

Hashimoto Tiroiditli Olgularımızın Klinik ve Laboratuvar Bulgularının
Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical and Laboratory Findings of Patients with Hashimoto Tiroiditis

Samet Özer¹, Ergün Sönmezgöz¹, Resul Yılmaz¹, Ayşe Hendekçi¹, Fatma Aktaş², İlknur Bütün³, Osman Demir⁴

¹Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Tokat.

²Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp
Fakültesi Radyoloji
Anabilim Dalı, Tokat.

³Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp
Fakültesi Biyokimya
Anabilim Dalı, Tokat.

⁴Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp
Fakültesi Biyoistatistik
Anabilim Dalı, Tokat.

Yazışma Adresi:

**Yrd. Doç. Dr. Samet
Özer**

Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları AD,
60030 Tokat, Türkiye.

Email:

sozerdr@hotmail.com

Tel:+90356

2129500/1298

Fax: +90 356 2133179

Gsm: +905532458645

Özet

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde Hashimoto Tiroiditi (HT) tanısı ile izlenen hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2011-2014 yılları arasında Hashimoto tiroiditi tanısı alan vakalar geriye dönük olarak incelendi. Olgular yaş, cinsiyet, eşlik eden otoimmün hastalık, ailede otoimmün herhangi bir hastalığın varlığı açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hashimoto tiroiditi tanısı alan 43 olgumuzu 6 aydan 3 yıla kadar izledik. Bunların 31'i kız (%72.1), 12'si erkek (%27.9) idi. Kız olgularımızın yaş ortalaması 15±3.04, erkek hastaların yaş ortalamaları 12.67± 5.26 idi. HT kızlarda 2.6 kat daha fazla bulundu. Tanı anında olgularımızın 3'ünde (%7) hipotiroidi, 1'sinde (%2.3) subklinik hipertiroidi, 22'si (%51.2) ötiroidi ve 17'sinde (%39.5) subklinik hipotiroidi saptandı.

Sonuç: Hashimoto tiroiditinin otoimmün bir hastalık olmasından dolayı takiplerinde eşlik edecek başka bir otoimmün hastalık saptanabilir. Bu hastaların diğer otoimmün hastalıklar açısından da takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Tiroidi, çocuk, Hashimoto tiroiditi

Abstract

Aim: In this study we present the clinical and laboratory findings of children with Hashimoto tyroiditis.

Materials and Methods: This study include children with Hashimoto tiroiditis which were diagnosed between 2011-2014. Patients were examined for age, gender, other autoimmun diseases and autoimmun diseases in family.

Results: Children with Hashimoto tiroiditis were followed up from 6 months to 3 years. Female patients constituted 72.1% (n:31) and male patients 12 (%27.9) of all patients. Hashimoto thyroiditis was 2.6 times more common in females. Mean age was 15±3.04 in girls and 12.67 ±5.26 years in boys. At the time of diagnosis 51.2% of patients (n:22) were euthyroid, 39.5% (n:17) had subclinical hypothyroidism, 7% (n:3) had overt hypothyroidism and 2.3% (n:1) had subclinical hyperthyroidism.

Conclusions: Because of the coexistence of autoimmun diseases patients with autoimmune diseases must be followed up periodically for detecting HT.

Key words: Tyroiditis, child, Hashimoto tyroiditis

Giriş

Hashimoto tiroiditi (HT), organ spesifik otoimmün kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve 1912 yılında Dr. Hakaru Hashimoto tarafından histolojik olarak farklı özellik gösteren (diffüz lenfositik infiltrasyon, lenfoid folliküllerin oluşması, epitel hücrelerinin yıkımı, fibroz doku proliferasyonu) dört hastanın tiroid dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda tanımlanmıştır (1). Kronik lenfositik tiroidit, otoimmün tiroidit olarak da isimlendirilen HT guatr ile birlikte hipotiroidinin en sık görülen nedenlerinden biridir (2). HT; diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu, tiroid folliküllerinde azalma ile birlikte fibrozis, granüler ve pembe sitoplazma içeren ve Hürthle hücre olarak isimlendirilen büyük tiroisitler ile dolaşımında tiroide ait anti-tiroid peroksidaz antikor (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin antikor (Anti-Tg) varlığı ile tiroid bezinde büyüme, tiroid ultrasoundda morfolojik değişiklikler ve anormal tiroid fonksiyonları ile tanımlanır (3). Çocukluk çağında en yaygın görülen otoimmün hastalık ve endokrinolojik bozukluktur. HT'nin görülme sıklığı etnik kökene, çevresel faktörlere, cinsiyete ve yaşa göre değişmektedir. Kızlarda erkeklere göre 2-4 kat daha fazla görülmektedir (2). Aşırı iyod alımı, viral enfeksiyonlar ve ilaçlar gibi birçok faktör hastalığın ortaya çıkışını tetikler. Klinik olarak en sık görülen bulgu tiroid bezinin hipotiroidi ile beraber ya da hipotiroidi olmadan büyümesidir. Hastalığın klinik bulguları genellikle levothyroxine içeren hormon replasman tedavisi ile düzelme gösteren guatrın eşlik ettiği düşük tiroid hormon seviyeleri şeklindedir. Tanı sırasında tiroid fonksiyonları ötiroidi, hipotiroidi nadiren de hipertiroidi arasında değişen önemli

farklılıklar göstermektedir (1,3,4). Biz bu çalışmada kliniğimizde HT tanısı ile izlediğimiz hastaların klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar bulgularını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma Mayıs 2011-Temmuz 2014 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde HT tanısı alan 43 vakanın geriye dönük olarak incelenmesiyle gerçekleştirildi. Tüm olguların yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, aile öyküsü, klinik ve laboratuvar özellikleri, kontrollerdeki fizik muayene ve laboratuvar bulguları geriye dönük olarak incelendi. HT tanısı anti-TG ve anti-TPO antikorları bakılarak ve tiroid ultrasonografideki morfolojik özelliklere göre kondu. Tüm hastaların tiroid fonksiyonları TSH, serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3) bakılarak değerlendirildi. Hastalar tiroid işlevlerine göre dört gruba ayrıldı: Ötiroid (hem sT4, hem TSH düzeyi normal sınırlarda olanlar), subklinik hipotirodi (sT4 düzeyi normalken, TSH düzeyinin yüksek olması), belirgin hipotiroidi (sT4 seviyesi düşükken, TSH seviyesinin yüksek olması) ve subklinik hipertiroidi (sT4 seviyesi normalken, TSH seviyesinin baskılanmış olması). Kan örnekleri sabah saat 08:30-11:00 arası, 8-12 saat açlıktan sonra toplandı. TSH, serbest T3, serbest T4, anti-TG ve anti-TPO düzeyleri electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) Cobas e601 immünolojik test analizöründe çalışıldı (Roche Diagnostic Mannheim Germany). İstatiksel analiz için SPSS-20,0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma ve yüzdeler hesaplandı. İstatiksel

karşılaştırmada ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve ki-kare testleri kullanıldı, anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Hastaların %72.1'i kız (n:31), %27.9'u (n:12) erkekti. HT tanısı alan hastalarda kız erkek oranı 2,6 olarak saptandı. Tanı anında kız hastaların yaş ortalaması 15 ± 3.04 yıl, erkek hastaların yaş ortalaması 12.67 ± 5.26 yıl, olup kızların %87'si pubertal, erkeklerin %75'i pubertal dönemdedi (Tablo 1).

Tablo 1. Hashimoto tiroiditli olguların genel özellikleri.

Genel Özellikler	N	%	
Cinsiyet			
Kız	31	72.1	
Erkek	12	27.9	
Puberte Durumu			
Prepubertal	8	18.6	
Pubertal	33	76.7	
Otoimmün Hastalık			
Tip 1 DM	5	11.6	
Romatoid artrit	1	2.3	

En sık başvuru şikayeti boyunda şişlik, yorgunluk, halsizlik, sinirlilik, çarpıntı ve boy kısalığıydı. Tanı anında hastalarımızın %51.2'si (n:22) ötiroid, %39.5'i (n:17) subklinik hipotiroidizm, %7'si (3) belirgin hipotiroidizm ve %2.3'ü (n:1) subklinik hipertiroidizm tablosunda idi. Cinsiyete göre tiroid işlevleri karşılaştırıldığında subklinik hipotiroidi sıklığı kızlarda %38.7 (n:12), erkeklerde %41.7 (n: 5) olarak saptandı. Subklinik hipotiroidizm sıklığı erkeklerde kızlara göre daha yüksek saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Gruplar arasında

yaş, cinsiyet ve tiroidit sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Hastaların ilk başvuru sırasında ortalama tiroid hormon düzeyleri sırasıyla; sT4: $1.14 \pm 0,32$ ng/dL, sT3: $3.57 \pm 0,94$ ng/dL ve TSH: 13.12 ± 24.27 μ IU/mL tespit edildi. Hastalarda otoantikordlardan anti-TPO ortalama $229.34 \pm SD$ (IU/mL), anti-TG ortalama $534.71 \pm SD$ (IU/mL) saptandı. Tanı anında 29 olguda (%67.4) anti-TPO yüksek ve 40 olguda (%93) anti-TG yüksek bulundu. Subklinik hipotiroidi olan hastalar ve ötiroidik hastalar arasında otoantikorlar açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Hastaların tanı anında %86'sına tiroid ultrasonografisi yapılmış olup (n=37) bunların %58.1'i (n:23) tiroiditle uyumlu ve 19 hastanın ultrasonografik incelemesi normal olarak değerlendirildi. Hastaların 29'una (%67.4) tanıdan hemen sonra subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi tanısıyla ilaç tedavisi başlandı. Hastaların 6'sında (%13,9) HT'ne eşlik eden başka bir otoimmün hastalık mevcuttu. Tip 1 Diyabet (DM) en sık izlenen ek otoimmün hastalıktı. Aile öykülerine bakıldığında hastaların %23.2'sinde (n=10) otoimmün bir hastalık öyküsü vardı.

Tablo 2. Klinik durumların cinsiyete göre dağılımı

	Kız		Erkek		P değeri
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	
Ötiroid	17	54.8	5	41.7	0.401
Subklinik hipotiroidi	12	38.7	5	41.7	
Hipotiroidi	1	3.2	2	16.7	
Subklinik Hipertiroidi	1	3.2	0	0.0	

Tablo 3. Tiroid hormonlarının ve otoantikörlerinin cinsiyete göre dağılımı.

	Cinsiyet				P değeri
	Kız (n:12)		Erkek (n:31)		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Yaş (yıl)	15.00	3.04	12.67	5.26	0.171
TSH (µIU/mL)	13.123	24.276	28.708	40.419	0.231
sT3 (ng/dL)	3.57	0.94	3.39	1.14	0.602
sT4 (ng/dL)	1.14	0.32	1.12	0.50	0.842
Anti-TPO(IU/mL)	229.34	212.83	123.98	200.08	0.147
Anti-TG(IU/mL)	534.71	705.43	214.21	212.88	0.132

Tartışma

Hashimoto tiroiditi (kronik lenfositik tiroidit) çocuk ve ergenlerde hipotiroidi ve tiroid bezinde büyümeye sebep olan tiroidin en sık görülen hastalığı olup, aynı zamanda endemik iyot eksikliği olmayan bölgelerde kazanılmış hipotiroidi ve guatrın da en önde gelen edinsel nedenidir (5-7). Etiyolojide iyodun fazla alımı, çeşitli viral enfeksiyonlar, ilaçlar gibi çevresel etkenler sorumlu tutulmaktadır. HT'nin patofizyolojisi

araştırıldığında, hastalık gelişimi artmış T hücre aktivasyonu sonucunda olup HLA DR3, DR4 ve DR5 gibi bazı doku grupları arasında ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca hastalığın oluşumunda, immünolojik reaksiyonları düzenleyen çoklu genetik faktörler sorumlu tutulmuş ve bu görüş birçok çalışma ile de desteklenmiştir (2,7-9). HT süt çocukluğu döneminde de bildirilen olgular olmasına rağmen yaşamın ilk üç yılında nadiren görülür. Altı yaşından sonra sıklığı artar ve özellikle ergenlik döneminde, 12-14 yaşlar arasında

en yüksek sıklığa ulaşır (7,8,10). Ülkemizden bildirilen çalışmalarda Demirbilek ve ark. ortalama tanı yaşını 11.4±2.97 yıl, Yeşilkaya ve ark. çalışmasında HT için yaş ortalamasını 12.4±2.97 yıl olarak bulmuştur. Çalışmamızda hastaların ortalama yaşının 14,35±3,87yıl olması literatürle uyumlu gözükmektedir. Hastalarımızdan 2'si 4 yaş ve alındaydı. HT kızlarda daha sık görülmektedir. Literatürde kız/erkek oranı 2-9/1 arasında bildirilmiştir (7,11-13). Bu çalışmada kız/erkek oranı 2,6/1 olarak saptanmış ve literatürle uyumlu bulunmuştur. HT hastalarda tanı anında hastaların büyük kısmının tiroid işlev testleri normal ya da subklinik hipotiroidi tablosunda olmasına rağmen, hastalarda hipertiroidi de görülebilmektedir (5,14,15). Bu hastalardaki guatr nedeni tiroid dokusunu büyüten immünglobulinler veya lenfositik infiltrasyondur. Hastalar sıklıkla tiroiditin başlangıç fazında tanı aldıkları için birçoğunda tanı anında tiroid işlev testleri normal bulunmaktadır (16,17). Çalışmamızda tanı sırasında ötiroid ve subklinik hipotiroidili olgu sayısının hipotiroidili hastaların sayısından daha fazla olmasının hastalarımızın erken başvurusundan ve tip 1 diyabetes mellitus olgularının rutin tarama ile tespit edilmiş olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Otoimmün hastalıkların birlikteliğini gösteren geniş kapsamlı bir çalışmada tip1 DM'li çocuklar HT, addison hastalığı, çölyak hastalığı ve otoimmün gastrit açısından araştırılmışlardır. Normal popülasyona göre tip 1 diyabetes mellituslu çocuklarda HT görülme sıklığı diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığından daha fazladır [18]. Bizim çalışmamızda da en sık eşlik eden otoimmün hastalık tip 1 DM olup %16,3 oranında izlenmiştir. Bundan

dolayı tip1 DM'li hastaların kontrol muayenelerinde guatra dikkat edilmesi ve otoantikör düzeylerinin belli aralıklarla kontrol edilmesi gerekmektedir. Tanı için tiroid ultrasonografisi gerekmemekle birlikte yapıldığında hipoekoik, yaygın, büyük, heterojen doku özelliği gibi, tiroidit varlığını destekleyen bulgular saptanabilir (19). Hastalarımızın tanı anında %86'sına tiroid ultrasonografisi yapılmış olup (n:37), bunların %58.1'inde tiroiditle uyumlu bulgular saptanmıştır.

Bu çalışmada kliniğimizde izlenen HT'li olguların yaş, cinsiyet, bulgu dağılımı, USG ve laboratuvar bulguları literatürle uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak lenfositik tiroidit dışı otoimmün hastalığı olan hastalar sıklığı ergenlik döneminde ve kızlarda daha çok artan HT için Anti-TPO ile rutin kontrollerinde belli aralıklarla değerlendirilmelidir. HT tanılı hastaların seyrinde hipotiroidi ya da hipertiroidi görülebileceğinden bu hastaların tiroid işlev testleri ile düzenli aralıklarla izlenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Tutuncu, N. B. and T. Erbas, Factors associated with bone metabolism in acromegalic patients: hypogonadism and female gender. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112(6):328-32.
2. Ozsu, E., R. G. Y. Mutlu, F. Cizmeci and S. Hatun, Characteristics of our patients with Hashimoto thyroiditis. *Turk Pediatri Arsivi-Turkish Archives Of Pediatrics*, 2011;46(3):252-5.
3. Çorakçı A. Tiroid Hastalıklarına Yaklaşım. *Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*. 2004;2(1):1-3.

4. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B and Pijl H. Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J.* 2014;3(1):25-31.
5. Dündar B, Boyacı A, Sangün Ö and Dündar N. Çocuk ve ergenlerde Hashimoto tiroiditi: klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Türk Ped Arşiv.* 2011;46:318-21.
6. Dilek E, İşcan B, Ekuklu G and Tütüncüler F. Hashimoto Tiroiditi Tanısı Alan Vakaların Geriye Dönük Değerlendirilmesi. *Journal of the Child/Cocuk Dergisi.* 2011;11(2).
7. Setian NS. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J),* 2007;83(5 Suppl):209-16.
8. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A and Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(11):1199-205.
9. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(8):454-60.
10. Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M and Cinaz P. Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2008;50:147-50.
11. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C and Perucchin PP. Hashimoto's Thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2003;1 Suppl 2:205-11.
12. Markovic S, Kostic G, Igrutinovic Z and Vuletic B. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Srp Arh Celok Lek.* 2008;136(5-6):262-6.
13. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A and Alikasifoglu A. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(3):451-4.
14. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S and Loche S. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr.* 2006;149(6):827-32.
15. de Vries, L., S. Bulvik and M. Phillip, Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child.* 2009;94(1): 33-7.
16. Szymborska M. and Staroszczyk B. Thyroiditis in children. Personal observations. *Medycyna wieku rozwojowego.* 1999;4(4):383-91.
17. Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, Ambardar VK, Sahoo M and Sankar R. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics.* 2008;122(3):670-4.
18. Tsirogianni A, Pipi E and Soufleros K. Specificity of islet cell autoantibodies and coexistence with other organ specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *Autoimmun Rev.* 2009;8(8):687-91.
19. Vlachopapadopoulou E, Thomas D, Karachaliou F, Chatzimarkou F, Memalai L, Vakaki M. Evolution of sonographic appearance of the thyroid gland in children with Hashimoto's thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22(4):339-44.

