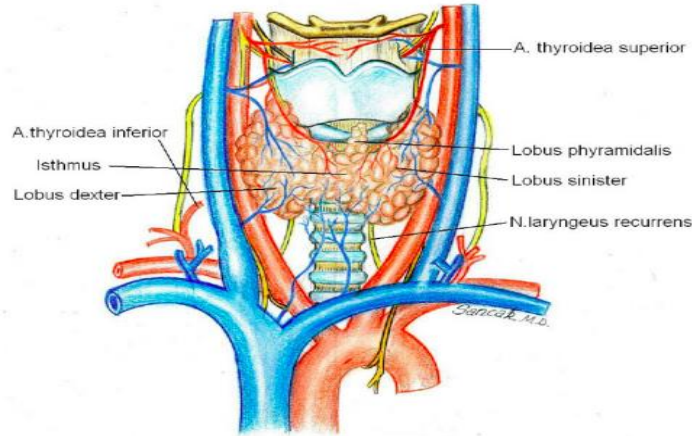
Maternal tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) gebelikte plasentayı geçer ancak fetusta TSH salımını uyarmak için yeterli değildir. TSH sentezi gebeliğin 10-13. haftalarında başlar. Hipotalamusun maturasyonu ve TRH salımında artma gebeliğin 18-20. haftaları arasında serum TSH düzeyinde artışa neden olur. 10-11. gebelik haftasında fetüs tiroid bezi fonksiyonu başlar. Bezin maturasyonunu tamamlaması gebelik boyunca sürer. T4 ve daha az miktarda T3 12. haftadan itibaren sentezlenmeye başlanır. Tiroid hormon sentezi 18-20. haftaya kadar sınırlı düzeydedir. Bu haftalardan sonra folikül hücrelerinde iyodür tutulumu artar ve serum T4 düzeyi yükselir (1). Fetusta hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının gelişimi, TSH/sT4 oranının zamanla azalması ile gerçekleşir. Bu oran gebeliğin ortalarında 15, term bebekte 4.7, erişkinde ise 0,97 olarak bulunur, bu değer aksın maturasyonunun göstergesidir (12).

2.1.3 Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi kahverengi-kırmızı renkli, kanlanması çok zengin bir iç salgı bezidir. C5-T1 vertebraları arasında trakeanın hemen önünde yer alır ve trakeayı kısmen çevreler. İki lobtan oluşur, bu iki lob orta hatta istmus ile birleşmiştir (13, 14). Bireylerin yaklaşık %55 inde orta hattın hemen sol yanında istmustan hyoid kemiğe

doğru uzanan lobus pyramidalis bulunur. Her iki lobun üst kısmı tiroid kıkırdağının üst sınırına, alt sınırı 4. ve 5. trakea halkaları hizasına kadar uzanır. Normal bir erişkinde tiroidin tümünün uzunluğu 3-4 cm, genişliği 6-7 cm'dir. Oniki haftalık fetusta tiroidin ağırlığı 80 mg, yenidoğanda 1 gr, erişkinde ise 15-20 gr'dır.

Zengin kanlanması olan tiroid bezi iki ana arter tarafından beslenir. A. Carotis eksterna'nın ilk verdiği dal olan a.thyroidea superior ve trunkus thyrocervicalis'in dalı olan a. thyroidea inferior, nadiren de a. thyroidea ima adı verilen üçüncü bir arter bezin kanlanmasından sorumludur. Venöz dolaşımda V. thyroidea superior bezin üst kısmını, vv. Thyroidea media bezin lateral kısmını drene eder. Her iki ven v. jugularis interna'ya dökülür. Vv. Thyroideae inferiores tiroid bezinin alt kısmını drene eder ve v. brachiocephalica'ya dökülür. Tiroid bezinin lenf damarları arterlere eşlik eder ve nodi cervicales profundi inferiores, nodi paratracheales, nodi pretracheales ve nodi parasternales'e dökülür. Bu lenfatikler en sonunda ductus thoracicus ve ductus lymphaticus dexter'e drene olur. Tiroid bezine gelen sempatik sinirler ganglion cervicale superius, ganglion cervicale medium ve glandula cervicale inferius'tan gelir. Parasempatik innervasyonu n.vagus ile yapılır (14) (Şekil 1).



Şekil 1. Tiroid bezi anatomisi (14)

2.1.4 Tiroid Bezi Histolojisi

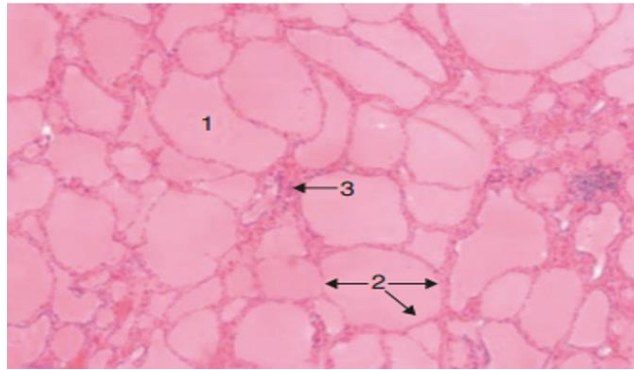
Tiroid bezi bağ dokusundan oluşmuş bir kapsül ile çevrilidir. Bu kapsülü dışarıdan servikal fasya örtmektedir. Kapsülün altında beze sıkı bir şekilde yapışmış fibröz yapıda bir kapsül daha bulunur. Fibröz kapsülden bezin içerisine doğru uzanım

gösteren, bezi lob ve lobüllere ayıran uzantılar vardır. Tiroidin fonksiyonel birimleri, jelatinimsi bir madde olan kolloid ile dolu, 15-500 µm çapındaki küresel folliküllerdir (15). Her lobülde ortalama 2-40 folikül (tirosit) bulunur. Erişkinlerde tiroid bezinde yaklaşık 3×10^6 folikül bulunur. Tiroid bezi salgısı kolloid olarak depolanır. Bir tiroid folikülünde asıl olarak A, B, C hücreleri şeklinde adlandırılan üç farklı hücre vardır. Bunlar; hem foliküler lümen hem de bazal membranla ilişkisi olan normal folikül hücreleri, yalnızca bazal membranla ilişkisi olan parafoliküler hücreler ve oksifilik (Hurthle) hücrelerdir (16).

-A hücresi (foliküler hücreler): TSH hormonunun etkisinde olup tiroid hormonlarının (T3 ve T4) yapım ve salınımında görevlidir.

-B hücresi (askanazy hücresi, onkosit): Çok miktarda serotonin depolamaktadır. TSH reseptörü içerip tiroglobülin üretebilmektedir ancak fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir.

-C hücresi (parafoliküler hücreler): Kalsitonin hormonunun sentez ve salınımından sorumludur. TSH'nin kontrolünde değildir, kalsitonin salınımı serum kalsiyum düzeyiyle ilişkilidir (17) (Şekil 2).



Şekil 2. Tiroid bezi histolojisi: (1) tiroid folikülü, (2) foliküler hücreler, (3) parafoliküler hücreler

2.1.5 Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid bezi; metabolizma hızı, enerji tüketimi, kalp, beyin gibi organların işlev göstermesi ve birçok vücut fonksiyonunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu fonksiyonları düzenlemekle T4 ve T3 görevlidir. Tiroid bezinden salgılanan bir diğer

hormon kalsiyum metabolizmasını düzenleyen ve parafoliküler hücrelerce yapılan kalsitonindir. Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların %93'ü T4 ve %7'si T3'tür. Bu iki hormonun metabolik etkileri aynıdır, ancak T3'ün etkinliği T4'ün dört katıdır. T3'ün büyük çoğunluğu periferik dokularda 5'deiyodinaz enzimi ile T4'ün dönüşümünden oluşur. Tiroid hormonları tiroglobuline bağlı bir şekilde kolloid içinde depo edilir. Tiroid bezi endokrin yapılar içerisinde ürettiği hormonu depolayabilen tek bezdir (7).

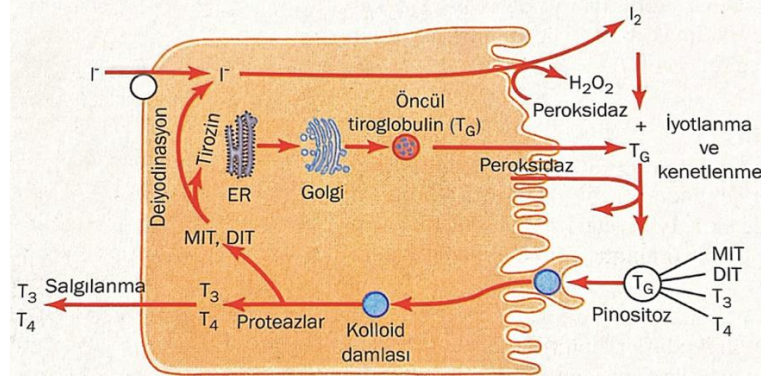
2.1.5.1 Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgılanması

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk basamakları hipotalamustan TRH ve hipofizden TSH salgılanması oluşturur. TSH, hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil salgılanan 28.000 molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Yarı ömrü 60 dakikadır. TSH tiroid hücrelerinin yüzeyindeki özgün TSH reseptörleriyle birleşir. Bu birleşmenin sonucunda membranda adenil siklaz aktive olur ve hücrede siklik adenzin monofosfat (cAMP) oluşumunu sağlar. cAMP, cAMP'ye bağımlı protein kinazları aktive ederek proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. Böylece tiroid hücrelerinin tüm enzim sistemlerini uyarır ve ikincil haberci olarak görev yapar (7). TSH hipotalamustan salgılanan TRH ile uyarılır (18, 19). Tiroid bezinde hormon üretimi, tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesi TSH'nın tiroid bezi üzerindeki etkilerine bağlıdır. Dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerindeki bir değişikliğe, hipofiz TSH salınımını azaltarak veya artırarak yanıt verir (7).

Tiroid hormon sentezindeki ana maddelerden biri iyottur. İyot ince barsaktan emilmeden önce iyodide indirgenir. Tiroid follikül hücreleri plazmadan iyodidi yakalayarak hücre içine alır. Normal tiroid bezi plazmadakine göre 20-50 kat fazla iyodid içerir. İyodidin tiroide transportundan tiroid folikül hücrelerinin bazal membranında yer alan sodyum/iyodid symporter (NIS) adı verilen bir protein sorumludur. Bu protein iyodidi hücre içine iki sodyum iyonu ile aktif olarak taşır. Daha sonra sodyum interstisyuma Na-K ATPaz ile pompalanır (1, 20).

Tiroid içine alınan iyodid çok kısa bir süre serbest halde kalır, sonra hızlı bir şekilde okside edilir. Bu işlem için TPO, hidrojen peroksit (H₂O₂) ve iyodun bağlanacağı protein olan TG gerekir (7,18). TPO, tiroid hücresinin apikal

membranında bulunur, aktivitesi için H₂O₂ gereklidir. TPO enzimleri foliküler hücrelerde iyodun oksidasyonu, organifikasyonu ve eşleşmesini katalizler. TPO genindeki çeşitli mutasyonlar konjenital hipotiroidizme yol açar (1). İyot, hücre içerisinde otokontrol mekanizmasıyla belli bir seviyeye ulaşmaya kadar oksitlenir. Okside olan iyot, TG üzerinde bulunan tirozin amino asidinin aromatik zincirine bağlanır. Bu olaya organifikasyon denir. Okside olan iyot TG üzerindeki tirozine TPO enzimi etkisi ile bağlanarak MİT (monoiyodotirozin), MİT'in bir iyot ile daha reaksiyona girmesi ile DİT (diyyodotirozin) oluşur. MİT ve DİT hormonal olarak inaktiftir. Sentezin son basamağı eşleşmedir (coupling). MİT ve DİT molekülü birleşerek T₃, iki tane DİT molekülü birleşerek T₄ oluşturur. Matür tiroid hormonları içeren TG, folikül lümeni içinde yer alan kolloidde depolanır (1). Tiroid hormonlarının dolaşıma girerek hedef dokulara ulaşabilmesi için TG'den ayrılması gerekir. Bu amaçla folikül hücrelerinin apikal membranından az miktarda kolloid endositoz ile hücre içine alınır. Hücre içinde lizozomlar kolloid ile birleşerek fagolizozomları oluşturur. Fagolizozomlar içinde TG'ler proteolizise uğrar ve MİT, DİT, T₃ ve T₄ serbest hale geçer. T₃ ve T₄ hücre içinden dolaşıma verilir. Tiroid bezinden salınan en önemli hormon T₄'tür. Vücutta total T₃'ün ancak %15'i tiroid içinde sentezlenir, geri kalanı dokularda T₄'ün deiyodinasyonu ile oluşur. Bugün bilinen 3 tip deiyodinaz enzimi vardır. Tip I, en çok karaciğer, böbrek ve tiroid dokusunda bulunur ve selenyum (Se) içerir. Tip 2, en çok beyin ve ciltte bulunur ve sistein içerir. Tip 3 deiyodinaz ise inaktif bir metabolit olan revers T₃ (rT₃) yapımına yol açar (21). Tip 1 deiyodinaz enzimi, tiroid dokusu içinde bulunan T₄ 'ün %10'unu T₃'e ve az miktarda rT₃'e dönüştürür. TG'ye bağlanan iyotun %70'i MİT ve DİT yapısında bulunur. Endositoz yolu ile hücre içine alınan kolloiddeki MİT ve DİT'in büyük kısmı dolaşıma giremez ve deiyodinaz ile iyotu ayrılır. Ayrıca T₄'ün de bir miktar deiyodinasyonu ile açığa çıkan iyot, MİT ve DİT'in deiyodinasyonu ile açığa çıkan iyotla birlikte iyot havuzuna geri döner. Dolaşıma giren T₄ ve T₃'ün %99'u hızla karaciğerde yapılan çeşitli plazma proteinlerine bağlanır. Esas olarak tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) ile çok daha az olarak da tiroksin bağlayıcı prealbümin ve albüminle bağlanır. T₃'ün tiroid hormon reseptörlerine olan etkisi T₄'ten 4-10 kat daha fazladır. Ayrıca tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmı T₃'ün nükleer reseptörlerine bağlanması ve sonrasında, çeşitli dokularda tiroid hormon etkilerini düzenleyecek olan gen transkripsiyonu, mRNA ve protein sentezleri gerçekleşir (7, 22) (**Şekil 3**).



Şekil 3. Tiroid hormonlarının sentezi ve salgılanması (7)

2.1.5.2 Tiroid Hormonlarının Etkileri

Tiroid hormonlarının hedef hücrelerde gösterdiği etkilerin büyük kısmı, hücre çekirdeği içindeki reseptörler aracılığı ile oluşan genomik etkilerdir. Çok sayıda genin çekirdekte transkripsiyonunu sağlarlar. Diğer etkilerini ise mitokondriler içindeki reseptörler aracılığı ile gösterirler (15). Genlere etki ederek transkripsiyonu artırmadan hemen önce, tiroksinlerin neredeyse tamamı bir iyodür iyonu kaybederek T3'e dönüşür (7). Tiroid hormonları gen transkripsiyonu üzerine etkilerinden bağımsız olarak, hücrelerde nongenomik etkilere de sahiptir. Bazı etkileri, protein sentezindeki değişikliklerle açıklanabilmesi mümkün olmayan oldukça hızlı bir şekilde ortaya çıkar ve gen transkripsiyon ve translasyon inhibitörlerinden etkilenmez. Bu etkileri, yağ dokusunda, kalp ve hipofiz gibi dokularda, plazma membranı, sitoplazma ve mitokondri gibi bazı hücre organellerinde görülmüştür. Tiroid hormonlarının nongenomik etkileri iyon kanalları regülasyonu ve oksidatif fosforilasyonu içerir. Ayrıca bu etkiler, protein kinaz sinyal kaskadı ve cAMP gibi hücre içi ikincil habercilerin aktivasyonunu da kapsamaktadır (7). Tiroksinin temel fonksiyonlarından birinin, hücresel fonksiyonlara enerji sağlamak için ATP oluşumunu, mitokondri sayı ve aktivitesini artırmak olduğu söylenebilir. Tiroid hormonlarına cevap olarak aktivitesi artan enzimlerden biri Na-K-ATPaz'dır. Bu enzim, bazı dokularda sodyum ve potasyumun her ikisinin de hücre zarından taşınmasını artırır. Tiroid hormonunun vücudun metabolik hızını artırma mekanizmalarından birinin de bu olabileceği düşünülmektedir (7).

Oksijen tüketimi ve ısı oluşumuna etkileri: Tiroid hormonları dokuların oksijen tüketimini artırır; buna kolinerjik etki denir. Kolinerjik etkinin klinik göstergesi bazal metabolizma hızıdır ve aşırı miktarlardaki tiroid hormonu bazal metabolizma hızını normalin %60-100'üne kadar artırabilir. Bu etkiye bağlı tipik belirtiler aşırı terleme ve sıcağa dayanıksızlıktır (7, 15).

Karbonhidrat-protein-lipid metabolizmasına etkileri: Tiroid hormonları intestinal glukoz emilimini, hepatik glukoneogenezi, kas ve yağ dokusu tarafından glukoz kullanımını artırır. Hipertiroidizmde glukoz toleransı artarken, hipotiroidizmde ise azalır (23). Tiroid hormonları fizyolojik düzeylerde protein sentez ve yıkımını artırır. Ancak fizyolojik düzeyin üzerinde iken katabolizma daha belirgindir (24). Tiroid hormonlarının artışı serbest yağ asitlerini artırmasına karşın, plazmadaki kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin miktarını azaltır. Tiroid hormonlarının azalması ise kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin plazma konsantrasyonunun büyük oranda artmasına ve karaciğerde aşırı yağ depolanmasına yol açar. Tiroid hormonunun plazma kolesterol konsantrasyonunu azaltma mekanizmalarından birisi, kolesterolün safra ile atılım hızını belirgin şekilde artırması ve feçesle kaybına yol açmasıdır (7).

Vitamin metabolizmasına etkileri: Tiroid hormonları birçok enzimin miktarını artırması nedeni ile vitamin gereksinimini de artırır. Hipertiroidizm olgularında suda çözünen vitaminlerin (tiamin, riboflavin, B12 ve C vitamini gibi) kullanımı artar ve serumda düzeyleri düşer. Fazla miktarda vitamin alınmaz ise göreceli bir vitamin yetersizliği oluşabilir (7).

Somatik ve mental gelişme üzerine etkileri: Gelişimin yeterli düzeyde sürdürülebilmesi için tiroid hormon salgısının normal düzeylerde olması gerekir. Tiroid hormonlarının eksik olması halinde büyüme hormonu etkinliği azalır ve büyüme hızı büyük oranda düşer. Bu etkilenimin, tiroid hormonlarının hedef hücrelerde büyüme hormon reseptörü yapımını artırmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hipertiroidili bireylerde erken yaşlarda aşırı iskelet büyümesi gözlenir. Ancak, kemikler daha hızlı olgunlaştığı ve epifizler erken kapandığı için, büyüme süresi ve ulaşılan nihai boy aslında azalmıştır (7, 15).

Tiroid hormonları eksikliğinde özellikle fetal sinir sistemi ve iskelet sisteminin gelişimi bozulur. Annenin tiroid hormonları plasentayı, fetusun gereksinimine yetecek düzeyde aşamaz. Bu nedenle fetus, kendi sentezlediği tiroid hormonuna önemli ölçüde bağımlıdır. İntrauterin dönemde ve bebeklikte gelişen hipotiroidizm mental retardasyon ve cüceliğin eşlik ettiği kretinizme yol açar. Tiroid hormon eksikliği çocuklarda daha sonra gelişirse mental retardasyon daha az belirgin olur ve hastalığın ana belirtisi boy kısalığı olur (15).

Sinir sistemine etkileri: Tiroid hormonları beyin gelişimi üzerine önemli etkiye sahiptir. En çok etkilenen merkezi sinir sistemi bölümleri serebral korteks ve bazal gangliyonlardır. Kohlea da etkilenen bölgeler arasındadır. Tiroid hormonlarının beyine etkilerinin bazıları, olasılıkla katekolaminlere yanıtın artması ve buna bağlı olarak retiküler aktivasyon sisteminin etkinliğinin artmasına ikincildir (18).

Kas fonksiyonları üzerine etkisi: Tiroid hormonlarının hafif artışı kasların canlılığını artırır. Artış miktarı çok yüksek olduğunda ise protein katabolizması nedeniyle kaslar güçsüzleşir. Öte yandan; hormonların eksikliği kasların zayıflamasına yol açar ve tendon reflekslerinin gevşeme dönemi uzar. Hipertiroidizmin en tipik belirtilerinden birisi ince kas tremorudur. 10-15/saniyelik bir frekans ile oluşur. Tremor, merkezi sinir sistemi üzerinde tiroid hormonunun etki derecesini değerlendirmede önemli bir göstergedir (7).

Uyku üzerine etkileri: Tiroid hormonunun kas ve merkezi sinir sistemi üzerindeki aşırı yorucu etkisi nedeniyle, hipertiroidili kişiler genellikle sürekli yorgunluk hissederler ama tiroid hormonlarının sinapslardaki uyarıcı etkileri nedeniyle uyumakta zorlanırlar. Bunun aksine, bazen günde 12-14 saat kadar süren uykuyla birlikte, somnolans hipotiroidizmin bir özelliğidir (7).

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Tiroid hormonları kalpte beta adrenerejik reseptörlerin sayı ve affinitesini, kalbin katekolaminlerin kronotropik ve inotropik etkilerine duyarlılığını artırır. Hipotiroidide katekolaminlere karşı azalmış olan kardiyak duyarlılık mevcuttur ve hormon replasman tedavisi ile geri dönebilmektedir (25). Kalpte, iki ağır (alfa ve beta) ve iki hafif zincirden oluşan

miyozin molekülünün tiroid hormonları etkisi ile alfa zincir düzeyi artmakta bu da kalbin kasılma hızını artırmaktadır (18). Belirgin hipertiroidi durumunda hızlı kalp ritmi, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında artma, supraventiküler taşiaritmi, atrial fibrilasyon gibi durumların görülebileceği hiperdinamik kardiyovasküler durum oluşurken hipotiroidizm tersi tablolarla karakterizedir (26).

Hematolojik etkileri: Tiroid hormonları muhtemelen dokuların oksijen kullanımını artırmaları sonucunda eritropoezi artırır. Ayrıca oksijenin hemoglobinden ayrılmasını ve dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırır (15).

Gastrointestinal sistem üzerine etkileri: İştah artışına ek olarak, tiroid hormonları hem sindirim ilişkili salgıların salgılanma hızını hem de mide-barsak motilitesini artırır. Bu nedenle hipertiroidizmde ishal gözlenirken, hipotiroidizm kabızlığa yol açmaktadır (7).

Cinsel fonksiyonlar üzerine etkileri: Erkeklerde ve kadınlarda tiroid hormon eksikliğinin libido kaybına yol açması olasıdır. Kadınlarda tiroid hormon eksikliği sıklıkla menoraji ve polimenoreye, bazı kadınlarda düzensiz adet görme ve bazen amenoreye yol açabilir (7).

Diğer endokrin bezler üzerine etkileri: Tiroid hormonlarının artması, diğer endokrin bezlerin çoğunda salgı hızını, eş zamanlı olarak da dokuların hormon ihtiyacını artırır. Tiroid hormonları kemiklerin hem yapımını hem de rezorpsiyonunu artırır ve kemik turnover hızlanır. Buna bağlı olarak paratiroid hormon gereksinimi artar. Bu nedenle hipertiroidide hiperkalsemi ve osteoporoz ortaya çıkabilir. Adrenal glikokortikoidlerin karaciğerde inaktivasyon hızı da tiroid hormonları etkisi ile artmaktadır. Bunun sonucunda ön hipofizden feedback mekanizmayla ACTH yapımında ve adrenal bezlerden glikokortikoid salgılanma hızında artış görülür (7, 15).

2.2 TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid fonksiyon testleri klinik bulgular ile birlikte tiroid hastalıklarında tanı ve tedavi izleminde önemlidir. Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede ilk basamak serum TSH seviyesidir. Serbest T4 ve T3 de tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan diğer testlerdir.

TSH: Glikoprotein yapıda bir hormon olup ön hipofizden diurnal ritimde (gece yarısından sonra ve akşam saatlerinde pik yapar) salgılanmaktadır (27). İntrauterin yaşamın ortalarında TSH fetüsün serumunda ölçülür hale gelir. Doğumdan sonra ilk birkaç saatte erişkin TSH düzeyinin çok üstüne çıkar ve sonrasında azalamaya başlar. Erişkin ve adolesan dönemde TSH düzeyi daha sabit seyrederek (28). Hipotalamus-hipofiz aksının sağlam olduğu, hastalık veya ilaç kullanımı olmadığı durumlarda TSH düzeyi, tiroid hormon sentezi ve tiroid hormon replasman tedavisinin yeterliliği hakkında genellikle doğru bilgi verir (1).

Total T4 ve Total T3 (tT4, tT3): Serum tT4 ve tT3 düzeyleri hipotiroidizmde düşer, hipertiroidizmde ise yükselir. Tiroid disfonksiyonu olmadığı halde tT4 ve tT3 düzeylerindeki yükseklik ve düşüklükler dolaşımdaki taşıyıcı proteinler ile ilgilidir. Gebelik veya östrojen içeren ilaçların kullanılması ve daha nadir olarak herediter TBG artışı tT4 düzeyini artırır. Tiroid disfonksiyonlarında T3/T4 oranında değişiklikler olabilir. T3/T4 oranı, hipotiroidizm, hipertiroidizm ve iyod eksikliğinde yükselir. Hipertiroidizmde T3 düzeyi T4'e göre daha fazla artarken, hipotiroidizmde T3, T4'e göre daha az düşer. Hipotiroidizmin çok ağır olmadığı durumlarda T3 normal sınırlarda kalır. Bu nedenle T3 düzeyi hipertiroidizm, T4 düzeyi ise hipotiroidizm tanısında daha duyarlıdır (1).

Serbest T4 ve Serbest T3 (sT4, sT3): Serbest T4 seviyesi serum TSH seviyesinden sonra en çok istenen tiroid fonksiyon testidir. Serbest T4, serum TSH seviyesinin normal olmadığı ya da TSH ölçümünün güvenilir olmadığı durumlarda istenir (29). Dolaşımda tiroid hormonlarının çok az bir kısmı serbest halde bulunmaktadır. Aktif olan metabolik form serbest tiroid hormonları olduğu için değerlendirmede sT4 ve sT3 ölçümleri en önemli parametre kabul edilir. Serbest tiroid hormonlarının dolaşımdaki düzeyleri TBG'deki değişikliklerden etkilenmez. Serbest tiroid hormonları hipertiroidizmde artar, hipotiroidizmde azalır (30).

Reverse T3 (rT3): T4'ün yıkımı sırasında elde edilen inaktif bir tiroid hormonudur. Tiroid bezinden az miktarda salgılanmakta olup, asıl kaynağı dokularda T4'ün dönüşümünden gelir. Bu nedenle rT3 ölçümü, T4'ün hem metabolizması hem de perifer dokudaki düzeyi hakkında fikir verir. Hipotiroidizmde düşük bulunur ancak

LT4 tedavisi alanlarda düzeyi normaldir. Hipertiroidizmde ise yüksek saptanır (1).

Tiroglobulin (TG): TG'nin normalde çok az bir miktarı dolaşıma katılır ve serumda ölçülebilir. TSH stimülasyonu ile düzeyleri artarken, supresyonu ile azalır (20). Kullanıldığı alanlar kısıtlıdır. Eksojen tiroid hormon alımına bağlı hipertiroidizmin ayırıcı tanısında düşük TG düzeylerini göstermek anlamlıdır. Radyoaktif ablasyon veya cerrahi ile total tiroidektomi yapılan tiroid kanserli hastalarda rezidüel doku varlığında veya rekürrens taramasında yüksek duyarlıklı bir yöntemdir. Ayrıca yenidoğan hipotiroidizmde tiroid agenezisini diğer nedenlerden ayırt etmekte de kullanılır (31, 32).

Tiroid Otoantikoları: Anti-tiroglobulin (Anti-TG) ve anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) antikoları otoimmün tiroid hastalıklarının tanı ve izleminde kullanılır. OT'de Anti-TPO pozitifliği %90 oranında görülürken Anti-TG pozitifliğine çocukluk yaş grubunda daha düşük oranlarda rastlanır (33). Graves hastalığı (GH) tiroid otoantikolarının yüksek saptandığı diğer bir otoimmün tiroid hastalığıdır. Subakut tiroiditte de düşük düzeylerde otoantikör pozitifliği görülebilir (1, 34). Bir diğer tiroid otoantikoru olan TSH reseptör antikoları (Anti-TSHr) stimülan ve blokan olmak üzere iki çeşittir. TSH reseptör stimülan antikoları varlığında hipertiroidizm kliniği ortaya çıkar ve özellikle hipertiroidizmin ayırıcı tanısında tanıyı desteklemek amacıyla kullanılır. TSH reseptör blokan antikoları varlığında guatr olmaksızın hipotiroidizm tablosu görülebilir (1, 35). Neonatal geçici hipotiroidizmli olgularda TSH reseptör blokan antikör ölçümü ayırıcı tanı açısından fayda sağlamaktadır (36).

2.3 ÇOCUKLUK ÇAĞI OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI

Otoimmün tiroid hastalıkları (OTH), tiroid antijenlerine yönelik oluşan otoimmün yanıt sonucu ortaya çıkar. Ortak özellikleri olması yanında patogenetik ve klinik farklılıklar ile seyreden endokrin sistemin sık görülen hastalıklarındandır (37). Çocuklarda edinsel tiroid disfonksiyonunun en yaygın nedenidir. Kadın cinsiyette daha yaygındır ve genellikle ergenlik döneminin başından ortalarına kadar olan dönemde ortaya çıkar (2). OTH'lerden olan Graves hastalığı (GH) ve OT'nin ailesel yatkınlığı, insan lökosit antijeni (HLA) altgrupları ile ilişkileri, her iki hastalıkta otoantikoların pozitif olması, bazı GH'lerde hipotiroidi, OT'lilerde de hipertiroidi,

hatta oftalmopati görülebilmesi, OTH tanımının aslında hipertiroididen hipotiroidiye uzanan bir spektrum olduğunu göstermektedir (38).

2.3.1 Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Hastalığı)

1912 yılında Dr. Hakaru Hashimoto, kronik tiroid hastalığı ve guatrı olan 4 hasta tanımladı ve bu hastalığı ilk defa struma lenfomatoza olarak adlandırdı. Bu hastaların tiroid bezlerinde diffüz lenfositik infiltrasyon, fibrozis, parankimal atrofi ve bazı asiner hücrelerde eozinofilik değişikliklerle karakterize olduğu görüldü (39, 40). Hashimoto'nun bu tanımlamasından kısa bir süre sonra hastalığın klinik ve laboratuvar çalışmaları yapıldı. Hastalık Hashimoto tiroiditi, kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son olarak da kronik otoimmün tiroidit olarak adlandırıldı. Uzun yıllar hastalığın çok nadir olduğu düşünülmeyle birlikte genellikle ameliyat esnasında cerrah tarafından veya tiroidektomi sonrası patoloj tarafından tanı konulabiliyordu. İnce iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) ve antikör testlerinin kullanımı, hastalığın tanısının konulmasında belirgin bir kolaylık ve artışa imkan sağladı (41).

2.3.1.1 Epidemiyoloji

OT, iyot alımının yeterli olduğu ülkelerde tüm yaş gruplarında edinsel hipotiroidizm ve guatrın en sık sebebidir (20). En sık orta yaş grubunda olmak üzere her yaş grubunda görülebilir. Genel popülasyonun %2' sinden fazlasında görülen OT, kadınlarda erkeklerden daha siktir. Kadınlarda en sık morbiditeye sebep olduğu görülen otoimmün hastalıklardan biridir (42, 43). Çocuk ve adolesanlarda görülen tiroid hastalıkları içinde de en sık görülenidir. Çocukluk çağı insidansı %1 kadar yüksek olabilir (44). Çocukluk yaş grubunda hastalık en sık pubertenin erken ve orta dönemlerinde görülür. Dört yaş altındaki çocuklarda hastalığa daha nadir rastlanmakla birlikte süt çocuklarında dahi rapor edilmiş olgular bulunmaktadır (45). Adolesan dönemde guatr saptanan hastaların %40'ını OT oluşturmaktadır (46).

2.3.1.2 Etiyoloji

OT etiyolojik olarak genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Otoimmün süreçte tiroid antijenlerine karşı gelişen antikörler sorumlu tutulmaktadır (47). Bu hastalarda güçlü bir genetik geçiş

bulunmaktadır ve birinci derece akrabalarının yaklaşık yarısında antikor pozitifliği saptanmıştır. İyot, amiodaron gibi ilaçlar, interferon alfa, enfeksiyonlar (özellikle hepatit C), cinsiyet hormonlarının etkisi, stres ve sigara OT oluşumunda rol oynayan genetik dışı faktörlerdendir (48, 49). Fazla iyot alımının da OT prevalansını, tiroide karşı gelişen otoimmunitiyi artırdığı bildirilmiştir (47, 50).

2.3.1.3 Patogenez

OT'de karakteristik patoloji; lenfositik infiltrasyon, lenfoid germinal hücreler ve tiroid foliküllerinin destrüksiyonudur. Sellüler ve hümorale immünite patogenezde birlikte rol oynamaktadır. Tiroid antijenlerine spesifik CD4 (yardımcı) T lenfositlerin aktivasyonunun patogenezin ilk adımı olduğuna inanılır. Bunlar bir kez aktifleştince, self-reaktif CD4 T hücreleri, sitotoksik CD8 T hücrelerinin yanı sıra otreaktif B hücrelerini de tiroid içine toplar (2). CD4 T hücrelerinin ilk görevi antikor üretimine yardımcı olmaktır (Th2 fonksiyonu). T hücreleri tiroid antijenleri ile reaksiyona girerek aktive olur ve tiroid antikor yapımını uyarır. Tiroid antikorların üç ana hedefi TG, TPO ve TSHr'dir. T hücrelerinin ikinci görevi tiroid hücrelerine sitotoksik etkileridir (Th1 fonksiyonu). Bu hücreler tiroid hücre apoptozisini direkt olarak uyarma özelliğine sahiptir. CD8 T hücrelerinin direkt sitotoksitenin, hipotiroidizmin esas mekanizması olduğuna inanılır (1, 2).

OT'de aynı zamanda K (katil hücre) ve NK (doğal öldürücü) hücre fonksiyonlarında artış bildirilmiştir (51). Ayrıca regülatör (veya supresör) T hücrelerinin disfonksiyonu, OT dahil olmak üzere, çeşitli organ spesifik otoimmün hastalıkların gelişimine yol açabilir (52). Bunların sonucunda tiroid otoimmünitesi tiroid dokusunda lenfosit birikimine ve tiroid epitel hücresi hasarına neden olur. Progresif tiroid hücre hasarı klinik tabloyu guatröz hipotiroidizmden, primer hipotiroidizme veya atrofik tiroidit tablosuna kadar değiştirebilir (53).

OT'li hastaların çoğunda TG ve TPO'a karşı yüksek titrede antikor bulunur. Yapılan çalışmalar, Anti-TG ve Anti-TPO antikorlarının da patogenezde rolü olduğunu ortaya koymuştur. Anti-TPO antikorları, TPO enziminin aktivitesini inhibe ederek ve NK hücre sitotoksitesini stimüle ederek hipotiroidiye neden olabilmektedir (54, 20).

Atrofik hipotiroidizmin bir diğer nedeni de tiroid stimülasyon blokan antikorların (TSBAb) gelişimidir. Bu antikorlar TSH'nın TSHr'e bağlanmasını önler, fakat tiroid hücrelerini uyaramaz ve hipotiroidiye neden olur (55). Bu tablo yenidoğan döneminden erişkin döneme kadar görülebilir (34). Baskın bir TSAAb yanıtından baskın bir TSBAb yanıtına değişim, hastalarda hiper-hipotiroidi ataklarına neden olabilir (56, 57). Son yıllarda NIS'ye karşı otoantikorların varlığı, OTH'lerde gösterilmiştir. Bu antikorlar, tiroid follikülleri içine iyod transportunu inhibe eder. OT olan hastalarda NIS antikorları %15 oranında pozitif saptanmıştır (58).

OT'de gözlenen tiroisit ölümünde infiltratif T lenfositlerin doğrudan bir etkisi olmayabileceği de düşünülür. Otoimmün hipotiroidizmli hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu, tiroid epitel hücrelerinin sitokin aracılı apoptozu tarafından indükleniyor olabilir. Apoptozun karakteristik bir özelliği olarak, parçalanmış DNA partikülleri OT'li hastaların tiroid folikül hücrelerinde sıklıkla bulunur. Tiroisit hücresinde temel olarak Fas ligand (Fas L) sunulduğu gösterilmiştir (59). Fas molekülü, tiroisit dışında birçok farklı hücre yüzeyinde de bulunmaktadır. Fas sunumunun, inflamatuvar sitokinler IFN gamma ve IL-1 beta tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (60). Böylece tiroisit hücrelerindeki Fas-FasL etkileşimi apoptozu ve tiroid hücre yıkımını tetikleyebilir (61). Hipotiroidiye yol açan patolojik süreçlerde, apoptotik hücre ölümü hızlanmıştır (62) ve Fas L OT'li hastaların tiroid hücrelerinde yüksek düzeyde bulunmuştur. IL-1, eğer normal tiroid hücrelerine ilave edilirse, Fas sunumunu artırdığı ve hücrelerin çoğunda apoptozisi başlattığı ve hücre ölümüne yol açtığı da gösterilmiştir (63). Serum TSH düzeyinde artış, tiroisitlerdeki Fas ilişkili apoptozu inhibe edebilir. Buna karşılık TSBAb, TSH'nın Fas ilişkili apoptoza karşı inhibitör etkisini bloke eder (64). Fas-Fas L sistemi ile ilgili olarak, Dong ve arkadaşları OT'li hastaların %38,1'inin tiroid lenfositlerinde fonksiyon kaybına neden olan Fas mutasyonlarını bildirdi. Bu mutasyonlar, genellikle OT zemininde gelişen malign lenfoma hastalarının %65,4'ünde mevcuttu (65).

Hayvan deneylerinde ve insanlarda kanser tedavisi sırasında verilen IL-2 ve IFN-gamma'nın, tiroid dokusunda immüniteyi uyardığı gösterilmiştir (66, 67). IFN-gamma, tiroiddeki T lenfosit ve NK hücreler tarafından üretilmekte, tiroisit ve

lenfositler üzerine etki göstermekte ve tiroisit yüzeyindeki HLA klas I ve II sunumunu artırmaktadır (68). Ayrıca, IFN-gamma'nın tiroisit hücre kültürlerinde, TPO ve TG salınımını artırdığı ve tiroisitlerde morfolojik değişimlere de neden olduğu bildirilmiştir (67, 69). TNF-alfa, monositler tarafından salınmakta ve tiroisitlerde sitotoksik etki göstermektedir. Ayrıca tiroisit yüzeyinde HLA klas I salınımını artırabilir ve IFN-gamma ile beraber HLA klas II sunumunu uyarabilir (68). Lenfositlerden salınan IL-1 ve IL-6'nın da OT patogenezinde önemli bir rolü vardır. IL-1, T hücresinden lenfokin salınımını artırmakta ve Fas L etkisini düzenlemektedir. IL-6 ise, B hücrelerini uyararak OT'nin patogenezinde rol alır (70).

2.3.1.4 Predispozan Faktörler

Genetik: OT tanısı ile izlenen çocukların kardeşlerinde veya ebeveynlerinde de OT görülme sıklığı yaklaşık %25 olduğu saptanmıştır (20). Hastaların birinci derece akrabalarının yaklaşık yarısında tiroid otoantikörleri pozitifdir (71). Danimarka'da yapılan bir çalışmada, monozigotik ikizlerde OT'nin görülme oranı %38 iken, dizigotik ikizlerde bu oranın %10 olduğu bildirilmiştir (72). Yine İngiltere'de yapılan benzer bir çalışmada, monozigotik ikizlerde bu oranın %23-55 arasında olduğu belirtilmiştir (73). T hücre aktivasyonunda görevli bir T hücre yüzey molekülü olan CTLA-4'ü kodlayan genin ailevi OT ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (74). Down, Turner ve Klinefelter sendromu gibi kromozomal hastalıklarda da OT'nin sık görüldüğü bilinmektedir (75).

Endojen: Alta yatan genetik eğilimin yanında, cinsiyet hormonları, glukokortikoidler ve düşük doğum ağırlığı gibi faktörler de tiroid otoimmünitesinde rol oynayabilmektedir. OT'nin kadınlarda sık görülmesi cinsiyet hormonlarının etkisi ile olabileceğini düşündürmekle birlikte, yaşlı kadınlarda gençlere göre daha sık görülmesi östrojenin gerçek bir predispozan faktör olmadığını göstermektedir (76). OT gelişiminde stresin rolü olabileceği öne sürülmüş, bununla birlikte hastalık uzun bir sürede oluştuğu için etiyolojideki rolü tartışmalı bulunmuştur. Ancak strese bağlı artan kortizol düzeylerinin immünsüpresyona ve takiben immünhiperreaktivite ile bu hastalığa yatkınlık yaratabileceği düşünülmektedir (77).

Çevresel: Çevresel faktörler ile ilgili olarak, yüksek iyod alımı, selenyum

eksikliği, tütün dumanı gibi kirleticiler, kronik hepatit C gibi bulaşıcı hastalıklar ve belli bazı ilaçlar (lityum, amiodarone gibi) OT gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (78). Hastalık bu faktörlerin kombinasyonu ile ilişkili olabileceğinden ve uzun bir zaman sonra gelişebileceğinden, sıklıkla çevresel faktörlerle tiroid otoimmünitesi arasında direkt bir ilişki kurmak zordur (79).

Uzun süreli iyod maruziyeti TG'nin iyodinasyonunda artışa neden olur ve böylece TG'nin antijenik özelliğini artırarak duyarlı kişilerde otoimmün süreci başlattığı düşünülür (56). Japonya ve A.B.D. gibi iyod alımı yüksek ülkelerde hastalık sıklığının arttığı saptanmış ve prevalansı iyod alımı ile doğru orantılı bulunmuştur (80). Diyetle fazla iyod alımının tiroide karşı gelişen otoimmüniteyi artırdığı, hafif iyod eksikliğinin ise OTH'lerden koruduğu saptanmıştır (74). H₂O₂ düzeyini artırabilen glutatyon peroksidaz selenoproteinlerden bir tanesidir ve selenyum eksikliği selenoproteinlerin aktivitesini azaltır ve böylece inflamasyonu ve hastalık oluşumunu tetikler. Düşük kan selenyum düzeyi artmış tiroid volümü ve tiroid ultrasonunda hipoekojenite ile ilişkili bulunmuştur. Selenyum desteği sağlanması, subklinik hipotiroidizm olgularında antikor titrelerinde düşüşe neden olmuştur (76). Sigara dumanı, poliklorlu bifeniller, solventler ve metaller gibi çevre kirleticileri otoimmün sürecin ve inflamasyonun başlamasından sorumlu tutulmuştur (79).

Kanser ve kronik hepatit tedavisinde kullanılan IFN-alfa, IL-2 ve granülosit-makrofaj koloni uyaran faktör gibi maddelerin otoimmün olayı aktive ettiği saptanmıştır (81). Lityumun T hücre üzerindeki direkt etkilerinden dolayı OT'yi alevlendirdiği gösterilmiştir (82). Çernobil kazasından 6-8 yıl sonra Belarus'ta orta düzeyde radyoaktif serpintiye maruz kalan çocuk ve adolesanlarda tiroid otoantikorlarının prevalansında artış tespit edildi ve Çernobil kazasından 13-15 yıl sonra bile bu artışın devam ettiği gözlemlendi (83). Düşük doz radyasyon maruziyetinin bile geçici bir otoimmün reaksiyona yol açarak OT gelişimini artırdığı düşünülmektedir (76).

2.3.1.5 Klinik Bulgular

Hastaların çoğu asemptomatik ve ötiroidi olup diğer nonspesifik semptomlar araştırılırken ya da rutin tetkiklerinde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk

saptanmaktadır. Genellikle başvuru nedeni guatrdir. Guatr oluşumunda artan TSH düzeyine ek olarak tiroid bezinin lenfoplazmositik infiltrasyonu ve tiroidin büyümesini stimüle eden antikorların varlığı etkili olmaktadır (20). Tiroid bezi diffüz büyük, sert, genellikle ağrısız ve yüzeyi düzensizdir. Bazı hastalarda dolgunluk hissi ya da nadiren de olsa tiroid bölgesinde ağrı şikayetleri olmaktadır (82).

Öyküde hastaların enerji seviyesi, uyku düzeni, kabızlık, adet düzeni, soğuk intoleransı ve okul performansı gibi sık görülen bulgular sorgulanmalıdır (2). Tiroid palpasyonuna ilaveten, ekstra oküler göz hareketleri, hidrasyon durumu ve derin tendon reflekslerinin değerlendirilmesi fizik muayenede önemlidir. OT, bir otoimmün poliglandüler sendromun başlangıcı olabilir. Tip 1 diyabet, çölyak hastalığı, Addison hastalığı ve pernisiyöz anemi gibi eşlik etmesi muhtemel otoimmün hastalıklar tıbbi özgeçmişte özellikle değerlendirilmelidir.

Hipotiroidi de büyüme ve pubertal gelişim bozulabilir. Boy uzaması vücut ağırlığından daha çok etkilenir ve kemik yaşı gecikmiştir (84). Kemik yaşında gecikmenin fazla olması hipotiroidinin uzun süreli olduğunun göstergesidir. Adolesanlar tipik olarak puberteye geç girer, ancak daha küçük çocuklarda erkeklerde makroorşidi, kızlarda ise meme gelişimi ve galaktore ve/veya vajinal kanama ile kendini gösteren psödopuberta prekoks gözlenebilir. Galaktore, TRH uyarısına bağlı prolaktin sekresyonundaki artışın bir sonucudur. Erken pubertenin, yükselmiş TSH'nın folikül stimülan hormon (FSH) reseptörlerine bağlanmasından kaynaklandığı düşünülür. Uzun süren hipotiroididen sonra hastalarda suprasellar genişleme ile birlikte hipofiz bezinde hiperplastik büyüme oluşabilir ve bazı çocuklarda baş ağrısı ve görme problemleri ortaya çıkar. Bu durumun tirotrop hiperplazisi sonucunda geliştiği düşünülür ve bir hipofiz tümörü ile karıştırılabilir. Bu değişikliklerin tümü yeterli T4 tedavisi ile normale döner, ancak uzun süreli hipotiroidisi olan çocuklarda büyüme yakalama tam olarak gerçekleşmeyebilir (2, 20) (**Tablo 1**).

Tablo 1. Çocuklarda aşikar hipotiroidizmin semptom ve bulguları (2)

Guatr	Bradikardi ve artmış kardiyak output
Kabızlık	Soğuk intoleransı
Yorgunluk- Halsizlik	Hipotermi
Okul başarısında düşüklük	Kilo fazlalığı
Letarji	Kemik maturasyonunda gecikme
Cilt kuruluğu	Pubertal bozukluklar
Boy kısalığı/Boy uzama hızında azalma	Derin tendon reflekslerinde azalma
Soğuk intoleransı	Yüzde şişlik
Adet düzensizliği	Saç Dökülmesi
Perikardiyal/plevral efüzyon	Makroglossi

Hastalar aşikar hipotiroidi, subklinik hipotiroidi, kompanse hipotiroidi, hipertiroidi ve ötiroidi tabloları ile karşımıza çıkmaktadırlar (1,4). Önemli bir kısmı ötiroidi tabloda başvurur; serum T3, sT3, T4, sT4 ve TSH düzeyleri normal sınırlardadır. Bu hastalar, yıllar içinde tiroid dokusunda meydana gelen fibrozis ve harabiyete bağlı hipotiroidiye gidebileceği gibi, çok uzun yıllar ötiroidi olarak kalabilirler (4, 46). Ötiroidi hastaların diyetlerinde iyot miktarı yüksek ise hipotiroidizm geliştirme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (85, 86). Serum tiroid hormon düzeyleri normal iken TSH'nın yüksek saptanması, subklinik veya kompanse hipotiroidizm olarak tanımlanır. Yıllar içinde bu hastalarda TSH yüksekliği ve sT4 düşüklüğü ile seyreden aşikar hipotiroidizm görülebilir (74). Hipertiroidizm genellikle hastalığın başlangıç safhalarında olur ve hafif seyreder. Subklinik (serum tiroid hormon düzeyleri normal, TSH baskılanmıştır, klinik semptom görülmez) olabileceği gibi tirotoksikozisin tüm bulgularını gösterebilir (Hashitoksikozis). Serum tiroid hormon düzeyleri yüksek, TSH çoğu zaman ölçülemeyecek kadar baskılanmıştır. Nedeninin, hastalığın erken evresindeki tiroid hücre yıkımıyla salınan tiroid hormonları olabileceği düşünülür (55). Zamanla artan doku harabiyeti ve artan fibrozis nedeniyle yeni hormon yapımı bozulacağından takibinde ötiroidi ardından da hipotiroidi safhaya giriş olabilir. Bazen de aynı hastada OT ile GH birlikteliği nedeniyle hipertiroidizm görülebilir (87,88).

2.3.1.6 Tanı

Guatr: Piramidal lob büyümesi ile birlikte diffüz, lastik kıvamında bir guatr varlığı ve tirotoksikoz belirtilerinin bulunmaması, OT tanısını düşündürülebilir. Trakea nadiren deviye olmuş veya basıya maruz kalmıştır. Böyle bir durumda, guatrın hipotiroidizm ile ilişkisi hemen hemen tanı koydurucudur. Ağrı ve hassasiyet olağan değildir, fakat bulunabilir. Bez sıklıkla normal boyutunun 2-4 katı büyür. Hızlı bir başlangıç enderdir. İstmus üzerinde Delphian nodu olmak üzere, satellit lenf nodları bulunabilir (56).

Tiroid Fonksiyon Testleri: Primer hipotiroidizmde artan TSH düzeyi tiroid disfonksiyonun saptanmasında uygun bir tarama testidir. Eğer ayırıcı tanıda santral hipotiroidizm varsa veya aşık hipotiroidizm şüphesi yüksekse, sT4 bakılması gerekir. Hafif hipotiroidizmde, tip 2 iyodotironin 5'-deiyodinaz enzimi ile sT4'ün sT3'e dönüşümünün artması ve yüksek TSH düzeyinin etkisindeki rezidüel tiroid dokusundan öncelikle T3'ün salgılanması serum sT3 düzeyinin normal kalmasını sağlayabilir (89). Buna bağlı olarak, bazı hastalar normal sT4 ve sT3 düzeyleri ve hafif artmış ancak normal aralıkta TSH düzeyi ile birlikte klinik olarak ötiroididir (56).

OT'ye sekonder hipotiroidizimli bir hastada, artmış TSH (>10 IU/mL), düşük sT4 ve pozitif Anti-TPO antikorları olacaktır. Hastalığın erken dönemlerinde TSH normal olabilir ve guatrdan bağımsız olarak Anti-TPO antikorları pozitif olabilir. Daha sonra, normal sT4 seviyesi ile birlikte, TSH'da orta düzeyde bir artış (5-10 IU/mL) olur bu tablo subklinik hipotiroidizm olarak adlandırılır (2). İlerleyen dönemlerde normal sT4 seviyesi ile birlikte TSH'da >10 IU/mL şeklindeki artış ise kompanse hipotiroidi olarak adlandırılır. Aşık hipotiroidizm ve hastalığın ilk evrelerinde hasarlı tiroid bezinden T4 ve T3 deşarjı ile oluşan kısa süreli hipertiroidizm evresi görülebilir. Bu durumda TSH baskılanmış ve tiroid hormon düzeyleri artmıştır. Genel olarak çocukluk çağında, olguların çoğunda TSH ve tiroid hormonları normal saptanmaktadır (82).

Tiroid Otoantikorları: Guatr veya yüksek TSH düzeyleri varlığında Anti-TPO antikorlarının ölçümü hemen yapılmalıdır. Anti-TPO antikorları, OT için en hassas tarama testidir. Anti-TPO titreleri negatif ise, Anti-TG antikorlarının ölçümü önem

kazanır (90). Yüksek düzeyler OTH için tanısaldır. Çocukluk çağında ise düşük titreler bile tiroid otoimmünitesinin varlığı anlamına gelmektedir (56). Tiroid antikorların serumda artmış olması her zaman OTH düşündürmez, diğer tiroid hastalıklarında ve normal popülasyonda da düşük konsantrasyonda pozitif bulunabilir. Ancak OTH’de titreleri çok yüksektir. Hastalığın başlangıcında otoantikor pozitifliği saptanmayabilir, bu nedenle izlemde antikor düzeylerini yinelenmek antikor pozitifliğini saptamak için gereklidir (74). Erişkinlere kıyasla genç hastalar daha düşük ve bazen negatif değerlere sahip olma eğilimindedir. Şüpheli durumlarda ölçümler tekrarlanmalıdır (20).

OT’ye sekonder hipotiroidizmlili hastaların yaklaşık %90’ında anti-TPO antikorları pozitifdir. Genel popülasyonun %10-15’inde Anti-TPO antikorlarının pozitif olduğu unutulmamalıdır ve bu düşük titreler (aglutinasyon yöntemleri ile 1/100’den az ya da immunoassayler ile 100 IU/L’den az) OTH için daha az spesifik bir göstergedir (34). Anti-TG antikorları ise hastaların yaklaşık %50’sinde pozitifdir (20). Bu otoantikorların varlığının tiroid epitelinde hasarı ve lenfositik infiltrasyonu gösterir ancak sitotoksik etkilerinin olmadığı düşünülür (1). Anti-TPO antikorları mevcut değilse, primer hipotiroidizmin daha ender etiyolojileri düşünülmelidir. OT’li olguların %10’unda Anti-TSHr antikorları saptanmıştır (35). OT’li hastalarda Anti-TSHr antikorları GH’deki kadar şiddetli pozitif değildir. OT’de saptanan bir başka antikor da anti-NIS antikorudur ve olguların %10’dan azında gösterilmiştir (56, 91).

Tiroid Ultrasonografi (USG): Tiroid USG, tiroid bezinin volumünü değerlendirmek amacıyla ilk tercih edilecek radyolojik incelemedir. Tiroid volümü, vücut ağırlığına ek olarak boy, yaş, cinsiyet ve en önemlisi popülasyonun iyot alımına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (92). Hesaplanan tiroid hacmi çocuğun yaş ve cinsiyetine göre belirlenmiş hacimden büyük ise guatr tanısı konulabilir (93). OT’li hastalarda ultrasonografide, seyrek germinal merkezler (psödonodüller) ile birlikte inflamasyon ve diffüz lenfositik infiltrasyona bağlı ekojenitede genel bir azalma (hipoekojenite) ve homojen görünümün bozulması (heterojenite) gibi karakteristik yapısal bozukluklar görülür (20). OT tanısını doğrulamak ve izlemde tiroid nodüllerinin görünümünü incelemek için tiroid USG önerilmektedir (2).

Tiroid Sintigrafi: USG incelemesinde nodüler bir görünüm saptanması

durumunda sintigrafi önerilebilir, fakat genellikle gerek duyulmaz. OT’de sintigrafik bulgular çok değişken olabilir. Tiroid dokusunda güve yeniği manzarası gözlenebileceği gibi diffüz, nodüler veya multinodüler görünüm de tespit edilebilir (94).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsi: Dolaşımdaki otoantikörlerin ölçümündeki gelişmeler ve USG, OT teşhisinde İİAB ihtiyacını önemli ölçüde azaltmıştır (2). Hastanın asimetrik guatr veya büyük nodülü varsa ya da nodül boyutunda büyüme saptanmışsa İİAB yapılmalıdır (45).

Tanısal değerlendirme: Eskiden OT histolojik bir tanı olarak kabul edilmekteydi. Günümüzde tanıda daha güvenilir laboratuvar testlerinin kullanılması ile tiroid otoantikörlerinin değeri giderek artmıştır. OT için kabul edilmiş uluslararası tanı kriterleri olmamakla birlikte Japon Tiroid Derneği’nin tanı kriterleri halen kullanılmaktadır (56) (**Tablo 2**).

Tablo 2. Japon Tiroid Derneği Hashimoto Hastalığı Tanı Kriterleri (56)

1-Klinik bulgular

- Başka bir neden olmaksızın tiroid glandında büyüme (guatr).

2-Laboratuvar bulgular

- Pozitif anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) antikor,
- Pozitif antitiroglobulin (Anti-TG) antikor,
- Tiroid bezinde lenfositik infiltrasyon (sitolojik inceleme ile teyit edilmiş).

* Klinik kriter ve laboratuvar kriterlerinden biri karşılanıyorsa, OT düşünülür.

OT tanısının kesin konulamadığı aşağıdaki durumlarda ise;

- Eğer hipotiroidizme yol açacak hiçbir neden olmaksızın primer hipotiroidisi varsa OT’den şüphelenilmelidir.
- Tiroid disfonksiyonu veya guatr olmaksızın, eğer hastalarda Anti-TPO ve/veya Anti-TG pozitifliği varsa OT’den şüphelenilmelidir.
- Eğer tiroid neoplazili bir hastada tesadüfen tiroid otoantikörü saptanırsa, OT olduğu kabul edilmelidir.
- Eğer tiroid USG’de hipoekoik ve/veya heterojen patern gözlenirse, hastanın OT

olması muhtemeldir (56).

Günümüzde tiroid otoantikörlerin pozitifliği görüş birliğine varılan tanı kriteri olarak kabul edilmektedir (1,82). Genellikle otoantikör pozitifliği ve/veya guatr ve/veya tiroid fonksiyon bozukluğu olması ile tanı konulmaktadır (5, 95).

2.3.1.7 Otoimmün Tiroidit ile İlişkili Hastalıklar

OT diğer birçok otoimmün hastalık ile birliktelik gösterebilir (**Tablo 4**). Bu otoimmün hastalıkların varlığında hastalar OT açısından taranmalıdır (96). Hipoparatiroidi, Addison hastalığı ve mukokutanöz kandidiyazis ile karakterize tip 1 otoimmün poliglandüler sendromu (OPS) olan hastaların %10'unda OT gelişir. İnsülin bağımlı diabetes mellitus (DM) veya OTH ile birlikte Addison hastalığı ile karakterize tip 2 OPS (Schmidt sendromu) olan hastaların ise %70'inde OT gözlenir. OTH ayrıca pernisiyöz anemi, vitiligo veya alopesi ile de birlikte olma eğilimindedir (20). Yapılan çalışmalarda, Turner sendromunda %50, Addison hastalığında %20 ve Down sendromunda ise %20 oranında OTH ile birliktelik göstermiştir (97). Down sendromlu çocuklarda yapılan bir çalışmada, çocukların %28'inde tiroid otoantikörleri (özellikle Anti-TPO) bulunduğunu, %7'sinde subklinik hipotiroidi, %7'sinin aşikar hipotiroidi ve %5'inde ise hipertiroidi olduğu saptandı. Turner sendromlu çocuklarda yapılan çalışmada ise, hastaların %41'inde tiroid otoantikörleri olduğu, %18'inin guatrı, %8'inin ise subklinik veya aşikar hipotiroidisi olduğu saptandı. Yine Klinefelter sendromlu çocukların da OTH açısından risk altında olduğu görülmüştür (20). Radetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, eşlik eden hastalıkların bulunmasının OT prognozunu kötüleştirmediği gösterilmiştir. Çünkü, eşlik eden hastalığı olan ve olmayan olgular arasında, TSH düzeyinde anlamlı fark saptanmamıştır (98) (**Tablo 3**)

Tablo 3. Otoimmün tiroidit ile sık görülen hastalıklar (96)

- Otoimmun poliglandüler sendromlar
- Alopesi
- Tip 1 diabetes mellitus
- Çölyak hastalığı
- Vitiligo
- Otoimmun hepatitler
- Sistemik lupus eritematozus
- Pernisiyöz anemi
- Addison hastalığı
- Myastenia gravis
- Down sendromu, Turner sendromu, Klinefelter sendromu gibi genetik anomaliler

Hashimoto Ensefalopatisi

OT seyrinde gözlenen çok nadir bir komplikasyondur. İlişkisi tam olarak açıklanamamakla birlikte otoimmün bir ensefalopati olduğu düşünülmektedir (1). Nörolojik komplikasyonlar bazen tiroid disfonksiyonu ile ilişkilidir, fakat hastalar genellikle ötiroididir. Tiroid otoantikörlerinin yüksekliği ile ilişkili olduğu düşünülür (99). Sıklıkla myoklonus ve tremor ile birlikte nöbet ve inme benzeri epizodlar içeren akut veya subakut bir ensefalopati olarak ortaya çıkmaktadır (100). Tedavi edilebilir, progresif veya relapslar gösteren bir ensefalopatidir. Yüksek doz steroid tedavisi ile nörolojik bulgularda düzelme sağlanır (99).

Tiroid Kanseri

Neoplastik dönüşüme yol açabilen kronik inflamasyon iyi tanımlanmış bir klinik durum olmakla birlikte, OT ile tiroid kanseri arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Yapılan son çalışmalarda, OT’li olgularda tiroid kanseri görülme sıklığının 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Bu da kronik inflamasyon ve kanser gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu düşündürür (101). Özellikle papiller tiroid kanserinde OT’nin risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (102). PI3K/Akt ekspresyonu hem OT’de hem de iyi diferansiye tiroid kanserlerinde artmıştır. Bu da, tiroid karsinogenezinde moleküler

mekanizmanın varlığını düşündürür (56). Tiroid lenfoması da OT'nin nadir ancak ciddi bir komplikasyonudur. Tiroid bezinde ani büyüme ve ağrı gelişmesi lenfoma oluştuğunu düşündürmelidir (103).

Eşlik Edebilecek Diğer Laboratuvar Bozuklukları

OT tanısı alan hastaların %30-40'ında bozulmuş eritropoeze bağlı anemi saptanmaktadır (104). Total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinde artış görülmekte ve LT4 tedavisi sonrasında lipid düzeylerinin normal seviyelere gerilediği bildirilmektedir (105). Renal plazma akımı, glomeruler filtrasyon hızı ve serbest su klirensinin azalması hiponatremiye yol açabilmektedir. Ciddi hipotiroidide kreatin kinaz seviyeleri ve aldolaz enzimi yüksek saptanmaktadır. Primer hipotiroidide prolaktin seviyesi de yüksek saptanabilir. TRH seviyesinin artışının laktotropları uyarması ya da prolaktin klirensinin azalması bu artıştan sorumlu tutulmuştur. Bunun sonucunda anovulatuvar sikluslar, galaktore ve infertilite oluşabilmektedir (103). OT patogenezindeki inflamatuvar süreçte kalsitonin salgılayan C hücrelerinin de etkilenebileceği ve bunun sonucunda OT'li hastalarda hipokalsemi oluşabileceği bildirilmiştir (106).

2.3.1.8 Tedavi

Hastalığın sıklıkla asemptomatik seyretmesi ve guatr varlığında dahi genellikle küçük boyutta olması nedeni ile çoğu hastada tedavisiz izlemin yeterli olduğu düşünülmektedir. OT'de aşikar hipotiroidi saptanan hastaların tümünde serum TSH düzeylerini normal sınırlarda tutacak dozda LT4 tedavisi verilmektedir (82). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada, artmış TSH düzeyi ve beraberinde pozitif otoantikör testlerinin varlığının, aşikar hipotiroidizme ilerlemede bir risk faktörü olduğu gösterildi. Bu nedenle, TSH düzeyi >10 IU/mL olan tüm olgularda veya TSH >5 IU/mL ile birlikte guatr veya otoantikör pozitifliği varlığında tiroid hormon replasmanı başlanması önerilir (107). Tiroid replasmanının devam eden tiroidit sürecini durdurduğuna dair hiçbir kanıt yoktur, fakat tedavi alan bazı hastalarda antikör düzeylerinin yıllar içinde düştüğünü gösteren bazı çalışmalar vardır (108). Tedavideki amaç klinik semptomların azaltılması, guatrda küçülmenin olması, çocuk ve ergenlerde normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasıdır.

2.3.1.8.1 Levotiroksin tedavisi

Bağırsaklardan emiliminin iyi olması ve 5-7 gün gibi uzun bir yarılanma ömrü bulunması, günde bir kez oral uygulanabilmesi sebepleri ile LT4 tercih edilen replasman tedavisidir. Tiroid bezinin az çalıştığı tablolarda dahi tam baskılanma olmayabileceğinden kimi uzmanlar, LT4'ün kademeli olarak başlanması yaklaşımını savunmaktadır (109). Diğer bir görüşe göre başlangıç dozu hastanın yaşına ve ideal vücut ağırlığına dayanarak ayarlanabilir (110) (**Tablo 4**). İlacın uzun yarılanma ömrü 5-6 haftalık süreç içinde dengelenmeyi sağlar ve doz ayarı biyokimyasal izleme dayanılarak kişiye özgü yapılmalıdır (110). Kontrol tiroid fonksiyon testleri, LT4 tedavisine başlandıktan veya doz ayarından 6-8 hafta sonra alınmalıdır (2, 111).

Tablo 4. Önerilen levotiroksin tedavi dozu (2)

Yaş	Doz (mcg/kg/gün)
0-3 ay	10-12
3-6 ay	8-10
6-12 ay	6-8
1-3 yaş	4-6
3-10 yaş	3-4
10-15 yaş	2-4
>15 yaş	2-3
Erişkin	1,6-1,8

Hastalara tiroid hormon replasmanı genellikle ömür boyu verilir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda başvuru sırasında hipotiroidi olan hastaların, replasman tedavisi başlanmasının ardından kesilen tedaviye karşın tiroid fonksiyonunu sürdürdüğünü göstermiştir. Bu durum tedavi verildikten sonra tiroid bezinde inflamasyonun gerilemesi ve tiroide karşı gelişen sitotoksik antikörlerin kaybolmasına veya azalmasına bağlanmıştır (112).

Çeşitli hastalılar (ince barsak mukozal hastalıkları, cerrahiler, siroz, kistik fibrozis) ve bazı ilaçlar (kalsiyum ve demir, sukralfat, potasyum bağlayan reçineler, alüminyum içeren antiasitler ve safra asidi bağlayan reçineler, antidepresanlar nöbet ilaçları) LT4 gereksinimde değişikliğe neden olabilir, LT4'ün emilimini bozduğu

bilinen herhangi bir ilaç kullanımından en az 20 dakika önce LT4 uygulanmalıdır. Tedavi başlanırken tüm ilaç etkileşimleri kontrol edilmelidir (2)

Ötiroidi Olguların Tedavisi

Ötiroidi hastaların uzun süreli tedavisiz izleminden sonra çoğu ötiroidi kalmaya devam ettiği için rutin LT4 tedavisinin bu grupta endike olmadığını, tiroid hormon tedavisinin gerekliliğine tiroid fonksiyonlarının 3-6 ayda bir takip edilerek karar verilmesi gerektiğini düşünen çalışmalar mevcuttur (95). Bazı çalışmalarda ise, OT'li hastalarda profilaktik tiroid hormon tedavisinin tiroid bez hacminde küçülme, serum TSH seviyesinde, tiroid otoantikör düzeylerinde belirgin azalma sağladığı bildirilmiştir (113). Ötiroidi hastalara bir yıl süre ile profilaktik olarak verilen LT4 tedavisinin tiroid otoantikörleri ve hasarlanmaya neden olan B hücrelerini azalttığı gösterilmiştir (114). Bir başka çalışmada çocukluk ve adolesan yaş grubunda 1,3 mcg/kg/gün olarak verilen LT4'ün 24 ay süre sonunda tiroid bezinin boyutunda anlamlı bir küçülmeye neden olduğu, ancak antikör titrelerinde belirgin düşüş olmadığını göstermiştir (115).

Subklinik-Kompanse Hipotiroidi Olguların Tedavisi

TSH düzeyi >10 mU/L olan hastalarda uzman kararı ile tedavi başlanması konusunda genel bir fikir birliği vardır. TSH'nin 5 ila 10 mU/L arasında olduğu durumlarda ise boy uzama hızının düşük olması, guatr varlığı, tiroid otoantikör varlığı veya hipotiroidizmle ilişkili olabilecek dislipidemi gibi metabolik komplikasyonlar varlığında büyüme ve ergenlik tamamlanana kadar tedavi verilmesi önerilmektedir. Sonrasında hasta tekrar değerlendirilir. Tedavi başlansın ya da başlanmasın bu gruptaki hastaların yakın izlemi yapılmalıdır (6).

Aşıkâr Hipotiroidi Olguların Tedavisi

Önceki dönemlerde aşıkâr hipotiroidinin tedaviyle remisyona girme şansının %5-10 gibi düşük oranlarda olması nedeniyle genellikle yaşam boyu LT4 tedavisi verilmesi gerektiği belirtilmekteydi. Ancak çoğu erişkin yaş grubunda yapılmış aşıkâr hipotiroidili hastalarda LT4 tedavisi sonrası daha yüksek oranlarda remisyona sağlanabildiği görülmüştür (57, 82). Bu nedenle aşıkâr hipotiroidili hastaların da belli aralıklarla tedavinin devamı aşamasında değerlendirilmeleri önerilmektedir (116).

Ancak tedavinin süresi ve remisyon oranları ile ilgili özellikle çocuk ve ergen yaş grubunda halen yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hipertiroidi Olguların Tedavisi

OT'nin hipertiroidi döneminin (Hashitoksikozis) tedavisi klinik bulgulara dayanmaktadır. Semptomatik vakalarda propranolol verilebilir. Hipertiroidi genellikle geçici olduğundan ve izlemde ötiroidizm veya hipotiroidizm görülebileceğinden hastalar yakından izlenmeli, hipotiroidizm geliştiğinde tedaviye replasman tedavisi eklenerek antitiroid tedavi başlandıysa kesilmelidir (117).

Patogeneizde otoimmünite olması sebebiyle başlangıcın ani ve ağrılı olması durumunda glukokortikoidlerin faydalı olabileceği düşünülmüştür. Glukokortikoid kullanımı ile biyokimyasal bozuklukların düzeldiği, plazma T3 ve T4 düzeylerinde yükselme olduğu ve otoimmün sürecin baskılandığı öne sürülmüştür. Yine de; sT4 tedavisinin görece olarak daha az yan etkilerinin olması, steroidlerin kısa ve uzun dönem yan etkilerinin özellikle büyüme çağında olan çocuklarda daha fazla olmasından dolayı steroid tedavisi OT'de önerilmemektedir (117). Selenyum, dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü artıran Tip 1 iyodotironin 5' deiyodinaz ve H₂O₂ oluşumunu artıran Glutatyon peroksidaz enzimlerinin yapısında yer alır. OT hastalarında yapılan bir çalışmada, 200 µg selenyumun l-selenomethionine formunda ve oral olarak 6 ay verilmesi Anti-TPO düzeylerinde anlamlı bir düşüşe, tedaviyi bırakma ise Anti-TPO düzeylerinde tekrar artışa neden oldu. Ancak hastalık aktivitesi yüksek ve orta olanlarda yapılan farklı bir çalışmada, selenyumun immunolojik faydasının (TPOAb ve sitokin üretimi açısından) olmayabileceği bildirildi (118).

2.3.1.8.2 Cerrahi Tedavi

Cerrahi, tiroid hormon tedavisine yanıt alınamayan, büyük ve bası semptomları olan guatrlarda bir tedavi seçeneğidir (1). Bu tedavi guatrı ortadan kaldırması yanında genellikle kalıcı hipotiroidizme neden olur. Etkin bir hormon tedavisi veya bir steroid tedavisi sürecinden sonra ciddi ağrı, kozmetik problemler veya bası semptomları devam ederse cerrahi tedavinin gerekli olduğu düşünülür (56).

2.3.1.9 İzlem

Büyüme ve cinsel gelişim herhangi bir çocuk hastadaki gibi sistematik olarak izlenmelidir. OT'li çocukların ebeveynleri, hipotiroidizmin büyük olasılıkla kalıcı olduğu ve tüm hastalarda tiroid fonksiyonlarının izleminin ömür boyu sürdürülmesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Biyokimyasal ötiroidi sağlandıktan sonra, büyüme çağındaki çocuklarda her 4-6 ayda bir TSH düzeyi bakılır. Kaybedilen boy büyümesinin geri kazanılması, tedavinin başlandığı yaşa ve hipotiroidizmin süresine bağlıdır. Eğer hipotiroidizm uzun süre mevcutsa, tiroid replasmanı kaybedilen boyun tümünü geri kazandırmayacaktır. Çocukluk çağında hipotiroidizm 2-3 yaşından sonra meydana gelmişse, herhangi bir kalıcı zihinsel hasar ya da nörolojik bozukluk olması muhtemel değildir. Tip 1 DM, çölyak hastalığı, Down, Turner ve Williams sendromu gibi OT ile sık birliktelik gösteren hastalarda, hipotiroidizmin belirgin hale gelmediğinden emin olmak için yıllık tiroid fonksiyon testleri uygulanmalıdır (2).

Subklinik hipotiroidizmi olan hastaların izleminde, büyüme ve puberte tamamlandıktan sonra, adolesanlarda LT4 tedavisini kesilmesi denenebilir. Hipotiroidizmin kalıcı olup olmadığını tespit etmek ve gerekiyorsa tedaviye yeniden başlamak için ilaç tedavisi kesildikten 6-8 hafta sonra tiroid fonksiyonlarına bakılmalıdır (2). Nadir fakat çok ciddi bir komplikasyon olan malignite gelişim açısından da hastalar izlenmelidir. Bu durumun intratiroidal B lenfositlerin uzun süre uyarılması sonucu malign dönüşüm gerçekleşmesi ile olduğu düşünülür. Özellikle tiroid bezinde ani büyüme ve ağrı gelişmesi lenfoma oluştuğunu düşündürmelidir (1)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubu

Ocak 2012-Aralık 2022 yılları arasında Pamukkale Üniveristesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniğine başvuran Anti-TPO ve/veya Anti-TG pozitifliği saptanan olgular retrospektif olarak incelendi. İçlerinden Anti-TSHr pozitifliği mevcut olup GH tanısı alan olgular çıkarıldı ve 619 olgu tespit edilerek çalışmaya alındı.

3.2 Antropometrik Ölçümlerin Yapılması

Çalışmaya alınan çocuk ve adolesanların vücut ağırlıkları kilogram cinsinden, boyları standart tipte stabil boy ölçüm cihazı ile ölçülerek santimetre cinsinden kaydedildi. Ölçümler hafif giysisiler içinde, ayakkabısız ve ayakta yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ), (Vücut ağırlığı (kg) / Boy (m²)) formülü kullanılarak hesaplandı. Vücut ağırlıkları, boyları ve vücut kitle endeksleri Standart deviasyon skoru (SDS) ile değerlendirildi.

3.3 Laboratuvar İnceleme

OT tanısı alan hastaların ilk başvuru anında ve takiplerinde TSH, sT4, Anti-TPO ve Anti-TG düzeyleri kaydedildi. Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantiklorları biyokimya laboratuvarında 'Cobas e 801 analytical unit' cihazı ile kemilüminesans yöntemi ile çalışıldı. Olgular ilk başvurudaki tiroid fonksiyonlarına göre ötiroidi, subklinik hipotiroidi, kompanse hipotiroidi, aşikar hipotiroidi ve hipertiroidi olarak gruplara ayrıldı.

3.4 Tiroid Bezi Görüntüleme

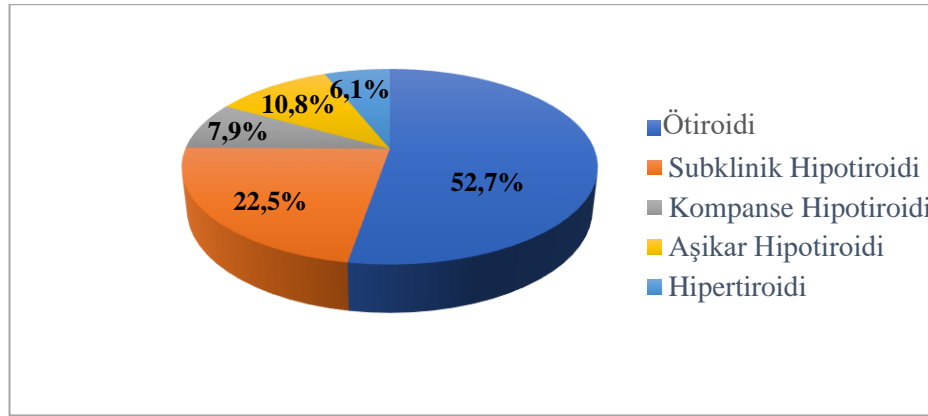
Hastaların tiroid ultrasonografisi (tiroid bezi boyutları, parankim ekojenitesi, nodül varlığı) kayıt edildi. Tiroid hacmi ultrasonografide ölçülen tiroid bezi boyutları kullanılarak; tiroid hacmi: yükseklik x genişlik x derinlik x 0,529 formülü ile hesaplandı. Bezin total hacminin tespitinde ise her iki lobun hacminin aritmetik toplamı alındı. Tiroid bezi hacmi Dünya Sağlık Örgütü'nün yaş ve cinsine göre belirlediği standart deviasyon skoru (SDS) ile evrelendirilerek kaydedildi.

3.4 İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen nicel verilerin istatistiksel analizleri SPSS 29 paket programı kullanılarak yapıldı. Analiz öncesinde elde edilen verilerin, yapılacak analizlerin varsayımlarını karşılayıp karşılamadığını test etmek amacıyla, önce bağımlı değişkenin her bir düzeyinde, iki grup için dağılımların normal olup olmadığı (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile) incelendi. Normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerin analizinde nonparametrik testler kullanıldı. İki bağımsız grubun karşılaştırılması için Mann Whitney U, ikiden fazla grubun karşılaştırılması amacıyla ise Kruskal Wallis kullanıldı. Bağımlı grupların değerlendirilmesinde ise iki ölçümün söz konusu olduğu durumlarda Wilcoxon Sing Rank, ikiden fazla ölçümün değerlendirildiği analizlerde ise Friedman testleri uygulandı. Normal dağılım gösteren ölçümsel verilerin analizinde ise parametrik testler kullanıldı. İki bağımsız grubun karşılaştırılması için Bağımsız Örneklem t testi, ikiden fazla grup değerlendirildiğinde ise tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA testi) uygulandı. Bağımlı grupların değerlendirilmesinde ise iki grubun söz konusu olduğu durumlarda Paired-Samples t testi ve ikiden fazla bağımlı ölçüm söz konusun olduğunda Tekrarlı Ölçümler ANOVA testi uygulandı. Çoklu karşılaştırmalarda Post Hoc test ikincil test olarak kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesi amacıyla ise Ki-kare testi kullanıldı. Grupların varyans homojenliğini kontrol etmek için Levene testinden faydalanıldı. Levene testi sonucu varyansların homojen olduğu durumlarda Hochberg's GT2, Gabriel veya Tukey, homojen olmadığı durumlarda ise, Games-Howell veya Tamhane's T2 test sonuçları kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak minimum, maksimum, ortalama, ortanca, standart sapma ve yüzdeler hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Elde edilen bulguların grafiğe dönüştürülmesinde ise elektronik tablolama ve hesaplama programı olan Microsoft Excel'den faydalanıldı.

4. BULGULAR

Ocak 2012-Aralık 2022 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniğine başvurarak OT tanısı alan ve izlenen 619 olgu çalışmamıza dahil edildi. Olgular ilk başvurudaki tiroid fonksiyonlarına göre gruplara ayrıldı. Olguların başvuruda 326'sı (%52,7) ötiroidi iken, 139'u (%22,5) subklinik hipotiroidi, 49'u (%7,9) kompanse hipotiroidi, 67'si (%10,8) aşikar hipotiroidi ve 38'i (%6,1) hipertiroidi idi. Ötiroidi olguların sayısı diğer gruplara göre daha fazlaydı (**Şekil 4**).



Şekil 4. Otoimmün tiroidit tanılı olguların başvuru tiroid fonksiyonlarına göre dağılımı

4.1 BAŞVURU ÖZELLİKLERİ

4.1.1 Genel Ölçümler

Tüm olguların yaş ortalaması $12,37 \pm 3,65$ yıl saptandı. En küçük yaş 1,5 yıl iken en büyük yaş 17,96 yıldır. Başvuruda ötiroidi olguların yaş ortalaması $12,7 \pm 3,68$ yıl, subklinik hipotiroidi olguların $12,02 \pm 3,58$ yıl, kompanse hipotiroidi olguların $12,02 \pm 3,58$ yıl, hipotiroidi olguların $12,03 \pm 3,59$ yıl, hipertiroidi olguların $13,58 \pm 3,26$ yıldır. Başvuruda ötiroidi ve hipertiroidi olguların yaş ortalaması kompanse hipotiroidi olgulardan daha yüksekti ($p=0,000$) (**Tablo 5**).

Çalışmaya alınan tüm olguların 507'si kız (%82) 112'si erkek (%18) olup kız/erkek oranı 4,5/1 idi. Ötiroidi 326 olgunun 264'ü (%81) kız, 62'si (%19) erkek,

subklinik hipotiroidi 139 olgunun 112'si (%80) kız, 27'si (%20) erkek, kompanse hipotiroidi 49 olgunun 41'i (%83) kız, 8'i (%17) erkek, aşikar hipotiroidi 67 olgunun 57'si (%85) kız, 10'u (%15) erkek, hipertiroidi 38 olgunun 33'ü (%87) kız, 5'i (%13) erkekti. Tüm gruplarda kız olguların sayısı erkek olgulardan fazlaydı. Aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,814$).

Başvuru anında 82 olgunun sol el bilek grafisi ile kemik yaşı belirlenmişti. Bakılan kemik yaşı ortalaması $11,08 \pm 2,91$ yıl, eş zamanlı kronolojik yaş ortalaması $11,24 \pm 2,98$ yıl idi. Kemik yaşı ortalaması kronolojik yaşa göre $0,16 \pm 1,36$ yıl geri saptandı. Kemik yaşı ≥ 1 yıl geri saptanan olgu sayısı 17 idi. Bunlardan ötiroidi grupta 7 (%19), subklinik hipotiroidi grupta 3 (%16), kompanse hipotiroidi grupta 1 (%12,5), aşikar hipotiroidi grupta 6 (%42,8) olgu vardı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,169$).

OT tanılı 590 olgunun başvuru boy ortalaması $147,92 \pm 19,34$ cm, en düşük boy 76,2 cm, en yüksek boy 186,7 cm saptandı. Boy-SDS ortalaması $-0,16 \pm 1,31$, en düşük SDS -5,7, en yüksek SDS ise 4 saptandı. Olguların 48'i (%8,2) <-2 SDS, 27'si (%4,6) >2 SDS olarak saptandı. 306 ötiroidi olgunun boy ortalaması $149,56 \pm 19,24$ cm, 134 subklinik hipotiroidi olgunun $146 \pm 19,02$ cm, 47 kompanse hipotiroidi olgunun $140,73 \pm 17,33$ cm, 66 aşikar hipotiroidi olgunun $144,94 \pm 20,08$ cm, 37 hipertiroidi olgunun $155,68 \pm 18,86$ cm saptandı. Kompense hipotiroidi olguların boy uzunluğu, ötiroidi ve hipertiroidi olguların boy uzunluğuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,000$). Boy-SDS ortalamaları değerlendirildiğinde ötiroidi olguların $-0,09 \pm 1,26$, subklinik hipotiroidi olguların $-0,29 \pm 1,28$, kompanse hipotiroidi olguların $-0,07 \pm 1,21$, aşikar hipotiroidi olguların $-0,5 \pm 1,52$, hipertiroidi olguların $0,16 \pm 1,47$ saptandı. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,211$). Boy-SDS değeri <-2 olan olguların sayısı ötiroidi grupta 21 (%6,8), subklinik hipotiroidi grupta 12 (%9), kompanse hipotiroidi grupta 2 (%4,2), aşikar hipotiroidi grupta 12 (%18), hipertiroidi grupta 1 (%2,7) idi. Boy-SDS değeri >2 olan olguların sayısı ötiroidi grupta 13 (%4,3), subklinik hipotiroidi grupta 6 (%4,5), kompanse hipotiroidi grupta 2 (%4,2), aşikar hipotiroidi grupta 1 (%2), hipertiroidi grupta 5 (%13,5) idi. Boy-SDS'si <-2 olan olgular, başvuruda, hipotiroidi

olan grupta hipertiroidi gruba göre anlamlı düzeyde daha fazlaydı (p=0,006).

OT tanılı 595 olgunun ilk başvuru ortalaması vücut ağırlıkları $46,42 \pm 17,91$ kg, en düşük 10,9 kg, en yüksek 145 kg saptandı. Yine bu olguların vücut ağırlığı-SDS'leri ortalaması $0,08 \pm 1,55$, en düşük SDS -6 en yüksek SDS ise 5,16 saptandı. 43 (%7,3) olgunun vücut ağırlığı <-2 SDS, 69 (%11,7) olgunun >2 SDS olarak saptandı. Ötiroidi 310 olgunun vücut ağırlıkları ortalaması $47,4 \pm 18,19$ kg, 135 subklinik hipotiroidi olgunun $44,56 \pm 16,79$ kg, 47 kompanse hipotiroidi olgunun $40,59 \pm 15,39$ kg, 66 aşikar hipotiroidi olgunun $46,48 \pm 18,4$ kg, 37 hipertiroidi olgunun $52,27 \pm 19,64$ kg saptandı. Hipertiroidi olguların vücut ağırlığı ortalaması, kompanse hipotiroidi olguların vücut ağırlığı ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,041). Ötiroidi olguların vücut ağırlığı-SDS ortalaması $0,07 \pm 1,59$, subklinik hipotiroidi olguların $-0,05 \pm 1,46$, kompanse hipotiroidi olguların $0,25 \pm 1,64$, aşikar hipotiroidi olguların $0,24 \pm 1,5$, hipertiroidi olguların $0,15 \pm 1,63$ saptandı. Bu grupların vücut ağırlığı-SDS'leri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,656). Vücut ağırlığı-SDS değeri <-2 olan olguların sayısı ötiroidi grupta 22 (%7), subklinik hipotiroidi grupta 12 (%8,8), kompanse hipotiroidi grupta 2 (%4,2), aşikar hipotiroidi grupta 2 (%3), hipertiroidi grupta 5 (%13) idi. Vücut ağırlığı-SDS değeri >2 olan olguların sayısı ötiroidi grupta 33 (%10), subklinik hipotiroidi grupta 16 (%11,8), kompanse hipotiroidi grupta 7 (%14,8), aşikar hipotiroidi grupta 9 (%13,6), hipertiroidi grupta 4 (%11) idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,656).

OT tanılı 590 olgunun ilk başvuru vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $20,29 \pm 4,60$ kg/m², en düşük VKİ 10,66 kg/m², en yüksek VKİ 44,75 kg/m² saptandı. Yine bu olguların VKİ-SDS'leri ortalaması $0,16 \pm 1,44$, en düşük SDS -4,64, en yüksek SDS ise 3,93 saptandı. 39 (%6,6) olgu <-2 SDS, 65 (%11) olgu >2 SDS olarak saptandı. 306 ötiroidi olgunun VKİ ortalaması $20,34 \pm 4,57$ kg/m², 134 subklinik hipotiroidi olgunun $19,9 \pm 1,36$ kg/m², 47 kompanse hipotiroidi olgunun $19,77 \pm 4,6$ kg/m², 66 hipotiroidi olgunun $21,02 \pm 4,71$ kg/m², 37 hipertiroidi olgunun $20,71 \pm 4,87$ kg/m² saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,422). VKİ-SDS ortalamaları ötiroidi olguların $0,1 \pm 1,49$, subklinik hipotiroidi

olguların $0,08 \pm 1,36$, kompanse hipotiroidi olguların $0,306 \pm 1,48$, aşikar hipotiroidi olguların $0,6 \pm 1,22$, hipertiroidi olguların $-0,005 \pm 1,47$ saptandı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,09$). VKİ-SDS değeri <-2 olan olguların sayısı ötiroidi grupta 25 (%8,2), subklinik hipotiroidi grupta 9 (%6,8), kompanse hipotiroidi grupta 1 (%2,2), aşikar hipotiroidi grupta 0 (%0), hipertiroidi grupta 4 (%10,8) idi. VKİ-SDS değeri >2 olan olguların sayısı ötiroidi grupta 32 (%10,6), subklinik hipotiroidi grupta 13 (%9,7), kompanse hipotiroidi grupta 8 (%17), aşikar hipotiroidi grupta 10 (%15), hipertiroidi grupta 2 (%5,2) idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,145$) (Tablo 5).

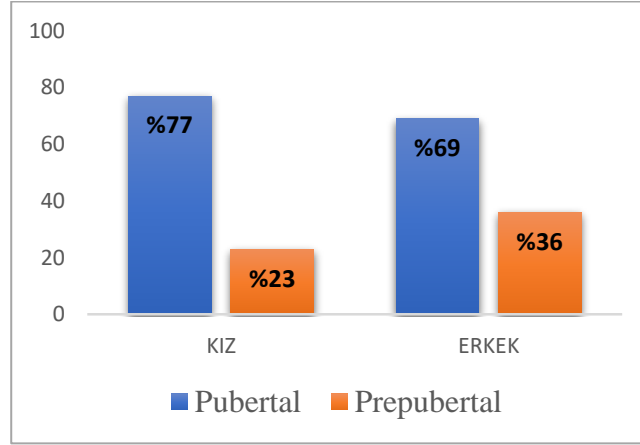
Tablo 5. Otoimmün tiroidit tansıyla izlenen olguların demografik özellikleri

İLK BAŞVURU	GENEL	Ötiroidi	SH	KH	Hipotiroidi	Hipertiroidi	P	
CİNSİYET N (%)	N (%)	619	326 (52,70)	139 (22,50)	49 (7,90)	67 (10,80)	38 (6,10)	0,81
	Kız	507 (82)	264 (81)	112 (80)	41 (83)	57 (85)	33 (87)	
	Erkek	112 (18)	62 (19)	27 (20)	8 (17)	10 (15)	5 (13)	
	Kız/Erkek	4,5/1	4,25/1	4,1/1	5/1	5,7/1	6,5/1	
YAŞ (YIL)	Ort. \pm SD	12,37 \pm 3,65	12,7 \pm 3,68	12,02 \pm 3,58	12 \pm 3,58	12,03 \pm 3,59	13,58 \pm 3,20	0,00
	N	595	310	135	47	66	37	0,04
VA (KG)	Ort. \pm SD	46,42 \pm 17,91	47,4 \pm 18,19	44,50 \pm 16,7	40,50 \pm 15,3	46,48 \pm 18,40	52,20 \pm 19,60	
	N	595	310	135	47	66	37	0,65
VA-SDS	Ort. \pm SD	0,08 \pm 1,55	0,07 \pm 1,59	-0,05 \pm 1,46	0,25 \pm 1,64	0,24 \pm 1,50	0,15 \pm 1,63	
	BOY (CM)	N	590	306	134	47	66	37
Ort. \pm SD		147,90 \pm 19,34	149,50 \pm 19,20	146 \pm 19,02	140,70 \pm 17,30	144,90 \pm 20 \pm 18,80	155,60 \pm 18,80	
BOY-SDS	N	590	306	134	47	66	37	0,21
	Ort. \pm SD	-0,16 \pm 1,31	-0,09 \pm 1,26	-0,29 \pm 1,28	-0,07 \pm 1,2	-0,5 \pm 1,52	0,16 \pm 1,47	
VKİ (KG/M2)	N	590	306	134	47	66	37	0,42
	Ort. \pm SD	20,29 \pm 4,60	20,34 \pm 4,57	19,90 \pm 1,36	19,77 \pm 4,60	21,02 \pm 4,71	20,71 \pm 4,80	
VKİ-SDS	N	590	306	134	47	66	37	0,09
	Ort. \pm SD	0,16 \pm 1,44	0,10 \pm 1,49	0,08 \pm 1,36	0,30 \pm 1,48	0,60 \pm 1,22	-0,005 \pm 1,40	
KEMİK YAŞI	N	82	37	18	8	14	5	0,02
	Ort. \pm SD	11,08 \pm 2,91	10,33 \pm 2,89	12,51 \pm 2,43	10,26 \pm 1,6	10,82 \pm 3,13	13,56 \pm 3,30	

*SH: Subklinik hipotiroidi, KH: Kompense hipotiroidi, VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi

4.1.2 Puberte Değerlendirmesi

Başvuruda 593 olgunun pubertal değerlendirmesi mevcuttu. 152'si (%26) prepubertal (Tanner evre 1), 441'i (%74) pubertal, (Tanner evre 2 ve üzeri) olarak belirlendi. 108 erkek olgunun başvuru testis volümleri orşimetri ile ölçülmüş, 39 (%36) olgu prepubertal yani testis volümü 1-3 ml, 69 (%64) olgu pubertal, testis volümü 4-25 ml olarak saptanmıştır. 485 kız olgu meme gelişimine göre değerlendirildiğinde 113 (%23) olgu prepubertal yani meme gelişimi evre 1, 372 (%77) olgu pubertal meme gelişimi evre 2-5 olarak saptanmıştır. Pubertal-prepubertal olgular ve cinsiyet açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,006$). OT tanıılı kız olgularda erkek olgulara göre puberte daha çok görülmekteydi (Şekil 5).



Şekil 5. Otoimmün tiroidit tanıılı olguların cinsiyet-puberte dağılımı

314 ötiroidi olgunun 75'i (%23,9) prepubertal, 239'u (%76,1) pubertal, 130 subklinik hipotiroidi olgunun 36'sı (%27,7) prepubertal, 94'ü (%72,3) pubertal, 48 kompanse hipotiroidi olgunun 18'i (%37,5) prepubertal, 30'u (%62,5) pubertal, 65 aşikar hipotiroidi olgunun 18'i (%27,7) prepubertal, 47'si (%72,3) pubertal, 36 hipertiroidi olgunun 5'i (%13,8) prepubertal, 31'i (%86,2) pubertal saptandı. Tüm gruplarda pubertal olgu sayısı daha fazlaydı. Aralarında istatistiksel açılarından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,131$) (Tablo 6).

Tablo 6. Otoimmün tiroidit tanılı olguların tanı anındaki pubertal dağılımları

İLK BAŞVURU	GENEL	Ötiroidi	SH	KH	Hipotiroidi	Hipertiroidi	P
N	593	314	130	48	65	36	
Pubertal	441 (74)	239 (76,10)	94 (72,30)	30 (62,50)	47 (72,30)	31 (86,20)	0,13
Prepubertal	152 (26)	75 (23,90)	36 (27,70)	18 (37,50)	18 (27,70)	5 (13,80)	

*SH: subklinik hipotiroidi, KH:kompanse hipotiroidi

4.1.3 Eşlik Eden Bulgu ve Semptomlar

Tüm olgular değerlendirildiğinde fizik muayenede 168 (%27) olguda guatr saptandı. Kızların 151'inde (%29,7), erkeklerin 17'sinde (%15) guatr vardı. Kız olgularda guatr istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla görüldü (p=0,000). Guatr saptanan hastaların yaş ortalaması $12,81 \pm 3,03$ yıl, guatr saptanmayan hastaların yaş ortalaması $12,21 \pm 3,85$ yıl idi. Aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,260). Prepubertal 30 (%20) olguda, pubertal 131 (%30) olguda guatr mevcuttu. Pubertal olgularda guatr istatistiksel anlamlı şekilde daha çok görüldü (p=0,017). 326 ötiroidi olgunun 79'unda (%24,2), 139 subklinik hipotiroidi olgunun 37'sinde (%26,6), 49 kompanse hipotiroidi olgunun 11'inde (%22,4), 67 aşikar hipotiroidi olgunun 31'inde (%46,2), 38 hipertiroidi olgunun 10'unda (%26,3) guatr vardı. Aşikar hipotiroidi olgularda diğer olgulara göre anlamlı düzeyde daha çok gözlemlendi (p=0,001) (**Tablo 7**).

Tablo 7. Guatr saptanan olguların özellikleri

	GUATR		P
	Var N (%)	Yok N (%)	
Genel	168 (27)	451 (73)	
Kız	151 (29,70)	356 (70,30)	0,00
Erkek	17 (15)	95 (85)	
Pubertal	131 (30)	310 (70)	0,02
Prepubertal	30 (20)	122 (80)	
Ötiroidi	79 (24,20)	247 (75,80)	
SH	37 (26,60)	102 (73,40)	
KH	11 (22,40)	38 (77,60)	0,00
Hipotiroidi	31 (46,20)	36 (53,80)	
Hipertiroidi	10 (26,30)	28 (73,60)	
Yaş (Yıl)	$12,81 \pm 3,03$	$12,21 \pm 3,85$	0,26
Ort. \pm SD			

Başvuru şikayetlerine bakıldığında olguların 42'sinde (%6,8) boyunda şişlik, 34'ünde (%5,5) büyüme geriliği, 30'unda (%4,8) yorgunluk-halsizlik, 30'unda (%4,8) saç dökülmesi, 30'unda (%4,8) hızlı kilo alma, 12'sinde (%1,4) kabızlık, 12'sinde (%1,4) baş ağrısı, 7'sinde (%1,1) çarpıntı, 4'ünde (%0,6) fazla terleme, 4'ünde (%0,6) sinirlilik, 4'ünde (%0,6) ellerde titreme, 4'ünde (%0,6) okul başarısında düşüklük, 2'sinde (%0,3) cilt kuruluğu, 2'sinde (%0,3) tırnaklarda kolay kırılma, 2'sinde (%0,3) soğuk intoleransı, 1'inde (%0,16) sıcak intoleransı, 1'inde (0,16) gözlerde şişlik (ekzoftalmus) şikayetleri mevcuttu. 5 (%0,6) olgu göğüs ağrısı, 7 (%1,1) olgu baş dönmesi, 1 (%0,16) olgu ürtiker, 12 (%1,9) olgu ise jinekomasti, hipoglisemi, uzun boy gibi endokrinolojik şikayetler ile başvurmuştu. Adet görmekte olan 215 kız olgunun 19'unda (%8,8) ise adet düzensizliği mevcuttu (**Tablo 8**). Başvuruda toplam 21 (%3,3) hastada hipertiroidi semptomları, 132 (%21) hastada hipotiroidi semptomları mevcuttu. Tüm olguların 316'sında (%51) hipotiroidi ya da hipertiroidi ile ilgili semptom ya da bulgulara rastlanmadı.

Büyüme geriliği 326 ötiroidi olgunun 14'ünde (%4,3), 139 subklinik hipotiroidi olgunun 8'inde (%5,7), 49 kompanse hipotiroidi olgunun 1'inde (%2), 67 aşikar hipotiroidi olgunun 7'sinde (%10), 38 hipertiroidi olgunun 4'ünde (%10) vardı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,13$). Yorgunluk-halsizlik ötiroidi olguların 11'inde (%3,3), subklinik hipotiroidi olguların 8'inde (%5,7), kompanse hipotiroidi olguların 3'ünde (%6), aşikar hipotiroidi olguların 7'sinde (%10), hipertiroidi olguların 1'inde (%2,6) vardı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,14$). Kabızlık ötiroidi olguların 3'ünde (%0,9), subklinik hipotiroidi olguların 3'ünde (%2,1), kompanse hipotiroidi olguların 3'ünde (%6,1), aşikar hipotiroidi olguların 2'sinde (%3), hipertiroidi olguların 1'inde (%2,6) vardı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,15$). Saç dökülmesi ötiroidi olguların 15'inde (%4,6), subklinik hipotiroidi olguların 10'unda (%7,2), kompanse hipotiroidi olguların 2'sinde (%4), aşikar hipotiroidi olguların 1'inde (%1,5), hipertiroidi olguların 2'sinde (%5,2) vardı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,49$). Baş ağrısı ötiroidi olguların 6'sında (%1,8), subklinik hipotiroidi olguların 3'ünde (%2,1), kompanse hipotiroidi olguların 1'inde (%2), aşikar hipotiroidi olguların 1'inde (%1,5), hipertiroidi olguların 1'inde (%2,6) vardı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,99$). Cilt kuruluğu subklinik hipotiroidi olguların 1'inde (%0,7), aşikar hipotiroidi olguların 1'inde (%1,5) vardı. Gruplar arasında anlamlı fark

saptanmadı (p=0,30). Hızlı kilo alma ötiroidi olguların 8'inde (%2,4), subklinik hipotiroidi olguların 10'unda (%7,2), kompanse hipotiroidi olguların 7'sinde (%14), aşikar hipotiroidi olguların 4'ünde (%6), hipertiroidi olguların 1'inde (%2,6) vardı. Kompanse hipotiroidi olgularda hızlı kilo alma şikayeti istatistiksel anlamlı olarak daha fazla görüldü (p=0,000). Terleme ötiroidi olguların 3'ünde (%0,9), hipertiroidi olguların 1'inde (%2,6) saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,358). Sinirlilik sadece hipertiroidi olguların 4'ünde (%10,5) mevcuttu. Sinirlilik şikayeti sadece hipertiroidi grupta görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000). Çarpıntı ötiroidi olguların 1'inde (%0,3), subklinik hipotiroidi olguların 2'sinde (%1,4), kompanse hipotiroidi olguların 1'inde (%2), aşikar hipotiroidi olguların 1'inde (%1,5), hipertiroidi olguların 2'sinde (%5,2) vardı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,08). Adet gören olgular içerisinde adet düzensizliği ötiroidi olguların 9'unda (%7,20), subklinik hipotiroidi olguların 4'ünde (%10), kompanse hipotiroidi olguların 2'sinde (%18), aşikar hipotiroidi olguların 2'sinde (%11), hipertiroidi olguların 2'sinde (% 9,5) vardı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,940) (**Tablo 8**).

Tablo 8. Otoimmün tiroidit tanılı olguların başvuru şikayetleri

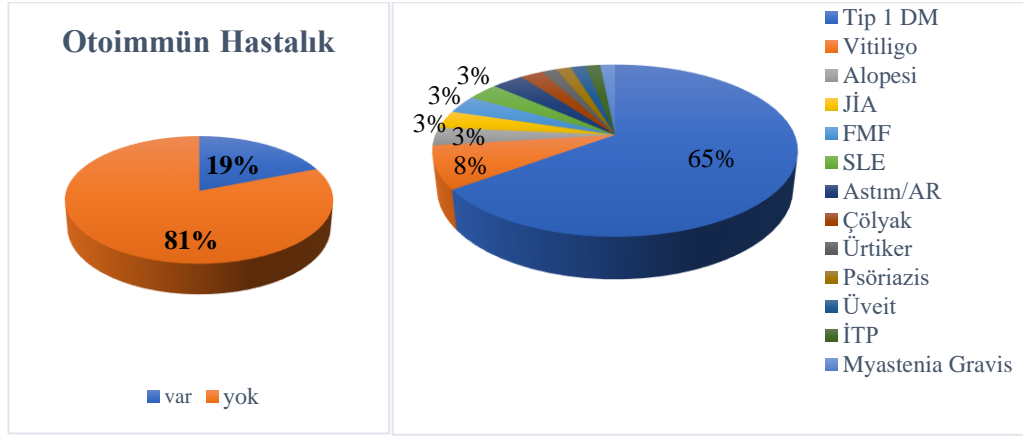
BAŞVURU SEMPTOM	GENEL	Ötiroidi N (%)	SH N (%)	KH N (%)	Hipotiroidi N (%)	Hipertiroidi N (%)	P
Toplam	619	326	139	49	67	38	
Büyüme Geriliği	34 (5,50)	14 (4,30)	8 (5,70)	1 (2)	7 (10)	4 (2)	0,13
Yorgunluk- Halsizlik	30 (4,80)	11 (3,30)	8 (5,70)	3 (6)	7 (10)	1 (2,6)	0,14
Saç Dökülmesi	30 (4,80)	15 (4,60)	10 (7,20)	2 (4)	1 (1,5)	2 (5,2)	0,49
Kilo Alma	30 (4,80)	8 (2,40)	10 (7,20)	7 (14)	4 (6)	1 (2,6)	0,00
Adet Düzensizliği*	19 (8,80)	9 (7,20)	4 (10)	2 (18)	2 (11)	2 (9,5)	0,94
Kabızlık	12 (1,40)	3 (0,90)	3 (2,10)	3 (6,1)	2 (3)	1 (2,6)	0,15
Baş Ağrısı	12 (1,40)	6 (1,80)	3 (2,10)	1 (2)	1 (1,5)	1 (2,6)	0,99
Çarpıntı	7 (1,10)	1 (0,30)	2 (1,40)	1 (2)	1 (1,5)	2 (5,2)	0,08
Terleme	4 (0,60)	3 (0,90)	-	-	-	1 (2,6)	0,36
Sinirlilik	4 (0,60)	-	-	-	-	4 (10,5)	0,00
Cilt Kuruluğu	2 (0,30)	-	1 (0,70)	-	1 (1,5)	-	0,31

*Adet görmekte olan 215 kız olgu içerisinde

ΔSH: subklinik hipotiroidi, KH:kompanse hipotiroidi

4.1.4 Eşlik Eden Hastalıklar

Olgular eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından değerlendirildiğinde 79'unda (%12) tip 1 diyabet, 10'unda (%1,6) vitiligo, 4'ünde (%0,6) alopesi areata, 4'ünde (%0,6) juvenil idiopatik artrit, 4'ünde (%0,6) ailesel akdeniz ateşi, 4'ünde (%0,6) sistemik lupus eritematozus, 4'ünde (%0,6) astım/alerjik rinit, 3'ünde (%0,4) çölyak hastalığı, 2'sinde (0,3) kronik ürtiker, 2'sinde (%0,3) üveit, 1'inde (0,16) psöriazis, 1'inde (%0,16) immün trombositopenik purpura, 1'inde(%0,16) myastenia gravis saptandı. Toplamda 118 (%19) hastada eşlik eden otoimmün hastalık mevcuttu (**Şekil 6**). Ayrıca 7 (%1,1) olgu down sendrom, 5 (%0,8) olgu turner sendrom tanılı idi. 65 (%10) olgunun obezitesi, 13 (%21) olgunun puberte prekoks tanısı mevcuttu.



Şekil 6. Otoimmün tiroidit olgularına eşlik eden otoimmün hastalıkların dağılımı

Ötiroidi olguların 86'sında (%26), subklinik hipotiroidi olguların 11'inde (%8), kompanse hipotiroidi olguların 5'inde (%10), aşikar hipotiroidi olguların 10'unda (%15) ve hipertiroidi olguların 6'sında (%15,7) otoimmün hastalık vardı. Ötiroidi olgularda otoimmün hastalık istatistiksel olarak daha fazla görüldü ($p=0,00$)(**Tablo 9**).

Tablo 9. Otoimmün tiroidit tanılı olgulara eşlik eden otoimmün hastalıklar

EŞLİK EDEN OTOİMMÜN HASTALIK	GENEL	EŞLİK EDEN HASTALIKLAR					P
		Ötiroidi	SH	KH	Hipotiroidi	Hipertiroidi	
N (%)	619	326	139	49	67	38	
Var	118 (19)	86 (26)	11 (8)	5 (10)	10 (15)	6 (15,70)	0,00
Yok	501 (81)	240 (74)	128 (91)	44 (90)	57 (85)	32 (84,30)	

*SH: subklinik hipotiroidi, KH:kompanse hipotiroidi

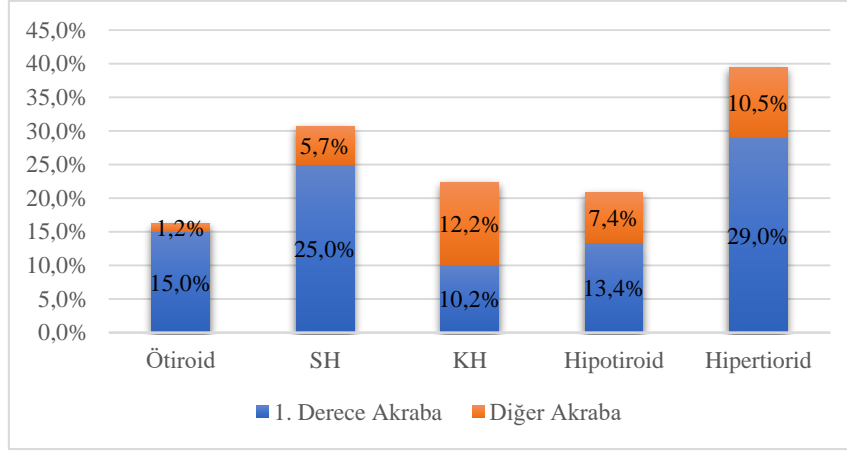
4.1.5 Aile Öyküsü

Başvuran tüm olgular içinde 109 (%17,6) olgunun birinci derece akrabalarında, 51 (%8,2) olgunun diğer akrabalarında (ikinci ve üçüncü derece) tiroid hastalığı mevcuttu. 459 (%82,4) olgunun ailesinde tiroid hastalığı yoktu ya da belirtilmemiştir. Tiroid hastalığı öyküsü mevcut olan birinci derece akrabaların 42'sinde (%38) guatr, 38'inde (%34,8) OT, 14'ünde (%12) hipotiroidi, 7'sinde (%6) GH, 7'sinde (%6) tiroid nodülü, 2'sinde (%1,8) tiroid kanseri mevcuttu. Tiroid hastalığı öyküsü bulunan diğer akrabaların 45'inde (%88) guatr, 3'ünde (%5,8) hipotiroidi, 2'sinde (%3,9) OT, 3'ünde (%5,8) tiroid kanseri, 1'inde (%1,9) GH öyküsü mevcuttu (**Tablo 10**).

Tablo 10. Ailede tiroid hastalığı öyküsü olan olguların dağılımı

AİLEDE TİROİD HASTALIĞI	Birinci Derece Akrabalar N (%)	Diğer Akrabalar N (%)	Toplam N (%)
Guatr	42 (6,80)	45 (7,20)	87 (14)
Otoimmün Tiroidit	38 (6,10)	2 (0,30)	40 (6,40)
Hipotiroidi	14 (2,20)	3 (0,40)	17 (2,70)
Graves Hastalığı	7 (1,10)	1 (0,10)	8 (1,20)
Tiroid Nodülü	6 (1)	-	7 (1,10)
Tiroid Kanseri	2 (0,30)	3 (0,40)	5 (0,80)
Toplam	109 (17,60)	51 (8,40)	160 (26)

326 ötiroidi olgunun 49'unda (%15) birinci derece, 4'ünde (%1,2) diğer akrabalarda, 139 subklinik hipotiroidi olgunun 35'inde (%35) birinci derece, 8'inde (%5,7) diğer akrabalarda, 49 kompanse hipotiroidi olgunun 5'inde (%10,2) birinci derece 6'sında (%12,2) diğer akrabalarda, 67 aşikar hipotiroidi olgunun 9'unda (%13,4) birinci derece, 5'inde (%7,4) diğer akrabalarda, 38 hipertiroidi olgunun 11'inde (%29) birinci derece, 4'ünde (%10,5) diğer akrabalarda tiroid hastalığı öyküsü mevcuttu. Gruplar ile ailede tiroid hastalığı öyküsü karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,06$) (**Şekil 7**).



Şekil 7. Otoimmün tiroidit tanılı olgularda ailede tiroid hastalığı öyküsünün dağılımı

4.1.6 Laboratuvar Bulguları

Başvuruda 619 OT tanılı olgunun sT4 düzeyi ortalaması $1,21 \pm 0,38$ ng/dL en düşük değer $0,077$ ng/dL, en yüksek değer $3,75$ ng/dL idi. Ötiroidide ortalama $1,3 \pm 0,24$ ng/dL, subklinik hipotiroidide $1,21 \pm 0,18$ ng/dL, kompanse hipotiroidide $1,07 \pm 0,15$ ng/dL, aşikar hipotiroidide $0,55 \pm 0,24$ ng/dL, hipertroidide $1,82 \pm 0,62$ ng/dL idi. Gruplar arasında sT4 düzeyleri için istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,000$). sT4 düzeyi beklenildiği gibi aşikar hipotiroidi grupta düşük, hipertroidi grupta yüksekti.

Olguların başvuru TSH düzeyi ortalaması $20,07 \pm 67,32$ IU/mL, en düşük değer $0,005$ IU/mL en yüksek değer 1000 IU/mL idi. Ötiroidide $2,64 \pm 1,16$ IU/mL, subklinik hipotiroidide $7,3 \pm 1,59$ IU/mL, kompanse hipotiroidide $18,25 \pm 7,17$ IU/mL, aşikar hipotiroidide $136,8 \pm 164,22$ IU/mL, hipertroidide $0,1 \pm 0,15$ IU/mL idi. Gruplar arasında TSH düzeyleri için anlamlı farklılık saptandı ($p=0,000$). TSH düzeyi beklenildiği gibi ötiroidi grupta normal, subklinik ve kompanse hipotiroidi grupta hafif yüksek, aşikar hipotiroidi grupta yüksek, hipertroidi grupta baskılanmıştı.

618 olgunun başvuruda bakılan Anti-TPO düzeyi ortalaması $208,92 \pm 217,17$ IU/mL, en düşük değer 5 IU/mL, en yüksek değer 2217 IU/mL saptandı. Ötiroidide $153,49 \pm 202,38$ IU/mL, subklinik hipotiroidide $211,56 \pm 202,98$ IU/mL, kompanse hipotiroidide $316,72 \pm 220,82$ IU/mL, aşikar hipotiroidide $355,47 \pm 209,2$ IU/mL, hipertroidide $277,5 \pm 215,92$ IU/mL idi. Gruplar arasında Anti-TPO düzeyleri için

anlamli farklilik saptandi (p=0,000). Ötiroidi grupta Anti-TPO düzeyi, diğer gruplara kıyasla daha düşüktü. Subklinik hipotiroidi grupta Anti-TPO düzeyi aşikar hipotiroidi ve kompanse hipotiroidi gruplara kıyasla daha düşüktü.

583 olgunun başvuruda bakılan Anti- TG düzeyi ortalaması $554,75 \pm 829,8$ IU/mL, en düşük değer 10 IU/mL, en yüksek değer 4000 IU/mL saptandı. Ötiroidide $419,53 \pm 665,43$ IU/mL, subklinik hipotiroidide $569,09 \pm 730,1$ IU/mL, kompanse hipotiroidide $945,01 \pm 1265,52$ IU/mL, aşikar hipotiroidide $708,41 \pm 980,18$ IU/mL, hipertroidide $840,11 \pm 1112,29$ IU/mL idi. Gruplar arasında Anti-TG düzeyleri için anlamli farklilik saptandı (p=0,000). Ötiroidi grubun Anti-TG düzeyi, kompanse hipotiroidi grubun Anti-TG düzeyine göre daha düşüktü (**Tablo 11**).

Tablo 11. Otoimmün tiroidit tanılı olguların başvuru laboratuvar değerleri

İLK BAŞVURU	GENEL	Ötiroidi	SH	KH	Hipotiroidi	Hipertroidi	P
sT4 (ng/dL)	N	619	326	139	49	67	38
	Ort. ±	1,21 ±	1,30 ±	1,21 ±	1,07 ±	0,55 ± 0,24	1,82 ± 0,62
	SD	0,38	0,24	0,18	0,15		
TSH (IU/mL)	N	619	326	139	49	67	38
	Ort. ±	20,07 ±	2,64 ±	7,30 ±	18,25 ±	136,80 ±	0,10 ± 0,15
	SD	67,32	1,16	1,59	7,17	164,22	
	Median	3,94	2,50	7,06	16,88	77,21	0,03
	Min- maks	0,01- 1000	0,40-5,90	5-10,93	11- 51,90	4,90-1000	0,01-0,70
Anti-TPO (IU/mL)	N	618	326	138	49	67	38
	Ort. ±	208,90±	153,40 ±	211,50 ±	316,70	355,40 ±	277,50 ±
	SD	217,10	202,30	202,90	± 220	209,20	215,90
	Median	125,20	70,10	147,85	296	342,50	236,2
	Min- maks	5-2217	5-2217	5-624	5-600	9-600	6,76-600
Anti-TG (IU/mL)	N	583	303	132	49	63	36
	Ort. ±	554,70±	419,50 ±	569,09 ±	945 ±	708,40 ±	840 ± 1112
	SD	829,80	665,40	730,10	1265,50	980,10	
	Median	294,10	203	323,50	341,90	462,30	397
	Min- maks	554,70 ± 829,80	10-4000	11,74- 4000	13-4000	12,70-4000	29,41-4000

*SH: subklinik hipotiroidi, KH:kompanse hipotiroidi

4.1.7 Tiroid Ultrason Bulguları

Başvuruda olguların 393'üne (%63,4) tiroid USG yapılmıştı. Bunların tiroid volüm ortalaması $9,7 \pm 5,6$ ml, en düşük değer 1,61 ml en yüksek değer 37.23 ml idi. Ötiroidide $9,64 \pm 5,56$ ml, subklinik hipotiroidide $9,28 \pm 5,7$ ml, kompanse hipotiroidide $9,57 \pm 5,29$ ml aşikar hipotiroidide $9,91 \pm 5,93$ ml, hipertroidide $11,83 \pm 5,72$ idi. Gruplar ile tiroid volümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,303$). Olguların başvuruda tiroid volüm-SDS ortalaması $2,7 \pm 5,6$, en düşük SDS değeri -2,72 en yüksek SDS değeri 15,83 idi. Ötiroidide $2,44 \pm 2,9$, subklinik hipotiroidide, $2,39 \pm 2,94$, kompanse hipotiroidide $3,67 \pm 3,92$, aşikar hipotiroidide $3,35 \pm 3,52$, hipertroidide $3,26 \pm 2,94$ idi. Gruplar ile tiroid volüm-SDS düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,088$). 170 (%43,3) olgunun tiroid volümü >2 SDS saptandı. Tiroid volüm-SDS değeri >2 olan olguların sayısı ötiroidi grupta 75 (%40), subklinik hipotiroidi grupta 38 (%38,7), kompanse hipotiroidi grupta 22 (%59), aşikar hipotiroidi grupta 25 (%55), hipertroidi grupta 10 (%37) saptandı. Kompanse hipotiroidi ve aşikar hipotiroidi gruplarda tiroid volümü >2 SDS olan olgu sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi ($p=0,000$) (**Tablo 12**).

Tiroid USG'de tiroidit bulguları gözlenen toplam 345 (%87,7) hasta mevcuttu. Bu bulgular seyrek germinal merkezler (psödonodüller), inflamasyon ve diffüz lenfositik infiltrasyona bağlı ekojenitede genel azalma (hipoekojenite) ve homojen görünümün bozulması (heterojenite) idi. Ötiroidi 188 olgunun 152'sinde (%80), subklinik hipotiroidi 98 olgunun 91'inde (%93), kompanse hipotiroidi 36 olgunun 34'ünde (%94), aşikar hipotiroidi 45 olgunun 44'ünde (%98) ve hipertroidi 27 olgunun 24'ünde (%88) OT ile uyumlu bulgular mevcuttu. Tiroidit bulguları en sık aşikar hipotiroidi olgularda görülürken en az ötiroidi olgularda görüldü ($p=0,001$).

Tiroid USG ile değerlendirilen olguların 67'sinde (%17) gerçek nodül saptandı. Ötiroidi grupta 35 (%18,8), subklinik hipotiroidi grupta 16 (%16,3), kompanse hipotiroidi grupta 5 (%13,5), aşikar hipotiroidi grupta 6 (%13,3), hipertirod grupta 5 (%18,5) olguda nodül mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,606$) (**Tablo 12**).

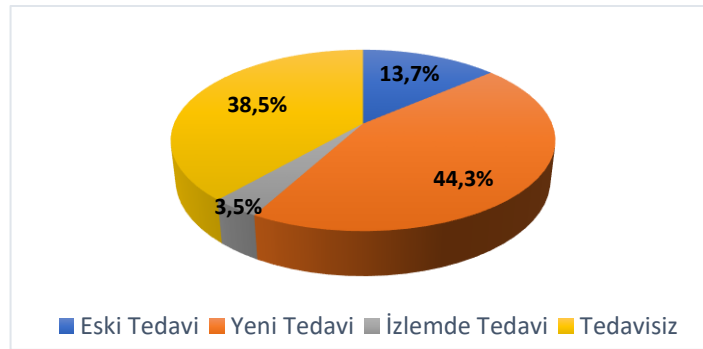
Tablo 12. Otoimmün tiroidit tanılı olguların ultrason bulguları

İLK BAŞVURU	GENEL	Ötiroidi	SH	KH	Hipotiroidi	Hipertiroidi	P	
	N	393	186	98	37	45	27	
Tiroid Volüm (ml)	Ort. ±	9,70 ±	9,64 ±	9,28 ±	9,57 ±	9,91 ± 5,93	11,83 ± 5,72	0,30
	SD	5,60	5,56	5,70	5,29			
Tiroid Volüm-SDS	Ort. ±	2,70 ±	2,44 ±	2,39 ±	3,67 ±	3,35 ± 3,52	3,26 ± 2,94	0,09
	SD	5,60	2,90	2,94	3,92			
	Median	1,98	1,92	1,57	3	3,27	1,91	
	Min-maks	-2,72-15,83	-1,90-14,82	-1,75-11,63	-1,28-15,83	-2,72-13,61	-0,96-8,87	
Tiroid Volüm >2 SDS	N (%)	170 (43,30)	75 (40)	38 (38,70)	22 (59)	25 (55)	10 (37)	0,00
Tiroidit	N (%)	345 (87,70)	152 (80)	91 (93)	36 (94)	44 (98)	24 (88)	0,00
Tiroid Nodülü	N (%)	67(17)	35 (18,80)	16 (16,30)	5 (13,50)	6 (13,30)	5 (18,50)	0,61

*SH: subklinik hipotiroidi, KH:kompanse hipotiroidi

4.1.8 Tedavi

Çalışmaya alınan 619 olgudan 85 (%13,7) olguya tarafımıza başvuru öncesi, 22 (%3,5) olguya ise izlem sırasında LT4 tedavisi başlanmıştır. İlk başvuruda tedavi başlanan olgu sayısı 237 (%44,3) idi (Şekil 8).

**Şekil 8.** Otoimmün tiroidit tanılı olguların tedavi değerlendirilmesi

283 ötiroidi olgunun 35'ine (%12,3), 116 subklinik hipotiroidi olgunun 99'una (%86), 43 kompanse hipotiroidi olgunun 42'sine (%97,6), 61 hipotiroidi olgunun 61'ine (%100) başvuruda LT4 tedavisi başlanmıştır. Tedavi başlanan olguların 84'ünde (%35) guatr, 166'sında (%70) tiroid USG'de OT ile uyumlu bulgular saptanmıştır.

LT4 tedavisi başlanan olguların başlangıç dozu ortalama $1,48 \pm 0,81$ mcg/kg/gün, Ötiroidi grupta $0,96 \pm 0,49$ mcg/kg/gün, subklinik hipotiroidi grupta $1,24 \pm 0,57$ mcg/kg/gün, kompanse hipotiroidi grupta $1,64 \pm 0,67$ mcg/kg/gün, aşikar hipotiroidi grupta $2,07 \pm 1,03$ mcg/kg/gün idi. Aşikar hipotiroidi grupta diğer gruplara göre başlangıç doz ortalaması daha yüksekti ($p=0,018$). (**Tablo 13**).

Tablo 13. Başvuruda levotiroksin başlanan olgular ve başlangıç dozları

İLK BAŞVURU	GENEL	Ötiroidi	SH	KH	Hipotiroidi	Hipertiroidi	P
Toplam (N)	534	283	116	43	61	31	
LT4 Başlanan N (%)	237 (44,30)	35 (12,30)	99 (86)	42 (97,60)	61 (100)	-	0,00
LT4 Doz N (%)	1,48 ± 0,81	0,96 ± 0,49	1,24 ± 0,57	1,64 ± 0,67	2,07 ± 1,03	-	0,02

*SH: subklinik hipotiroidi, KH:kompanse hipotiroidi LT4: levotiroksin

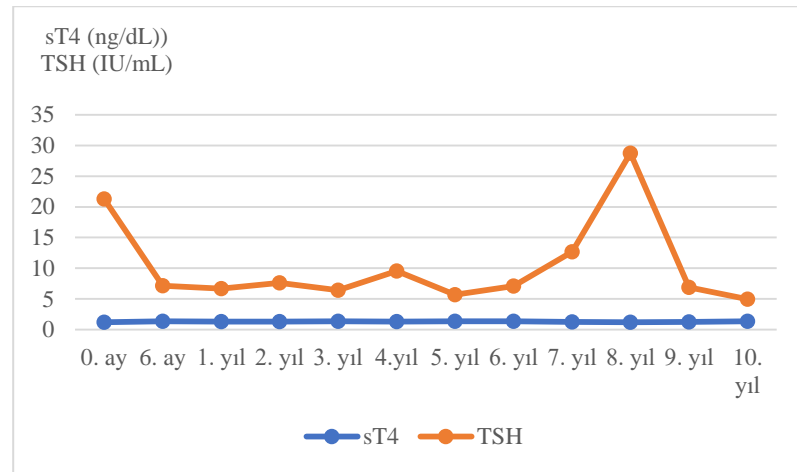
İlk başvuruda hipertiroidi ile başvuran 38 olgunun 6'sına (%15,7) metimazol, 1'ine (%2,6) metimazol ile birlikte propranolol başlandığı görüldü.

4.2 0-10 YIL İZLEM BULGULARI

sT4: Başvuruda 619 olgunun sT4 düzeyi ortalaması $1,21 \pm 0,38$ ng/dL iken 6. ayda 379 olguda bakılan sT4 ortalaması $1,34 \pm 0,29$ ng/dL, 1.yılda 352 olguda $1,33 \pm 0,32$ ng/dL, 2.yılda 282 olguda $1,3 \pm 0,27$ ng/dL, 3.yılda 215 olguda $1,35 \pm 0,32$ ng/dL, 4.yılda 164 olguda $1,31 \pm 0,28$ ng/dL, 5.yılda 147 olguda $1,36 \pm 0,63$ ng/dL, 6.yılda 96 olguda $1,34 \pm 0,36$ ng/dL, 7.yılda 64 olguda $1,26 \pm 0,22$ ng/dL, 8.yılda 46 olguda $1,21 \pm 0,21$ ng/dL, 9.yılda 28 olguda $1,27 \pm 0,21$ ng/dL, 10.yılda 17 olguda $1,37 \pm 0,21$ ng/dL idi (**Şekil 9**). 5 yıl düzenli takip edilen 74 olgunun sT4 düzeyleri yıllar içinde istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,000$). Başvuruda ve 1. yılda bakılan sT4 düzeyi 6.ay sT4 düzeyinden anlamlı düzeyde daha düşük saptandı (0-6.ay $p=0,00$, 6.ay-1.yıl $p=0,03$) (**Tablo 14**).

TSH: Başvuruda 618 olgunun TSH düzeyi ortalaması $20,07 \pm 67,32$ IU/mL iken 6.ayda 380 olguda bakılan TSH ortalaması $5,79 \pm 25,57$ IU/mL, 1.yılda 353 olguda $5,33 \pm 13,94$ IU/mL, 2.yılda 280 olguda $6,31 \pm 22,14$ IU/mL, 3.yılda 216 olguda $5,08$

$\pm 11,78$ IU/mL, 4.yılda 164 olguda $8,23 \pm 34,2$ IU/mL, 5.yılda 147 olguda $4,32 \pm 5,15$ IU/mL, 6.yılda 95 olguda $5,77 \pm 14,14$ IU/mL, 7.yılda 64 olguda $11,41 \pm 41,16$ IU/mL, 8.yılda 45 olguda $27,54 \pm 107,22$ IU/mL, 9.yılda 28 olguda $5,6 \pm 9,02$ IU/mL, 10.yılda 16 olguda $3,59 \pm 2,66$ IU/mL idi (**Şekil 9**). 5 yıl düzenli takip edilen 74 olgunun TSH düzeyleri yıllar içinde istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,00$). Başvuru TSH değeri diğer yıllara göre belirgin daha yüksekti ($p=0,00$) (**Tablo 14**).

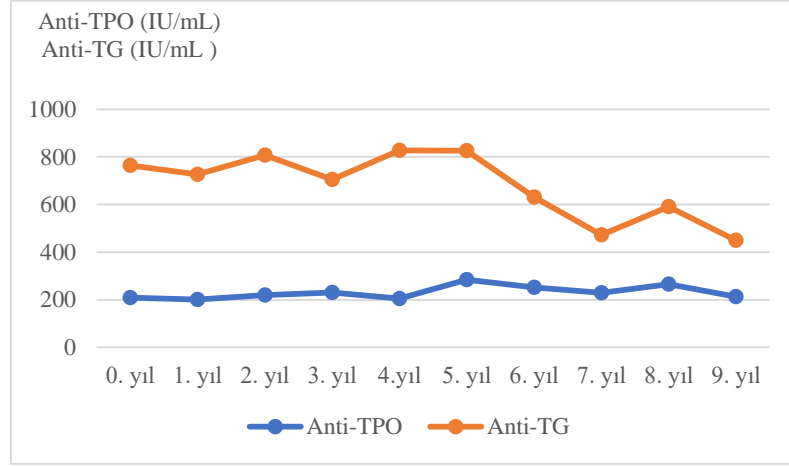


Şekil 9. Otoimmün tiroidit tanılı olguların 10 yıl izlemde sT4-TSH seyri

Anti-TPO: 618 olgunun başvuruda bakılan Anti-TPO düzeyi ortalaması $208,92 \pm 217,17$ IU/mL iken 1.yılda 141 olguda $200,34 \pm 196,13$ IU/mL, 2.yılda 116 olguda $219,019 \pm 190,31$ IU/mL, 3.yılda 79 olguda $229,82 \pm 205,19$ IU/mL, 4.yılda 71 olguda $204,32 \pm 176,84$ IU/mL, 5.yılda 61 olguda $284,59 \pm 261,76$ IU/mL, 6. yılda 43 olguda $252,01 \pm 228,8$ IU/mL, 7.yılda 26 olguda $229,6 \pm 188,04$ IU/mL, 8.yılda 15 olguda $265,78 \pm 204,74$ IU/mL, 9.yılda 14 olguda $213,36 \pm 187,07$ IU/mL idi (**Şekil 10**). 3 yıl düzenli izlenen 24 olgunun Anti-TPO düzeyleri yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,74$) (**Tablo 15**).

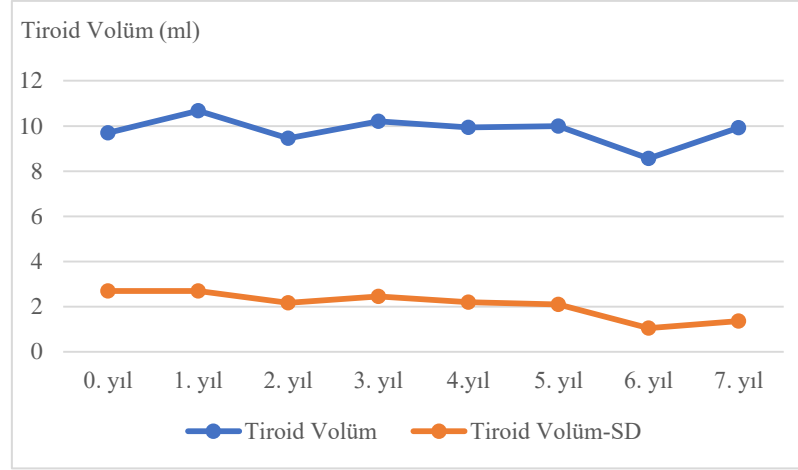
Anti-TG: 583 olgunun başvuruda bakılan Anti- TG düzeyi ortalaması $554,75 \pm 829,8$ IU/mL iken 1.yılda 131 olguda $526,34 \pm 816,36$ IU/mL, 2.yılda 100 olguda $588,22 \pm 927,47$ IU/mL, 3.yılda 68 olguda $475,49 \pm 882,25$ IU/mL, 4.yılda 61 olguda $622,77 \pm 1012,71$ IU/mL, 5.yılda 55 olguda $541,89 \pm 937,62$ IU/mL, 6. yılda 38 olguda $378,48 \pm 555,16$ IU/mL, 7. yılda 23 olguda $242,81 \pm 421,07$ IU/mL, 8. yılda 13 olguda

324,63 ± 621,61 IU/mL, 9.yılda 14 olguda 236, 55 ± 233,58 IU/mL idi (**Şekil 10**). 3 yıl düzenli izlenen 24 olgunun Anti-TG düzeyleri yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi (p=0,28) (**Tablo 15**).



Şekil 10. Otoimmün tiroidit tanılı olguların 9 yıl izlemde Anti-TPO ve Anti-TG seyri

Tiroid Volüm: Başvuruda 393 olgunun tiroid volüm ortalaması 9,7 ± 5,6 ml iken 1.yılda 124 olgunun tiroid volüm ortalaması 10,68 ± 5,75 ml, 2.yılda 55 olgunun tiroid volüm ortalaması 9,45 ± 5,91 ml, 3.yılda 45 olgunun 10,21 ± 6,85 ml, 4.yılda 38 olgunun 9,94 ± 7,08 ml, 5.yılda 22 olgunun 9,99 ± 5,4 ml, 6.yılda 10 olgunun 8,56 ± 5 ml, 7.yılda 4 olgunun 9,92 ± 9,77 ml idi. Başvuruda tiroid volüm-SDS ortalaması 2,7 ± 5,6 iken 1.yılda 124 olgunun tiroid volüm-SDS ortalaması, 1.yılda 124 olgunun tiroid volüm-SDS ortalaması 2,7 ± 3,12., 2.yılda 55 olgunun 2,17 ± 3,55, 3.yılda 45 olgunun 2,46 ± 4,13, 4.yılda 38 olgunun 2,2 ± 3,46, 5.yılda 22 olgunun 2,1 ± 2,74, 6.yılda 10 olgunun 1,05 ± 2,2, 7.yılda 4 olgunun 1,37 ± 4,81 idi (**Şekil 11**). 3 yıl düzenli izlenen 33 olgunun tiroid volümleri yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p=0,457). (**Tablo 14**).



Şekil 11. Otoimmün tiroidit tanılı olguların 7 yıl izlemde tiroid volüm ve SDS seyri

Tablo 14. 5 yıl düzenli izlenen otoimmün tiroidit tanılı olguların laboratuvar ve ultrason bulguları

GENEL		0. Ay	6. Ay	1. Yıl	2. yıl	3. yıl	4. Yıl	5. Yıl	N	P
sT4 (ng/dL)	Ort. ± SD	1,14 ± 0,46	1,38 ± 0,30	1,29 ± 0,26	1,35 ± 0,27	1,39 ± 0,25	1,35 ± 0,32	1,32 ± 0,24	74	0,00
TSH (IU/mL)	Ort. ± SD	44,30 ± 131,80	6,14 ± 20,66	7,95 ± 22,23	9,55 ± 37,21	4,19 ± 7,48	4,26 ± 8,51	4,63 ± 5,58	74	0,01
	Median	6,79	2,92	2,89	3,26	2,82	2,75	2,81		
	Min-maks	0,00-714,00	0,00-176,00	0,01-181,10	0,00-256,00	0,01-58,82	0,00-72,90	0,12-36,25		
Anti-TPO (IU/mL)	Ort. ± SD	221,03 ± 233,09	-	187,10 ± 173,28	205,27 ± 146,39	210,19 ± 166,28	-	-	24	0,74
	Median	101,00	-	167,85	231,60	189,40	-	-		
	Min-maks	7,46-600,00	-	8,88-600,00	9,61-494,40	14,04-507,10	-	-		
Anti-TG (IU/ml)	Ort. ± SD	741,29 ± 1044	-	456,10 ± 737,91	373,26 ± 539,99	371,98 ± 620,23	-	-	21	0,29
	Median	264,55	-	168	139,70	127,00	-	-		
	Min-maks	44,15-4000,00	-	17,18-3003,00	10,38-1865,00	11,90-2389,00	-	-		
Tiroid Volüm (ml)	Ort. ± SD	9,12 ± 5,70	-	9,32 ± 5,45	8,89 ± 5,30	9,95 ± 5,56	-	-	33	0,26

4.2.1 Ötiroidi Olgular

sT4: Başvuruda 326 ötiroidi olgunun sT4 ortalaması $1,3 \pm 0,24$ ng/dL iken 6. ayda 164 olguda $1,3 \pm 0,27$ ng/dL, 1.yılda 153 olguda $1,3 \pm 0,29$ ng/dL, 2.yılda 122 olguda

1,28 ± 0,29 ng/dL, 3. yılda 96 olguda 1,33 ± 0,38 ng/dL, 4.yılda 78 olguda 1,28 ± 0,24 ng/dL, 5.yılda 67 olguda 1,37 ± 0,87 ng/dL, 6.yılda 47 olguda 1,28 ± 0,18 ng/dL, 7. yılda 32 olguda 1,26 ± 0,21 ng/dL, 8.yılda 22 olguda 1,2 ± 0,18 ng/dL, 9.yılda 16 olguda 1,32 ± 0,24 ng/dL, 10.yılda 10 olguda 1,31 ± 0,23 ng/dL idi. 5 yıl düzenli takip edilen 20 ötiroidi olgunun sT4 değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptanmadı (p =0,637).

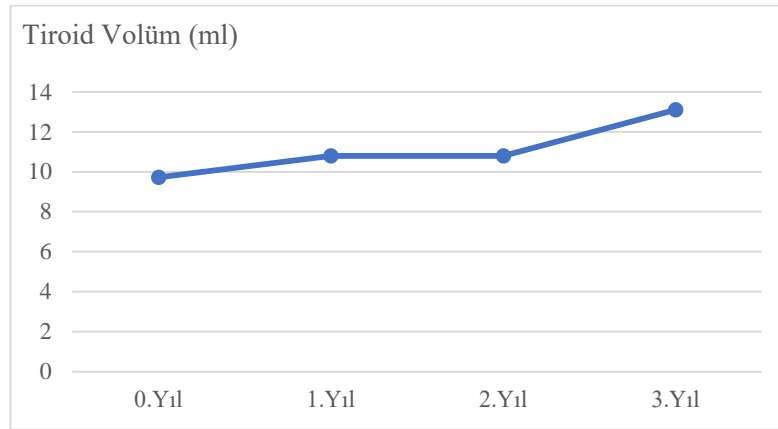
TSH: Başvuruda 325 ötiroidi olgunun TSH düzeyi ortalaması 2,64 ± 1,16 IU/mL iken 6.ayda 164 olguda 3,2 ± 4,52 IU/mL, 1.yılda 154 olguda 3,35 ± 5,88 IU/mL, 2.yılda 121 olguda 3,85 ± 13,66 IU/mL, 3.yılda 96 olguda 3,13 ± 4,13 IU/mL, 4.yılda 78 olguda 2,78 ± 2,3 IU/mL, 5.yılda 67 olguda 3,78 ± 3,96 IU/mL, 6.yılda 46 olguda 3,5 ± 3,31 IU/mL, 7.yılda 32 olguda 3,64 ± 6,9 IU/mL, 8.yılda 21 olguda 4,61 ± 10,23 IU/mL, 9.yılda 16 olguda 2,22 ± 1,36 IU/mL, 10.yılda 10 olguda 2,9 ± 2,36 IU/mL idi. 5 yıl düzenli takip edilen 20 ötiroidi olgunun TSH değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,406).

Anti-TPO: Başvuruda 326 ötiroidi olgunun Anti-TPO düzeyi ortalaması 153,49 ± 202,38 IU/mL iken 1.yılda 74 olguda 153,78 ± 164,92 IU/mL, 2.yılda 60 olguda 174 ± 162,52 IU/mL, 3.yılda 48 olguda 193,02 ± 185,14 IU/mL, 4.yılda 35 olguda 204,32 ± 176,84 IU/mL, 5.yılda 61 olguda 284,59 ± 261,76 IU/mL, 6. yılda 43 olguda 252,01 ± 228,8 IU/mL, 7. yılda 26 olguda 229,6 ± 188,04 IU/mL, 8. yılda 15 olguda 265,78 ± 204,74 IU/mL, 9.yılda 14 olguda 213,36 ± 187,07 IU/mL idi. 3 yıl düzenli takip edilen 14 ötiroidi olgunun Anti-TPO değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,202).

Anti-TG: Başvuruda 303 ötiroidi olgunun Anti-TG düzeyi ortalaması 419,53 ± 665,43 IU/mL iken 1.yılda 71 olguda 392,42 ± 495,09 IU/mL, 2.yılda 50 olguda 494,97 ± 765,36 IU/mL, 3.yılda 40 olguda 360,12 ± 557,69 IU/mL, 4.yılda 30 olguda 579,98 ± 865,07 IU/mL, 5.yılda 29 olguda 616,5 ± 1015,82 IU/mL, 6. yılda 21 olguda 244,03 ± 321,03 IU/mL, 7. yılda 15 olguda 296,61 ± 513,65 IU/mL, 8. yılda 8 olguda 401,97 ± 793,99 IU/mL, 9.yılda 6 olguda 233,36 ± 356,03 IU/mL idi. 3 yıl düzenli

takip edilen 14 ötiroidi olgunun sT4 değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,144).

Tiroid Volüm: Başvuruda ötiroidi 186 olgunun tiroid volüm ortalaması $9,64 \pm 5,56$ ml iken 1.yılda 49 olgunun tiroid volüm ortalaması $11,74 \pm 6,12$ ml, 2.yılda 18 olgunun $9,68 \pm 5,34$ ml, 3. Yılda 19 olgunun $12,99 \pm 8,38$ ml, 4. Yılda 15 olgunun $11,52 \pm 9,02$ ml, 5.yılda 9 olgunun $11,79 \pm 6,68$ ml, 6.yılda 4 olgunun $9,78 \pm 4,71$ ml, 7.yılda 1 olgunun $2,71$ ml idi. Başvuruda tiroid volüm-SDS ortalaması $2,44 \pm 2,9$ iken, 1.yılda 49 olgunun tiroid volüm-SDS ortalaması $3,18 \pm 3,35$, 2.yılda 18 olgunun $1,86 \pm 2,12$, 3. yılda 19 olgunun $4,03 \pm 5,29$, 4.yılda 15 olgunun $2,68 \pm 4,34$, 5.yılda 9 olgunun $3,22 \pm 2,77$, 6.yılda 4 olgunun $1,56 \pm 2,16$, 7.yılda 1 olgunun $-2,18$ idi. 3 yıl düzenli izlenen 11 olgunun tiroid volümleri ortalaması yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. 3.yıl tiroid volümü ortalaması önceki yıllardan daha fazlaydı (p=0,034) (**Şekil 12**).



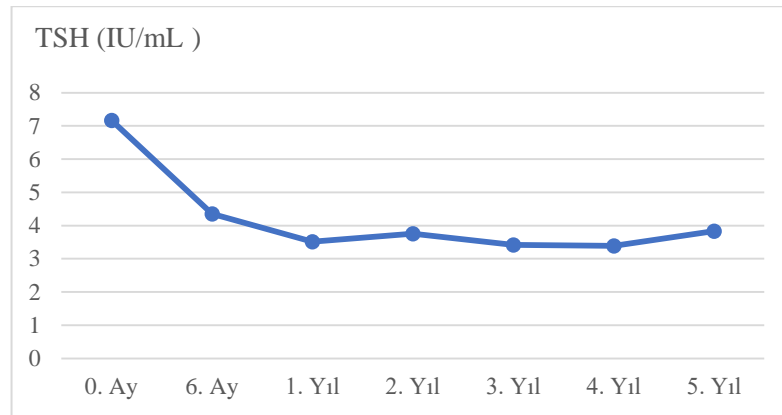
Şekil 12. 3 yıl düzenli izlenen 11 ötiroidi olgunun tiroid volüm seyri

4.2.2 Subklinik Hipotioridi Olgular

sT4: Başvuruda 139 subklinik hipotioridi olgunun sT4 ortalaması $1,21 \pm 0,18$ ng/dL iken 6.ayda 100 olguda bakılan sT4 ortalaması $1,36 \pm 0,24$ ng/dL, 1.yılda 89 olguda $1,38 \pm 0,24$ ng/dL, 2.yılda 78 olguda $1,35 \pm 0,21$ ng/dL, 3.yılda 58 olguda $1,33 \pm 0,24$ ng/dL, 4.yılda 41 olguda $1,35 \pm 0,24$ ng/dL, 5.yılda 37 olguda $1,33 \pm 0,2$ ng/dL, 6.yılda 25 olguda $1,45 \pm 0,54$ ng/dL, 7.yılda 16 olguda $1,35 \pm 0,17$ ng/dL, 8.yılda 13 olguda $1,36 \pm 0,22$ ng/dL, 9.yılda 8 olguda $1,27 \pm 0,15$ ng/dL, 10.yılda 6 olguda $1,48$

$\pm 0,16$ ng/dL idi. 5 yıl düzenli takip edilen 10 subklinik hipotiroidi olgunun sT4 değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,256$).

TSH: Başvuruda 139 subklinik hipotiroidi olgunun TSH düzeyi ortalaması $7,3 \pm 1,5$ IU/mL iken 6.ayda 101 olguda bakılan TSH ortalaması $5,11 \pm 10,6$ IU/mL, 1.yılda 88 olguda $3,84 \pm 3,39$ IU/mL, 2.yılda 78 olguda $4,17 \pm 3,25$ IU/mL, 3.yılda 58 olguda $5,08 \pm 12,76$ IU/mL, 4.yılda 41 olguda $3,52 \pm 2,94$ IU/mL, 5.yılda 37 olguda $3,76 \pm 2,9$ IU/mL, 6.yılda 25 olguda $4,31 \pm 3,99$ IU/mL, 7.yılda 16 olguda $3,55 \pm 1,86$ IU/mL, 8.yılda 13 olguda $2,85 \pm 1,61$ IU/mL, 9.yılda 8 olguda $4,35 \pm 2,16$ IU/mL, 10.yılda 5 olguda $5,12 \pm 3,14$ IU/mL idi. 5 yıl düzenli takip edilen 10 subklinik hipotiroidi olgunun TSH değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,024$). Başvuru TSH ortalaması, 1,2,3,4 ve 5. yıllara göre daha yüksek ölçüldü (0-1yıl/ 0-2 yıl/ 0-3 yıl/0-4 yıl/0-5 yıl $p=0,00$) (**Şekil 13**).



Şekil 13. 5 yıl düzenli izlenen 10 subklinik hipotiroidi olgunun TSH seyri

Anti-TPO: Başvuruda 138 subklinik hipotiroidi olgunun Anti-TPO düzeyi ortalaması $211,56 \pm 202,98$ IU/mL iken 1.yılda 37 olguda $211,37 \pm 201,69$ IU/mL, 2.yılda 24 olguda $217,93 \pm 196,04$ IU/mL, 3.yılda 15 olguda $109,12 \pm 233,83$ IU/mL, 4.yılda 16 olguda $224,05 \pm 214,87$ IU/mL, 5.yılda 13 olguda $310,3 \pm 242,59$ IU/mL, 6. yılda 12 olguda $328,25 \pm 271,72$ IU/mL, 7. yılda 4 olguda $433,67 \pm 226,52$ IU/mL, 8. yılda 4 olguda $267,9 \pm 232,93$ IU/mL, 9.yılda 3 olguda $243,4 \pm 289,47$ IU/mL idi. 3 yıl düzenli takip edilen 4 subklinik hipotiroidi olgunun Anti-TPO değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,148$).

Anti-TG: Başvuruda 132 subklinik hipotiroidi olgunun Anti-TG düzeyi ortalaması $569,09 \pm 730,1$ IU/mL iken 1.yılda 33 olguda $561,8 \pm 918,18$ IU/mL, 2.yılda 22 olguda $329,94 \pm 318,17$ IU/mL, 3.yılda 14 olguda $516,86 \pm 1019,53$ IU/mL, 4.yılda 14 olguda $782,05 \pm 1384,82$ IU/mL, 5.yılda 10 olguda $229,38 \pm 191,64$ IU/mL, 6. yılda 11 olguda $357,92 \pm 356,56$ IU/mL, 7. yılda 3 olguda $252,1 \pm 47,65$ IU/mL, 8. yılda 3 olguda $286,66 \pm 108,15$ IU/mL, 9.yılda 3 olguda $186,73 \pm 110,51$ IU/mL idi. 3 yıl düzenli takip edilen 3 subklinik hipotiroidi olgunun Anti-TG değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,460$).

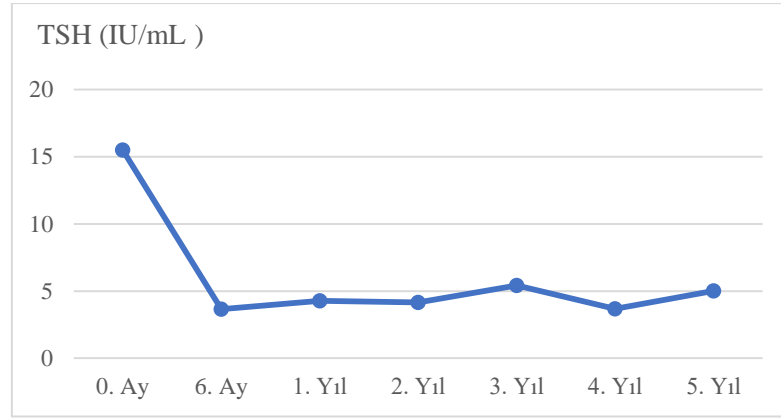
Tiroid Volüm: Başvuruda subklinik hipotiroidi olguların 98'ine tiroid USG yapılmıştı. Bunların tiroid volüm ortalaması $9,28 \pm 5,7$ ml iken 1.yılda 35 olgunun tiroid volüm ortalaması $10,31 \pm 5,57$ ml, 2.yılda 20 olgunun $9,48 \pm 7,5$ ml, 3.yılda 11 olgunun $8,62 \pm 5,17$ ml, 4.yılda 11 olgunun $10,28 \pm 6,77$ ml, 5.yılda 5 olgunun $9,95 \pm 4,58$ ml, 6.yılda 4 olgunun $8,64 \pm 6,73$ ml, 7.yılda 1 olgunun $24,2$ ml idi. Başvuruda tiroid volüm-SDS ortalaması $2,39 \pm 2,94$ iken 1.yılda 124 olgunun tiroid volüm-SDS ortalaması, 1.yılda 35 olgunun tiroid volüm-SDS ortalaması $2,27 \pm 2,63$, 2.yılda 20 olgunun $2,43 \pm 4,44$, 3.yılda 11 olgunun $1,31 \pm 2,47$, 4.yılda 11 olgunun $2,81 \pm 3,37$, 5.yılda 5 olgunun $1,73 \pm 2,28$, 6.yılda 4 olgunun $1,36 \pm 2,7$, 7.yılda 1 olgunun $8,4$ idi. 3 yıl düzenli izlenen 10 olgunun tiroid volümleri yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,32$).

4.2.3 Kompanse Hipotiroidi Olgular

sT4: Başvuruda 49 kompanse hipotiroidi olgunun sT4 ortalaması $1,07 \pm 0,15$ IU/mL iken 6. ayda 40 olguda bakılan sT4 ortalaması $1,36 \pm 0,28$ IU/mL, 1.yılda 39 olguda $1,38 \pm 0,24$ IU/mL, 2.yılda 31 olguda $1,34 \pm 0,27$ IU/mL, 3.yılda 21 olguda $1,4 \pm 0,22$ IU/mL, 4.yılda 17 olguda $1,39 \pm 0,53$ IU/mL, 5.yılda 17 olguda $1,33 \pm 0,22$ IU/mL, 6.yılda 9 olguda $1,33 \pm 0,34$ IU/mL, 7. yılda 7 olguda $1,03 \pm 0,34$ IU/mL, 8.yılda 5 olguda $0,82 \pm 0,47$ IU/mL, 9.yılda 2 olguda $1,15 \pm 0,12$ IU/mL, 10.yılda 1 olguda $1,3$ IU/mL idi. 5 yıl düzenli takip edilen 10 kompanse hipotiroidi olgunun sT4 değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,256$).

TSH: Başvuruda 49 kompanse hipotiroidi olgunun TSH düzeyi ortalaması $18,25$

$\pm 7,17$ IU/mL iken 6. ayda 40 olguda bakılan TSH ortalaması $5,6 \pm 4,41$ IU/mL, 1.yılda 39 olguda $4,99 \pm 5,15$ IU/mL, 2.yılda 30 olguda $6,04 \pm 9,79$ IU/mL, 3. yılda 21 olguda $6,52 \pm 8,82$ IU/mL, 4.yılda 17 olguda $34,68 \pm 85,64$ IU/mL, 5.yılda 17 olguda $33,22 \pm 6,71$ IU/mL, 6.yılda 9 olguda $6,54 \pm 7,22$ IU/mL, 7. yılda 7 olguda $47,66 \pm 99,69$ IU/mL, 8.yılda 5 olguda $202,15 \pm 285,14$ IU/mL, 9.yılda 2 olguda $26,3 \pm 19,79$ IU/mL 10.yılda 1 olguda $2,86$ IU/mL idi. 5 yıl düzenli takip edilen 10 kompanse hipotiroidi olgunun TSH değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). Başvuru TSH ortalaması 6. ay, 1,2,4 ve 5. yıllara göre belirgin daha yüksekti (0-6 ay/0-1.yıl/0-2.yıl/ 0-4.yıl/ 0-5.yıl $p=0,00$) (**Şekil 14**).



Şekil 14. 5 yıl düzenli izlenen 10 kompanse hipotiroidi olgunun TSH seyri

Anti-TPO: Başvuruda 49 kompanse hipotiroidi olgunun Anti-TPO düzeyi ortalaması $316,72 \pm 220,82$ IU/mL iken 1.yılda 8 olguda $365,14 \pm 230,11$ IU/mL, 2.yılda 7 olguda $433,48 \pm 225,11$ IU/mL, 3.yılda 7 olguda $213,74 \pm 205,45$ IU/mL, 4.yılda 5 olguda $220,08 \pm 181,74$ IU/mL, 5.yılda 4 olguda $138,38 \pm 98,33$ IU/mL, 6. yılda 1 olguda $61,6$ IU/mL, 7. yılda 2 olguda $63,55 \pm 74,17$ IU/mL, 8. yılda 2 olguda $227,8 \pm 293,02$, 9.yılda 3 olguda $254,1 \pm 140,44$ IU/mL idi. 3 yıl düzenli takip edilen 2 kompanse hipotiroidi olgunun Anti-TPO değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,371$).

Anti-TG: Başvuruda 49 kompanse hipotiroidi olgunun Anti-TG düzeyi ortalaması $945,01 \pm 1265,52$ IU/mL iken 1.yılda 8 olguda $758,25 \pm 911,7$ IU/mL, 2.yılda 6 olguda $726,63 \pm 1139,94$ IU/mL, 3.yılda 7 olguda $774,23 \pm 1437,41$ IU/mL,

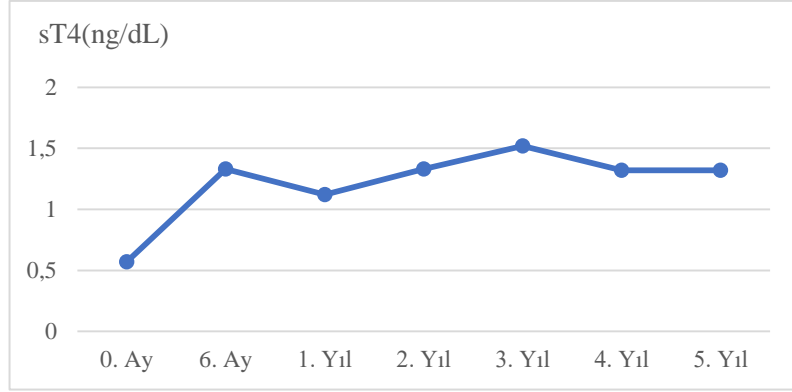
4.yılda 5 olguda $344,17 \pm 451,09$ IU/mL, 5.yılda 2 olguda $212 \pm 176,77$ IU/mL, 6. yılda 1 olguda $75,9$ IU/mL, 7. yılda 2 olguda $128,7 \pm 96,5$ IU/mL, 8. yılda 2 olguda $72,25 \pm 77,42$ IU/mL, 9.yılda 3 olguda $240,66 \pm 110,51$ IU/mL idi. 3 yıl düzenli takip edilen 2 kompanse hipotiroidi olgunun Anti-TG değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,485$).

Tiroid Volüm: Başvuruda kompanse hipotiroidi olguların 37'sine tiroid USG yapılmıştı. Bunların tiroid volüm ortalaması $9,57 \pm 5,2$ ml iken 1.yılda 12 olgunun tiroid volüm ortalaması $9,22 \pm 5,29$ ml, 2.yılda 7 olgunun $11,2 \pm 6,8$ ml, 3.yılda 6 olgunun $9,37 \pm 5,71$ ml, 4.yılda 5 olgunun $9,17 \pm 3,7$ ml, 5.yılda 3 olgunun $11,34 \pm 3,72$ ml idi. 34 kompanse hipotiroidi olgunun başvuruda tiroid volüm-SDS ortalaması $3,67 \pm 3,92$ iken, 1.yılda 12 olgunun tiroid volüm-SDS ortalaması $2,62 \pm 3,52$, 2.yılda 7 olgunun $4,11 \pm 4,66$, 3.yılda 6 olgunun $2,59 \pm 3,92$, 4.yılda 5 olgunun $1,45 \pm 1,67$, 5.yılda 3 olgunun $2,07 \pm 1,83$ idi. 3 yıl düzenli izlenen 6 olgunun tiroid volümleri ortalaması yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,665$).

4.2.4 Aşık Hipotiroidi Olgular

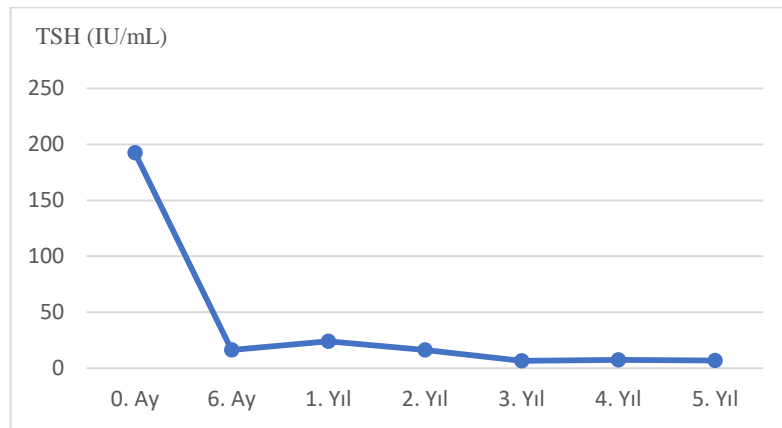
sT4: Başvuruda 67 aşık hipotiroidi olgunun sT4 ortalaması $0,55 \pm 0,24$ ng/dL iken 6. ayda 53 olguda bakılan sT4 ortalaması $1,36 \pm 0,35$ ng/dL, 1.yılda 53 olguda $1,34 \pm 0,51$ ng/dL, 2.yılda 38 olguda $1,26 \pm 0,3$ ng/dL, 3.yılda 29 olguda $1,42 \pm 0,34$ ng/dL, 4.yılda 20 olguda $1,25 \pm 0,28$ ng/dL, 5.yılda 19 olguda $1,29 \pm 0,23$ ng/dL, 6.yılda 12 olguda $1,38 \pm 0,45$ ng/dL, 7.yılda 7 olguda $1,24 \pm 0,16$ ng/dL, 8.yılda 4 olguda $1,34 \pm 0,3$ ng/dL, 9.yılda 1 olguda $1,06$ ng/dL idi.

5 yıl düzenli takip edilen 15 aşık hipotiroidi olgunun sT4 değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,000$). Başvuru sT4 ortalaması diğer tüm ölçümlere göre daha düşüktü (0-6 ay/0-1.yıl/0-2.yıl/ 0-4.yıl/ 0-5.yıl $p=0,00$) (**Şekil 15**).



Şekil 15. 5 yıl düzenli izlenen 15 aşikar hipotiroidi olgunun sT4 seyri

TSH: Başvuruda 66 aşikar hipotiroidi olgunun TSH düzeyi ortalaması $136,8 \pm 164,22$ IU/mL iken 6. ayda 53 olguda bakılan TSH ortalaması $16,04 \pm 65,67$ IU/mL, 1.yılda 54 olguda $14,39 \pm 32,37$ IU/mL, 2.yılda 38 olguda $12,73 \pm 34,96$ IU/mL, 3.yılda 29 olguda $11,57 \pm 823,62$ IU/mL, 4.yılda 20 olguda $18,38 \pm 53,99$ IU/mL, 5.yılda 19 olguda $6,31 \pm 8,4$ IU/mL, 6.yılda 12 olguda $18,11 \pm 37,32$ IU/mL, 7. yılda 7 olguda $31,33 \pm 71,31$ IU/mL, 8.yılda 4 olguda $1,33 \pm 1,41$ IU/mL, 9.yılda 1 olguda $2,22$ IU/mL idi. 5 yıl düzenli takip edilen 15 hipotiroidi olgunun TSH değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,009$). Başvuru TSH ortalaması diğer yıllara göre belirgin daha yüksekti ($p=0,00$) (**Şekil 16**).



Şekil 16. 5 yıl düzenli izlenen 15 aşikar hipotiroidi olgunun TSH seyri

Anti-TPO: Başvuruda 67 aşikar hipotiroidi olgunun Anti-TPO düzeyi ortalaması $355,47 \pm 209,2$ IU/mL iken 1.yılda 15 olguda $224,69 \pm 196,59$ IU/mL, 2.yılda 14 olguda $245,43 \pm 205,86$ IU/mL, 3.yılda 5 olguda $227,12 \pm 233,34$ IU/mL, 4.yılda 12

olguda $256,58 \pm 174,05$ IU/mL, 5.yılda 9 olguda $253,04 \pm 179,13$ IU/mL, 6.yılda 6 olguda $410,35 \pm 200,75$ IU/mL, 7.yılda 2 olguda $299,65 \pm 305,96$ IU/mL, 9.yılda 1 olguda $11,6$ IU/mL idi. 3 yıl düzenli takip edilen 3 hipotiroidi olgunun Anti-TPO değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,745$).

Anti-TG: Başvuruda 63 aşikar hipotiroidi olgunun Anti-TG düzeyi ortalaması $708,41 \pm 980,18$ IU/mL iken 1.yılda 15 olguda $668,31 \pm 1248,92$ IU/mL, 2.yılda 12 olguda $1164,55 \pm 1529,36$ IU/mL, 3.yılda 3 olguda $310,53 \pm 55,71$ IU/mL, 4.yılda 11 olguda $710,92 \pm 1137,15$ IU/mL, 5.yılda 10 olguda $784,61 \pm 1333,93$ IU/mL, 6. yılda 5 olguda $1048,9 \pm 1156,28$ IU/mL, 7.yılda 2 olguda $39,4 \pm 25,7$ IU/mL, 9.yılda 1 olguda 317 IU/mL idi. 3 yıl düzenli takip edilen 3 hipotiroidi olgunun Anti-TG değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,476$).

Tiroid Volüm: Başvuruda aşikar hipotiroidi olguların 45'ine tiroid USG yapılmıştı. Bunların tiroid volüm ortalaması $9,91 \pm 5,93$ ml iken 1.yılda 20 olgunun tiroid volüm ortalaması $9,43 \pm 5,33$ ml, 2.yılda 9 olgunun $8,22 \pm 4,35$ ml, 3.yılda 7 olgunun $5,96 \pm 3,26$ ml, 4.yılda 5 olgunun $7,7 \pm 3,77$ ml, 5.yılda 4 olgunun $6,87 \pm 1,93$ ml, 6.yılda 1 olgunun $4,7$ ml, 7.yılda 2 olgunun $6,38 \pm 2,35$ ml idi. Başvuruda tiroid volüm-SDS ortalaması $3,35 \pm 3,52$ iken, 1.yılda 20 olgunun tiroid volüm-SDS ortalaması $2,29 \pm 2,76$, 2.yılda 9 olgunun $1,14 \pm 2,39$, 3.yılda 7 olgunun $0,21 \pm 1,34$, 4.yılda 5 olgunun $1,2 \pm 2,34$, 5.yılda 4 olgunun $1,2 \pm 3,33$, 6.yılda 1 olgunun $-1,2$, 7. yılda 2 olgunun $-0,37 \pm 1,15$ idi. 3 yıl düzenli izlenen 5 olgunun tiroid volümleri yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,099$).

4.2.5 Hipertiroidi Olgular

sT4: Başvuruda 38 hipertiroidi olgunun sT4 ortalaması $1,82 \pm 0,62$ ng/dL iken 6. ayda 22 olguda bakılan sT4 ortalaması $1,36 \pm 0,49$ ng/dL, 1.yılda 18 olguda $1,23 \pm 0,23$ ng/dL, 2.yılda 13 olguda $1,18 \pm 0,34$ ng/dL, 3. yılda 11 olguda $1,3 \pm 0,11$ ng/dL, 4.yılda 8 olguda $1,3 \pm 0,11$ ng/dL, 5.yılda 7 olguda $1,69 \pm 0,75$ ng/dL, 6.yılda 3 olguda $1,42 \pm 0,25$ ng/dL, 7. yılda 2 olguda $1,22 \pm 0,03$ ng/dL, 8.yılda 2 olguda $0,97 \pm 0,21$ ng/dL, 9.yılda 1 olguda $1,06$ ng/dL idi. 5 yıl düzenli takip edilen 4 hipertiroidi olgunun sT4 değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,117$).

TSH: Başvuruda 38 hipertiroidi olgunun TSH düzeyi ortalaması $0,1 \pm 0,15$ IU/mL iken 6. ayda 22 olguda bakılan TSH ortalaması $3,84 \pm 8,16$ IU/mL, 1.yılda 18 olguda $3,07 \pm 4,18$ IU/mL, 2.yılda 13 olguda $23,98 \pm 70,03$ IU/mL, 3. yılda 12 olguda $2,42 \pm 2,22$ IU/mL, 4.yılda 8 olguda $3,93 \pm 3,93$ IU/mL, 5.yılda 7 olguda $1,36 \pm 0,71$ IU/mL, 6.yılda 3 olguda $1,17 \pm 1$ IU/mL, 7. yılda 2 olguda $1,95 \pm 1,55$ IU/mL, 8.yılda 2 olguda $44,56 \pm 61,29$ IU/mL, 9.yılda 1 olguda $31,7$ IU/mL idi. 5 yıl düzenli takip edilen 4 hipertiroidi olgunun TSH değerlerine bakıldığında yıllar içerisinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,383$).

Anti-TPO: Başvuruda 38 hipertiroidi olgunun Anti-TPO düzeyi ortalaması $277,50 \pm 215,92$ IU/mL iken 1.yılda 7 olguda $393,68 \pm 248,69$ IU/mL, 2.yılda 11 olguda $296,81 \pm 186,54$ IU/mL, 3.yılda 4 olguda $405,62 \pm 224,88$ IU/mL, 4.yılda 3 olguda $206,2 \pm 91,6$ IU/mL, 5.yılda 4 olguda $314,62 \pm 190,32$ IU/mL, 6. yılda 1 olguda $135,8$ IU/mL, 7. yılda 1 olguda $261,9$ IU/mL, 8. yılda 1 olguda 158 IU/mL idi. Anti-TPO değeri düzenli takip edilen hasta yoktu.

Anti-TG: Başvuruda 36 hipertiroidi olgunun Anti-TG düzeyi ortalaması $840,11 \pm 1112,29$ IU/mL iken 1.yılda 4 olguda $1614,45 \pm 1639,33$ IU/mL, 2.yılda 10 olguda $848,05 \pm 1309,26$ IU/mL, 3.yılda 4 olguda $1085,43 \pm 1945,44$ IU/mL, 4.yılda 1 olguda $100,1$ IU/mL, 5.yılda 4 olguda $340,35 \pm 179,35$ IU/mL, 7.yılda 1 olguda 43 IU/mL, 9.yılda 1 olguda 313 IU/mL idi. Anti-TG değeri düzenli takip edilen hasta yoktu.

Tiroid Volüm: Başvuruda hipertiroidi olguların 27'sine tiroid USG yapılmıştı. Bunların tiroid volüm ortalaması $11,83 \pm 5,72$ ml iken 1.yılda 8 olgunun tiroid volüm ortalaması $10,91 \pm 5,86$ ml, 2.yılda 1 olgunun $3,92$ ml, 3. yılda 2 olgunun $10,02 \pm 0,09$ ml, 4. yılda 2 olgunun $3,7 \pm 0,09$ ml, 5.yılda 1 olgunun $2,33$ ml, 6.yılda 1 olgunun $7,19$ ml idi. Başvuru tiroid volüm-SDS ortalaması $3,26 \pm 2,94$ iken, 1.yılda 8 olgunun tiroid volüm-SDS ortalaması $2,75 \pm 3,08$, 2.yılda 1 olgunun $-1,59$, 3.yılda 2 olgunun $1,42 \pm 0,4$, 4.yılda 2 olgunun $-0,36 \pm 1,93$, 5.yılda 1 olgunun $-2,37$, 6.yılda 1 olgunun $0,2$ idi. Tiroid volümleri düzenli takip edilen hasta yoktu.

4.2.6 Diğer İzlem Bulguları

Olguların izlem süreleri ortalama $2,92 \pm 2,69$ yıldır. Ötiroidi olgular $2,79 \pm 2,9$ yıl, subklinik hipotiroidi olgular $3,26 \pm 2,97$ yıl, kompanse hipotiroidi olgular $3,66 \pm 2,66$ yıl, aşikar hipotiroidi olgular $2,95 \pm 2,49$ yıl, hipertiroidi olgular $2,17 \pm 2,44$ yıl izlenmişti. Kompanse hipotiroidi olguların, hipertiroidi olgulara göre daha uzun süre izlemde kaldığı görüldü ($p=0,012$) (Tablo 15).

Tablo 15. Otoimmün tiroidit tanılı olguların izlem süreleri

İZLEM	GENEL	Ötiroidi	SH	KH	Hipotiroidi	Hipertiroidi	P
İzlem Süresi (Yıl) Ort. \pm SD	$2,92 \pm 2,69$	$2,79 \pm 2,90$	$3,26 \pm 2,97$	$3,66 \pm 2,66$	$2,95 \pm 2,49$	$2,17 \pm 2,44$	0,01

*SH: subklinik hipotiroidi, KH:kompanse hipotiroidi

Başlangıçta tedavi başlanmayan 22 olguya izlem sırasında tedavi başlandı, Tedavi başlama süresi ortalama $1,86 \pm 1,64$ yıldır. İzlem sırasında tedavi başlanan olguların 20'si (%91) başvuruda ötiroidi iken 1'i (%4,5) subklinik hipotiroidi, 1'i (%4,5) hipertiroidi idi.

En az 1 yıl izlenen ve son kontrolde antropometrik verisi bulunan 313 olgu mevcuttu. Bu olguların ortalama izlem süresi $3,88 \pm 2,30$ yıldır. Bu olgular ilk başvuru ve son başvuru ölçümlerine göre karşılaştırıldı. Genel grubun başvuru vücut ağırlığı-SDS ortalaması $0,11 \pm 1,45$ iken son kontrol değeri $0,22 \pm 1,59$ idi. İstatistiksel olarak aralarında anlamlı fark saptandı ($p=0,029$). Başvuru boy-SDS $0,08 \pm 1,32$, son boy-SDS $0,14 \pm 0,07$ idi. İstatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,215$). Başvuru VKİ-SDS $0,18 \pm 0,07$, son VKİ-SDS $0,34 \pm 0,10$ idi. Aralarında anlamlı fark saptandı ($p=0,031$).

Ötiroidi grupta 140 olgunun başvuru vücut ağırlığı-SDS ortalaması $0,14 \pm 1,46$, son $0,23 \pm 1,62$ idi ($p= 0,189$). Başvuru boy- SDS ortalaması $0,05 \pm 1,30$, son $0,15 \pm 1,24$ idi ($p=0,001$). Başvuru VKİ-SDS ortalaması $0,12 \pm 1,31$, son $0,31 \pm 1,45$ idi ($p=0,008$). Boy-SDS ve VKİ-SDS ortalamaları son kontrolde başvuruya göre anlamlı şekilde daha yüksekti. Subklinik hipotiroidi grupta 79 olgunun başvuru vücut ağırlığı-SDS ortalaması $0,05 \pm 1,41$, son $0,23 \pm 1,55$ idi ($p=0,109$). Başvuru boy-SDS ortalaması $0,22 \pm 1,18$, son $0,22 \pm 1,08$ idi ($p=0,943$). Başvuru VKİ-SDS ortalaması

0,16 ± 1,33, son 0,53 ± 2,60 idi (p=0,147). Kompanse hipotiroidi grupta 36 olgunun başvuru vücut ağırlığı-SDS ortalaması 0,12 ± 1,56, son 0,30 ± 1,70 idi (p=0,195). Başvuru boy- SDS ortalaması 0,07 ± 1,22, son 0,08 ± 1,29 idi (p=0,162). Başvuru VKİ-SDS ortalaması 0,18 ± 1,37, son 0,24 ± 1,52 idi (p=0,578). Aşkar hipotiroidi 44 olgunun başvuru vücut ağırlığı-SDS ortalaması 0,18 ± 1,50, son 0,12 ± 1,60 idi (p=0,621). Başvuru boy-SDS ortalaması 0,44 ± 1,58, son 0,27 ± 1,40 idi (p=0,233). Başvuru VKİ-SDS ortalaması 0,52 ± 1,13, son 0,29 ± 1,34 idi (p= 0,037). VKİ-SDS ortalaması başvuruda anlamlı şekilde daha yüksekti. Hipertiroidi grupta 14 olgunun başvuru vücut ağırlığı-SDS ortalaması 0,2 ± 1,22, son 0,17 ± 1,36 idi (p= 0,425). Başvuru boy-SDS ortalaması 0,33 ± 1,44, son 0,30 ± 1,61 idi (p=0,881). Başvuru VKİ-SDS ortalaması 0,14 ± 1,22, son 0,07 ± 1,26 idi (p=0,266) (**Tablo 16**).

Tablo 16. Otoimmün tiroidit tanısıyla en az 1 yıl izlenen olguların ilk ve son antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	N	İlk VA- SDS Ort.± SD	Son VA- SDS Ort.± SD	P	İlk BOY- SDS Ort.± SD	Son BOY- SDS Ort.± SD	P	İlk VKİ- SDS Ort.±SD	Son VKİ- SDS Ort.±SD	P
Genel	313	0,11 ± 1,45	0,22 ± 1,59	0,02	0,08 ± 1,32	0,14 ± 0,07	0,21	0,18 ± 0,07	0,34 ± 0,10	0,03
Ötiroidi	140	0,14 ± 1,46	0,23 ± 1,62	0,18	0,05 ± 1,30	0,15 ± 1,24	0,18	0,12 ± 1,31	0,31 ± 1,45	0,00
SH	79	0,05 ± 1,41	0,23 ± 1,55	0,10	0,22 ± 1,18	0,22 ± 1,08	0,94	0,16 ± 1,33	0,53 ± 2,60	0,14
KH	36	0,12 ± 1,56	0,30 ± 1,70	0,19	0,07 ± 1,22	0,08 ± 1,29	0,16	0,18 ± 1,37	0,24 ± 1,52	0,57
Hipotiroidi	44	0,18 ± 1,50	0,12 ± 1,60	0,62	0,44 ± 1,58	0,27 ±1,40	0,23	0,52 ± 1,13	0,29 ± 1,34	0,03
Hipertiroidi	14	0,2 ± 1,22	0,17 ± 1,36	0,42	0,33 ± 1,44	0,30 ± 1,61	0,88	0,14 ± 1,22	0,07 ± 1,26	0,26

*SH: subklinik hipotiroidi, KH:kompanse hipotiroidi, VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Olgular izlemde gelişen hastalıklar açısından değerlendirildiğinde başvuruda ötiroidi 2 olgu izlem sırasında Tip 1 diyabet, 2 ötiroidi ve 1 hipotiroidi olgu Çölyak hastalığı, 2 hipotiroidi ve 1 subklinik hipotiroidi olgu astım, 1 ötiroidi olgu immün trombositopenik purpura, 2 ötiroidi olgu üveit, 1 ötiroidi olgu skleroderma, 1 ötiroidi olgu myastenia gravis, 2 ötiroidi olgu papiller tiroid karsinomu tanısı aldılar. Başlangıçta otoimmün hastalığı olmayan 501 hastanın 13'ünde (%2,6) otoimmün hastalık, tüm olgulardan 2'sinde (%0,3) papiller tiroid karsinomu geliştiği görüldü.

5. TARTIŞMA

Otoimmün tiroidit (OT) dünyada iyot eksikliği olmayan bölgelerde, çocuk ve adolesan yaş grubunda edinsel tiroid hastalığı, guatr ve edinsel hipotiroidinin en sık nedenidir (20, 82). 1954 yılında 6 kız olgudan oluşan bir çalışma yayınlanana kadar, OT'nin çocuklarda çok nadir gözleendiği sanılmaktaydı (145). İnce iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) ve dolaşımdaki otoantikörlerin ölçümünde yaşanan gelişmeler, OT tanısı sıklığında artışa imkan sağlamıştır. Takip eden çalışmalar da çocuk ve adolesanlarda OT'nin artan prevalansını göstermiştir (76). Çalışmamızda OT tanısı ile çocuk endokrinoloji polikliniğimizde izlenen çocukların kayıtları retrospektif olarak incelenerek, ilk tanı esnasında başvuru şikayetlerini, fizik muayene bulgularını ve laboratuvar bulgularını değerlendirmek, uzun süreli takiplerinde tedavi gereksinimin durumu hakkında bilgi sahibi olmak ve muhtemel eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıkların sıklığının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen OT tanılı hastaların demografik özelliklerine bakıldığında kızların erkeklere (K/E) oranı 4,5 olarak saptandı. Literatürde diğer çalışmalarda kız/erkek oranını De Vries ve ark. (120) 4,2, Zeng ve ark. (121) 4,6; Rajamanickman ve ark. (122) 5,4 saptamıştır. Ülkemizde ise Demirbilek ve ark. (5) 6,4, Yeşilkaya ve ark. (123) 8,7, Özsu ve ark. (124) 3,6, Korkmaz ve ark. (125) 3,3, Dilek ve ark. ise (126) 7,5 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda kız hastaların oranının daha fazla olması literatürdeki çalışmalara benzer özellik göstermekteydi. Yeşilkaya ve ark. (123) çalışmasında kız olguların erkeklere oranı hipotiroidi grupta ötiroidi, subklinik hipotiroidi ve hipertiroidi gruba göre daha fazla saptanmıştır. Çalışmamızda ise tiroid fonksiyon grupları ile kız ve erkek olguların oranı arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda ilk başvuruda ortalama yaş $12,37 \pm 3,65$ yıl saptandı. En küçük yaş 1,5 yıl iken en büyük yaş 17,96 yıl idi. Tanı yaşını OT'li hastalarda De Vries ve ark. (120) $11,8 \pm 3,5$ yıl, Rajamanickman ve ark. (122) $9,90 \pm 1,76$, Calcaterra ve ark. (127) $11,58 \pm 0,21$ yıl, ülkemizde ise Demirbilek ve ark. (5) $11,4 \pm 2,9$ yıl, Yeşilkaya ve ark. (123) $12,4 \pm 2,9$ yıl, Özsu ve ark. (124) $11,5 \pm 2,8$ yıl olarak bildirmiştir. Pubertenin erken ve orta dönemleri OT prevalansının en yüksek olduğu zamanlardır.

Çalışmamızda saptadığımız başvuru yaşı da bunu destekler nitelikte ve diğer çalışmalarla benzerdir. De Vries ve ark. (120) çalışmasında, kompanse hipotiroidi olguların başvuru yaşını anlamlı olarak daha düşük saptamış iken, Demirbilek ve ark. (128) aşikar hipotiroidi olguların başvuru yaşını anlamlı düzeyde düşük bulmuştur. Çalışmamızda ise başvuruda ötiroidi ve hipertiroidi olguların yaş ortalaması kompanse hipotiroidi olgulardan istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksekti. Bu bulgular, OT'ye bağlı hipotiroidi gelişen olgularda, hipotiroidinin semptom ve bulgularının hastalığa daha erken yaşta tanı konulmasını sağladığını düşündürmektedir.

Edinsel hipotiroidide boy uzunluğu, vücut ağırlığına göre daha çok etkilenir ve büyüme hızında azalma genellikle ilk klinik bulgudur, ancak bu durum gözden kaçabilmektedir. Kemik maturasyonu gecikir ve bu bulguların fazla olması hipotiroidinin uzun süreli olduğunun göstergesidir (20). Özlük ve ark. çalışmasında son 2 yıl içerisinde boy uzamasında yavaşlama nedeniyle başvuran hastalar incelenmiş ve OT tanısı konulan hastalara uygun ilaç tedavisi başlanması ile takipte boy uzamasında sıçrama olduğu bildirilmiştir (129). Rivkees ve arkadaşlarının ağır edinsel hipotiroidili 24 hastada (18 kız, 6 erkek) yaptığı çalışmada, LT4 tedavisi ile normal tiroid işlevleri sağlandıktan sonra erişkin boya ulaşana kadar olgular izlenmiş ve bu olguların erişkin boyları yaklaşık 2 standart deviasyon daha düşük saptanmıştır. Tedaviye rağmen uzamış hipotiroidizmin kalıcı kayıplara yol açtığı ve bu kaybın tedavi öncesi hipotiroidi süresiyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (130). Çalışmamızda olguların başvuru boy-SDS'leri ortalaması $-0,16 \pm 1,31$ olup normal aralıktaydı. Boy-SDS'leri gruplandığında %8,2'si <-2 SDS, %4,6'sı >2 SDS olarak saptandı. Boy-SDS ortalamaları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak Boy-SDS'si <-2 olan olgular aşikar hipotiroidi olan grupta hipertiroidi gruba göre anlamlı düzeyde daha fazla idi.

Değerlendirilen olguların başvuru kemik yaşı ortalaması kronolojik yaşa göre sadece 0,16 yıl geriydi. Aşikar hipotiroidi olgularda kemik yaşı ≥ 1 yıl geri saptanan daha fazla olgu vardı, ancak diğer gruplarla aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgular çalışmaya aldığımız olguların büyük bir kısmının uzun süre hipotiroidiye maruz kalmadıklarını, ancak başvuruda aşikar hipotiroidi olan olguların boy uzamasında azalma ve kısmen kemik yaşının geri kalmasına neden olacak

düzyeyde etkilendiklerini desteklemektedir.

OT'ye bağlı hipotiroidizmin erken teŖhisi ve tedavisi, büyüme potansiyelinde oluşabilecek kalıcı kayıpların önüne geçilmesi açısından oldukça önemlidir. Edinsel hipotiroidilerde, büyüme geriliği ile birlikte çocukların göreceli olarak boylarına göre fazla kilolu görülmeleri beklenen bulgulardandır. Çalışmamızda tüm olguların ilk başvurudaki ortalama vücut ağırlıkları $46,42 \pm 17,91$ kg idi. Hipertiroidi olguların vücut ağırlığı ortalaması, kompanse hipotiroidi olguların vücut ağırlığı ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Bu durumun hipertiroidi grubun yaş ortalamasının daha yüksek olmasından kaynaklı olduğu düşünöldü. Vücut ağırlığı-SDS leri ortalaması $0,08 \pm 1,55$ idi ve %11,7 olgunun vücut ağırlığı >2SDS olarak saptandı. Ötiroidi, hipotiroidi ve hipertiroidi gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Tüm olguların VKİ-SDS'leri ortalaması $0,16 \pm 1,44$ idi. Olguların %11'i >2SDS olarak saptandı. Aşık ar hipotiroidi olguların VKİ-SDS ortalaması $0,6 \pm 1,22$, VKİ >2 SDS olgu oranı %15 idi. Diğer gruplar ile anlamlı fark saptanmadı. Jaruratanasirikul ve ark. (131) ve De Vries ve ark. (120) çalışmalarında da tiroid fonksiyon gruplarında VKI-SDS ortalamaları farklılık göstermemiştir. Bu bulgular, sanılanın aksine çocuklarda gözlenen edinsel hipotiroidizmin obezite/fazla kiloluluk ile ilişkisinin zayıf olduğunu ve büyüme geriliğine kıyasla, obezitenin daha geç gelişebilen ve daha nadir gözlenen bir bulgu olduğunu düşündürmektedir. Ancak TSH artımıyla vücut ağırlığı artımı arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (132, 133).

OT'nin çocukluk çağında görölme sıklığının en yüksek ergenlik döneminde olduğu bilinmektedir (1). De Vries ve ark. (120) çalışmasında, başvuruda olguların %72'sini, ölkemizde ise Yeşilkaya ve ark. (123) olguların %88,7'sini, Özsü ve ark. (124) %72'sini, İbili ve ark. (134) %91'ini pubertal evrede saptamıştır. Çalışmamızda olguların %26'sı prepubertal, %74'ü pubertal idi. Tiroid fonksiyon gruplarında değerlendirdiğimizde tüm gruplarda pubertal olgu sayısı daha fazlaydı, istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda erkek olguların %36'sı prepubertal, %64'ü pubertal, kız olguların %23'ü prepubertal, %77'si pubertal saptandı. Pubertal-prepubertal olgular ve cinsiyet açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Her iki cinsiyette de pubertal olgular daha fazla görölmekteydi ancak bu oran

kızlarda daha yüksekti. İbili ve ark. (134) çalışmasında OT tanılı erkek olguların %17'si, kız olguların %73'ü pubertal idi ve istatistiksel anlamlı fark vardı. Bu bulgular OT'nin pubertal kız olgularda daha sık görüldüğünü desteklemektedir.

OT hastaları, büyük çocuklukta ve adolesan dönemde hekime en sık boyun ön bölgesinde şişlik, guatr nedeni ile başvururlar (76). OT'de guatrın asıl nedenini, tiroid bezinin lenfositlerle infiltrasyonu, artan TSH düzeyi veya tiroid büyümesini uyaran immunglobulinler olduğunu belirten çeşitli çalışmalar vardır (1,20). Asemptomatik guatr sıklığı değişik çalışmalarda %40-90 arasında bildirilmektedir. (120, 135, 136). 2020'de Admoni ve ark. (137) yaptığı çalışmada fizik muayene ile saptanan guatr %66 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da Özen ve ark. (138) %57,8, Korkmaz ve ark. (125) %67,8 saptamıştır. Çalışmamızda olguların %6,8'i boyunda şişlik şikayeti ile başvurdu, fizik muayene sonucunda ise olguların %27'sinde guatr saptandı. De Vries ve ark. (120) guatrı %39 ile en sık başvuru şikayeti olarak saptamış, fakat fizik muayenede guatrın gerçek prevalansını yaklaşık iki kat daha yüksek (%77) bulmuştur. Çalışmamızda fizik muayenede guatr saptanmasının literatüre göre düşük olmasının nedeni olarak kliniğimizde yetersiz tiroid bezi muayenesi yapılması, verilerin düzenli tutulmaması ve semptom olmaksızın otoantikör pozitifliği ile tespit edilen olgu sayısının diğer çalışmalara göre daha yüksek olması düşünüldü. Çalışmamızda guatr saptanan hastaların yaş ortalaması $12,81 \pm 3,03$ yıl idi. Guatr saptanmayan hastalar ile aralarında anlamlı fark yoktu. Demirbilek ve ark. (5) ve Kara'nın (139) çalışmalarında cinsiyet ve puberte ile guatr görülme sıklığı arasında anlamlı fark bulunmamışken çalışmamızda kız olgularda erkek olgulara kıyasla, pubertal olgularda prepubertal olgulara kıyasla guatr anlamlı düzeyde daha fazla saptandı. Çalışmamızda aşikar hipotiroidi olgularda guatr anlamlı düzeyde daha çok gözlemlendi. Dünder ve ark. (140), De Vries ve ark. (120) çalışmalarında ise ötiroidi olgularda guatr anlamlı düzeyde daha fazla gözlenmiştir. Bu durum OT'de tiroid bezinin lenfositik tutulumunun, hipotiroidiye sebep olmadan önce guatr etiyolojisinde rol oynadığı şeklinde değerlendirilmiştir. Hipotiroidisi olan olgularda daha çok guatr saptanmasının sebebi olarak çalışmamızın retrospektif olduğu da düşünülerek, semptom ve laboratuvar bulguları olan hastaların klinik başvurularında tiroid muayenesinin daha sık yapılması ve verilerinin daha düzenli tutulmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Hipotiroidinin klinik bulguları, hastalığın çocuklukta başlangıç yaşına bağlı olarak değişmektedir. 3 yaşın altında hipotiroidizm gelişen çocuklar kaba yüz hatları, kesik sesle ağlama ve boy büyümesinde yavaşlama ile bulgu verirken, büyük çocuklarda ise büyüme geriliği, kabızlık, yorgunluk, uykuya eğilim, cilt kuruluğu, tartı alımı, daha büyük çocuklarda ve adolesanlarda ise okul başarısızlığı, iskelet matürasyonunda gecikme, adet düzensizliği gibi bulgularla seyretmektedir. OT'ye sekonder hipotiroidi semptomlarını araştıran çalışmalarda; De Vries ve ark. olguların %28,9'unun hipotiroidi semptomları nedeniyle hekime başvurduğunu (%21,6 yorgunluk, %9,8 kilo alımı, %7,9 gelişme geriliği, %6,9 soğuk intoleransı, %5,9 kabızlık, pubertal olgularda %14,2 adet düzensizliği) tespit etmiştir (120). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Demirbilek ve ark. (5) olguların %18,6'sında (%7,4 büyüme geriliği, %4,9 kilo alımı ve %6,3 diğer), Yeşilkaya ve ark. (123) ise olguların ancak %16'sında hipotiroidi semptom ve bulgularını saptamıştır. Literatürde OT tanılı olgular ile yapılan çalışmalarda hipotiroidi semptomları görülme oranı %16-29 arasında saptanmıştır. Çalışmamızda olguların %6,8'inde boyunda şişlik, %5,5'inde büyüme geriliği, %4,8'inde yorgunluk-halsizlik, %4,8'inde saç dökülmesi, %4,8'inde kilo alma, %1,4'ünde kabızlık, %1,9'unda baş ağrısı, %0,6'sında okul başarısında düşüklük, %8,8'inde adet düzensizliği mevcut olduğu saptandı. Tüm olgularda %21 hipotiroidi semptomları mevcut iken aşikar hipotiroidi olgularda bu oran %39 idi. Çalışmamızda olguların %51'inde hipotiroidi ya da hipertiroidi ile ilgili semptom ya da bulguya rastlanmadı. Bu oran Korkmaz ve ark. (125) yaptığı çalışmada %39,4 olarak De Vries ve ark. (120) çalışmasında tüm olguların 1/3'ü olarak saptanmıştır. Çok az çocuk olguda hastalığın erken dönemlerinde tirotoksikoz bulguları gelişebilir (20). Tirotoksikoz bulguları Graves hastalığına göre daha hafif geçer ve kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Çalışmamızda da %3,3 hastada tirotoksikoz semptomları (%1,1 çarpıntı, %0,6 sinirlilik, %0,6 fazla terleme, %0,6 ellerde titreme, %0,16 sıcak intoleransı, %0,16 gözlerde şişlik (ekzoftalmus)) mevcuttu. De Vries ve ark. çalışmasında ise olguların %1,8'inin hipertiroidi semptomları ile hekime başvurdukları saptanmıştır (120). Çalışmamızda tiroid fonksiyonlarına göre oluşan gruplara baktığımızda kompanse hipotiroidi grupta kilo alma şikayeti diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı şekilde daha fazla görüldü. Sinirlilik şikayeti ise sadece hipertiroidi grupta mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer semptomların görülme sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

OT otoimmün bir hastalık olup tip 1 diyabetes mellitus (DM), çölyak hastalığı, pernisiyöz anemi, vitiligo, alopesi, immün trombositopenik purpura (ITP) gibi birçok otoimmün hastalıkla birlikte görülebilmektedir. Aynı zamanda tip 1 otoimmün poliglandüler sendrom (kronik mukokutanöz kandidiyazis, edinsel hipoparatiroidi, addison) ve tip 2 otoimmün poliglandüler sendrom'a (Tip 1 DM, addison) eşlik ettiği bilinmektedir (2, 20, 141). Çalışmamızda OT tanılı olguların %19'una otoimmün hastalık eşlik etmekteydi. Bu oran Markovic ve ark. (135) çalışmasında %13,9, Admoni ve ark. (137) çalışmasında %28 saptanmıştır. Ülkemizde ise Yeşilkaya ve ark. (123) olguların %10'unda, Özsu ve ark. (124) %26,4'ünde, Dilek ve ark. (126) %13,7'sinde OT'ye eşlik eden otoimmün hastalık saptamıştır. Çalışmamızdaki oran literatürle benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda olgular, eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından değerlendirildiğinde %12 Tip 1 DM, %2,1 romatolojik hastalıklar, %1,6 vitiligo görüldü. Alopesi areata, astım/alerjik rinit 4'er (%0,6) olguda, çölyak hastalığı 3 (%0,4), kronik ürtiker 2 (%0,3), psöriazis, İTP ve myastenia gravis 1'er (%0,16) olguda saptandı. Tip 1 DM, Yeşilkaya ve ark. (123) çalışmasında, OT olguların %6,2'sinde, Dilek ve ark. (126) çalışmasında %11,7'sinde, Özsu ve ark. (124) %21'inde saptanmıştır. Çalışmamızda OT tanılı olguların %12'si Tip 1 DM tanılıydı ve literatürle benzerlik göstermekteydi. OT'nin diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliğini gösteren, A.B.D.'de yapılan geniş çaplı bir çalışmada, 1419 tip 1 DM'li çocuk olguda normal popülasyona göre anlamlı düzeyde artmış OT sıklığı saptanmıştır (A.B.D'de normal toplumdaki sıklık %1.2, Tip1 DM'li popülasyonda ise %3.9) (98). Ünal ve ark. 2020 de ülkemizde tip 1 DM'li 722 olguda yaptıkları çalışmada bu oran %11,7 saptanmıştır ve yine normal popülasyona göre yüksektir (142). Özellikle Tip 1 DM olmak üzere otoimmün hastalığı bulunan olgularda normal popülasyona göre daha yüksek oranlarda OT gelişebilmektedir. Bu hastalarda guatr muayenesi ve otoantikor testleri belli aralıklarla kontrol edilmelidir. Çalışmamızda tanı anında ötiroidi olgularda eşlik eden otoimmün hastalık istatistiksel olarak daha fazlaydı. Kliniğimizde diğer otoimmün hastalıklara sahip hastaların OT açısından taranması ve tiroid otoantikorlarının tetkik edilmesinin, bu olgularda OT'nin ötiroid dönemde yakalanmasını arttırdığı düşünüldü. Çalışmamızda olguların 10 yıllık izleminde başvuruda eşlik eden otoimmün hastalığı bulunmayan 501 olgudan 13'ünde (%2,6) otoimmün hastalık gelişti. 2 olguda Tip 1 DM, 3 olguda çölyak hastalığı, 3 olguda

astım, 1 olguda İTP, 2 olguda üveit, 1 olguda skleroderma, 1 olguda myastenia gravis geliştiği görüldü. Bu bulgular otoimmün hastalığı bulunan olguları OT gelişmesi açısından yakın izlemek gerektiği gibi, OT mevcut olan olguları da diğer otoimmün hastalık gelişimi açısından izlemek gerektiğini göstermektedir.

OT özellikle Down sendromu veya Turner sendromu gibi bazı kromozomal hastalıklarla da ilişkilidir (20). Turner sendromlu olguların yarısında, Down sendromlu olguların ise %20'sinde OTH ile birliktelik gözlenmektedir (97). Özsu ve ark. (124) çalışmasında 1 (%1) olguda Down sendromu, Dilek ve ark. (126) çalışmasında 1 (%1) olguda Turner sendromu, 1 olguda Down sendromu (%1). De Vries ve ark. (120) çalışmasında 3 (%2,6) olguda Turner sendromu ve 2 (%1,8) olguda Down sendromu mevcuttu. Çalışmamızda 7 (%1,1) olgu down sendrom, 5 (%0,8) olgu turner sendrom tanılı idi. Turner sendromlu olgularda Jorgensen ve ark. (143) yaptığı çalışmada, OT hastalığının yaşla birlikte sıklığının arttığı ve otoimmün hastalıkların normal topluma göre iki kat artmış olduğu gösterilmiştir. Popova ve ark. (144) Down sendromlu OT hastalarında yaptıkları çalışmada, olguların yalnızca 6'sında (%15,8) guatr saptanmış iken, %95'inde otoantikor pozitif tespit edilmişti. Bu bulgular Down ve Turner sendromu gibi kromozomal hastalıkları olan olguların OT açısından izlenmesi gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızda ayrıca başvuruda 65 (%10) olgunun obezitesi mevcuttu. Rotondi ve ark (145) çalışmasında OTH mevcut olgularda obezite oranını %12,4 olarak saptamıştır.

OT'nin çevresel ve genetik faktörler arasında kompleks etkileşimler sonucu gelişen multifaktöriyal bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda %16,2 olgunun birinci derece akrabalarında, %8 olgunun diğer akrabalarında (ikinci ve üçüncü derece) OTH ve guatr mevcuttu. Dittmar ve ark. 179 alman ailede yaptığı çalışmada OT olgular-çocukları ve OT olgular-kardeşleri şeklinde değerlendirmiş, çocukların %14'ünde, kardeşlerin ise %15'inde OTH saptamıştır. OT'li hastaların çocuklarında OT gelişme riskinin 32 kat, kardeşlerinde ise 21 kat artmış olduğunu tespit etmiştir (147). De Vries ve ark. (120) çalışmasında olguların %52'sinde aile öyküsü saptanmış iken, Markovic ve ark. (135) olguların %37'sinde, Admoni ve ark. (137) %40'ında (OT, GH, multinodüler guatr ve papiller tiroid karsinomu) saptamıştır. Ülkemizde ise Yeşilkaya ve ark. (123) olguların %25'inde birinci derece

akrabalarında ve %15,6'sında ise ikinci derece akrabalarında, Özsu ve ark. (124) olguların %21'inde, Korkmaz ve ark. (125) %51'inde ailede guatr ve OTH öyküsü tespit etmiştir. Çalışmamızda ailede tiroid hastalığı öyküsü oranı ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalara kıyasla oldukça düşük saptanmıştır. Bunun nedeninin olgulardan öykü alırken soygeçmişin yetersiz sorgulanması ve verilerin eksik tutulması olduğu düşünüldü. OT olgularının birinci derece akrabalarındaki yüksek OTH prevalansı, patogeneizde immunolojik mekanizmalarla birlikte genetik bir eğilimin olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, OTH olgularının birinci derece akrabaları mutlaka OTH açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca OT'nin tanısı ve klinik seyirinin öngörülebilmesi için olguların aile öyküsü muhakkak sorgulanmalıdır.

Çalışmamızda başvuruda olguların %52,7'si ötiroidi iken, %22,5'i subklinik hipotiroidi, %7,9'u kompanse hipotiroidi, %10,8'i aşikar hipotiroidi (%41,2 hipotiroidi) ve %6,1'i hipertiroidi idi. Literatüre baktığımızda çalışmamız ile benzer oranlar bulunmuştur. De Vries ve ark. (120) ilk tanı anında hastaların %21'ini ötiroidi, %42'sini subklinik hipotiroidi ve %37'sini aşikar hipotiroidi, Rajamanickman ve ark (122) %73,4'ünü hipotiroidi, %13,2'sini subklinik hipotroidi, %10,3'ünü ötiroidi, %3,1'ini hipertiroidi, Admoni ve ark. (137) %14,3'ünü ötiroidi, %32'sini subklinik hipotiroidi, %16'sını kompanse hipotiroidi, %34'ünü aşikar hipotiroidi, %3,7'sini hipertiroidi saptamıştır. Ülkemizde Demirbilek ve ark. (5) %43'ünü ötiroidi, %45'ini hipotiroidi ve %12'sini hipertiroidi, Yeşilkaya ve ark. (123) %55,6'sını hipotiroidi, %44,4'ünü ötiroidi, Dilek ve ark. (126) %55'ini subklinik hipotiroidi ve % 17,6'sını aşikar hipotiroidi olmak üzere toplam % 72,6 oranında hipotiroidi, %27,52 ini ötiroidi olarak saptamıştır.

OT olan hastaların yaklaşık %90'ında Anti-TPO pozitif iken, Anti-TG yaklaşık %50 civarında pozitif saptanmaktadır. Her iki test kullanıldığında ise olguların %95'inde tiroid otoimmünitesinin saptanabildiği bilinmektedir (19). Rajamanickman ve ark. (122) çalışmalarında %87,6 Anti-TPO, %82,47 Anti-TG ve %70,1 her 2 antikor da pozitif bulmuştur. Admoni ve ark. (137) olguların %95'inde Anti-TPO, %83'ünde Anti-TG pozitifliği saptamıştır. Ülkemizde Yeşilkaya ve ark. (123) olguların %79,4'ünde Anti-TPO, %73,2'sinde ise Anti-TG, Korkmaz ve ark. (125) %83,1'inde Anti-TPO, %69,8'inde Anti-TG pozitifliği saptanmıştır.

Çalışmamızda ise Anti-TPO %80, Anti-TG %74,2 oranında pozitif saptandı. Her iki antikorun pozitif saptandığı olgu sayısı %52,8 idi. Admoni ve ark. (137), Dündar ve ark. (140), Özsu ve ark. (124) çalışmalarında tiroid otoantikörleri ile tiroid fonksiyon grupları arasında fark yoktu. Radetti ve ark. çalışmasında, tiroid fonksiyonları bozulan olguların son kontrolde Anti-TPO antikoru progresif bir artış göstermişti. Bu bulgu Anti-TPO antikorunun tiroid fonksiyonlarında bozulmayı veya hastalık aktivitesini gösteren bir gösterge olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir (98). Korkmaz ve ark. çalışmasında ise başvuruda LT4 tedavisi başlanan, yani hipotiroidi mevcut olan olguların Anti-TPO ve Anti-TG düzeyleri, tedavi başlanmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (125). Çalışmamızda ötiroidi grubun Anti-TPO düzeyi diğer gruplardan, subklinik hipotiroidi grubun Anti-TPO düzeyi aşikar hipotiroidi ve kompanse hipotiroidi gruplardan daha düşüktü. Ötiroidi grubun Anti-TG düzeyi ise kompanse hipotiroidi grubun Anti-TG düzeyine göre anlamlı olarak daha düşüktü. Bu bulgular literatürle uyumlu olarak, tiroid otoantikör düzeylerinin hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Tiroid ultrasonu, OT tanısı için gerekli olmamakla birlikte, tanıyı desteklemek ve tiroid nodüllerinin varlığını göstermede faydalı bir tetkiktir ve daha çok hastaların izleminde kullanılır (2). Ultrasonda büyümüş tiroid bezi, heterojenite, hipoekoik görünüm veya psödonodüler bir görünüm OT ile uyumlu bulgulardır (19). Ülkemizde Demirbilek ve ark. (5) % 92,9, Özsu ve ark. (124) %61, Dilek ve ark. (126) % 85,3 OT ile uyumlu bulgular saptamıştır. Yeşilkaya ve ark. (123) ise %80,4 tiromegali, %92,8 oranında OT ile uyumlu ultrason bulguları saptamıştır. Çalışmamızda tiroid ultrasonu ile değerlendirilen hastaların %87,8'inde OT ile uyumlu bulgular, %43,3'ünde tiromegali (>2 SDS) saptandı. Kompanse hipotiroidi ve aşikar hipotiroidi grupta tiromegali diğer gruplara göre anlamlı düzeyde daha fazla idi. OT ile uyumlu ultrason bulgular ise en sık aşikar hipotiroidi olgularda görüldü.

Çocuklarda bulunan nodüllerin malign karakterli olma olasılığı erişkinlere göre daha yüksektir (2). Genel popülasyonda tiroid kanserinin yetişkinlerde görülme sıklığı 14/100.000 iken çocuklarda bu oran 1,75/100.000'dir (148). Larson ve ark. OT'li olgularda tiroid kanseri riskinin 3 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir (101). Tiroid ultrasonu OT olgularda nodüllerin tespitinde ve izleminde de önemli yere sahiptir.

Keskin ve ark. 300 OT hastası ile yaptıkları çalışmada 39 (%13) hastada tiroid nodülü saptamıştır. Nodül saptanan 39 olgudan 2'si (%5,1) ise papiller tiroid karsinomu tanısı almıştır (149). Çalışmamızda ise tiroid ultrasonu ile değerlendirilen 393 olgunun 67'sinde (%17) tiroid nodülü saptandı. Bu hastalardan 2'sinde (%3) izlem sırasında papiller tiroid kanseri geliştiği görüldü. OT'nin çok sık görülmeyen ve fakat ağır bir sonucu olan tiroid kanseri göz önüne alındığında, tiroid ultrasonu ile OT zemininde gelişen tiroid nodüllerinin tespiti ve izlemi büyük önem taşımaktadır.

LT4 tedavisinin çocuklarda hastalığın seyrine etkisi henüz netlik kazanmamıştır. Subklinik-kompanse hipotiroidi ve ötiroidi olguların tedavisi konusunda halen tartışmalar sürmektedir. Profilaktik LT4 tedavisini değerlendirmek için Padberg ve ark. 21 ötiroidi OT'li hastada yaptığı çalışmada, yalnızca tedavi alan ötiroidi olgularda Anti-TPO ve B lenfositlerinin azaldığını göstermiş, profilaktik tedavinin hastalığın progresyonunda faydalı olabileceği sonucuna varmıştır (114). Buna karşın Rallison ve ark. LT4 tedavisinin OT progresyonunda etkisinin olmadığını göstermiştir (46). Ülkemizde Demirbilek ve ark. yaptığı çalışmada, tedavi alan ve almayan ötiroidi olguların kompanse ve aşikar hipotiroidizme ilerleme oranları arasında anlamlı fark bulunmamış ve LT4 tedavisinin hastalığın seyrini değiştirmedeği düşünülmüştür (128). De Vries ve ark. ise subklinik-kompanse hipotiroidi ve hatta ötiroidi olguların guatr mevcudiyetinde tedavi edilmesi gerektiğini savunmaktadır (120). Genel olarak, bası semptomları ve kozmetik sorun oluşturan büyük guatra sahip ötiroidi hastalarda, TSH'yi baskılayacak dozlarda LT4 tedavisi verilmesi konusunda uzlaşılmıştır. Subklinik-kompanse hipotiroidi olguların önemli bir kısmının remisyona girme olasılığı bulunmakla birlikte, normal büyüme ve gelişmenin sağlanması için çocuklarda LT4 tedavisi önerilmektedir (1). Ülkemizde Çetinkaya ve ark. çalışmasında, boy kısalığının muhtemel nedenleri arasında subklinik-kompanse hipotiroidizmin de düşünülmesi gerektiği ve tedavinin büyüme hızında anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir (150). Yine kompanse hipotiroidide tedavinin, hastalığın progresyonunu baskılayabileceği, tiroid boyutlarını azaltabileceği, koroner kalp hastalıkları riskini azaltabileceği ve serum lipid profilini iyileştirebileceği yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir (114, 151-153). Çalışmamızda ötiroidi olguların %13,3'üne, subklinik hipotiroidi olguların %86'sına, kompanse hipotiroidi olguların %97,6'sına, aşikar hipotiroidi olguların tamamına LT4 tedavisi başlandı. Tedavi

başlanan olgular guatr saptanan olguların %65'i idi. LT4 başlanan olguların başlangıç dozu ortalaması $1,48 \pm 0,81$ mcg/kg/gün idi. Aşık hipotiroidi grupta diğer gruplara göre tedavi başlangıç doz ortalaması istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksekti. Birçok yazar kısmi dozla tedaviye başlamayı, sonrasında biyokimyasal izleme göre TSH düzeyini normal veya normalin alt sınırında tutacak kişiye özgü doz ayarı yapılmasını önermektedir (4).

Çocuklarda OT'nin seyrini değerlendirdiğimizde Radetti ve arkadaşlarının 160 OT'li çocukta yaptığı çalışmada, tiroid fonksiyonlarında progresif bozulmaya eğilim olduğu, ancak 5 yıllık takip sonunda olguların %52,5'inin ötiroidi kaldığı veya izlemde ötiroidi hale geldiği gözlemlendi. Aynı çalışmada, başvuruda ötiroidi olan olguların 5 yıllık izlem sonunda %64,8'inin ötiroidi kaldığı, %22,8'inde subklinik hipotiroidi ve %8,5'inde aşık hipotiroidi geliştiği tespit edildi (98). Wang ve arkadaşlarının 47 OT'li çocukta yaptığı çalışmada ise, başvuruda ötiroidi olan 25 olgunun 22'sinin (%88) ötiroidi kaldığı, 3'ünde (%12) ise hipotiroidi geliştiği tespit edildi (95). Ülkemizde Demirbilek ve ark. en az bir yıl izlenen 129 OT tanılı çocuk olguyu değerlendirmiş ve 57 ötiroidi olgunun izlem sonunda 44'ünün (%77,2) ötiroidi kaldığını, 12'sinde (%21) ise hipotiroidi geliştiği tespit edilmiştir (128). Korkmaz ve ark. çalışmasında başlangıçta ötiroidi olup ilaç başlanmayan 13 olguya izlemde hipotiroidi geliştiği için LT4 tedavisi başlanmıştır. Çalışmaya alınan olguların tedavi başlangıç yaşı $11 \pm 3,1$, tedavi başlamadan önce ortalama izlem süresi $0,4 \pm 0,7$ yıl olarak değerlendirilmiştir (125). Çalışmamızda, ötiroidi olguların %12,3'üne ilk başvuruda LT4 tedavi başlanmıştı, %7 olguda ortalama $1,86 \pm 1,64$ yıl sonra hipotiroidi (kompanse ve aşık) gelişmiş ve LT4 tedavi başlandı. En az 1 yıl izlenen 180 ötiroidi olgunun %88'i izlem süresince ötiroidi olarak seyretti. Ötiroidi olguların %36'sı ise 1 yıl ve altında izlem süresine sahipti. Literatürde farklı oranlar belirtilmekle birlikte, genellikle başvuruda ötiroidi olan OT'li çocuklar izlemde ötiroidi kalmaktadır, ancak hipotiroidi gelişmesi de gözlenebilmektedir. Çalışmamızda ötiroidi olguların %38'inin kontrollere devam etmediği görülmüştür. Ötiroidi olguların izlemde kalması gelişebilecek hipotiroidi etkilerinden korumak için önem taşımaktadır. İzlemde genel grubun sT4 ve TSH değerleri değerlendirildiğinde düzenli takip edilen 74 olgunun yıllara göre sT4 ve TSH değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hipotiroidi gruplarda (subklinik, kompanse, aşık), 5 yıl düzenli izlenen

olguların başvuru TSH ortalaması diğer yıllara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti. Yine aşikar hipotiroidi grubun 5 yıl düzenli izlenen olgularında başvuru sT4 düzeyi tüm yıllara göre daha düşüktü.

OT'li olguların izleminde tedavinin otoantikör düzeylerini azalttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, bu bilgiyi desteklemeyen çalışmalar da vardır. Dolayısıyla, bu durum halen tartışmalı bir konudur. Mariotti ve ark. yaptıkları çalışmada, Anti-TPO düzeyinin tedavisiz hipotiroidizmli OT olgularında en yüksek olduğunu, fakat tiroid fonksiyonları ile Anti-TPO düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını belirtmiştir (154). Wang ve arkadaşlarının 47 guatröz OT'li çocukta yaptığı çalışmada ise LT4 tedavisinin otoantikör titreleri üzerine etkisinin anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır (95). Gopalakrishnan ve ark. 97 OT'li olguyu değerlendirdikleri çalışmada izleminde tiroid fonksiyonları ve antikör titreleri arasında ilişki saptanmamıştır (155). Padberg ve ark. çalışmasında LT4 tedavisi verilen OT tanılı olguların izleminde anti-TPO düzeylerinde düşme saptanırken, tedavi almayan olguların antikör titrelerinde düşme olmadığı belirtilmiştir (114). Ülkemizde bu konuyla ilgili Özen ve ark. yaptığı çalışmada, tedavi uygulanan 80 olgunun yalnızca Anti-TG düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiş, tedavisiz izlenen 16 olguda ise her iki otoantikör düzeyinde de anlamlı değişim gözlenmemiştir (138). Korkmaz ve ark. çalışmasında tedavi alan ya da almayan olgularda izleminde tiroid otoantikörleri düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (125). Çalışmamızda başvuruda her iki otoantikör düzeyi hipotiroidi (kompanse-aşikar) olgularda ötiroidi olgulara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. 3 yıl düzenli izlenen, tedavi başlanan olgularda ve tiroid fonksiyon gruplarında yıllara göre otoantikör düzeylerinde fark saptanmadı.

OT'li çocuklarda guatr boyutlarını azaltmak için LT4 kullanımı ve tedavinin tiroid boyutlarına etkisi halen tartışma konusudur. Hegedüs ve ark. 13 guatröz OT'li hastada yaptığı çalışmada, 2 yıl LT4 tedavisi sonrasında ultrasonda tiroid boyutlarında anlamlı düşüş saptanmıştır (156). Romaldini ve ark. 1996 yılında 23 guatröz OT'li olguda yaptıkları çalışmada ise tiroid volümü aşikar hipotiroidi olguların tamamında, kompanse hipotiroidi olguların ise çoğunda anlamlı düşüş göstermiştir (151). Buna karşın, ötiroidi OT'li hastalarda LT4 tedavisinin faydalarının araştırıldığı Padberg ve ark. çalışmasında, 21 ötiroidi olgunun 10'una 1 yıl LT4 uygulanmış, 11'i ise tedavisiz

izlenmiş ve her iki grubun tiroid volümlerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir (114). Svensson ve ark. 90 OT'li çocukta yaptığı bir çalışmada, LT4 tedavisinin çocuk hastalarda tiroid volümünü azaltmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır. OT'ye bağlı guatr olması halinde ötiroidi olguların dahi LT4 ile tedavisi önerilmiştir (152). Yapılan çalışmaların çoğunda tedavi ile tiroid volümlerinde küçülme gözlenmesine karşın, çalışmamızda genel grupta 3 yıl izlenen 33 olgunun yıllara göre tiroid volümlerinde anlamlı fark saptanmadı, hipotiroidi (subklinik-aşık -kompanse) gruplarda da izlemde anlamlı fark yok iken ötiroidi grupta 3.yılda önceki yıllara göre tiroid volümünde artış saptandı. Hipotiroidi gruplarda fark saptanmaması literatürle uyumsuz olarak LT4 tedavisinin tiroid volümü üzerine anlamlı bir etkisinin olmayabileceğini göstermiştir. Ancak ötiroidi grupta izlemde tiroid volümünün artması bir kez daha ötiroidi grubun takibinin önemini hatırlatmaktadır.

Çalışmamızda en az 1 yıl izlenen 313 olgu başvuru ve son kontrol vücut ağırlığı-SDS, boy-SDS ve VKİ-SDS açısından karşılaştırıldı. Vücut ağırlığı ilk ve son SDS'ler arasında fark saptanmadı. Tüm olgularda, ötiroidi ve aşık hipotiroidi olgularda son kontrol VKİ-SDS ortalaması başvuru VKİ-SDS ye göre istatistiksel anlamlı şekilde daha fazlaydı. Ötiroidi olguların son boy-SDS ortalaması başlangıç boy-SDS ortalamasında göre anlamlı şekilde daha fazlaydı diğer gruplarda fark saptanmadı. Olguların başvuru ölçümlerinin normal olması uzun süre hipotiroidiye maruz kalmadıklarını düşündürmekteydi. Takip edilen olgularda son kontrol ve ilk başvuru arasında antropometrik ölçümlerde belirgin farklılıkların olmamasının olguların hipotiroidiye maruz kaldığı sürenin kısa olması ve erken tanı alabilmelerinden kaynaklı olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak OT'ye bağlı hipotiroidizmin erken teşhisi ve tedavisi, özellikle büyüme kayıplarının önüne geçilmesi açısından önemlidir. Çalışmamızda tanı anında olguların hipotiroidiye uzun süre maruz kalmadıklarından büyüme kayıplarının belirgin olmadığı, olguların en sık boyunda şişlik ve büyüme geriliği ile başvurduğu görüldü. Başvuruda eşlik eden otoimmün hastalıklar dışında OT tanılı olguların izlemde gelişebilecek otoimmün hastalıklar ve tiroid kanserleri açısından dikkatli izlenmesi gerektiği görüldü. Birinci derece akrabalarda OT tanısı mevcut olan çocukların OT gelişimi açısından değerlendirilmesi gerektiği düşünüldü. OT'li

çocukların tiroid fonksiyonlarının zaman içinde düzelebildiği, ötiroid olguların ötiroid seyretmeye devam edebildiği gibi hipotiroidizm gelişebildiği de görüldü. Bu nedenle tedavi alsın ya da almasın OT tanılı olguların mutlaka izlem altında tutulması gerektiği düşünölmektedir.

6. SONUÇLAR

Kronik otoimmün tiroidit (hashimoto hastalığı) tanılı çocukların klinik, laboratuvar ve tedavi izleminin değerlendirildiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- 619 OT tanılı olgu çalışmamıza dahil edildi. Olgular ilk başvuruda tiroid fonksiyonlarına göre gruplara ayrıldı. 326'sı (%52,7) ötiroidi iken, 139'u (%22,5) subklinik hipotiroidi, 49'u (%7,9) kompanse hipotiroidi, 67'si (%10,8) aşikar hipotiroidi ve 38'i (%6,1) hipertiroidi idi. Ötiroidi olguların sayısı diğer gruplara göre daha fazlaydı.
- Tüm olguların yaş ortalaması $12,37 \pm 3,65$ yıl, ötiroidi olguların $12,7 \pm 3,68$ yıl, subklinik hipotiroidi olguların $12,02 \pm 3,58$ yıl, kompanse hipotiroidi olguların $12,02 \pm 3,58$ yıl, hipotiroidi olguların $12,03 \pm 3,59$ yıl, hipertiroidi olguların $13,58 \pm 3,26$ yıl idi. Ötiroidi ve hipertiroidi olguların yaş ortalaması kompanse hipotiroidi olgulardan daha yüksekti ($p=0,000$).
- Tüm olguların 507'si kız (%82) 112'si erkek (%18) olup kız/erkek oranı 4,5/1 idi. Ötiroidi olguların 264'ü (%81) kız, 62'si (%19) erkek, subklinik hipotiroidi olguların 112'si (%80) kız, 27'si (%20) erkek, kompanse hipotiroidi olguların 41'i (%83) kız, 8'i (%17) erkek, aşikar hipotiroidi olguların 57'si (%85) kız, 10'u (%15) erkek, hipertiroidi olguların 33'ü (%87) kız, 5'i (%13) erkekti. Tiroid fonksiyon grupları ile kız ve erkek olguların sayısı arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,814$).
- Başvuruda 82 olgunun sol el bilek grafisi ile kemik yaşı belirlenmişti. Bakılan kemik yaşı ortalaması $11,08 \pm 2,9$, eş zamanlı kronolojik yaş ortalaması $11,24 \pm 2,98$ yıl idi. Kemik yaşı ortalaması kronolojik yaşa göre $0,16 \pm 1,36$ yıl geri saptandı. Kemik yaşı ≥ 1 yıl geri saptanan olgu sayısı toplam 17, ötiroidi 7 (%19), subklinik hipotiroidi 3 (%16), kompanse hipotiroidi 1 (%12,5), aşikar hipotiroidi 6 (%42,8) olgu vardı. Aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,169$).

- 590 olgunun başvuru boy ortalaması $147,92 \pm 19,34$ cm, ötiroidi olguların ortalaması $149,56 \pm 19,24$ cm, subklinik hipotiroidi olguların $146 \pm 19,02$ cm, kompanse hipotiroidi olguların $140,73 \pm 17,33$ cm, aşikar hipotiroidi olguların $144,94 \pm 20,08$ cm, hipertiroidi olguların $155,68 \pm 18,86$ cm saptandı. Kompanse hipotiroidi olguların boy uzunluğu, ötiroidi ve hipertiroid olguların boy uzunluğuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,000$).
- 590 olgunun Boy SDS ortalaması $-0,16 \pm 1,31$, en düşük SDS $-5,7$ en yüksek SDS ise 4 saptandı. Boy-SDS'leri gruplandırıldığında 48'i (%8,2) <-2 SDS saptandı. ötiroidi olguların $-0,09 \pm 1,26$, subklinik hipotiroidi olguların $-0,29 \pm 1,28$, kompanse hipotiroidi olguların $-0,07 \pm 1,21$, aşikar hipotiroidi olguların $-0,5 \pm 1,52$, hipertiroidi olguların $0,16 \pm 1,47$ saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,211$).
- Boy-SDS değeri <-2 olan olguların sayısı ötiroidi grupta 21 (%6,8), subklinik hipotiroidi grupta 12 (%9), kompanse hipotiroidi grupta 2 (%4,2), aşikar hipotiroidi grupta 12 (%18), hipertiroidi grupta 1 (%2,7) idi. Boy-SDS'si <-2 olan olgular, hipotiroidi olan grupta hipertiroidi gruba göre anlamlı düzeyde daha fazla idi ($p=0,006$).
- 590 olgunun ilk başvuru vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $20,29 \pm 4,60$ kg/m², ötiroidi olguların $20,34 \pm 4,57$ kg/m², subklinik hipotiroidi olguların $19,9 \pm 1,36$ kg/m², kompanse hipotiroidi olguların $19,77 \pm 4,6$ kg/m², hipotiroidi olguların $21,02 \pm 4,71$ kg/m², hipertiroidi olguların $20,71 \pm 4,87$ kg/m² saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,422$).
- VKİ-SDS'leri ortalaması $0,16 \pm 1,44$, en düşük SDS $-4,64$ en yüksek SDS ise 3,93 saptandı. ötiroidi olguların $0,1 \pm 1,49$, subklinik hipotiroidi olguların $0,08 \pm 1,36$, kompanse hipotiroidi olguların $0,306 \pm 1,48$, aşikar hipotiroidi

olguların $0,6 \pm 1,22$, hipertiroidi olguların $-0,005 \pm 1,47$ saptandı. Aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,09$).

- VKİ-SDS leri gruplandırıldığında 39'u (%6,6) <-2 SDS ,65'i (%11) >2 SDS olarak saptandı. VKİ-SDS değeri <-2 olan olguların sayısı ötiroidi grupta 25 (%8,2), subklinik hipotiroidi grupta 9 (%6,8), kompanse hipotiroidi grupta 1 (%2,2), hipertiroidi grupta 4 (%10,8) idi. >2 olan olgular ötiroidi grupta 32 (%10,6), subklinik hipotiroidi grupta 13 (%9,7), kompanse hipotiroidi grupta 8 (%17), aşikar hipotiroidi grupta 10 (%15), hipertiroidi grupta 2 (%5,2) idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,145$).
- 593 olgunun pubertal değerlendirilmesi mevcuttu. 152'si (%26) prepubertal, 441'i (%74) pubertal olarak belirlendi. 108 erkek olgunun 39'u (%36) prepubertal, 69'u (%64) pubertal, 485 kız olgunun 113'ü (%23) prepubertal, 372'si (%77) pubertal saptandı. Kız olgularda erkek olgulara göre puberte daha sık görülmekteydi ($p=0,006$).
- Tiroid fonksiyonlarına göre puberte değerlendirildiğinde 314 ötiroidi olgunun 75'i (%23,9) prepubertal, 239'u (%76,1) pubertal, 130 subklinik hipotiroidi olgunun 36'sı (%27,7) prepubertal, 94'ü (%72,3) pubertal, 48 kompanse hipotiroidi olgunun 18'i (%37,5) prepubertal, 30'u (%62,5) pubertal, 65 aşikar hipotiroidi olgunun 18'i (%27,7) prepubertal, 47'si (%72,3) pubertal, 36 hipertiroidi olgunun 5'i (%13,8) prepubertal, 31'i (%86,2) pubertal saptandı. Aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,131$).
- Tüm olgular değerlendirildiğinde fizik muayene sonucunda 168 (%27) olguda guatr saptandı. Kızların 151'inde (%29,7), erkeklerin 17'sinde (%15) guatr vardı. Kız olgularda guatr daha fazla görüldü ($p=0,000$).
- Guatr saptananların yaş ortalaması $12,81 \pm 3,03$ yıl, guatr saptanmayanların $12,21 \pm 3,85$ yıl idi. Aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,260$). Prepubertal 30 (%20) olguda guatr görülürken, pubertal 131 (%30) olguda guatr görüldü. Pubertal olgularda guatr anlamlı şekilde çok görüldü ($p=0,017$).

- Ötiroidi olguların 79'unda (%24,2), subklinik hipotiroidi olguların 37'sinde (%26,6), kompanse hipotiroidi olguların 11'inde (%22,4), aşikar hipotiroidi olguların 31'inde (%46,2), hipertiroidi olguların 10'unda (%26,3) guatr vardı. Aşikar hipotiroidi olgularda guatr daha çok gözlendi (p=0,001).
- Başvuru şikayetlerine bakıldığında olguların 42'sinde (%6,8) boyunda şişlik, 34'ünde (%5,5) büyüme geriliği, 30'unda (%4,8) yorgunluk-halsizlik, 30'unda (%4,8) saç dökülmesi, 30'unda (%4,8) hızlı kilo alma, 12'sinde (%1,4) kabızlık, 12'sinde (%1,4) baş ağrısı, 7'sinde (%1,1) çarpıntı, 4'ünde (%0,6) fazla terleme, 4'ünde (%0,6) sinirlilik, 4'ünde (%0,6) ellerde titreme, 4'ünde (%0,6) okul başarısında düşüklük, 2'sinde (%0,3) cilt kuruluğu, 2'sinde (%0,3) tırnaklarda kolay kırılma, 2'sinde (%0,3) soğuk intoleransı, 1'inde (%0,16) sıcak intoleransı, 1'inde (0,16) gözlerde şişlik (ekzoftalmus), adet görmekte olan 215 kız olgunun 19'unda (%8,8) adet düzensizliği mevcuttu. Kompense hipotiroidi olgularda hızlı kilo alma şikayeti daha fazla görüldü (p=0,000). Sinirlilik şikayeti sadece hipertiroidi grupta görüldü (p=0,000).
- Olgular eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından değerlendirildiğinde 79'unda (%12) tip 1 diabetes mellitus, 10'unda (%1,6) vitiligo, 4'ünde (%0,6) alopesi areata, 4'ünde (%0,6) juvenil idiyomatik artrit, 4'ünde (%0,6) ailesel akdeniz ateşi, 4'ünde (%0,6) sistemik lupus eritematozus, 4'ünde (%0,6) astım/alerjik rinit, 3'ünde (%0,4) çölyak hastalığı, 2'sinde (0,3) kronik ürtiker, 2'sinde (%0,3) üveit, 1'inde (0,16) psöriazis, 1'inde (%0,16) immün trombositopenik purpura, 1'inde(%0,16) myastenia gravis saptandı. . Başvuruda ötiroidi olgulara eşlik eden otoimmün hastalık diğer gruplara göre daha fazlaydı (p=0,000).
- Tüm olgularda 109 (%17,6) olgunun 1.derece akrabalarında, 51 (%8,2) olgunun diğer akrabalarında (2. ve 3.derece) tiroid hastalığı mevcuttu. Tiroid fonksiyon grupları ile ailede tiroid hastalığı öyküsü karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,06)

- Başvuruda 619 olgunun sT4 düzeyi ortalaması $1,21 \pm 0,38$ ng/dL en düşük değer $0,077$ ng/dL, en yüksek değer $3,75$ ng/dL idi. Ötiroidide $1,3 \pm 0,24$ ng/dL, subklinik hipotiridde $1,21 \pm 0,18$ ng/dL, kompanse hipotiroidide $1,07 \pm 0,15$ ng/dL, aşikar hipotiroidide $0,55 \pm 0,24$ ng/dL, hipertroidide $1,82 \pm 0,62$ ng/dL idi. sT4 düzeyi beklenildiği gibi aşikar hipotiroidi grupta düşük, hipertroidi grupta yüksekti ($p=0,000$).
- Olguların başvuru TSH düzeyi ortalaması $20,07 \pm 67,32$ IU/mL, en düşük değer $0,005$ IU/mL en yüksek değer 1000 IU/mL idi. Ötiroidide $2,64 \pm 1,16$ IU/mL, subklinik hipotiridde $7,3 \pm 1,59$ IU/mL, kompanse hipotiroidide $18,25 \pm 7,17$ IU/mL, aşikar hipotiroidide $136,8 \pm 164,22$ IU/mL, hipertroidide $0,1 \pm 0,15$ IU/mL idi. TSH düzeyi beklenildiği gibi ötiroidi grupta normal, subklinik ve kompanse hipotiroidi grupta hafif yüksek, aşikar hipotiroidi grupta yüksek, hipertroidi grupta baskılanmıştı ($p=0,000$).
- 618 olgunun başvuruda Anti-TPO ortalaması $208,92 \pm 217,17$ IU/mL, en düşük değer 5 IU/mL, en yüksek değer 2217 IU/mL. Ötiroidide $153,49 \pm 202,38$ IU/mL, subklinik hipotiroidide $211,56 \pm 202,98$ IU/mL, kompanse hipotiroidide $316,72 \pm 220,82$ IU/mL, aşikar hipotiroidide $355,47 \pm 209,2$ IU/mL, hipertroidide $277,5 \pm 215,92$ IU/mL idi. Ötiroidi grupta Anti-TPO düzeyi, diğer gruplara kıyasla daha düşüktü. Subklinik hipotiroidi grupta Anti-TPO düzeyi aşikar hipotiroidi ve kompanse hipotiroidi gruplara kıyasla daha düşüktü ($p=0,000$).
- 583 olgunun başvuruda Anti-TG ortalaması $554,75 \pm 829,8$ IU/mL, en düşük değer 10 IU/mL, en yüksek değer 4000 IU/mL. Ötiroidide $419,53 \pm 665,43$ IU/mL, subklinik hipotiroidide $569,09 \pm 730,1$ IU/mL, kompanse hipotiroidide $945,01 \pm 1265,52$ IU/mL, aşikar hipotiroidide $708,41 \pm 980,18$ IU/mL, hipertroidide $840,11 \pm 1112,29$ IU/mL idi. Ötiroidi grubun Anti-TG düzeyi, kompanse hipotiroidi grubun Anti-TG düzeyine göre daha düşüktü ($p=0,000$).

- Olguların başvuruda tiroid volüm-SDS ortalaması $2,7 \pm 5,6$, en düşük SDS değeri $-2,72$ en yüksek SDS değeri $15,83$ idi. Ötiroidide $2,44 \pm 2,9$, subklinik hipotiroidide, $2,39 \pm 2,94$, kompanse hipotiroidide $3,67 \pm 3,92$, aşikar hipotiroidide $3,35 \pm 3,52$, hipertiroide $3,26 \pm 2,94$ idi. Gruplar arasında tiroid volüm-SDS'leri arasında farklılık saptanmadı ($p=0,088$).
- Tüm olgularda 170 (%43,3) olgunun tiroid volümü >2 SDS saptandı. Ötiroidi grupta 75 (%40), subklinik hipotiroidi grupta 38 (%38,7), kompanse hipotiroidi grupta 22 (%59), aşikar hipotiroidi grupta 25 (%55), hipertiroide grupta 10 (%37) saptandı. Kompanse hipotiroidi ve aşikar hipotiroidi gruplarda tiroid volümü >2 SDS olan olgu sayısı daha fazla idi ($p=0,000$).
- Tiroid USG' de tiroidit bulguları gözlenen toplam 345 (%87,7) hasta mevcuttu. Ötiroidi olguların 152'sinde (%80), subklinik hipotiroidi olguların 91'inde (%93), kompanse hipotiroidi olguların 34'ünde (%94), aşikar hipotiroidi olguların 44'ünde (%98) ve hipertiroide olguların 24'ünde (%88) OT ile uyumlu bulgular mevcuttu. OT bulguları en sık aşikar hipotiroidi olgularda görülürken en az ötiroidi olgularda görüldü ($p=0,001$).
- Olguların 67'sinde (%17) gerçek nodül saptandı. Ötiroidi grupta 35 (%18,8), subklinik hipotiroidi grupta 16 (%16,3), kompanse hipotiroidi grupta 5 (%13,5), aşikar hipotiroidi grupta 6 (%13,3), hipertiroide grupta 5 (%18,5) olguda nodül mevcuttu. Gruplar arasında nodül açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,606$).
- 283 ötiroidi olgunun 35'ine (%12,3), 116 subklinik hipotiroidi olgunun 99'una (%86), 43 kompanse hipotiroidi olgunun 42'sine (%97,6), 61 hipotiroidi olgunun 61'ine (%100) başvuruda LT4 tedavisi başlanmıştı. Başlangıç dozu genel grupta ortalama $1,48 \pm 0,81$ mcg/kg/gün, ötiroidi grupta $0,96 \pm 0,49$ mcg/kg/gün, subklinik hipotiroidi grupta $1,24 \pm 0,57$ mcg/kg/gün, kompanse hipotiroidi grupta $1,64 \pm 0,67$ mcg/kg/gün, aşikar hipotiroidi grupta $2,07 \pm 1,03$ mcg/kg/gün idi. Aşikar hipotiroidi grupta tedavi başlangıç doz ortalaması daha yüksekti ($p=0,018$).

- Genel grupta 5 yıl düzenli takip edilen 74 olgunun başvuruda ve 1.yılda bakılan sT4 düzeyi 6.ay sT4 düzeyinden anlamlı düzeyde daha düşük saptandı (p=0,00), Başvuru TSH değeri de yıllara göre belirgin daha yüksekti (p=0,00)
- Genel grupta 3 yıl düzenli izlenen 24 olgunun Anti-TPO düzeyleri yıllar arasında anlamlı farklılık göstermedi (p=0,74). Yine Anti-TG düzeyleri arasında da farklılık yoktu (p=0,28). 3 yıl düzenli izlenen 33 olgunun tiroid volümleri yıllar arasında farklılık göstermedi (p=0,457).
- Ötiroidi grupta 3 yıl düzenli izlenen 11 olgunun 3.yıl tiroid volümü ortalaması önceki yıllardan daha fazlaydı (p=0,034). Subklinik hipotiroidi grupta 5 yıl düzenli takip edilen 10 olgunun. Başvuru TSH ortalaması, 1,2,3,4 ve 5. yıllara göre daha yüksek ölçüldü (p=0,024). 5 yıl düzenli takip edilen 10 kompanse hipotiroidi olgunun başvuru TSH ortalaması 6.ay, 1,2,4 ve 5. yıllara göre belirgin daha yüksekti (p=0,00). 5 yıl düzenli takip edilen 15 aşikar hipotiroidi olgunun başvuru sT4 ve TSH ortalaması diğer tüm ölçümlere göre daha düşüktü (p=0,00).
- Olguların izlem süreleri ortalama $2,92 \pm 2,69$ yıldır. Ötiroidi olgular $2,79 \pm 2,9$ yıl, subklinik hipotiroidi olgular $3,26 \pm 2,97$ yıl, kompanse hipotiroidi olgular $3,66 \pm 2,66$ yıl, aşikar hipotiroidi olgular $2,95 \pm 2,49$ yıl, hipertiroidi olgular $2,17 \pm 2,44$ yıl izlenmişti. Kompanse hipotiroidi olguların, hipertiroidi olgulara göre daha uzun süre izlemde kaldığı görüldü (p=0,012).
- En az 1 yıl izlenen ve son kontrolde antropometrik verisi bulunan 313 olgu mevcuttu. Genel grubun başvuru vücut ağırlığı-SDS ortalaması $0,11 \pm 1,45$ iken son kontrol değeri $0,22 \pm 1,59$ idi. İstatistiksel olarak aralarında anlamlı fark saptandı (p=0,029). Başvuru boy-SDS $0,08 \pm 1,32$, son boy-SDS $0,14 \pm 0,07$ idi. İstatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,215). Başvuru VKİ-SDS $0,18 \pm 0,07$, son VKİ-SDS $0,34 \pm 0,10$ idi. Aralarında anlamlı fark saptandı (p=0,031).

- Ötiroidi grupta 140 olgunun başvuru vücut ağırlığı-SDS ortalaması $0,14 \pm 1,46$, son $0,23 \pm 1,62$ idi ($p=0,189$). Başvuru boy- SDS ortalaması $0,05 \pm 1,30$, son $0,15 \pm 1,24$ idi ($p=0,001$). Başvuru VKİ-SDS ortalaması $0,12 \pm 1,31$, son $0,31 \pm 1,45$ idi ($p=0,008$). Boy-SDS ve VKİ-SDS ortalamaları son kontrolde başvuruya göre anlamlı şekilde daha yüksekti.
- Subklinik hipotiroidi grupta 79 olgunun başvuru vücut ağırlığı-SDS ortalaması $0,05 \pm 1,41$, son $0,23 \pm 1,55$ idi ($p=0,109$). Başvuru boy-SDS ortalaması $0,22 \pm 1,18$, son $0,22 \pm 1,08$ idi ($p=0,943$). Başvuru VKİ-SDS ortalaması $0,16 \pm 1,33$, son $0,53 \pm 2,60$ idi ($p=0,147$).
- Kompanse hipotiroidi grupta 36 olgunun başvuru vücut ağırlığı-SDS ortalaması $0,12 \pm 1,56$, son $0,30 \pm 1,70$ idi ($p=0,195$). Başvuru boy- SDS ortalaması $0,07 \pm 1,22$, son $0,08 \pm 1,29$ idi ($p=0,162$). Başvuru VKİ-SDS ortalaması $0,18 \pm 1,37$, son $0,24 \pm 1,52$ idi ($p=0,578$).
- Aşikar hipotiroidi 44 olgunun başvuru vücut ağırlığı-SDS ortalaması $0,18 \pm 1,50$, son $0,12 \pm 1,60$ idi ($p=0,621$). Başvuru boy-SDS ortalaması $0,44 \pm 1,58$, son $0,27 \pm 1,40$ idi ($p=0,233$). Başvuru VKİ-SDS ortalaması $0,52 \pm 1,13$, son $0,29 \pm 1,34$ idi ($p=0,037$). VKİ-SDS ortalaması başvuruda anlamlı şekilde daha yüksekti.
- Hipertiroidi grupta 14 olgunun başvuru vücut ağırlığı-SDS ortalaması $0,2 \pm 1,22$, son $0,17 \pm 1,36$ idi ($p=0,425$). Başvuru boy-SDS ortalaması $0,33 \pm 1,44$, son $0,30 \pm 1,61$ idi ($p=0,881$). Başvuru VKİ-SDS ortalaması $0,14 \pm 1,22$, son $0,07 \pm 1,26$ idi ($p=0,266$).
- Çalışmamızda olguların 10 yıllık izleminde başvuruda otoimmün hastalığı bulunmayan 501 olgudan 13'ünde (%2,6) otoimmün hastalık gelişti. 2 olguda Tip 1 DM, 3 olguda çölyak hastalığı, 3 olguda astım, 1 olguda İTP, 2 olguda üveit, 1 olguda skleroderma, 1 olguda myastenia gravis geliştiği görüldü.

KAYNAKLAR

1. Gönç EN, Yordam N. Çocukluk ve adölesanda tiroid hastalıkları. Editörler: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji. Ankara: Kalkan Matbacılık, 2003: 261-270.
2. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. J Thyroid Res 2010; 2011: 675-703.
3. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid disorders in children and adolescents: a review. JAMA Pediatrics 2016; 170(10): 1008-1019.
4. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. J Pediatr 1975; 86(5): 675-682.
5. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozan A, Alikasifoglu A. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescent: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. J Pediatr Endocrinol Metab 2007; 20: 1195-1205.
6. Unal E, Akın A, Yıldırım R, Demir V, Yıldız İ, Haspolat YK. Association of subclinical hypothyroidism with dyslipidemia and increased carotid intima-media thickness in children. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2017; 9(2): 144.
7. Guyton AC, Hall JE. Thyroid metabolic hormones. In: Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: WB Saunders. 1996: 941-972.
8. Foley T, Malvaux P, Blizzard R. Thyroid disease. In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, editors. Wilkins the Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. Illinois: Charles C Thomas publisher. 1994: 457-533.
9. Braverman LE, Cooper DS. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2012.
10. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, editors. Principles of Surgery. New York: McGraw-Hill. 1999: 1661-1687.
11. Sadler TW. Baş boyun; tiroid bezi. Editör: Başaklar AC. Langman Medikal Embriyoloji. Ankara: Palme yayınları, 2005: 375-376.
12. Sperling MA. Pediatric endocrinology. Philadelphia: WB Saunders. 2002: 161-185.

13. Policeni BA, Smoker WR, Reede DL. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Seminars in ultrasound, CT, and MR* 2012; 33(2): 104-114.
14. Sancak B, Cumhuri M, Vakfı OG. Fonksiyonel anatomi: baş-boyun ve iç organlar. Ankara: ODTÜ Yayıncılık, 2002.
15. Kayaalp SO, Gürlek A. Tiroid ilaçları: tiroid hormonları, antitiroid ilaçlar, Tirotropin ve Tirotropin salıverici hormon. Editör: Kayaalp SO. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Pelikan Yayıncılık, 2009: 1108-1125.
16. Khan YS, Farhana A. Histology, thyroid gland. *StatPearls* (serial online). 2022 Dec; Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869123/>. 28 Şubat 2024 tarihinde ulaşılmıştır.
17. Luster M, Duntas LH, Wartofsky L. *The thyroid and its diseases*. Switzerland: Springer Cham, 2019.
18. Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği)*. Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.
19. Luster M, Duntas LH, Wartofsky L. *The thyroid and its diseases*. Switzerland: Springer Cham, 2019.
20. Brabant G, Prank K, Ranft U, Schuermeyer T, Wagner TOF, Hauser H, et al. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(2): 403-409.
21. LaFranchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders. 2007: 2316-2320.
22. Günöz H. Tiroid bezi. Editörler: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici*. 2002: 1229-1230.
23. Miller WL. The endocrine system. In: Rudolph CD, Rudolph AM, editors. *Rudolph's Pediatrics*. 2001: 2059-2060.
24. Müller MJ, Seitz HJ. Thyroid hormone action on intermediary metabolism Part I: respiration, thermogenesis and carbohydrate metabolism. *Klin Wochenschr* 1984; 62: 11-18.
25. Müller MJ, Seitz HJ. Thyroid hormone action on intermediary metabolism Part III: Protein metabolism in hyper- and hyothyroidism. *Klin Wochenschr* 1984; 62: 97-102.

26. Polikar R, Kennedy B, Maisel A, et al. Hypothyroidism and sensitivity to catecholamines (Abstract). *Clin Res* 1989; 37: 286.
27. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59(1): 31-50.
28. Stanton BF, Behrman RE. The field of pediatrics. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders. 2007: 5-34.
29. Vanderschueren-Lodeweyckx M. Thyroid function tests. In: Ranke MB, editor. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag. 1996: 107-127.
30. Sheehan MT. Biochemical Testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed - a review for primary care. *Clin Med Res* 2016; 14(2): 83-92.
31. Yordam N, Ozön A, Alikasıfoğlu A, Ozgen A, Ceren N, Zafer Y, et al. Iodine deficiency in Turkey. *Eur J Pediatr* 1999; 158(6): 501-505.
32. Delange F, Camus M, Ermans AM. Circulating thyroid hormones in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 891-895.
33. 31.Heinze HJ, Shulman DI, Diamond FB Jr, Bercu BB. Spectrum of serum thyroglobulin elevation in congenital thyroid disorders. *Thyroid* 1993; 3: 37-40.
34. Volpe R, Row VV, Ezrin C. Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 1275-1284.
35. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30(2): 315-37.
36. Tamaki H, Amino N, Kimura M, Hidaka Y, Takeota K, Miyai K. Low prevalence of thyrotropin receptor antibody in primary hypothyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1382-1386.
37. Synder PJ, Utiger RD. Response to Thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 380-385.
38. Huang AS. Thyromegaly. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. Basel: Informa Healthcare. 2007: 444.
39. Volpe R. The life of Hashimoto, Hakaru. *Autoimmunity* 1989; 3(4): 243-245.
40. Hashimoto H. Zur kenntnis der lymphomatosen veränderung der schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir* 1912; 97: 219-248.

41. McConahey WM, Keating FR Jr, Beahrs OH, Woolner LB. On the increasing occurrence of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Clinics Endocrinology and Metabolism* 1962; 22(5): 542-544.
42. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 189-218.
43. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 239-253.
44. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin, PP. Hashimoto's thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 1(2): 205-211.
45. Foley T, Abbasi V, Copeland KC, Draznin MB. Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med* 1994; 330(7): 466-468.
46. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991; 91(4): 363-370.
47. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(6): R241-252.
48. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64: 82-90.
49. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res* 2015; 979167.
50. Teng X, Shan Z, Chen Y, Lai Y, Yu J, Shan L, et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(6): 943-950.
51. Hidaka Y, Amino N, Iwatani Y, Kaneda, T., Nasu, M., Mitsuda, N, et al. Increase in peripheral natural killer cell activity in patients with autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity* 1992; 11(4): 239-246.
52. Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N, Kuniyasu Y, Shimizu J, Otsuka F, et al. Thymus and autoimmunity: production of CD25+ CD4+ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance. *J Immunol* 1999; 162: 5317-5326.

53. McLachlan SM, Nagayama Y, Pichurin PN, Mizutori Y, Chen CR, Misharin A, et al. The link between Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a role for regulatory T cell. *Endocrinology* 2007; 148(12): 5724-5733.
54. Rebuffat SA, Nguyen B, Robert B, Castex F, Peraldi-Roux S. Antithyropoxidase antibodies dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 93(3), 929-934.
55. Kosugi S, Ban T, Akamizu T, Kohn LD. Identification of separate determinants on the TSH receptor reactive with Graves' thyroid-stimulating antibodies and with thyroidstimulating blocking antibodies in idiopathic myxedema. *Molecul Endocrinol* 1992; 6: 168-180.
56. Akamizu T, Amino N. Hashimoto's thyroiditis. In: De Groot LJ, editor. *Thyroid Disease Manager*
57. Takasu N, Yamada T, Takasu M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T, et al. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1992; 326(8): 513-518.
58. Dohan O, De la Vieja A, Carrasco N. Molecular study of the sodium-iodide symporter (NIS): a new field in thyroidology. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11(3): 99-105.
59. Kotani T, Aratake Y, Hirai K, Fukazawa Y, Sato H, Ohtaki S. Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity* 1995; 20(4): 231-236.
60. Mysliwiec J, Oklota M, Nikolajuk A, Waligorski D, Gorska M. Serum CD40/CD40L system in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis related to soluble Fas, FasL and humoral markers of autoimmune response. *Immunol Invest* 2007; 36(3): 247-257.
61. Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science* 1997; 275(5302): 960-963.
62. Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N, Tsuboi M, Urayama S, Kawabe Y, et al. Modulation of Fas-mediated apoptosis of human thyroid epithelial cells by IgG from patients with Graves' disease (GD) and idiopathic myzoedema. *Clin Exp Immunol* 1997; 110(3): 434-439.
63. Shimaoka Y, Hidaka Y, Okumura M, Takeoka K, Tada H, Amino N. Serum concentration of soluble Fas in parents with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid* 1998; 8(1): 43-47.

64. Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N, Tsuboi M, Kawabe Y, Ishikawa N, et al. Thyroid-stimulating hormone inhibits Fas antigen-mediated apoptosis of human thyrocytes in vitro. *Endocrinology* 1996; 137(8): 3163-3169.
65. Dong Z, Takakuwa T, Takayama H, Luo WJ, Takano T, Amino N, et al. Fas and Fas ligand gene mutations in Hashimoto's thyroiditis. *Lab Invest* 2002; 82(12): 1611-1616.
66. Atkins MB, Mier JW, Parkinson DR, Gould JA, Berkman EM, Kaplan MM. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine activated killer cells. *N Engl J Med* 1988; 318(24): 1557-1563.
67. Nagayama Y, Ohta K, Tsuruta M, Takeshita A, Kimura H, Hamasaki K, et al. Exacerbation of thyroid autoimmunity by interferon alpha treatment in patients with chronic viral hepatitis: our studies and review of the literature. *Endocr J* 1994; 41(5): 565-572.
68. DeGroot L, Jameson L, Burger H, et al. *Endocrinology*. 4. Philadelphia: WB Saunders 2001; 2: 1471-1480.
69. Asakawa H, Hanafusa T, Kobayashi T, Takai S, Kono N, Tarui S. Interferon-gamma reduces the thyroid peroxidase content of cultured human thyrocytes and inhibits its increase induced by thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(6): 1331-1335.
70. Hammond LJ, Lowdell MW, Cerrano PG, Goode AW, Bottazzo GF, Mirakian R. Analysis of apoptosis in relation to tissue destruction associated with Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *J Pathol* 1997; 182(2): 138-144.
71. Phillips D, McLachlan S, Stephenson A, Roberts D, Moffitt S, McDonald D, et al. Autosomal dominant transmission of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(3): 742-746.
72. Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 536-539.
73. Philips DI, Osmond C, Baird J, Huckle A, Rees-Smith B. Is birthweight associated with thyroid autoimmunity? a study in twins. *Thyroid* 2002; 12(5): 377-380.
74. Pearce EN, Frawall AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348(26): 2646-2655.
75. Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29(2): 357-374.
76. Gopalakrishnan S, Marwaha RK. Juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20(9): 961-970.

77. Wheetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. In: Utiger RD, Braverman LE, editors. *The Thyroid a Fundamental and Clinical Text*. Lippincott Williams & Wilkins. 2000: 721-731.
78. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(8): 454-460.
79. Brent GA. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2010; 20(7): 755-61.
80. Laurberg P. Iodine intake--what are we aiming at? *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(1): 17-19.
81. Gisslinger H, Gilly B, Woloszczuk W, Mayr WR, Havelec L, Linkesch W, et al. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism during long term treatment with recombinant interferon-alpha. *Clin Exp Immunol* 1992; 90(3): 363-367.
82. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335(2): 99-107.
83. Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, Shavrova E, Agate L, Kuchinskaya E, et al. Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear accident. *Acta Paediatr* 1999; 88: 23-27.
84. Chiesa A, Gruñeiro de Papendieck L, Keselman A, Heinrich JJ, Bergadá C. Final height in long-term primary hypothyroid children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11(1), 51-58.
85. Konn N, Makita H, Yuri K, Iizuka N, Kawasaki K. Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 393-397.
86. Braverman LE, Ingbar SH, Vagenakis AG, Adams L, Maloof F. Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol* 1971; 32(4): 515-521.
87. Tamai H, Hirota Y, Kasagi K, Matsubayashi S, Kuma K, Iida Y, et al. The mechanism of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease after antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64(4): 718-722.
88. Doniach D, Hudson RV. Thyrotoxicosis merging into Hashimoto's thyroiditis. *Proc R Soc Med* 1959; 52(3): 178-179.
89. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002; 23(1): 38-89.

90. Foley Jr TP. Mediators of thyroid diseases in children. *J Pediatr* 1998; 132(4): 569-570.
91. Chin HS, Chin DKH, Morgenthaler NG, Vassart G, Costagliola S. Rarity of anti- Na⁺/I-symporter (NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid diseases (AITD). *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10): 3937-3940.
92. Peterson S, Sanga A, Eklöf H, Bunga B, Taube A, Gebre-Medhin M, et al. Classification of thyroid size by palpation and ultrasonography in field surveys. *Lancet* 2000; 355(9198): 106-110.
93. Delange F, Benker G, Caron P, Eber O, Ott W, Peter F, et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997; 136(2): 180-187.
94. Yarman S, Mudun A, Alagol F, Tanakol R, Azizlerli H, Oguz H, et al. Scintigraphic varieties in Hashimoto's thyroiditis and comparison with ultrasonography. *Nucl Med Commun* 1997; 18(10), 951-956.
95. Wang SY, Tung YC, Tsai WY, Lee JS, Hsiao PH. Long-term outcome of hormonal status in Taiwanese children with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 481-483.
96. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 2010; 123(2): 183.e1-183.e1839.
97. Biró E, Szekanecz Z, Dankó K, Kiss E, Szabó NA, Szűcs G, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2006; 25(2): 240-245.
98. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche, S. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr* 2006; 149(6): 827-832.
99. Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol* 1999; 41(2): 79-84.
100. Pozo-Rosich P, Villoslada P, Canton A, Simo R, Rovira A, Montalban X. Reversible white matter alterations in encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease. *J Neurol* 2002; 249(8): 1063-1065.
101. Larson SDS, Jackson LN, Riall TS, Uchida T, Thomas RP, Qiu S, et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg* 2007; 204(5): 764-773.

102. Baker Jr JR, Fosso CK. Immunological aspect of cancer arising from thyroid follicular cells. *Endocr Rev* 1993; 14(6): 729-746.
103. Yeshvanth SK, Lakshminarayana KPH, Upadhyaya VS, Shetty JK. Primary thyroid lymphoma arising from Hashimoto's thyroiditis diagnosed by fine needle aspiration cytology. *J Cancer Res Ther* 2012; 8(1): 159-161.
104. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014; 13(4-5): 391-397.
105. Minarikova Z, Gaspar L, Kruzliak P, Celecova Z, Oravec S. The effects of treatment on lipoprotein subfractions evaluated by polyacrylamide gel electrophoresis in patients with autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism. *Lipids Health Dis* 2014; 13: 1-10.
106. Lima MA, Santos BM, Borges MF. Quantitative analysis of C cells in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 1998; 8(6): 505-509.
107. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993; 119(6): 492-502.
108. Papapetrou PD, MacSween RNM, Lazarus JH, Harden RM. Long-term treatment of Hashimoto's thyroiditis with thyroxine. *Lancet* 1972; 300(7786): 1045-1048.
109. Slyper AH, Swenerton P. Experience with low-dose replacement therapy in the initial management of severe pediatric acquired primary hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11(4): 543-548.
110. LaFranchi S. Thyroiditis and acquired hypothyroidism. *Pediatr Ann* 1992; 21(1): 29-39.
111. Kuroiwa T, Okabe Y, Hasuo K, Yasumori K, Mizushima A, Masuda K. MR imaging of pituitary hypertrophy due to juvenile primary hypothyroidism: a case report. *Clin Imaging* 1991; 15(3): 202-205.
112. Okamura K, Sato K, Yoshinari M, Ikenoue H, Kuroda T, Nakagawa M, et al. Recovery of the thyroid function in patients with atrophic hypothyroidism and blocking type TSH binding inhibitor immunoglobulin. *Eur J Endocrinol* 1990; 122(1): 107-114.
113. Aksoy DY, Kerimoglu U, Okur H, Canpinar H, Karaagaoglu E, Yetgin S, et al. Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J* 2005; 52(3): 337-343.
114. Padberg S, Heller K, Usadel KH, Schumm-Draeger PM. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? *Thyroid* 2001; 11(3): 249-255.

115. Karges B, Muche R, Knerr I, Ertelt W, Wiesel T, Hub R, et al. Levothyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5): 1647-1652.
116. Takasu N, Komiya I, Asawa T, Nagasawa Y, Yamada T. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet* 1990; 336(8723): 1084-1086.
117. Manetti, L., Lupi I, Morselli LL, Albertini S, Cosottini M, Grasso L, et al. Prevalence and functional significance of antipituitary antibodies in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2176-2181.
118. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2007; 17(7): 609-612.
119. Gribetz D, Talbot NB, Crawford JD. Goitre due to lymphocytic thyroiditis (Hashimoto's struma); its occurrence in preadolescent and adolescent girls. *N Engl J Med* 1954; 250(13): 555-557.
120. De Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child* 2009; 94(1): 33-37.
121. Zeng R, Zhao M, Niu H, Yang KX, Shou T, Zhang GQ, et al. Relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 7778-7787.
122. Rajamanickam R, Shanmugavelu L, Subramanian S, Prasad HK, Krishnamoorthy N. Hashimoto's thyroiditis in South Indian Centre. *Indian J Pediatr* 2016; 83(11): 1227-1231
123. Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M, Cinaz P. Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gülhane Med J* 2008; 50(3): 147-150.
124. Özsu E, Mutlu RGY, Çizmeçi F, Hatun Ş. Hashimoto tiroiditli hastalarımızın özellikleri. *Türk Ped Arş* 2011; 46(3): 252-255.
125. Korkmaz Ö, Özen S, Gökçen D, Darcan Ş. Çocukluk çağı Hashimoto tiroiditi tanılı olguların klinik özellikleri ve izlem bulguları-retrospektif tek merkez deneyimi. *Konuralp Tıp Dergisi* 2019; 11(1): 89-94.
126. Dilek E, İşcan B, Ekuklu G, Tütüncüler F. Hashimoto tiroiditi tanısı alan vakaların geriye dönük değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 2011; 11(2): 73-77.

127. Calcaterra V, Nappi RE, Regalbuto C, De Silvestri A, Incardona A, Amariti R, et al. Gender differences at the onset of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents. *Front Endocrinol* 2020; 11: 229.
128. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescent. *Clin Endocrinol* 2009; 71(3): 451-454.
129. Özlük A, Tamer İ, Abalı S. Short stature due to hypothyroidism in adolescence. *TJTFP* 2017; 8(3): 79-82.
130. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med* 1988; 318(10): 599-602.
131. Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Khuntigij P, Sriplung H. The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(2): 177-184.
132. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: an intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20(4): 554-557.
133. Gawlik A, Such K, Dejner A, Zachurzok A, Antosz A, Malecka-Tendera E. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: is it clinically relevant? *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 691071.
134. Ibili ABP, Selver Eklioglu B, Atabek ME. General properties of autoimmune thyroid diseases and associated morbidities. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33(4), 509-515.
135. Markovic S, Kostić G, Igrutinovic Z, Vuletić, B. Hashimoto disease in children and adolescent. *Srp Arch Celok* 2008; 136(5-6): 262-266.
136. Lee HS, Hwang JS. The natural course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 807-812.
137. Admoni O, Rath S, Almagor T, Elias-Assad G, Tenenbaum-Rakover Y. Long-term follow-up and outcomes of autoimmune thyroiditis in childhood. *Front Endocrinol* 2020; 11: 309.
138. Özen S, Berk Ö, Simsek DG, Darcan S. Clinical course of Hashimoto's thyroiditis and effects of levothyroxine therapy on the clinical course of the disease in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3(4): 192-197.
139. Kara Ö. Hashimoto tiroidili çocuk ve adolesanların tanı anındaki ve izlemdeki klinik ve laboratuvar özellikleri. *J Ankara Univ Fac Med* 2019; 72(3): 314-319.

140. Dündar B, Boyacı A, Sangün Ö, Dündar N. Çocuk ve ergenlerde Hashimoto tiroiditi: klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş* 2011; 46(4): 318-322.
141. Dittmar M, Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7): 2983-2992.
142. Ünal E, Demiral M, Öcal M, Baysan B, Özbek MN. Tip 1 diyabetli hastalarda otoimmün tiroid hastalığı sıklığı. *J Curr Pediatr* 2020; 18(2): 251-262.
143. Jorgensen KT, Rostgaard K, Bache I, Biggar RJ, Nielsen NM, Tommerup N, et al. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. *Arthritis Rheum* 2010; 62(3): 658-666.
144. Popova G, Paterson WF, Brown A, Donaldson MD. Hashimoto's thyroiditis in Down's syndrome: clinical presentation and evolution. *Horm Res* 2008; 70(5): 278- 284.
145. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism?. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(3): 403-408.
146. Cabrera SM, DiMeglio LA, Eugster EA. Incidence and characteristics of pseudoprecocious puberty because of severe primary hypothyroidism. *J Pediatr* 2013; 162(3): 637-639.
147. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly GJ. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Horm Metab Res* 2011; 43(3): 200-204.
148. Brito JP, Davies L. Is there really an increased incidence of thyroid cancer?. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21(5): 405-408.
149. Keskin M, Savas-Erdeve S, Aycan Z. Co-existence of thyroid nodule and thyroid cancer in children and adolescents with Hashimoto thyroiditis: a single-center study. *Horm Res Paediatr* 2016; 85(3): 181-187.
150. Cetinkaya E, Aslan A, Vidinlisan S, Ocal G. Height improvement by L-thyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Pediatr Int* 2003; 45(5): 534-537.
151. Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, Farah CS, Mathias PC. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and

- thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 1996; 6(3): 183-188.
152. Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson C, Jonsson B. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5): 1729-1734.
 153. Arem R, Escalante DA, Arem N, Morrisett JD, Patsch W. Effect of L-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein (a). *Metabolism* 1995; 44(12): 1559-1563.
 154. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(3): 661-669.
 155. Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, Ambardar VK, Sahoo M, Sankar R. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics* 2008; 122(3): e670-e674.
 156. Hegedüs L, Hansen JM, Feldt-Rasmussen U, Hansen BM, Hoier-Madsen M. Influence of thyroxine treatment on thyroid size and anti-thyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1991; 35(3): 235-238.