

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

**OKUL ÖNCESİ ( 2-6 YAŞ ARASI ) ÇOCUKLARDA OTOİMMUN  
TİROİDİT VE İYOT EKSİKLİĞİNİN TARANMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gökçe ERGÜN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Yaşar CESUR**

**NİSAN 2022**

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

**OKUL ÖNCESİ ( 2-6 YAŞ ARASI ) ÇOCUKLARDA OTOİMMUN  
TİROİDİT VE İYOT EKSİKLİĞİNİN TARANMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gökçe ERGÜN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Yaşar CESUR**

**NİSAN 2022**



## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, plan aşamasında yazım sürecine kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Gökçe ERGÜN

## TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecinde engin bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, tezimin her aşamasında bana yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Yaşar Cesur'a,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığımız, eğitimimiz için üstün çaba gösteren Bezmialem Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Erkan Çakır'a,

İhtisas sürecinde bilgi ve tecrübesinin yanında hasta yaklaşımı ile örnek gördüğümüz çocuk hekimi olmanın ne demek olduğunu bizlere öğreten değerli hocalarım Prof. Dr. Emel Torun, Doç. Dr. Ayşegül Doğan Demir ve Yrd. Doç. Dr. Selçuk Uzuner'e,

Asistanlık sürecimde hem meslektaşım hem de arkadaşım olarak yanımda olmalarından büyük mutluluk duyduğum, onları tanıdığım için kendimi şanslı hissettiğim kıymetli arkadaşlarım Uzm. Dr. Lala Nurmammadova, Dr. Nur Tekin ve Dr. Türkay Babayeva'ya

Tez hazırlık sürecinde desteğini esirgemeyen ve bana yol gösteren değerli arkadaşım Dr. Bahriye Semizoğlu'na ve laboratuvarında örneklerin incelenmesi ve saklanması emek veren Biyolog Tağı Polat'a,

Birlikte çalışma imkanı bulduğum, çocuk kliniğinin tüm hocalarına, uzmanlarına, asistanlarına, hemşirelerine ve klinik personeline şükranlarımı sunuyorum.

Beni bugünlere getiren, varlığımdan gurur duyan, karşılıksız ve sonsuz fedakârlık ve şefkatle beni destekleyen, haklarını asla ödeyemeyeceğim annem Sevil, babam Yalçın ve sevgili kardeşim Ali'ye teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Gökçe Ergün

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR .....	7
ÖZET.....	9
ABSTRACT.....	11
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	14
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. Tiroid Bezi.....	15
2.1.1. Embriyolojik gelişimi.....	15
2.1.2. Tiroid bezi anatomisi.....	16
2.1.3. Tiroid bezi histolojisi .....	17
2.1.4. Tiroid hormon fizyolojisi .....	18
2.1.5. Tiroid fonksiyon testleri .....	24
2.2. Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Hastalığı).....	30
2.2.1. Tanım .....	30
2.2.2. Epidemiyoloji .....	31
2.2.3. Etyopatogenez .....	31
2.2.4. Predispozan faktörler.....	32
2.2.5. Histopatoloji .....	34
2.2.6. Klinik bulgular .....	36
2.2.7. HT ile ilişkili diğer hastalıklar .....	38
2.2.8. Tanısal testler .....	39
2.2.9. Tedavi.....	41
2.3. İyot Eksikliği .....	43
2.3.1. Tanım .....	43
2.3.2. Epidemiyoloji .....	45

2.3.3. Bulgular .....	46
3. MATERYAL ve METOT .....	48
4. BULGULAR .....	50
4.1. TSH.....	52
4.2. sT4.....	54
4.3. Anti-tiroid peroksidaz.....	56
4.4. Anti-tiroglobulin.....	58
4.5. İdrarda iyot .....	60
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇLAR .....	75
7. KAYNAKLAR.....	76



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> TSH normal değerleri.....	25
<b>Tablo 2.</b> Total T4 seviyeleri .....	26
<b>Tablo 3.</b> Total T3 seviyeleri .....	26
<b>Tablo 4.</b> sT4 normal değerleri .....	27
<b>Tablo 5.</b> sT3 normal değerleri .....	28
<b>Tablo 6.</b> Normal Tg Seviyeleri .....	29
<b>Tablo 7.</b> Çocuklarda hipotiroidi belirti ve bulguları.....	37
<b>Tablo 8.</b> Hashimoto tiroiditi ile birlikte sık görülen hastalıklar .....	38
<b>Tablo 9.</b> Yaşa göre önerilen L-T4 tedavi dozları.....	42
<b>Tablo 10.</b> Dünya Sağlık Örgütü'nün günlük iyot alım önerileri .....	43
<b>Tablo 11.</b> Endemik iyot eksikliği tanım kriterleri .....	44
<b>Tablo 12.</b> Okul çağındaki çocukların ( $\geq 6$ yaş) idrar iyot düzeylerine göre iyot alımı .....	45
<b>Tablo 13.</b> İyot eksikliğinin yaş gruplarına göre bulguları .....	47
<b>Tablo 14.</b> Çalışmaya alınan çocukların yaş aralıklarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı .....	50
<b>Tablo 15.</b> TSH değerine göre kız ve erkek çocukların dağılımı.....	52
<b>Tablo 16.</b> sT4 değerine göre kız ve erkek çocukların dağılımı .....	54
<b>Tablo 17.</b> Anti-TPO değerine göre kız ve erkek çocukların dağılımı .....	56
<b>Tablo 18.</b> Anti-TG değerine göre kız ve erkek çocukların dağılımı .....	58
<b>Tablo 19.</b> İdrarda iyot düzeyine göre kız ve erkek çocukların dağılımı.....	60
<b>Tablo 20.</b> Otoantikör durumuna göre ortalama idrar iyot değerleri .....	62
<b>Tablo 21.</b> Çalışmaya alınan çocukların yaş grupları, cinsiyet, tiroid hormon düzeyleri, tiroid otoantikörleri ve idrarda iyot düzeylerine göre karşılaştırılması.....	63
<b>Tablo 22.</b> Çalışmaya alınan çocuklarda normal dışı değerlere sahip olanlar	64
<b>Tablo 23.</b> Çalışmalarda Hashimoto tiroiditi için ortalama tanı yaşları.....	66
<b>Tablo 24.</b> Çalışmalarda HT vakalarında kız/erkek oranları .....	68
<b>Tablo 25.</b> Çalışmalarda tiroid otoantikörleri pozitiflik oranları .....	70

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid bezinin anatomik yapısı (arka yüz).....	17
Şekil 2. Normal tiroid dokusunda foliküllerin mikroskopik görünümü.....	18
Şekil 3. Tiroid hormonları sentez ve sekresyon basamakları.....	21
Şekil 4. Hashimoto tiroiditinde tiroid dokusunun mikroskopik yapısı .....	35
Şekil 5. Hashimoto Tiroiditinde lenfositlerce çevrelenmiş oksifilik tiroid hücre kümesi.....	36
Şekil 6. Kız ve erkek çocukların yaş ortalamaları .....	51
Şekil 7. Çocukların yaş grupları ve cinsiyetlerine göre dağılımı.....	52
Şekil 8. Cinsiyetlere göre TSH ortalaması.....	53
Şekil 9. TSH değerine göre kız ve erkek çocukların dağılımı .....	54
Şekil 10. Cinsiyetlere göre sT4 ortalaması .....	55
Şekil 11. sT4 değerine göre kız ve erkek çocukların dağılımı.....	56
Şekil 12. Cinsiyetlere göre Anti-TPO değeri ortalaması .....	57
Şekil 13. Anti-TPO değerine göre kız ve erkek çocukların dağılımı.....	57
Şekil 14. Cinsiyetlere göre anti-TG değeri ortalaması.....	59
Şekil 15. Anti-TG değerine göre kız ve erkek çocukların dağılımı .....	59
Şekil 16. Cinsiyetlere göre idrarda iyot değeri ortalaması.....	61
Şekil 17. İdrarda iyot düzeyine göre kız ve erkek çocukların dağılımı.....	62
Şekil 18. Otoantikor durumuna göre ortalama idrar iyot değerleri.....	62

## KISALTMALAR

Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz

Anti-TG: Anti-tiroglobulin

T4: Tiroksin

T3: Triiyodotironin

sT4: fT4: Serbest T4

sT3: fT3: Serbest T3

rT3: Reverse T3

TSH: Tiroid stimulan hormon

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

HT: Hashimoto tiroiditi

MiT: Monoiyodotirozin

DiT: Diiyodotirozin

Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS): Sodyum/İyot taşıyıcı

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>: Sodyum/Potasyum

TBG: Tiroksin bağlayıcı globülin

cAMP: Siklik adenzin monofosfat

ATP: Adenzin trifosfat

Tg: Tiroglobülin

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi "Major histocompatibility complex"

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Hidrojen peroksit

İİAB: İnce igne aspirasyon biyopsisi

USG: Ultrasonografi

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit antijen-4 “Cytotoxic T-cell antigen-4”

L-T4: Levotiroksin

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

UI: Üriner iyot

I: İyot

KIO<sub>3</sub>: Potasyum iyodat



## ÖZET

### Okul Öncesi (2-6 yaş arası) Çocuklarda Otoimmün Tiroidit ve İyot Eksikliğinin Taranması

**Amaç:** Otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde çocukluk ve adolesan çağda edinsel hipotiroidi ve guatrın en sık nedenidir. Otoimmün tiroid hastalıkları tipik olarak adolesan ve yetişkin yaş grubunda sık görülmektedir, süt çocuğu ve okul çağı çocuklarında otoimmün tiroidit varlığı ile ilgili çalışmalar vaka raporları şeklindedir. Nutrisyonel iyot eksiklikleri ilişkili tiroid hastalıkları açısından iyot elementinin düzeyine bakılması hastanın otoimmün tiroidit ve iyot eksiklikleri yönünden kapsamlı değerlendirilmesini sağlayacaktır.

**Materyal ve Metod:** 1 Temmuz 2021 – 1 Ekim 2021 tarihleri arasında Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran 2-6 yaş arası sağlıklı, bilinen kronik hastalığı olmayan, tiroid ilacı almamış 43 kız ve 43 erkek olmak üzere toplamda 86 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Mevcut kriterlere uyan çocuklardan serum TSH, sT4, Anti-TPO, Anti-TG düzeyleri ile spot idrarda iyot düzeyi çalışıldı.

**Bulgular:** Tiroid otoantikor pozitifliği olan 6 kişi (%6,9) saptanmış olup bu vakaların hiçbirinde tiroid fonksiyon testlerinde anormallik saptanmadı. Otoantikor pozitifliği olan vakalarda kız/erkek oranı: 2 olarak bulundu. Hem anti-TPO, hem de anti-TG pozitifliği olan bir vakada tiroid USG normal olarak sonuçlanmıştır. Bir kız çocukta subklinik hipotiroidi saptanmıştır, bu vakada iyot eksikliği ve Hashimoto tiroiditi saptanmamıştır. Çalışmamızdaki vakaların iyot eksikliği oranı %20,9 olup bunların %15,1'i hafif, %5,8'i ise orta düzeyde iyot eksikliği bulundu. Ağır düzeyde iyot eksikliği olan vaka saptanmamıştır. İyot eksikliği olan tüm vakalar ötiroid bulundu.

**Sonuç:** Ülkemizde tiroid otoimmunitesi ile ilgili adolesan yaş grubunda çalışmalar yapılmış olup okul öncesi (2-6 yaş) çocuklarla ilgili araştırma yoktur. HT bulguları okul öncesi yaşta az görülmektedir, ancak nispeten subklinik seyrettiğinden bu vakaların takibi önemlidir. Okul öncesi çocuklarda hipotiroidi bulgusu olmasa da hafif/orta iyot eksikliği yaklaşık 1/5 oranında görülmektedir. Bu nedenle iyot suplementasyonunun gerekliliği sonucuna varıldı. Çalışmamız bu yaş grubunda otoimmün tiroid hastalıklarının ve iyot eksikliği ilişkisinin anlaşılmasında daha geniş katılımlı yeni çalışmalar açısından öncü olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Hashimoto tiroiditi, otoimmün tiroidit, iyot eksikliği, 2-6 yaş arası çocuklar

## ABSTRACT

### Scanning of Autoimmune Thyroiditis and Iodine Deficiency in Preschool Children (2-6 years old)

**Purpose:** Autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) is the most common cause of acquired hypothyroidism and goiter during childhood and adolescence in regions where iodine intake is sufficient. Autoimmune thyroid diseases are typically seen in adolescent and adult age groups, moreover, studies on the presence of autoimmune thyroiditis in infants and school-age children are in the form of case reports. Examining the level of iodine in terms of thyroid diseases associated with nutritional iodine deficiencies will provide a comprehensive evaluation of the patient in terms of autoimmune thyroiditis and iodine deficiencies.

**Materials and Method:** Between July 1, 2021 and October 1, 2021, children between the age of 2-6, without any known chronic diseases and a total of 86 healthy children; 43 male and 43 female that have not been administered thyroid medication were chosen for the study by Pediatrics Polyclinics of Bezmialem University Medical Faculty Hospital. Serum TSH, sT4, Anti-TPO, Anti-TG and iodine levels in spot urine were studied from children who met the current criterias.

**Results:** Six individuals (6.9%) with positive thyroid autoantibody were detected and no abnormality was detected in thyroid function tests of any of these cases. In cases with autoantibody positivity, the female/male ratio was found to be 2. Thyroid USG was normal in a case with both anti-TPO and anti-TG positivity. Subclinical hypothyroidism was found in a girl, iodine deficiency and Hashimoto's thyroiditis were not detected in this case. The rate of iodine deficiency was 20.9%, of which 15.1% had mild and 5.8% had moderate iodine deficiency. No case with severe iodine deficiency was detected. All cases with iodine deficiency were euthyroid.

**Conclusion:** In our country, studies on thyroid autoimmunity have been conducted in the adolescent age group, however, no research has been done on pre-school children (2-6 years old). Hashimoto's Thyroiditis symptoms are not uncommon in pre-school age; however, it is important to follow these cases as they are relatively subclinical. Although no signs of hypothyroidism are seen in pre-school children, mild/moderate iodine deficiency is seen at a rate of approximately 1/5. Therefore, it was concluded that iodine supplementation is necessary. Our study will be a pioneer in terms of similar studies with more extensive participation in understanding the relationship between autoimmune thyroid diseases and iodine deficiency in this age group.

**Key words:** Hashimoto's thyroiditis, autoimmune thyroiditis, iodine deficiency, 2-6 years old children



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hashimoto tiroiditi (HT) otoimmün bir hastalıktır, kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. Etiyolojisi multifaktöriyeldir. Çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörler de önemlidir. Çevresel faktörler arasında özellikle iyot ile ilgili yapılmış birçok çalışma olup, iyotun HT'nde önemli bir predispozan faktör olduğu gösterilmiştir.

Hashimoto tiroiditi otoimmün mekanizmalarla oluşan bir hastalıktır. Hastalığın ortaya çıkışında, hücresel bağışıklıkta rolü olan T-lenfositlerinin hümmoral bağışıklıktan sorumlu B hücrelerini uyarması ve B hücrelerinin tiroid dokusu elemanlarına ve salgılarına karşı oluşturduğu otoantikorların rolü vardır (1).

Çocuk ve adolesan yaş grubunda guatr ve edinsel hipotiroidinin sık görülen nedenlerinden olup sıklıkla pubertenin erken ve orta dönemlerinde görülür. Yaşamın ilk üç yılında bile nadir de olsa bildirilen vakalar vardır. Kızlarda erkeklerden 4-7 kat daha fazla görülür (2, 3).

Hashimoto tiroiditinin çocuk ve ergen yaş grubundaki klinik bulguları guatra eşlik eden ötiroidizm, hipertiroidizm, hipotiroidizm veya guatsız hipotiroidizm ile karakterizedir. Hastaların çoğu asemptomatik, büyümüş bir tiroid bezi ile hekime başvurur. HT, tanısında anti-TPO antikor ve anti-TG antikor düzeyleri bakılmaktadır.

İyot eksikliğinin en sık ve belirgin bulgularından biri guatrdır. Çevresel iyot eksikliği sonucunda TSH sekresyonu ve tiroid bezi tarafından iyot alımı artar ve sonuçta tiroid bezinde hipertrofi ve hiperplazi gelişir. Ülkemizde şimdiye kadar bölgelere göre guatr sıklığı ve iyot eksikliği ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre genel olarak ülkemiz orta derecede iyot eksikliği bölgesi olarak kabul edilmektedir. Sağlık Bakanlığı 1995 yılından itibaren tüm illerde "İyot Eksiklikleri Hastalıkları ve Kontrolü Programı" başlatmıştır (4).

Çalışmamızın amacı okul öncesi çocuklarda (2-6 yaş) otoimmün tiroid hastalığı sıklığını belirlemek, idrarda iyot atılım düzeyine göre iyot eksikliği durumunu belirlemek ve otoantikor durumuna göre ortalama idrar iyot düzeylerini karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid Bezi

#### 2.1.1. Embriyolojik gelişimi

Tiroid bezi (gestasyonun 24. gününde) vücutta en erken oluşmaya başlayan endokrin organdır. Tiroid bezi, farinksin orta ventral duvarında yer alan bir divertikülden köken alır. Gelişimin dördüncü haftası civarında, aortik kesenin dorsalinde, birinci ve ikinci faringeal keseler arasında ilkel farinksin orta hat tabanında bir endodermal kalınlaşma görülür. Önceden küresel olan sonrasında iki loblu hale gelen bu divertikül tiroid bezinin öncüsüdür. İlkel tiroid dokusu alttaki mezenkimal dokuyla birleşerek alt boyuna ulaşmak için hyoid kemiğin ve laringeal kıkırdakların önüne iner. Tiroid dokusu tiroglossal kanala doğru uzanırken hyoid kemiğin ve laringeal kıkırdakların ventralinde yerleşim gösterir. İlk başta tiroid divertikulumunun içi boştur ancak kısa sürede gelişmekte olan 2. ve 3. trakea halkalarının önünde, isthmus ile birbirine bağlı, sağ ve sol lob olmak üzere iki loblu solid bir yapı halini alır.

Tiroid embriyolojik orjininden nihai anatomik lokalizasyona ilerlerken arkasında tiroglossal kanal olarak bilinen epitelium hücrelerinden oluşan bir kalıntı bırakır. Tiroglossal kanal gebeliğin 7-8. haftalarına kadar kaybolur. Tiroid orjinini aldığı bölge dilin 2/3 ön ve 1/3 arka kısmının birleşmesinde küçük kör bir çukur (foramen caecum) halinde kalırken kanalın en alt bölümündeki hücrelerin farklılaşması ise isthmustan süperior olarak uzanan piramidal lobu oluşturur. Piramidal lob, tiroglossal kanalın distal son parçasının embriyolojik bir kalıntısı olup populasyonun yarısına yakın kısmında bulunmaktadır.

Gebeliğin yedinci haftasının sonunda tiroid bezi, trakeal bir konumda nihai anatomik hedefine ulaşır. Tiroid bezinin bir kısmı dördüncü ve beşinci faringeal keselerden kaynaklanır. Bu keselerin nöral krest hücreleri (ultimobranşial gövdeleri), kalsitonin üreten parafoliküler C hücrelerine katkıda bulunur. Tiroid bezi, üçüncü gebelik ayının sonunda işlev görebilir (5, 6).

### 2.1.2. Tiroid bezi anatomisi

Tiroid bezi C5-T1 vertebraları arasında trakeanın hemen önünde yerleşir ve kısmen trakeayı çevreler. Fascia servikalisin lamina paratrachealis'i ile örtülüdür.

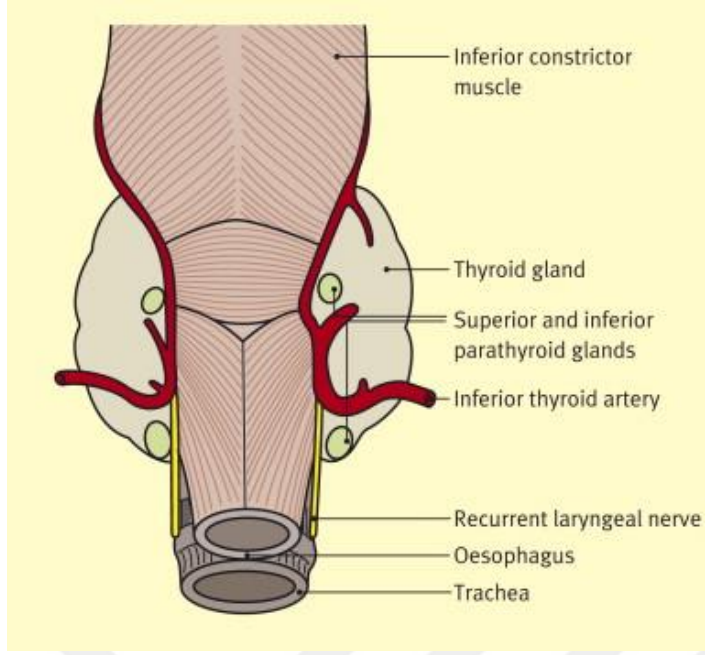
İki lobtan oluşur, bu loblar orta hatta istmus ile birleşmiştir (7). İnsanların yaklaşık yarısına yakın kısmında lobus pyramidalis adı verilen ve isthmus glandulae thyroideae'dan hyoid kemiğe uzanan bir lob bulunabilir.

Kanlanması çok zengin olan bu bez iki ana arter tarafından beslenir: a.thyroidae superior (a. carotis eksterna'nın ilk verdiği dal) ve a. thyroidea inferior (trunkus thyrocervicalis'in dalı). Nadiren a. thyroidea ima adı verilen üçünü bir arter de bezin kanlanmasına yardımcı olur.

Venöz dolaşımında 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.

Lenfatik dolaşımında 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 (8).



**Şekil 1. Tiroid bezinin anatomik yapısı (arka yüz) (9)**

### **2.1.3. Tiroid bezi histolojisi**

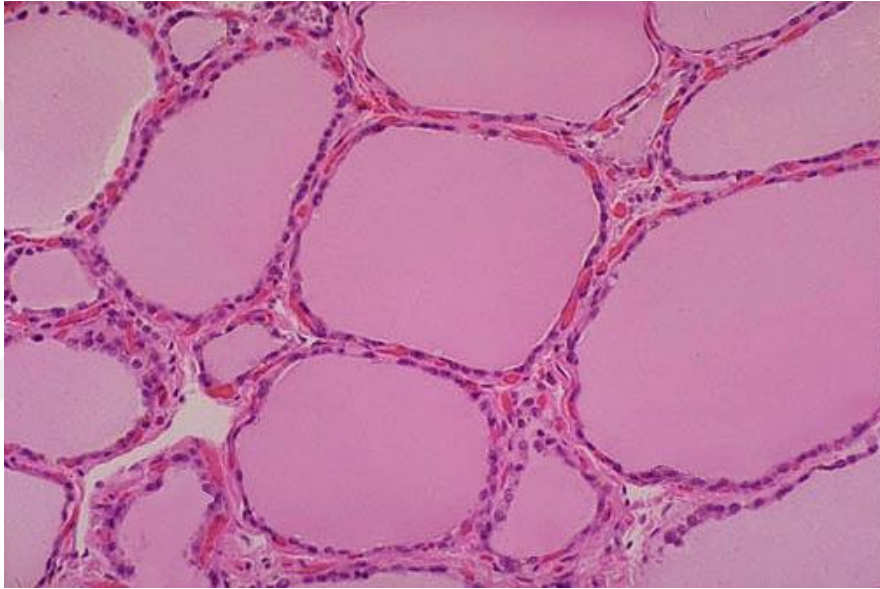
Embriyolojik olarak gelişimini tamamlayan tiroid bezi dışardan servikal fasya ile örtülü bağ dokusundan oluşmuş bir kapsül ile çevrilidir. Bu kapsülün altında beze sıkıca yapışmış gerçek fibröz bir kapsül bulunur. Bu kapsülden bezin içine doğru uzanan ve bezi lob ve lobüllere ayıran uzantılar vardır. Bezin görev gören dokusu foliküler (asinus) epitelyal keselerden oluşmuştur. Her lobülde ortalama 2-40 folikül (tirosit) vardır. Erişkinlerde tiroid bezinde yaklaşık  $3 \times 10^6$  folikül bulunur. Bu foliküllerin içinde kolloid adı verilen jelatinöz madde bulunur. Tiroid bezi salgısı kolloid olarak depolanır.

Bir tiroid folikülünde esas olarak A, B, C hücreleri de denilen üç çeşit hücre vardır. Bunlar; hem foliküler lümen hem de bazal membranla ilişkisi olan normal folikül hücreleri, lümenle ilişkisi olmayan ancak bazal membranla ilişkisi olan parafoliküler hücreler ve oksifilik (Hurthle) hücrelerdir (10).

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

- **B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit):** çok miktarda serotonin depolamaktadır. TSH reseptörü içerip tiroglobülin üretebilmesine rağmen, fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir.

- **C hücresi (Parafoliküler Hücre):** kalsitonin hormonunun sentez ve salınımından sorumludur. TSH'nın kontrolünde değildir, kalsitonin salınımı serum kalsiyum düzeyiyle ilişkilidir.



**Şekil 2. Normal tiroid dokusunda foliküllerin mikroskopik görünümü**

## **2.1.4. Tiroid hormon fizyolojisi**

### **2.1.4.1. Tiroid hormonları sentez basamakları**

Tiroid bezinin primer görevi tüm vücut metabolizmasını düzenleyen, protein sentezini uyararak ve hücrelerin oksijen tüketimini artıran, anabolik etkileriyle büyüme ve gelişme ile periferik ve merkezi sinir sisteminin olgunlaşmasını düzenleyen tiroid hormonları olan T4 ve T3'ü üretmektir. İyotun fizyolojik rolü bu hormonların

sentezine katkıda bulunmaktır (11). Tiroid bezinden ayrıca kalsiyum metabolizmasını düzenleyen kalsitonin de salgılanır.

Hipotalamus, hipotalamus-hipofiz portal kan dolaşımına tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salgılar, TRH hipofize gider ve hipofiz bezinin anteromedial bölgesinde bazofil hücrelerden tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgılanmasını uyarır (12).

TSH, tiroid hücrelerinin bazal yüzeyindeki TSH reseptörleriyle birleşince hücre membranında adenilat siklazı aktive eder, böylece cyclic AMP (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 (12).

Tiroid hormonları üretimi, tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesi TSH'nın tiroid bezi üzerindeki etkisine bağlı olarak düzenlenir. TSH, tiroid hormon sentezi ve salınımının çoğu basamağında etkisi olan bir hormondur. Dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerindeki bir değişiklikler, hipofizden TSH salınımını azalır ya da artması şeklinde cevaplanır (12, 13).

Tiroid hormonları (T<sub>4</sub>) ve triiodotironin (T<sub>3</sub>) tiroid bezinde tiroglobulin (Tg) molekülünde tiroid foliküler hücreleri tarafından sentezlenerek depolanmak üzere hücrelerden foliküler lümene taşınır. Tiroid bezi kendi salgısının fazlasını depolayabilen tek endokrin bez olup organizmaya 3 aya kadar yetecek kadar hormon depolayabilir (14).

Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların %93' ü T<sub>4</sub> ve %7' si T<sub>3</sub>' dür. Bu iki hormonun metabolik etkileri aynı olmasına rağmen T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>'den 4 kat daha aktiftir ve yarı ömrü daha kısadır. T<sub>3</sub>'ün büyük çoğunluğu periferik dokularda 5' deiyodinaz enzimi ile T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e dönüşmesiyle oluşur (12-14).

İyot tiroid folikül hücreleri içerisine taşınırken elektriksel ve kimyasal gradiyentin aksi yönünde hareket ettirilir. İyot transportu sodyum transportuna bağımlıdır ve bu nedenle de doyurulabilir, enerji bağımlı ve oksidatif mekanizmalara ihtiyaç duymaktadır.

$\text{Na}^+/\Gamma$  transporter, tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral membranında bulunur, adenozin trifosfat (ATP) harcayarak aktif transportla hücre içine iyot taşıyan intrinsik bir transmembran proteindir (iyot uptake) (14).

İyot tutulumunu etkileyen en önemli faktör TSH konsantrasyonu ve iyot seviyesidir. Tiroid foliküllerinde iyot; pendrin denen membran iyodür-klorür taşıyıcısı ile folikül hücrelerinin apikal yüzeyinden ekzositotik veziküllere difüze olur (15, 16).

Bu veziküllerde iyodür hızlı bir şekilde okside olarak tiroglobulinin tirozin amino asidinin aromatik zincirine kovalent bağ ile bağlanır (organifikasyon). Okside olan iyodür, tiroglobulin üzerindeki tirozine hidrojen peroksite ihtiyaç duyan, tiroid foliküler hücrelerinin apikal membranında bulunan tiroid peroksidaz (TPO) tarafından bağlanınca monoiyodotirozin (MIT) oluşturur. MIT 'in bir iyot ile daha reaksiyona girmesi ile diiyodotirozin (DIT) oluşur (14, 17).

T4, bir tiroglobulin molekülü içinde iki diiyodotirozin rezidüsünün birleşmesiyle, T3 ise bir tiroglobulin molekülü içinde bir MIT ve bir DIT birleştirilmesiyle oluşturulur (18). Bu reaksiyonlar da yine TPO tarafından katalize edilir (coupling). Matür tiroid hormonları içeren Tg, folikül lümeni içinde yer alan kolloidde depolanır (14).

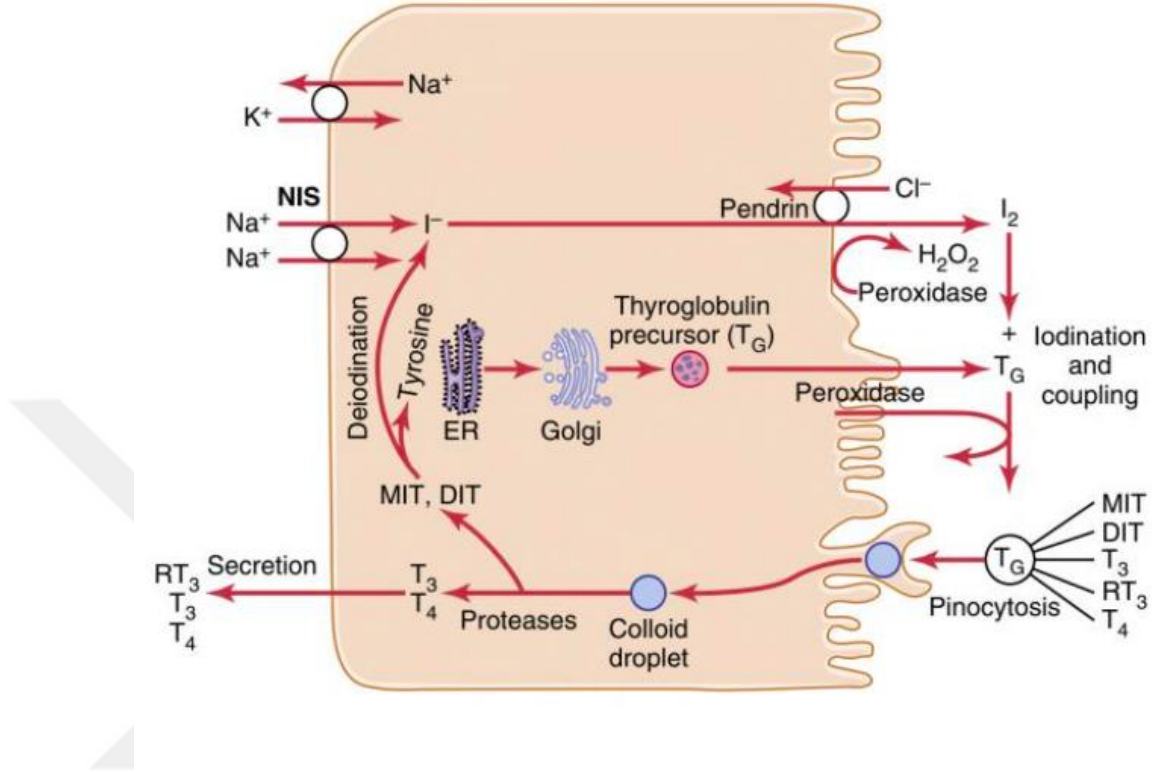
TSH'ye yanıt olarak, tiroid foliküler hücrelerinde kolloid yapıda depolanan tiroglobulin, proteolitik enzimler içeren fagolizozomlar aracılığıyla hidrolize olur ve açığa çıkan T4 ve T3 kan dolaşımına salgılanır (15).

Kan dolaşımındaki T4 ve T3 'ün %99'u hızla çeşitli plazma proteinlerine bağlanır. Büyük çoğunluğu tiroksin bağlayıcı globülin (TBG)'e bağlanır, çok az bir kısmı da prealbümin ve albümine bağlanır (12, 19).

Tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmı T3'ün nükleer reseptörlerine bağlanarak, çeşitli dokularda tiroid hormon etkilerini düzenleyecek olan gen transkripsiyonu, mRNA ve protein sentezleri oluşmasıyla sağlanır (19).

T4 ve T3 düzeyleri periferde azaldığında; pozitif geribildirim ile hipotalamusta TRH, hipofizde ise TSH salımını artırılarak, tiroid hormonları seviyeleri normale yükseltilir. T4 ve T3 hormon miktarı kan dolaşımında normalin

üzerine çıktığında ise negatif geribildirim ile TSH ve TRH üretimi ve salınımını baskılanır. Bu sayede tiroid hormonlarının salınması azaltılmış olur (20).



Şekil 3. Tiroid hormonları sentez ve sekresyon basamakları (21)

#### 2.1.4.2. Tiroid hormonlarının etkileri

**Oksijen tüketimi ve termogenik etkileri:** Tiroid hormonları, vücudun hemen hemen tüm dokularında etki eder ve enzim konsantrasyonunu ve aktivitesini, substratların, vitaminlerin ve mineral tuzların metabolizmasını, bazal metabolizmayı veya kalorijenezi etkiler; ayrıca oksijen tüketimini uyarır (kolinerjik etki) ve diğer endokrin sistemlerde de etki gösterirler (22).

Kolinerjik etki, tiroid hormonları tarafından membrandaki  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz'ın stimülasyonu ile büyük ölçüde ilişkilidir. T3 direkt olarak mitokondrial solunumu ve ATP (adenozin trifosfat) sentezini arttırarak kolinerjik etki yapar (13, 23).

Bunun sonucu olarak da periferik dokularda kan akımı artar ve artan vücut ısısını azaltma amaçlı damarlarda vazodilatasyon görülür. Vazodilatasyon sebebiyle intravasküler kan akımında artış gözlenir. Böylelikle vücut ısısının azaltılmış olur.

Tiroid hormonlarının bu etkisine bağlı olarak hipotiroidide soğuk intoleransı, hipertiroidide sıcak intoleransı ve aşırı terleme görülmektedir (24).

**Protein metabolizması:** Tiroid hormonları fizyolojik düzeyde salgılandıklarında protein sentezini artırır. Yüksek doz tiroid hormonu alanlarda veya hipertiroidizm olgularında protein sentezi inhibe olur ve protein katabolizması artar (22, 25).

**Karbonhidrat metabolizması:** Tiroid hormonları başta insülin ve katekolaminler olmak üzere çeşitli hormonların etkisini modifiye ederek karbonhidrat metabolizmasını birçok yönden uyarır. Fizyolojik dozlarda ince bağırsaktan glukoz emilim hızını, hepatik glukoneogenezi, kas ve yağ dokusu tarafından glukoz harcanmasını artırır (12).

Yüksek doz tiroid hormonu alımında veya hipertiroidizmde katekolaminlerin ve glukagonun etkisini artırır; böylece glikojenolizi ve glukoneojenezi uyararak hiperglisemiye neden olurlar. Hipertiroidizmde anormal glukoz toleransı oluşurken, hipotiroidizmde ise glukoz toleransı azalır (25).

**Lipit metabolizması:** Tiroid hormonları yağların lipolizini artırır, vücuttaki yağ deposunu azaltır; böylece plazmada serbest yağ asidi miktarını artırır, hücrelerin serbest yağ asit oksidasyonunu uyarır.

Artmış tiroid hormonu serum kolesterol, fosfolipid ve trigliserid düzeylerini azaltır; serbest yağ asidini artırır. Tiroid hormonlarının eksikliğinde serum kolesterol, fosfolipid ve trigliserid düzeyleri artar, karaciğerde hepatosteatoz görülür, uzun süreli kolesterol yüksekliği de ateroskleroza neden olur (12, 22).

**Sinir sistemine etkileri:** Tiroid hormonlarının fizyolojik düzeydeki varlığı beyin gelişimi için önemlidir. Nöronlarda akson ve dentrit oluşumu, sinaptogenez, miyelinizasyon ve hücre migrasyonunda rol oynar (26). Beynin tiroid hormonlarından en çok etkilenen merkezi sinir sistemi bölümleri; serebral korteks ve bazal gangliyonlardır. Kohlea da etkilenen bölgeler arasındadır. Tiroid hormonlarının beyine etkilerinin bir kısmı katekolaminlere yanıtılığının artması ve buna bağlı

olarak retiküler etkinleştirici sistemin etkinliğinin artmasına ikincildir. Sonuç olarak gelişim sırasında tiroid hormonlarının eksikliği zeka geriliğine neden olmaktadır (13, 22).

**Kardiyovasküler sisteme etkileri:** Tiroid hormonları vücuttaki tüm dokularda metabolizma hızını arttırdığı için bazal metabolik hız da artar. Buna bağlı olarak dokularda oksijen tüketimi ve metabolik son ürünlerin oluşumu artar. Bu durum dokularda vazodilatasyona neden olur, dolayısıyla dokulara kan akımı artar. Artmış kan akımı kardiyak output'un artışıyla sonuçlanır (12).

Tiroid hormonları kalpte beta adrenerjik reseptörlerin sayı ve affinitesini arttırması sebebiyle kalbin katekolaminlerin kronotropik ve inotropik etkilerine duyarlılığını arttırır. Hipertiroidide taşikardi, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında artma, supraventiküler taşiaritmi ve atrial fibrilasyon gibi durumların görüldüğü hiperdinamik kardiyovasküler durum oluşur. Hipotiroidide ise katekolamin reseptörleri ve kalpteki beta reseptör sayısı azalması dolayısıyla katekolaminlere karşı kardiyak duyarlılıkta azalma oluşur, kalbin kontraktilite hızı azaltılır, sistolik basınç azalırken diyastolik basınç ise artar (12, 13, 27). Hipotiroidide katekolaminlere karşı azalmış olan kardiyak duyarlılık hormon replasman tedavisi ile geri kazanılabilmektedir (28).

**Kas üzerine etkileri:** Tiroid hormonları normalde az miktarda artmasıyla kasların kasılmasında artış göstermektedir. Fakat tiroid hormon miktarı çok yükseldiğinde, protein katabolizması nedeniyle kaslar güçsüzleşir.

Hipertiroidizmin en tipik bulgularından biri de ince motor tremordur, 10-15/saniye kadar bir frekansı vardır. İnce tremor, kas tonusunu kontrol eden spinal korddaki nöral sinapslarda artmış aktivite sonucu oluşur (12). Hipotiroidisi olan hastalarda da kaslarda zayıflık, kontraksiyon sonrası tendonların gevşeme fazında uzama görülür (29).

**Kemik üzerine etkileri:** Tiroid hormonları normal iskelet gelişimi ve kemik kütlesinin devamlılığı için gereklidir (30). Hipotiroidi büyüme geriliği ve kemik yapısında bozulmaya; hipertiroidi ise kemik kütlesinde azalma, kemik yaşında ilerleme, büyümede hızlanma ve osteoporotik fraktür riskinde artışa neden olur (31, 32).

**Gastrointestinal sisteme etkileri:** Tiroid hormonları, hem gastrointestinal sistem motilitesini hem de sindirim sıvılarının salgılanma hızını artırır (12). Sonuç olarak hipertiroidide motilite artışına bağlı olarak diyare ve malabsorbsiyon ortaya çıkarken, hipotiroidide motilitenin azalmasına bağlı kabızlık ve şişkinlik gibi şikayetler sık olarak görülür (33).

### **2.1.5. Tiroid fonksiyon testleri**

Tiroid fonksiyon testleri klinik bulgulara ek olarak tiroid hastalıklarına tanı koymada ya da tedavi sürecini takipte önemlidir. Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede ilk test serum TSH seviyesidir. Serbest T4 ve T3 de tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan diğer testlerdir.

#### **2.1.5.1. TSH**

TSH, glikoprotein yapıda bir hormon olup ön hipofizden diurnal ritimde (gece yarısından sonra ve akşam saatlerinde pik yapan) salgılanmaktadır (15).

Tiroid stimüle edici hormon seviyesi, tiroid hastalıklarında çoğunlukla değerlendirilmede kullanılan ilk basamak testtir (24).

Hipotalamus-hipofiz aksının sağlam olduğu durumlarda ve hastalık veya ilaç kullanımını olmadığı durumda TSH düzeyi, tiroid hormon sentezi ve tiroid hormon replasman tedavisinin yeterliliği hakkında tam bilgi verir. Serbest T4 ve TSH düzeyleri arasında ters orantı vardır. Sağlıklı erişkin ve adolesan yaş grubunda TSH düzeyinde önemli değişiklikler olmaz.

Tiroid dışı hastalıklar, ilaçlar, hipofizer hastalıklar bu aksı bozar ve serum TSH, tiroid hormon seviyelerini etkiler. Glukokortikoidler, dopamin ve oktreotid serum TSH seviyesini azaltır (34).

Tiroid stimüle edici hormon seviyesi çocuklarda yaşa göre farklılık gösterir (**Tablo 1**) (15).

**Tablo 1. TSH Normal Değerleri (1)**

Yaş	TSH değeri (μIU/L)
0-3 gün	1,00-20,00
3-30 gün	0,5-6,5
1-5 ay	0,5-6
6 ay-18 yıl	0,5-4,5

#### **2.1.5.2. Total Tiroid Hormonları (tT4 ve tT3)**

Serum total T4 ve total T3 düzeyleri hipotiroidizmde azalır, hipertiroidizmde ise artar. Tiroksinin %99,97'si başta tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) olmak üzere tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albümine gibi proteinlere bağlı olarak serumda bulunur bu nedenle serum tT4 ve tT3 seviyeleri bağlayıcı proteinleri etkileyen faktörlerden etkilenirler (35).

Hipotiroidizm, akut/kronik hepatit, adrenal yetmezlik, östrojen içeren ilaç kullanımı, gebelik gibi durumlarda serum TBG seviyesi artarken; hipertiroidizm, sepsis, hepatik yetmezlik, nefrotik sendrom, diyabetik ketoasidoz, malnutrisyon, androjenler, anabolik steroidler ve glukokortikosteroidler serum TBG seviyesini azaltır (36).

Tiroid disfonksiyonlarında T3/T4 oranında değişiklikler görülmektedir. T3/T4 oranı, hipotiroidizm, hipertiroidizm ve iyot eksikliğinde artar. Hipertiroidizmde T3 düzeyi T4'e göre daha fazla artarken, hipotiroidizmde T3, T4'e göre daha az düşmektedir. Hipotiroidizm çok ağır olmadığı sürece T3 normal sınırlarda kalır. Bu nedenle T3 düzeyi hipertiroidizm, T4 düzeyi ise hipotiroidizm tanısında daha duyarlıdır (14).

**Tablo 2. Total T4 Seviyeleri (11)**

Yaş	tT4 ( $\mu\text{g/dL}$ )	tT4 (nmol/L)
0-3 gün	8,0-20,0	103-258
3 gün-1 ay	5,0-15,0	64-193
1 ay-1 yıl	6,0-14,0	77-180
1-5 yıl	4,5-11,0	58-142
6-18 yıl	4,5-10,0	58-129

**Tablo 3. Total T3 Seviyeleri (11)**

Yaş	tT3 ( $\mu\text{g/dL}$ )	tT3 (nmol/L)
0-3 gün	60-300	0,9-4,7
4 gün-1 yaş	90-260	1,4-4,0
1-6 yıl	90-240	1,4-3,7
7-11 yıl	90-230	1,4-3,6
12-18 yıl	100-210	1,5-3,3

### 2.1.5.3. Serbest Tiroid Hormonları (sT4 ve sT3)

Serbest tiroksin 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 ölçülür (37).

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 (4).

**Tablo 4. sT4 Normal Değerleri (11)**

Yaş	sT4 (ng/dL)	sT4 (pmol/L)
0-3 gün	2,0-5,0	25,7-64,3
3-30 gün	0,9-2,2	11,6-28,3
1 ay-18 yıl	0,7-2,0	9,0-25,7

**Tablo 5. sT3 Normal Değerleri (11)**

Yaş	sT3 (pg/dL)	sT3 (pmol/L)
Kord Kanı	20-240	0,3-3,7
1-3 gün	200-610	3,1-9,4
6 hafta	240-560	3,7-8,6
Erişkin (20-50 yıl)	230-660	3,5-10,0

#### **2.1.5.4. Reverse T3 (rT3)**

Reverse T3, T4'ün perifer dokularda yıkımı sırasında oluşan inaktif tiroid hormonudur. Reverse T3 ölçümü, T4'ün hem metabolizması hem de periferik dokudaki düzeyinin indirekt göstergesidir. En sık nontiroidal hastalıklarda düşük T3 ve T4 seviyelerinin hipotiroidizme bağlı olmadığını göstermek amacıyla kullanılır (14, 15).

#### **2.1.5.5. Tiroglobulin (Tg)**

Tiroglobulinin normalde çok az bir miktarı kan dolaşımına katılır ve serumda ölçülebilir. TSH supresyonu ile serum Tg düzeyleri azalırken, stimülasyonu ile Tg düzeyleri artmaktadır (11).

Hipertiroidizm, inflamasyon, travma (tiroid biyopsisi, cerrahisi gibi), diferansiye tiroid kanserleri, endemik guatr ve otoimmün tiroid hastalıklarında serum Tg düzeyi artar. Tiroid bezinde aktivitenin veya doku miktarının azaldığı durumlarda (tiroid aplazisi veya hipoplazisi), supresif dozda tiroid hormon alımlarında ve Tg sentez bozukluklarında ise Tg düzeyi azalır (38).

Radyoaktif ablasyon veya cerrahi ile total tiroidektomi yapılan tiroid kanserli hastalarda rezidüel doku varlığında veya rekürrens taramasında serum Tg çok duyarlı bir yöntemdir (14).

Serum Tg ölçümü ekzojen tiroid hormonu alımına bağlı tirotoksikozis factitia'nın ayırıcı tanısında düşük Tg düzeylerini göstermek için kullanılabilir (39). Ayrıca yenidoğan hipotiroidizmde tiroid agenezisini diğer nedenlerden ayırt etmek için kullanılan bir parametredir (40).

**Tablo 6. Normal Tg Seviyeleri (11)**

Yaş	Serum Tiroglobulin (ng/mL)
Kord Kanı	14,7 - 101,1
0-35 ay	10,6 - 92,0
3-11 yıl	5,6 - 41,9
12-17 yıl	2,7 - 21,9

#### 2.1.5.6. Tiroid Otoantikoları

Antitiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve Antitiroglobülin (Anti-TG) antikoları otoimmün tiroid hastalıklarının tanı ve izleniminde kullanılan tiroid otoantikolarıdır.

Hashimoto tiroiditinde Anti-TPO pozitifliği %90 oranında görülürken, Anti-TG pozitifliği özellikle çocukluk yaş grubunda daha az nadir görülür (41).

Graves hastalığı da tiroid antikoları pozitifliğine sebep olan diğer bir otoimmün tiroid hastalığıdır (15). Subakut tiroiditte de düşük düzeylerde otoantikor pozitifliği görülebilir (42).

TSH reseptör antikorları stimulan ve blokan olmak üzere ikiye ayrılır. TSH reseptör stimulan antikorları özellikle hipertiroidizmin ayırıcı tanısında Graves hastalığı açısından tanıyı desteklemek amacıyla kullanılmaktadır (43).

TSH reseptör blokan antikorları varlığında guatr olmaksızın hipotiroidizm tablosu görülebilmektedir. Neonatal geçici hipotiroidizmde TSH reseptör blokan antikorları ayırıcı tanıda kullanılabilir (44).

Normal serum Anti-TPO seviyesi <20 IU/ml, Anti-TG <1,0 IU/ml'dir. Serum TSH reseptör antikoru <10 ise normal; 10-14 ise şüpheli; ≥15 ise pozitif kabul edilir (15).

## **2.2.Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Hastalığı)**

### **2.2.1. Tanım**

Hashimoto tiroiditi, ilk olarak 1912 yılında Hakaru Hashimoto tarafından kronik tiroid hastalığı olan 4 hasta üzerinde “Struma Lymphamotosa” olarak adlandırılmıştır. Bu hastaların tiroid bezlerinde diffüz lenfositik infiltrasyon, fibrozis, parankimal atrofi ve bazı asiner hücrelerde eozinofilik değişiklikler mevcuttu (45).

40 yılı aşkın bir süre sonra, bu bozukluğu olan hastalarda antitiroid antikorların varlığı rapor edilmiştir (46). Tiroid bezine karşı oluşan anormal hücrel ve hümmoral immün yanıt hastalığın gelişmesine neden olur.

Hastalığın adı zaman içerisinde Hashimoto tiroiditi, kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son zamanlarda kronik otoimmün tiroidit olarak değişmiştir. Kronik otoimmün tiroidit, Hashimoto hastalığı olarak adlandırılan guatr eşlik eden tip ve atrofik tiroidit adı verilen atrofik tip olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Her ikisi de serumda tiroid otoantikörlerinin varlığı ve değişen derecelerde tiroid disfonksiyonu ile karakterize olup guatr olup olmamasına göre ayrılmaktadır (46).

### 2.2.2. Epidemiyoloji

En sık orta yaş grubunda olmak üzere her yaş grubunda görülebilir. Genel populasyonun %2'sinden fazlasında görülen Hashimoto tiroiditinin, kadınlarda insidansı erkeklerden daha fazladır. HT, kadınlarda morbiditeden sorumlu en sık otoimmün hastalıklardan biridir (47, 48).

Çocuk ve adolesanlarda görülen tiroid hastalıkları içinde en sık görüleni Hashimoto tiroiditidir. Çocukluk çağı insidansı %1 kadar yüksek olabilir (49).

Çocukluk yaş grubunda hastalık en sık pubertenin erken ve orta dönemlerinde görülür. Adolesanlarda guatr vakalarının %40'ına kronik otoimmün tiroidit neden olmaktadır (50). 4 yaş altındaki çocuklarda daha nadir görülmekle birlikte süt çocuklarında dahi HT görülen vakalar bildirilmiştir (51).

Hashimoto tiroiditi, iyot alımının yeterli olduğu ülkelerde edinsel hipotiroidizm ve guatrın en sık sebebidir (11). Genetik yatkınlığın hastalığın ortaya çıkmasında rolü vardır. HT hastalarının %30-40'ında tiroid hastalığı için aile öyküsü vardır (11).

### 2.2.3. Etyopatogenez

T hücre bağımlı otoimmünite aracılığıyla oluşan HT etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynar; fakat genetik faktörler bu kompleks hastalığın oluşmasında daha baskındır (52).

Hashimoto tiroiditinin çevresel tetikleyicileri arasında iyot alımı, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, sitokin tedavisi ve gebelik bulunur. İyot, tiroiditi indükleyen en önemli çevresel faktördür (52).

Hashimoto tiroiditinde histolojik olarak diffüz lenfosit infiltrasyonu, epitelyal hücre yıkımı, nadir germinal merkezler, az kolloid içeren hacmi küçülmüş tiroid folikülleri ve fibrozis sonucu kronik tiroid destrüksiyonu görülmektedir (53).

Tiroid antijenlerine spesifik CD4 (yardımcı) T lenfositlerin aktivasyonu, patogenezin ilk basamağıdır. CD4+ T hücrelerinin majör görevlerinden biri de antikor üretimine yardımcı olmaktır (Th2 fonksiyonu). T hücreleri tiroid antijenleri

ile reaksiyona girerek tiroid antikor yapımını uyarır. Bu antikorların üç ana hedefi Tg, TPO ve TSH reseptörleridir. HT'nde süpresör T hücrelerindeki genetik defekt nedeniyle hücrel immunitenin bozulması sonucunda yardımcı T lenfositleri süprese edilemez. Aktive olan CD4 T hücreleri, sitotoksik CD8 T hücrelerinin yanı sıra otoreaktif B hücrelerini de uyarır, böylece interferon-gama (INF-)'yı da içeren çok sayıda sitokin salgılanır. Salgılanan sitokinler tiroisitleri uyararak MHC-II yüzey antijenlerinin (HLA-DR, HLA-DP ve HLA-DQ) oluşmasını sağlar; böylece tiroid hücreleri, T hücrelerine antijen sunan hücrelere dönüşür (46, 54).

T hücrelerinin ikinci görevi tiroid hücrelerine sitotoksik etkileridir (Th1 fonksiyonu). Sitotoksik etki ile ekspresyonu artan IL-12, TNF-alfa ve interferon-gama, tiroisit hasarında major rol oynayan sitokinlerdir (55).

Apoptozis, HT etiopatogenezinde rol alan mekanizmalardan biridir. HT'nde K (katil hücreler) ve NK (doğal öldürücüler) hücre fonksiyonlarında artış görülmektedir. Viral ya da bakteriyel enfeksiyon sonrası protein yapılarındaki benzerlik nedeniyle T hücrelerinin aktivasyonu, tiroid folikül hücrelerinde HLA sınıf II moleküllerinin ekspresyonu ve Fas-Fas ligand sinyal sisteminin aktivasyonu tiroid hücre apoptozisinin patogenezinde rol oynamaktadır (56).

Hashimoto tiroiditli hastaların çoğunda Tg ve TPO'a karşı yüksek titrede antikor bulunur. Anti-TPO antikorları, TPO enziminin aktivitesini inhibe ederek ve NK hücre sitotoksitesini arttırarak hipotiroidiye neden olmaktadır (57).

## **2.2.4. Predispozan Faktörler**

### **2.2.4.1. Genetik Faktörler**

Otoimmün tiroid hastalıklarında spesifik genetik geçiş tanımlanmamış olmasına rağmen, genetik yatkınlık olduğunu gösteren veriler mevcuttur. HT'li hastaların birinci derece akrabalarında tiroid otoantikorları pozitifliği artmış olup bu ailelerde HT ve diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (46, 57, 58).

Yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde HT'nin görülme oranı %30-40 civarında iken, dizigotik ikizlerde sıklığın %10 olduğu bildirilmiştir (59).

Çalışmalarda MHC alt gruplarından HLA-B8 ve HLA-DR3'ün atrofik tiroidit ile, HLA-DR4 ve DR5 haplotiplerinin guatröz tiroidit ile ilişkisi belirlenmiştir. HT'ne karşı DQA1\*0102 ve DQB1\*0602 alellerin koruyucu etkiye etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (60).

T hücre regülasyonu ile ilişkili bir T hücre yüzey molekülü olan sitotoksik T-cell antigen-4 (CTLA-4) 'ü kodlayan genin ailevi HT ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (61, 62). Turner, Klinefelter ve Down sendromu gibi kromozomal bozukluklarda HT görülme sıklığı artmıştır (63).

Hashimoto tiroiditi olan hastalarda çölyak hastalığı, romatoid artrit, tip1 diabetes mellitus, multipl skleroz ve vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklarının görülme ihtimali artmıştır. Hastaların üçte birinden fazlasında Sjögren sendromu, Myastenia Gravis, vitamin B12 eksikliği ve çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıklar görülebilmektedir. Ayrıca poliglandüler sendrom tip 2 nin bir parçası olarak HT, Addison hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı ve/veya tip 1 diabet hastalıklarından ikisi veya daha fazlasının aynı hastada görülebildiği durumlar mevcuttur (64).

#### **2.2.4.2. Çevresel Faktörler**

Hashimoto tiroiditi, önceki yıllarda nadir görülen bir hastalık iken günümüzde en sık görülen otoimmün hastalıklardan biri olmuştur. Otoimmün ve alerjik hastalıkların artışında zamanla daha hijyenik ortama geçişten dolayı organizmanın mikroplara cevabının azalması dolayısıyla immün sistem gelişiminde bozukluk olması (hijyen hipotezi) ile açıklanmaktadır (65).

Hashimoto tiroiditi gelişimini sadece genetik faktörlerle açıklamak mümkün değildir, hastalık gelişimi multifaktöriyel olup çevresel faktörlerin de etkisi mevcuttur. Çevresel faktörler ile ilgili olarak, yüksek iyot alımı, tütün dumanı gibi kirleticiler, selenyum eksikliği, hepatit C gibi bulaşıcı hastalıklar ve lityum, amiodaron gibi bazı ilaçlar HT gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (66, 67).

Yapılan çalışmalarda diyetle alınan iyot miktarının artışının, Tg'in iyodinasyonunda artışa neden olduğu ve böylece Tg'in antijenik özelliğini

artırarak HT yatkınlığı olan kişilerde otoimmün süreci tetikleyerek hastalığı başlattığı düşünülmektedir (67, 68).

Endemik iyot eksikliği olan bölgelerde iyot desteği sağlanması sonucunda bu bölgelerde tiroidit sıklığında üç kat artış görülmüştür (14). Diyetle fazla iyot alımının tiroide karşı gelişen otoimmüniteyi artırarak HT gelişmesini tetiklediği, hafif iyot eksikliğinin ise HT'nden koruduğu saptanmıştır (61).

Selenyum eksikliği HT oluşumuna yatkınlık yaratan çevresel faktörlerden biridir, yetersiz selenyum alımının HT gelişimini arttırdığı gösterilmiştir (69). Selenoproteinler, tiroid deiyodinasyonu için önemli role sahiptir, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> düzeyini artırabilen glutatyon peroksidaz selenoproteinlerden biridir. Selenyum eksikliği, selenoproteinlerin aktivitesini azaltarak inflamasyonu ve hastalık oluşumunu tetiklemektedir (70, 71).

Sigara dumanı, poliklorlu bifeniller, solventler ve metaller gibi çevresel kirleticiler otoimmün sürecin ve inflamasyonun başlamasıyla ilişkisi olan diğer çevresel faktörlerdir (72).

Amiodaron %37 oranında iyot içeren bir ilaçtır, tiroid bezine olan etkileri içerdiği iyotla ilişkilidir. Buna ilaveten amiodaron maruziyeti tiroid otoimmünitesine yatkın kişilerde tiroid antikörlerinin oluşmasına neden olmaktadır (73). Lityum'un T hücre üzerindeki direkt etkilerinden dolayı HT'i alevlendirdiği gösterilmiştir (74).

Düşük doz radyasyon maruziyetinin bile geçici bir otoimmün reaksiyona yol açarak HT gelişimini arttırdığı düşünülmektedir (75). Çernobil kazasından sonra radyasyona maruz kalmış çocuk ve adolesanlarda, tiroid otoantikörlerinin prevalansında artış görülmüştür (76).

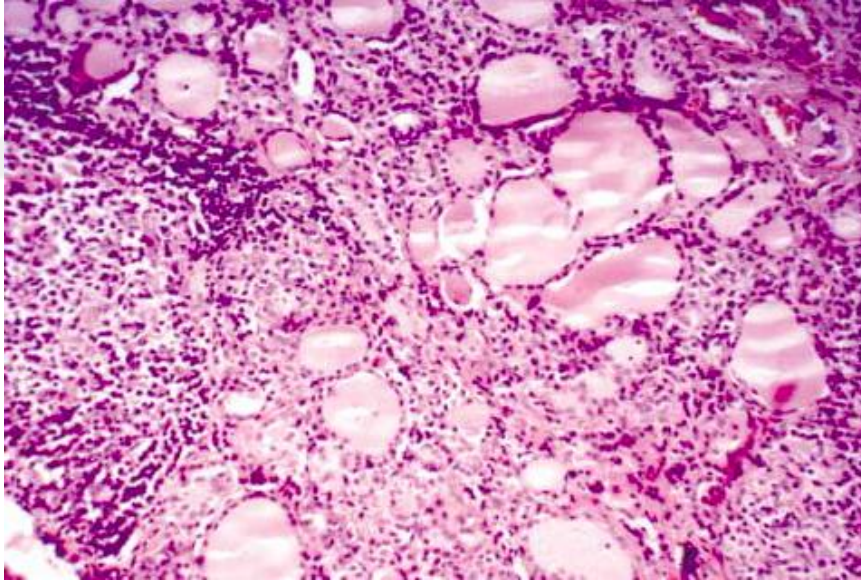
### **2.2.5.Histopatoloji**

Hashimoto tiroiditinde morfolojik olarak tiroid bezi, diffüz simetrik olarak genişlemiş, sert, lastik kıvamındadır. Buna rağmen boyutları korunmuştur, hatta fibrozise bağlı küçülmüş bile olabilir. Kesit yüzünde, normalde kırmızı-kahverengi et görünümündeki tiroid dokusunun soluk, gri-beyaz doku ile kaplanmış olduğu

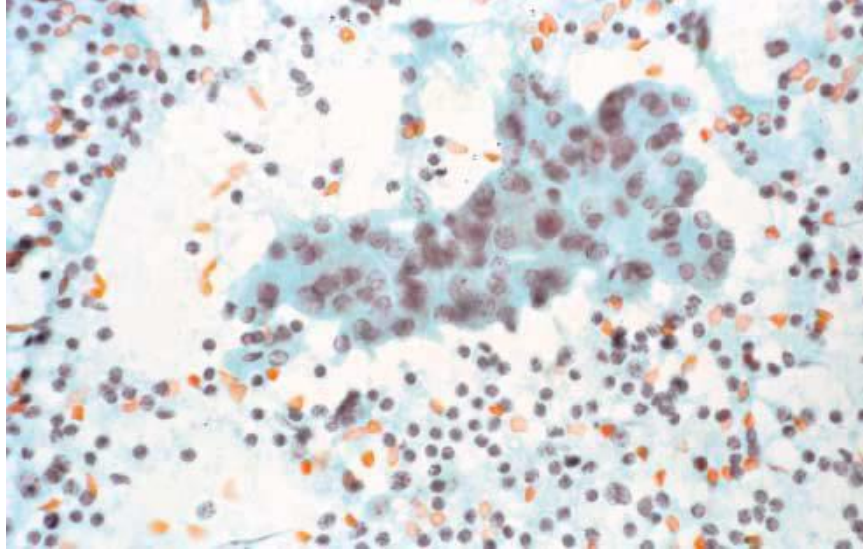
görülür. Cerrahi sırasında neoplazi kuşkusu uyandırabilir ancak maligniteden farklı olarak kapsül iyi korunmuştur.

Mikroskopik incelemede ortaya konan klasik özellikler: parankimde lenfositler, plazma hücreleri ve iyi gelişmiş germinal merkezler içeren yoğun mononükleer iltihabi infiltrasyon mevcuttur, hatta tüm mikroskopik alanlar lenf noduna benzeyebilir. Yer yer küme halinde veya tek tek yapısı bozulmuş foliküller bulunur.

Tiroid folikülerinin büyük kısmı atrofi ve fibrozis sonucu dejenere olmuştur; fakat fibröz doku kapsül ötesine geçmez. Sıklıkla geride kalan folikül epitelyumu bol granüler sitoplazması olan parlak, oksifilik değişiklik gösteren Hurthle veya Askenazi olarak adlandırılan hücrelere dönüşmüştür. Stromal bağ dokusu artmıştır (46, 77).



**Şekil 4. Hashimoto tiroiditinde tiroid dokusunun mikroskopik yapısı (46)  
(Hemotoksilen Eozin Boyası ile boyanmıştır)**



**Şekil 5. Hashimoto Tiroiditinde lenfositlerce çevrelenmiş oksifilik tiroid hücresi kümesi (46) (Papanicollau Boyası ile boyanmıştır)**

### **2.2.6. Klinik bulgular**

Hastaların çoğu genellikle asemptomatik ve ötiroid olup guatr, hafif hipotiroidi veya nadiren hipertiroidi bulgularıyla hastaneye başvurabilirler (3).

Guatr oluşumunda artan TSH düzeyine ek olarak tiroid bezinin lenfoplazmositik infiltrasyonu ve tiroidin büyümesini stimüle eden antikorların varlığı etkili olmaktadır (11).

Tiroid bezi diffüz büyük, sert, genellikle ağrısız ve yüzeyi düzensizdir. Bazı hastalarda nadiren tiroid bölgesinde ağrı ya da dolgunluk hissi şikayetleri olmaktadır (46). Daha az sıklıkla büyüme geriliği, okul başarısında azalma ve diğer hipotiroidi bulguları ile başvurabilirler. Başlangıçta ötiroid olan çocukların çoğu ötiroid kalmaya devam ederken az kısmında ise bezde meydana gelen fibrozis ve harabiyete bağlı olarak yeni hormon yapımı bozulacağından aylar ya da yıllar içerisinde hipotiroidi tablosu gelişebilir (11, 78, 79).

Japonya'da yapılan bir çalışmada diyetlerindeki iyot miktarı yüksek hastalarda hipotiroidizm gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (80).

Hipertiroidizm tablosu nadiren hastalığın başlangıç dönemlerinde görülebilir, bu hastalar hasar görmüş tiroid bezinden tiroid hormonlarının deşarjına bağlı olarak

sinirlilik, iritabilite, aşırı hareketlilik, sıcak intoleransı, iştah artışı, kilo kaybı, tremor gibi hipertiroidi yakınmaları ile başvurabilirler, oftalmopati ise nadirdir (82).

Hashimoto tiroiditinde hafif tirotoksikoz bulguları vardır ve çoğunlukla kendiliğinden düzelme görülür (11, 14). Bazen de aynı hastada HT ile Graves hastalığı birlikteliği nedeniyle hipertiroidizm görülebilir (83).

**Tablo 7. Çocuklarda Hipotiroidi Belirti ve Bulguları (81)**

- Guatr
- Büyüme gelişme geriliği
- Boy uzamasında azalma, boya göre ağırlıkta artma
- Kemik gelişiminde gecikme
- Pubertal bozukluklar (puberte gecikmesi veya psödo puberte prekoks)
- Menstrual düzensizlik
- Halsizlik, yorgunluk, hareketlerde yavaşlama, letarji
- Mental aktivitede yavaşlama ve okul başarısında azalma
- Bradikardi ve azalmış kardiyak output
- Soğuk intoleransı, hipotermi
- Konstipasyon
- Sıvı retansiyonu ve kilo artışı (azalmış renal serbest su klirensi)
- Kuru, soluk deri
- Derin tendon reflekslerinin relaksasyon fazında yavaşlama
- Saç dökülmesi

### 2.2.7.HT ile İlişkili Diğer Hastalıklar

Hashimoto tiroiditinin diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülme sıklığı yüksektir (**Tablo 8**). HT, otoimmün hastalıklarla beraber sık görüldüğü için bu hastalıkların varlığında hastalar HT açısından da taranmalıdır (84).

**Tablo 8. Hashimoto tiroiditi ile birlikte sık görülen hastalıklar (84)**

- 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

## 2.2.8. Tanısal testler

### 2.2.8.1. Biyokimyasal incelemeler

**Tiroid hormonları:** Hastalığın erken dönemlerinde harabiyete uğrayan tiroid hücrelerinden dolaşıma salınan tiroid hormonları nedeniyle tiroid hormon düzeyleri artmış ya da normal olup TSH ise baskılanmıştır. İlerleyen zamanlarda tiroid bezinin harabiyeti ile tiroid hormon yapımı giderek azalır ve bu durumu kompanse etmek için TSH yükselir (subklinik hipotiroidizm) (81, 85).

Subklinik hipotiroidili hastalarda hipotiroidi klinik semptom ve bulguları hafif olup çoğunlukla klinik bulgu gözlenmez, laboratuvar testleri ile tanı konulur (82, 85). Artan TSH stimülasyonuna bağlı olarak tiroid hormon düzeyleri düşük normal seviyelere gelebilir. Ancak, zamanla tiroid dokusundaki harabiyetin artması sonucunda rezidüel dokudan salınan tiroid hormon seviyeleri normale ulaşamaz ve hipotiroidi aşikar hale gelebilir (46, 85).

Çocukluk çağındaki HT vakalarının %50-75'inde ötiroidizm, %25-50'sinde subklinik hipotiroidizm, %5-10'unda aşikar hipotiroidizm görülmektedir. Çocukluk çağındaki hastaların çoğu ötiroid olup TSH ve tiroid hormon seviyeleri normal saptanmaktadır (46).

**Otoantikolar:** Kronik otoimmün tiroidit tanısında serumda tiroid spesifik otoantikoların pozitif olması tanıda en önemli laboratuvar bulgularındandır. Yüksek antikor düzeyleri HT tanısı için spesifik değildir ancak tanı koymaya yardımcı olur (67). Bu amaçla en fazla kullanılan anti tiroid antikolar, Tg veya tiroid peroksidaz (TPO) enzimine karşı yapılan antikolardır (15).

Otoimmün tiroid hastalıklarının tanısında kullanılan bu otoantikolar, diğer otoimmün ve otoimmün olmayan tiroid hastalıklarında da düşük titrede geçici pozitif çıkabilmektedir, hatta normal populasyonda dahi pozitif çıkan bireyler mevcuttur (86).

Kronik otoimmün tiroidit tanısında Anti-TPO antikolar daha hassas olup otoimmün tiroiditli hastalarda prevalansı Anti-TG antikolardan daha yüksek saptanmıştır (46, 87). Hastaların %80-99'unda Anti-TPO antikolar, %35-60'ında Anti-TG antikolar pozitifdir (42).

Anti-TPO antikoru, direkt sitotoksik etkisiyle tiroid hücre lizisi yapabilir (88). Ayrıca "antikor bağımlı hücrel sitotoksitate (ADCC)" aracılığıyla da otoimmün tiroid hastalıklarının immunpatogeneğinde etkili olmaktadır (89).

Tanı anında otoantikor negatif çıkan vakalarda sonradan otoantikorlar tekrar bakıldığında pozitif çıkma ihtimali olduğundan, HT hastaların izleminde 3-6 ayda bir otoantikor düzeylerinin takibi önerilmektedir (14).

Anti-TG antikorları sitolojik incelemelerde tiroid epitelinde hasar ve lenfositik infiltrasyonla ilişkili bulunmuştur; ancak yapılan araştırmalarda sitotoksik etkileri gösterilmemiştir (14).

### 2.2.8.2. Radyolojik incelemeler

**Tiroid ultrasonografi:** 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 (90).

Hesaplanan tiroid hacmi çocuğun yaş ve cinsiyetine göre belirlenmiş hacimden büyük ise guatr tanısı konur (91).

Tiroid USG'nin HT tanısı ve izlemi ile tiroid nodüllerinin takibinde yapılması önerilmektedir (81). HT'nin, USG incelemesindeki tipik bulguları diffüz lenfosittik infiltrasyona bağlı hipoekojenik alanlar ve buna bağlı heterojen görünümdür (92).

Yüksek inflamatuvar aktivite alanlarını temsil eden hipoekoik psödonodüler ve multifokal lezyonlar anormal USG bulgularından olup radyolojik tanıda önemlidir (49, 93).

Tiroid hipoekojenitesinin derecesi serum tiroid otoantikor titresi ile doğru orantılıdır, yüksek derecede hipoekojenitesi olan hastalarda hipotiroidi gelişme ihtimali USG bulguları normal olanlara göre daha fazla bulunmuştur (94, 95).

**Tiroid sintigrafisi:** Tiroid sintigrafisi tiroid dokusunu değerlendiren radyonükleer bir incelemedir, HT tanı ve takibinde tiroid sintigrafisinin yeri sınırlıdır.

Hashimoto tiroiditinin erken evrelerinde tiroid hasarına sekonder olarak azalan T3 ve T4 seviyelerinin normale dönmesi için TSH seviyesi artar ve tiroid bezi uyarılır. Tiroid stimülasyonu, tiroid bezinin yaygın olarak artan radyonüklid aktivitesine neden olur. Tiroid folikülleri, foliküllerin yamalı proliferasyonuna yol açan kronik TSH stimülasyonuna değişken bir cevap verir. Tiroid taramasında, bu fenomen artan aktivite alanları (TSH'ye yanıt veren foliküller) ve azalan aktivitenin (yanıt vermeyenler) olarak ortaya çıktığını göstermektedir. Sonuç olarak, multinodüler bir guatr gelişir (96).

USG ile nodül saptanması durumunda, tiroid nodülünün fonksiyonel aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla tiroid sintigrafisi kullanılabilir (97).

### **2.2.8.3. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)**

Serum tiroid otoantikörlerin ölçümündeki gelişmeler ve USG görüntülemenin yaygın olarak kullanımı ile yüksek oranda tanı konabildiğinden, HT tanısında invaziv bir girişim olan biyopsi ihtiyacını önemli ölçüde azaltmıştır (81). Malignite şüpheli nodül varlığında tanısal amaçlı İİAB yapılabilir (67, 81).

### **2.2.9. Tedavi**

TSH >10 IU/mL ya da TSH >5 IU/mL ve guatr olması/ tiroid antikör pozitifliği durumunda tiroid hormon replasman tedavisi başlanır (46, 98). Tedavide amaç klinik ve laboratuvar olarak ötiroidinin sağlanmasıdır.

Levotiroksin (L-T4) replasman tedavisinde ilk seçenektir. Levotiroksinin yarılanma ömrü 5-7 gündür, bağırsaklardan emilimi de iyi olduğundan günde tek sefer kullanım kolaylığı vardır. Emilimin iyi olması açısından sabah aç karnına tek doz alınması önerilir. L-T4 replasman tedavisinde TSH'nın normal veya normalin alt sınırlarında olması hedeflenir. L-T4'ün yarı ömrü uzun olduğundan, tiroid fonksiyon testleri kontrolü tedavi başlangıcından veya doz değişiminden yaklaşık 6-8 hafta sonra bakılmalıdır (81, 99).

L-T4 tedavisi hastanın yaşına ve vücut ağırlığına göre hesaplanarak başlanır (**Tablo 9**), takiplerde biyokimya sonuçları dikkate alınarak hastanın durumuna göre doz ayarlanır (100).

**Tablo 9. Yaşa göre önerilen L-T4 tedavi dozları (81)**

Yaş	Doz ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ )
0-3 ay	10-12
3-6 ay	8-10
6-12 ay	6-8
1-3 yıl	4-6
3-10 yıl	3-4
10-15 yıl	2-4
>15 yıl	2-3
Erişkin	1,6-1,8

Hashimoto tiroiditi olan çocuk hastalar büyüme ve gelişim açısından düzenli takibe alınmalıdır. Biyokimyasal ötiroidi sağlandıktan sonra, büyüme çağındaki çocuklarda her 4-6 ayda bir ve sonrasında hedef boya ulaşılan kadar yılda bir sT4 ve TSH düzeyi bakılır.

Tip 1 diyabet, çölyak hastalığı, Down, Turner ve Williams sendromlu çocuklarda, hipotiroidizm görülme ihtimali artmış olduğundan yılda bir tiroid fonksiyon testleri bakılmalıdır (81).

## 2.3. İyot Eksikliği

### 2.3.1. Tanım

İyot (I) tiroid hormon sentezinde kullanılan esansiyel bir elementtir. İyot alımı önerilen seviyelerin altına düştüğünde, tiroid bezi yeterli miktarda tiroid hormonu sentezleyemez (21).

Düşük tiroid hormon seviyesi (hipotiroidizm), beyin hasarı gelişiminden ve “iyot eksikliği bozuklukları” (Tablo 13) olarak bilinen diğer zararlı etkilerden sorumlu olan başlıca faktördür (101).

Hipotiroidizmin beyin gelişimine etkili olduğu kritik dönem gebeliğin ikinci trimesterinden doğumdan sonraki üçüncü yıla kadardır. Beynin optimal gelişimi için normal tiroid hormon seviyeleri gereklidir (102, 103).

**Tablo 10. Dünya Sağlık Örgütü'nün günlük iyot alım önerileri (104)**

Yaş	Önerilen iyot alımı (µg/gün)
5 yıl altı	90
6-12 yıl	120
12 yıl üstü ve erişkin	150
Gebe ve emziren kadınlar	250

İdrarda iyot atılımı iyot eksikliği olmayan bölgelerde nutrisyonel iyot alımının bir göstergesi olup yapılan çalışmalarda diyetle alınan iyot miktarı ile idrardaki iyot atılımı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (105).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre ortalama iyot atılımı 100 µg /L'den daha düşük olan ve üriner iyot (UI) konsantrasyonu 50 µg/L'den daha az olan bireylerin oranı popülasyonun %20'sinden fazla olan bölgeler endemik iyot eksikliği

olarak tanımlanmıştır (104). Neonatal TSH ölçümü  $>5$  IU/mL olanların sıklığının  $<3\%$  olması bir popülasyonda iyot yeterliliğini gösterir (106).

**Tablo 11. Endemik iyot eksikliği tanım kriterleri (104, 106)**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Popülasyonun ortalama iyot atılımı <math>100 \mu\text{g/L}</math>'den daha düşük olması</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Üriner iyot (UI) konsantrasyonu <math>50 \mu\text{g/L}</math>'den daha az olan bireylerin oranı popülasyonun <math>20\%</math>'sinden fazla olması</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Neonatal TSH ölçümü <math>&gt; 5</math> IU/mL olanların sıklığının <math>&gt;3\%</math> olması</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fizik muayenede guatr (nüfusun <math>5\%</math>'inden fazlasında)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• USG ile <math>&gt;97.</math>persantil üzeri tiroid volümü (nüfusun <math>5\%</math>'inden fazlasında)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Serum tiroglobulin seviyesi <math>&gt;10</math> ng/ml</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sulara iyot düzeyi <math>&lt;10 \mu\text{g/l}</math> olması ( <math>&lt;2 \mu\text{g/l}</math> ise ağır endemik iyot eksikliğini gösterir)</li></ul>

**Tablo 12. Okul çağındaki çocukların ( $\geq 6$  yaş) idrar iyot düzeylerine göre iyot alımı (104)**

İdrar iyot düzeyi ( $\mu\text{g/l}$ )	İyot durumu
< 20	Ciddi iyot eksikliği
20-49	Orta iyot eksikliği
50-99	Hafif iyot eksikliği
100-199	Yeterli iyot alımı
200-299	Hamile/emziren annelerde yeterli iyot alımı, normal popülasyon için hafif artmış iyot alımı
$\geq 300$	Artmış iyot alımı (iyot kaynaklı hipertiroidizm, otoimmün tiroid hastalıkları riski artmıştır)

### 2.3.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1995 yılı raporuna göre dünyada en az iki milyar insanda iyot ve selenyum gibi elementlerinin de dahil olduğu mikrobesein malnütrisyonu görülmektedir.

İyot eksikliği özellikle Güney Asya'da ve sahra altı Afrika'da daha belirgin olmak üzere tüm dünyayı etkileyen bir sorun olmuştur. Dünya'da yaklaşık 73.3 milyon çocuk iyot eksikliğinden etkilenmiştir (107). Avrupa, Amerika ve Avustralya gibi gelişmiş bölgelerde iyot profilaksisi uygulanmasıyla birlikte iyot eksikliği son yıllarda yaklaşık %50 oranında azalmıştır (108).

Türkiye iyot eksikliği sorununun devam ettiği ülkeler arasındadır (4). Türkiye'de iyot profilaksisi amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından 1994 yılında "İyot

Yetersizliđi Hastalıklarının Önlenmesi ve Tuzun İyotlanması Programı” oluşturulmuştur ve 1998 yılından sonra sofraya tuzlarının iyotlanması zorunlu hale getirilmiştir (109).

WHO, epidemiyolojik araştırmalar sırasında beslenme iyot durumunu araştırmak için ana parametre olarak idrar iyot ölçümünü önermektedir (107).

### **2.3.3. Bulgular**

İyot eksikliği, guatr veya kretinizm gibi yaşam kalitesini etkileyen ciddi patolojilerle ilişkilidir. İyot eksikliği, önlenbilir zeka geriliğinin (kretinizm) en yaygın nedenidir (103, 106).

Endemik kretinizm; esas olarak beyin gelişiminde bozulma, zeka geriliği ve sağırılık, konuşmama, şaşılık, spastik dipleji, motor sertlik, titreme yürüyüşü gibi nörolojik belirtilerin ve şiddetli tiroid yetmezliği belirtilerinin bir kombinasyonu olan ciddi ve geri dönüşü olmayan değişikliklerle tanımlanan klinik bir tablodur (110).

**Tablo 13. İyot eksikliğinin yaş gruplarına göre bulguları (108)**

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b><u>Fetus</u></b><ul style="list-style-type: none"><li>- Spontan düşük</li><li>- Ölü doğum</li><li>- Konjenital anomaliler</li><li>- Perinatal mortalite</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b><u>Yenidoğan</u></b><ul style="list-style-type: none"><li>- Endemik kretinizm</li><li>- Neonatal guatr</li><li>- Neonatal hipotiroidizm</li><li>- Endemik nörogelişimsel bozukluk</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b><u>Cocuk ve Adolesan</u></b><ul style="list-style-type: none"><li>- Guatr</li><li>- Subklinik hipotiroidi</li><li>- Mental fonksiyonlarda bozulma</li><li>- Büyüme ve gelişme geriliği</li><li>- Tiroid bezinin radyasyona duyarlılığının artması</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b><u>Yetişkin</u></b><ul style="list-style-type: none"><li>- Guatr ve komplikasyonları</li><li>- Hipotiroidi</li><li>- Mental fonksiyonlarda bozulma</li><li>- İyoda bağlı hipertiroidi</li><li>- Tiroid bezinin radyasyona duyarlılığının artması</li></ul></li></ul>

### **3. MATERYAL ve METOT**

Çalışmaya 1 Temmuz 2021 – 1 Ekim 2021 tarihleri arasında Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran 2-6 yaş arası sağlıklı, bilinen kronik hastalığı olmayan, tiroid ilacı almamış 43 kız ve 43 erkek olmak üzere toplamda 86 çocuk çalışmaya alındı. Takvim yaşı 2 yaş altı ve 6 yaş üstü olan, bilinen herhangi bir kronik hastalığı olan veya tiroid hormon preparatı kullanmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Mevcut kriterlere uyan çocuklardan rutin tetkikler için alınan kanlardan hastanemizin laboratuvarında tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikorları çalışıldı. İdrarla iyot atılımının tespiti için spot idrarda iyot/kreatinin değerleri hastanemizin anlaşmalı olduğu dış laboratuvarında çalışmaya alınmıştır.

#### **3.1. Etik kurul ve BAP onayı**

Çalışmamıza, hastanemizin klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 10/03/2021 tarihinde 3/13 karar numarası ile onay verilmiş ve hasta ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Bu çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından 20210418 proje numarası ile desteklenmiştir.

#### **3.2. Verilerin Toplanması**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerinde muayene olan çalışmamızın kriterlerini karşılayan çocukların biyohormon, tiroid otoantikor, idrarda iyot sonuçları veri olarak sisteme girildi. Tutulan kayıtlardaki yaş, cinsiyet bilgileri de dikkate alınarak veriler toplandı.

### 3.3. Kullanılan Yöntemler

Çalışmaya alınan hastalardan poliklinik başvuruları sırasında, belirlenen sağlıklı çocuklardan biyokimya tüpüne 2 ml kan örnekleri alınarak en kısa zamanda çalışılacak merkez olan Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına ulaştırıldı ve aynı gün içerisinde çalışmaya alındı.

Serum TSH, sT4, Anti-TPO, Anti-TG düzeyleri tespiti için Abbott Diagnostik i2000SR İmmunoassay analizöründe CMIA (Kemilüminesan Mikropartikül İmmuno Assay) yöntemiyle çalışıldı.

İdrar iyot düzeyi, spot idrar örneklerinde Acıbadem Laboratuvarında İndüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi (ICP-MS) metodu ile çalışıldı. İdrar iyotu için referans aralıkları <20 µg ciddi iyot eksikliği, 20-49 µg orta iyot eksikliği, 50-99 µg hafif iyot eksikliği, 100 µg üzeri yeterli iyot alımı olarak kabul edildi.

### 3.4. İstatistiksel yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem T test, Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

### Demografik Bulgular

Çalışmaya 1 Temmuz 2021 – 1 Ekim 2021 tarihleri arasında Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran sağlıklı, bilinen kronik hastalığı olmayan, tiroid ilacı almamış minimum 2 yaş ve maksimum 6 yaş arasında (ortalama yaşları  $4.05 \pm 1.35$  yıl) 43'ü kız ve 43'ü erkek olmak üzere toplamda 86 çocuk alındı.

**Tablo 14. Çalışmaya alınan çocukların yaş aralıklarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı**

Yaş grubu (yıl)	Kız			Erkek			P
	n	(%)	Medyan	n	(%)	Medyan	
2	10	(23.3)		4	(9.3)		0.151 <sup>x2</sup>
3	10	(23.3)		8	(18.6)		
4	8	(18.6)		11	(25.6)		
5	11	(25.6)		9	(20.9)		
6	4	(9.3)		11	(25.6)		
Yaş (Ort.± S.S)	3.74 ± 1.33		4.00	4.35 ± 1.31		4.00	

<sup>m</sup> Mann-Whitney U test/ <sup>x2</sup> Ki-kare test

S.S: Standart sapma

Erkek çocukların en büyüğü 5,66 yaşında, en küçüğü 3,04 yaşındaydı.

Erkek çocuklarda 2 yaş olanlar 4 kişi olup oranı % 9,3'tü,

3 yaş olanlar 8 kişi olup oranı % 18,6'ydı,

4 yaş olanlar 11 kişi olup oranı % 25,6'ydı,

5 yaş olanlar 9 kişi olup oranı % 20,9'du,

6 yaş olanlar 11 kişi olup oranı % 25,6'ydı.

Ortalama yaş  $4,35 \pm 1.31$  yıldı.

Kız çocukların en büyüğü 5,07 yaşında, en küçüğü 2,41 yaşındaydı.

Kız çocuklarda 2 yaş olanlar 10 kişi olup oranı % 23,3'tü,

3 yaş olanlar 10 kişi olup oranı % 23,3'tü,

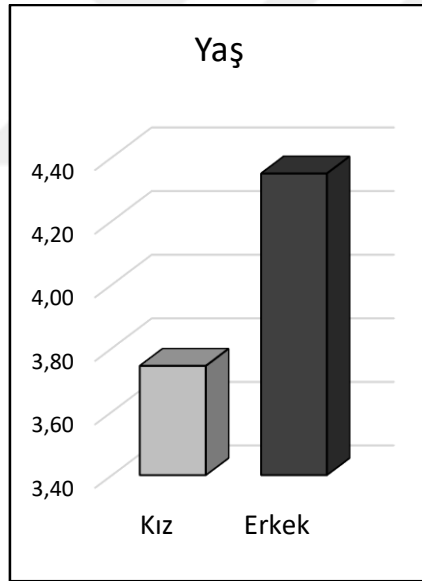
4 yaş olanlar 8 kişi olup oranı % 18,6'ydı,

5 yaş olanlar 11 kişi olup oranı % 25,6'ydı,

6 yaş olanlar 4 kişi olup oranı % 9,3'tü.

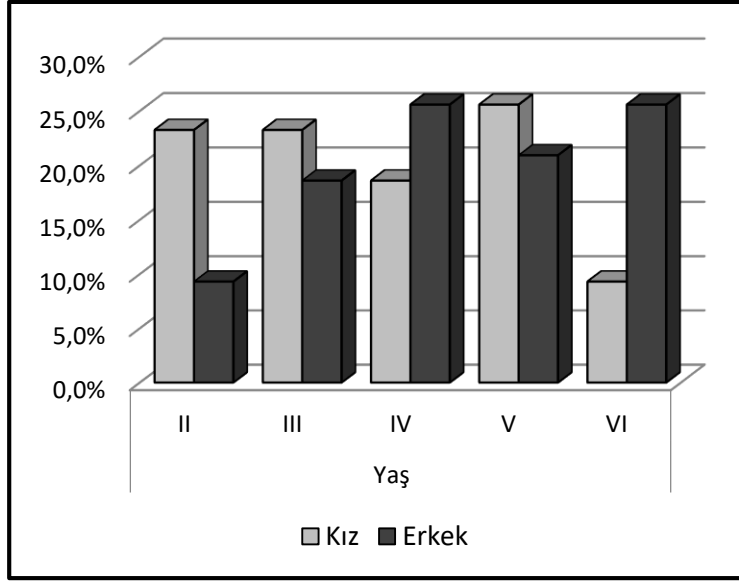
Ortalama yaş  $3,74 \pm 1.33$  yıldır.

Çalışmaya alınan erkek çocuklarda yaş ortalaması kızlardan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Tablo 14) (Şekil 6)



Şekil 6. Kız ve erkek çocukların yaş ortalamaları

Erkek çocuklarda yaş dağılımı kızlara göre anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Tablo 14) (Şekil 7)



Şekil 7. Çocukların yaş grupları ve cinsiyetlerine göre dağılımı

#### 4.1.TSH

Tablo 15. TSH değerine göre kız ve erkek çocukların dağılımı

Referans aralığı	Kız			Erkek			P
	n	(%)	Medyan	n	(%)	Medyan	
<0.51	1	(2.3)		1	(2.3)		0.603 <sup>x2</sup>
0.51-4.82	41	(95.3)		42	(97.7)		
>4.82	1	(2.3)		0	(0.0)		
(Ort.± S.S)	2.14 ±	1.07	1.81	1.63 ±	0.83	1.32	<b>0.014</b> <sup>m</sup>

<sup>m</sup>Mann-Whitney U test/ <sup>x2</sup> Ki-kare test

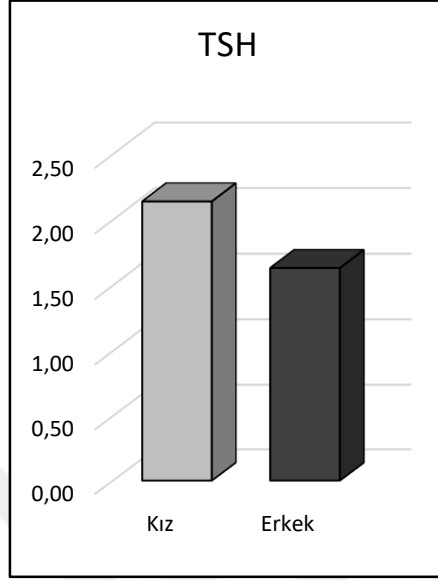
S.S: Standart sapma

TSH değerleri referans aralığı 0,51-4,82  $\mu$ IU/mL olarak alındı.

Erkek çocukların TSH değeri minimum 0,4  $\mu$ IU/mL'ydi, maksimum 4,27  $\mu$ IU/mL 'ydi. Ortalama TSH değeri 1,63  $\pm$  0,83'  $\mu$ IU/mL'ydi.

Kız çocukların TSH değeri minimum 0,38  $\mu$ IU/mL'ydi, maksimum 5,18  $\mu$ IU/mL'ydi. Ortalama TSH değeri 2,14  $\pm$  1,07'  $\mu$ IU/mL'ydi.

Erkek çocukların TSH değeri ortalaması kızlardan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. (Tablo 15) (Şekil 8)

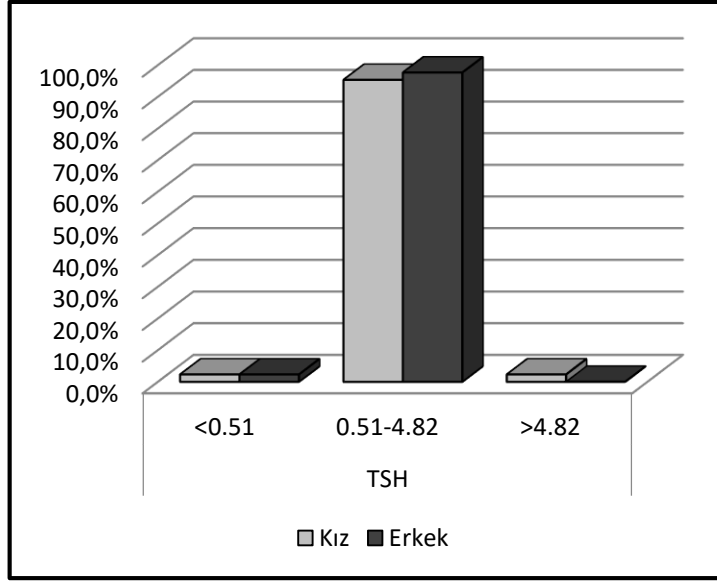


**Şekil 8. Cinsiyetlere göre TSH ortalaması**

Erkek çocuklardan TSH değeri belirtilen referans değerinin altında olan 1 kişi olup oranı %2,3'tür. Diğer 42 erkek çocuğun TSH değeri referans değer aralığında olup oranı %97,7'dir. TSH değeri referans aralığının üzerinde olan çocuk yoktur.

Kız çocuklardan TSH değeri belirtilen referans değerinin altında olan 1 kişi olup oranı %2,3'tür. TSH değeri belirtilen referans değerinin üstünde olan 1 kişi olup oranı %2,3'tür. Diğer 41 kız çocuğun TSH değeri referans değer aralığında olup oranı %95,3'tür.

Erkek ve kız çocuklarda TSH dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15) (Şekil 9)



Şekil 9. TSH değerine göre kız ve erkek çocukların dağılımı

#### 4.2.sT4

Tablo 16. sT4 değerine göre kız ve erkek çocukların dağılımı

Referans aralığı	Kız			Erkek			P
	n	(%)	Medyan	n	(%)	Medyan	
<11.2	1	(2.3)		0	(0.0)		1.000 <sup>x</sup>
11.2-18.6	42	(97.7)		43	(100.0)		
(Ort.± S.S)	14.03 ± 1.30		14.10	14.02 ± 1.01		14.06	0.955 <sup>t</sup>

<sup>t</sup>T test / <sup>x</sup>Ki-kare test

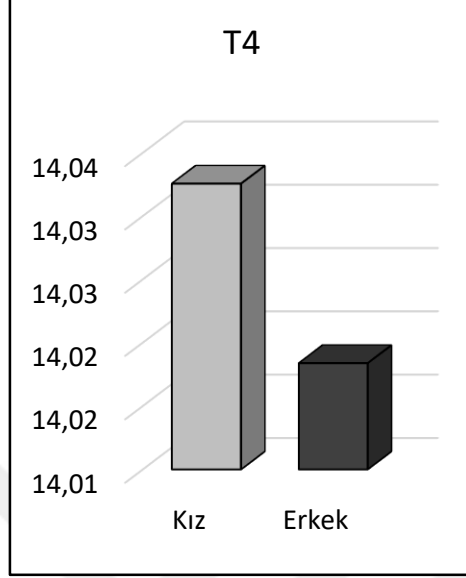
S.S: Standart sapma

sT4 değerleri referans aralığı 11,2-18,6 pmol/L olarak alındı.

Erkek çocukların sT4 değeri minimum 11,99 pmol/L'ydi, maksimum 16,17 pmol/L'ydi. Ortalama sT4 değeri 14,02 ± 1,01'pmol/L'ydi.

Kız çocukların sT4 değeri minimum 10,41 pmol/L'ydi, maksimum 17,03 pmol/L'ydi. Ortalama sT4 değeri 14,03 ± 1,03'pmol/L'ydi.

Erkek ve kız çocuklarda sT4 değeri ortalaması anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 16) (Şekil 10)

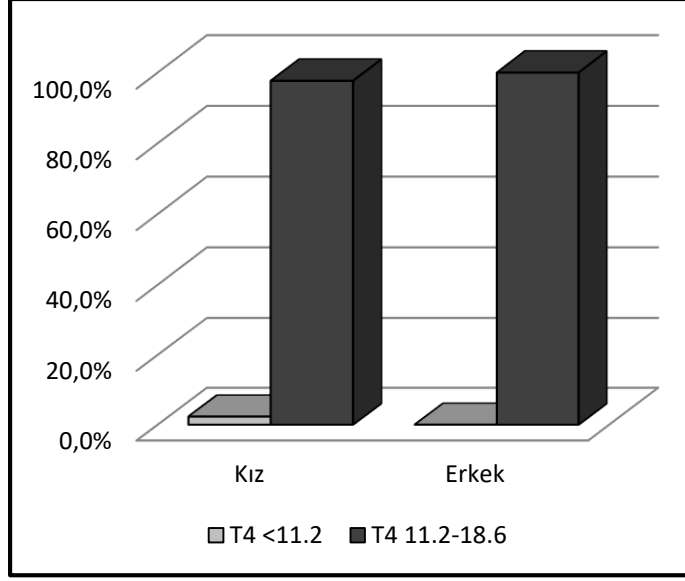


Şekil 10. Cinsiyetlere göre sT4 ortalaması

Erkek çocukların hepsinin sT4 değeri referans değer aralığında olup oranı %100'dür. sT4 değeri referans aralığın dışında olan çocuk yoktur.

Kız çocuklardan sT4 değeri belirtilen referans değerinin altında olan 1 kişi olup oranı %2,3'tür. Diğer 42 kız çocuğun sT4 değeri referans değer aralığında olup oranı %97,7'dir. sT4 değeri referans aralığın üzerinde olan çocuk yoktur.

Erkek ve kız çocuklarda sT4 dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 16) (Şekil 11)



Şekil 11. sT4 değerine göre kız ve erkek çocukların dağılımı

### 4.3. Anti-tiroid peroksidaz

Tablo 17. Anti-TPO değerine göre kız ve erkek çocukların dağılımı

Referans aralığı	Kız			Erkek			P
	n	(%)	Medyan	n	(%)	Medyan	
0-5.61	41	(95.3)		42	(97.7)		1.000 <sup>x2</sup>
>5.61	2	(4.7)		1	(2.3)		
(Ort.± S.S)	0.83 ±	1.86	0.24	0.46 ±	0.95	0.14	0.225 <sup>m</sup>

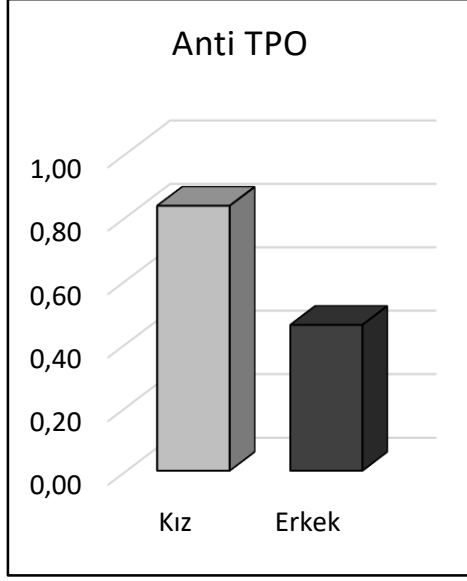
<sup>m</sup> Mann-Whitney U test/ <sup>x2</sup> Ki-kare test

S.S: Standart sapma

Anti-TPO değeri referans aralığı 0-5,61 IU/mL olarak alındı.

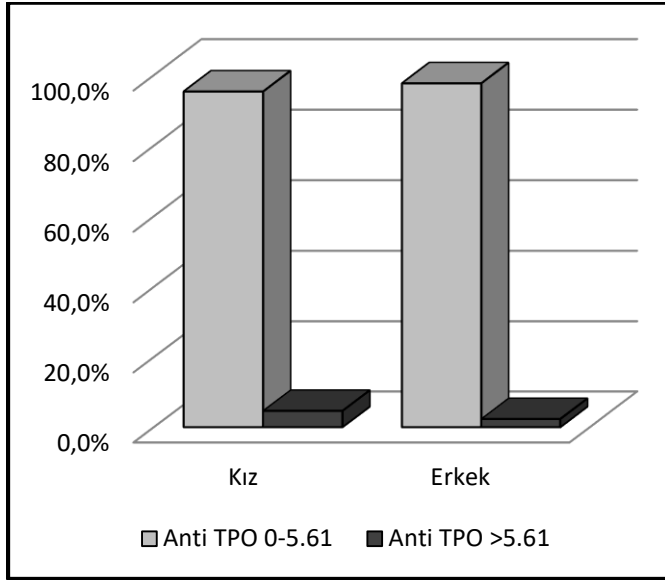
Erkek çocukların anti-TPO değeri ortalaması  $0,46 \pm 0,95$  IU/mL'ydı.

Kız çocukların anti-TPO değeri ortalaması  $0,83 \pm 1,86$  ydı.



**Şekil 12. Cinsiyetlere göre Anti-TPO değeri ortalaması**

Erkek ve kız çocuklarda Anti-TPO değeri ortalaması anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 17) (Şekil 12)



**Şekil 13. Anti-TPO değerine göre kız ve erkek çocukların dağılımı**

Erkek çocuklarında anti-TPO değeri referans aralığın üstünde olan 1 kişi (%2,3) vardı. Diğer erkek çocukların anti-TPO değerleri referans aralıktadır.

Kız çocuklarında anti-TPO değeri referans aralığın üstünde olan 2 kişi (%4,7) vardı. Diğer kız çocukların anti-TPO değeri referans aralıktadır.

Erkek ve kız çocuklarda anti-TPO dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 17) (Şekil 13)

#### 4.4. Anti-tiroglobulin

Tablo 18. Anti-TG değerine göre kız ve erkek çocukların dağılımı

Referans aralığı	Kız			Erkek			P
	n	(%)	Medyan	n	(%)	Medyan	
0-4.11	40	(93.0)		42	(97.7)		0.306 <sup>x2</sup>
>4.11	3	(7.0)		1	(2.3)		
(Ort.± S.S)	5.30 ±	26.38	1.00	1.46 ±	1.00	1.16	0.144 <sup>m</sup>

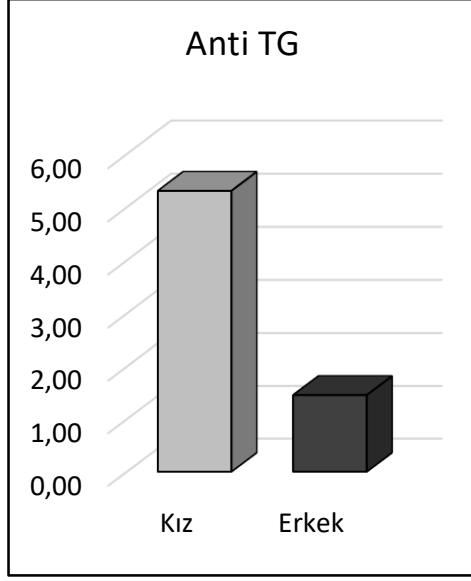
<sup>m</sup> Mann-Whitney U test/ <sup>x2</sup> Ki-kare test

S.S: Standart sapma

Anti-TG değeri referans aralığı 0-4,11 IU/mL olarak alındı.

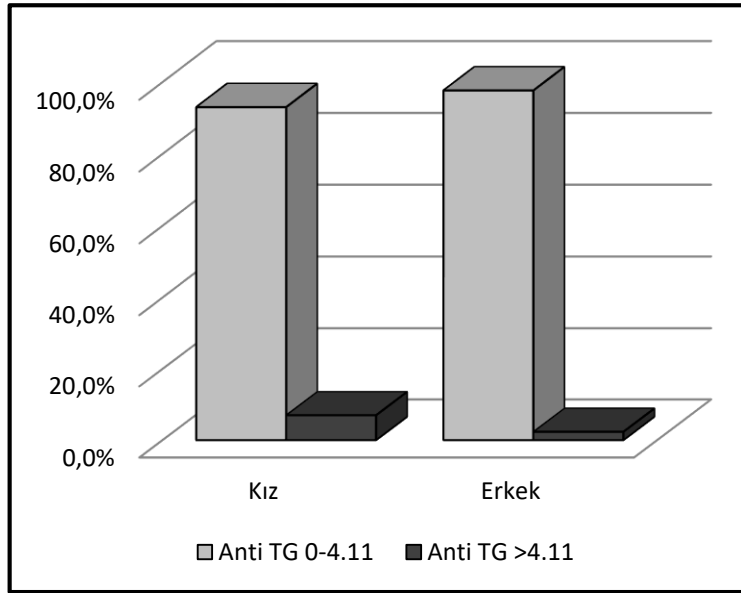
Erkek çocukların anti-TG değeri ortalaması  $1,46 \pm 1$  IU/mL'ydi.

Kız çocukların anti-TG değeri ortalaması  $5,3 \pm 26,38$  IU/mL'ydi.



**Şekil 14. Cinsiyetlere göre anti-TG değeri ortalaması**

Erkek ve kız çocuklarda anti-TG değeri anlamlı farklılık göstermemiştir. ( $p > 0.05$ ) (Tablo 18) (Şekil 14)



**Şekil 15. Anti-TG değerine göre kız ve erkek çocukların dağılımı**

Erkek çocuklarda anti-TG değeri referans aralığın üstünde olan 1 kişi olup yüzdesi %2,3'tür. Diğer erkek çocukların anti-TPO değeri referans aralıktadır.

Kız çocuklarda anti-TPO değeri referans aralığın üstünde olan 3 kişi olup yüzdesi %7'dir. Diğer kız çocukların anti-TPO değeri referans aralıktadır

Erkek ve kız çocuklarda anti-TG dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 18) (Şekil 15)

#### 4.5. İdrarda İyot

**Tablo 19. İdrarda iyot düzeyine göre kız ve erkek çocukların dağılımı**

İdrar eksikliğinin derecesi	Kız			Erkek			P
	n	(%)	Medyan	n	(%)	Medyan	
Orta İyot Eksikliği	4	(9.3)		1	(2.3)		0.221 <sup>x2</sup>
Hafif İyot Eksikliği	8	(18.6)		5	(11.6)		
Yeterli İyot Alımı	31	(72.1)		37	(86.0)		
(Ort.± S.S)	193.1 ± 147.0		133.5	200.5 ± 94.6		185.6	0.167 <sup>m</sup>

<sup>m</sup>Mann-Whitney U test/ <sup>x2</sup> Ki-kare test

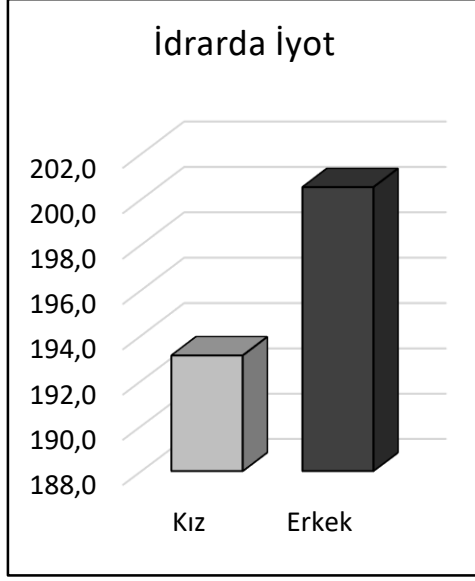
S.S: Standart sapma

İdrar iyot değerleri referans aralığı <20 µg ciddi iyot eksikliği, 20-49 µg orta düzeyde iyot eksikliği, 50-99 µg hafif düzeyde iyot eksikliği, >100 µg yeterli iyot alımı olarak alındı.

Erkek çocukların idrar iyot değeri minimum 47,3 µg 'dı, maksimum 420,3 µg'dı. Ortalama idrar iyot değeri 200,5 ± 94,6 µg'dı.

Kız çocukların idrar iyot değeri minimum 24,3 µg 'dı, maksimum 637,3 µg'dı. Ortalama idrar iyot değeri 193,1 ± 147,0 µg'dı.

Erkek ve kız çocuklarda idrar iyot değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 19) (Şekil 16)



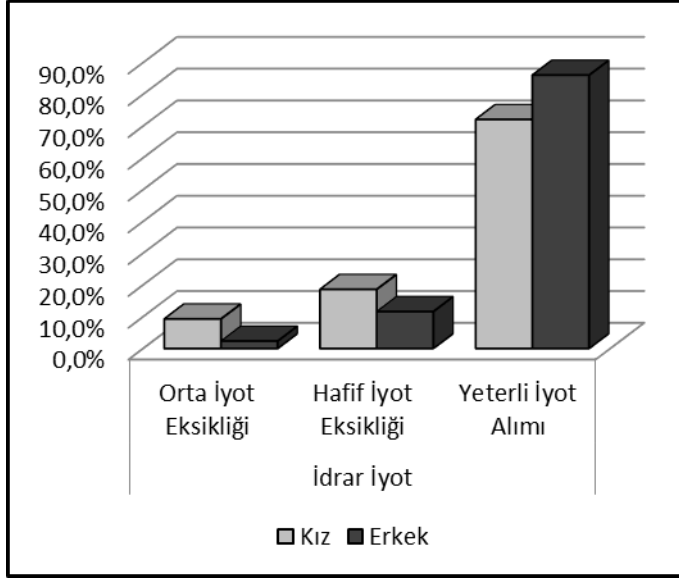
**Şekil 16. Cinsiyetlere göre idrarda iyot değeri ortalaması**

Erkek çocuklarda orta düzeyde iyot eksikliği olan 1 kişi olup yüzdesi %2,3'tür, hafif düzeyde iyot eksikliği olan 5 kişi olup yüzdesi %11,6'dır, kalan 37 kişinin idrar iyot değeri normal aralıkta olup yüzdesi %86 olarak saptanmıştır. Ağır iyot eksikliği olan erkek çocuk yoktur.

Kız çocuklarda orta düzeyde iyot eksikliği olan 4 kişi olup yüzdesi %9,3'tür, hafif düzeyde iyot eksikliği olan 8 kişi olup yüzdesi %18,6'dır, kalan 31 kişinin idrar iyot değeri normal aralıkta olup yüzdesi %72,1 olarak saptanmıştır. Ağır iyot eksikliği olan kız çocuk yoktur.

Erkek ve kız çocuklarda idrar iyot dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 19) (Şekil 17 )

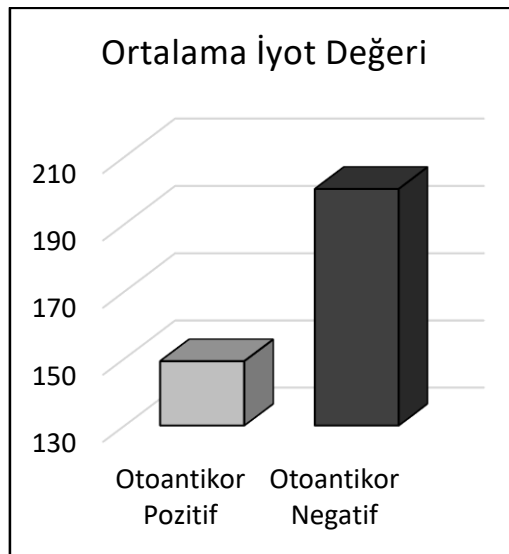
Otoantikör pozitifliği olan 6 kişi ile otoantikörleri normal aralıkta olan 80 kişinin iyot durumları karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında idrar iyot değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 20) (Şekil 18 )



**Şekil 17. İdrarda iyot düzeyine göre kız ve erkek çocukların dağılımı**

**Tablo 20. Otoantikor durumuna göre ortalama idrar iyot değerleri**

	Ortalama idrar iyot değeri
Otoantikor pozitif	149,17
Otoantikor normal	200,40



**Şekil 18. Otoantikor durumuna göre ortalama idrar iyot değerleri**

**Tablo 21. Çalışmaya alınan çocukların yaş grupları, cinsiyet, tiroid hormon düzeyleri, tiroid otoantikörleri ve idrarda iyot düzeylerine göre karşılaştırılması**

		Min-Mak	Medyan	n	%
		Ort. ± ss			
Yaş		2.00 - 6.00	4.00	14	16.3
Yaş	2			14	16.3
	3			18	20.9
	4			19	22.1
	5			20	23.3
	6			15	17.4
Cinsiyet	Kız			43	50.0
	Erkek			43	50.0
TSH		0.38 - 5.18	1.68	1.89 ± 0.98	
TSH	<0.51			2	2.3
	0.51-4.82			83	96.5
	>4.82			1	1.2
T4		10.41 - 17.03	14.08	14.03 ± 1.15	
T4	<11.2			1	1.2
	11.2-18.6			85	98.8
Anti TPO		0.01 - 10.03	0.18	0.65 ± 1.48	
Anti TPO	0-5.61			83	96.5
	>5.61			3	3.5
Anti TG		0.30 - 174.13	1.11	3.38 ± 18.66	
Anti TG	0-4.11			82	95.3
	>4.11			4	4.7
İdrar İyot		24.3 - 637.3	160.9	196.8 ± 123.0	
İdrar İyot	Orta İyot Eksikliği			5	5.8
	Hafif İyot Eksikliği			13	15.1
	Yeterli İyot Alımı			68	79.1

Tablo 22. Çalışmaya alınan çocuklarda normal dışı değerlere sahip olanlar

CİNSİYET	HASTA ADI	YAŞ	TSH	T4	ANTİ TPO	ANTİ TG	İDRAR İYOT	
KIZ	D.L.S.	5	0,74	12,82	1,4	0,95	<b>78,6</b>	hafif iyot eksikliği
KIZ	J.T.	4	1,48	12,09	0,19	1,21	<b>31,9</b>	orta iyot eksikliği
KIZ	İ.E.B.	3	1,09	14,34	0,67	1,96	<b>79</b>	hafif iyot eksikliği
ERKEK	U.K.Ç.	6	2,57	14,06	0,33	2,37	<b>96,2</b>	hafif iyot eksikliği
ERKEK	M.T.M	3	3,23	12,89	0,01	1,13	<b>53,4</b>	hafif iyot eksikliği
KIZ	E.Ö.	6	2,07	13,04	0,01	0,83	<b>92,9</b>	hafif iyot eksikliği
KIZ	F.Z.A	2	<b>0,38</b>	13,6	0,01	1,36	160,1	
KIZ	A.M.	5	2,83	13,97	0,46	<b>4,51</b>	271,7	
ERKEK	M.D.	5	3,05	13,96	0,6	1,07	<b>47,3</b>	orta iyot eksikliği
KIZ	R.N.K.	3	2,31	12,85	0,54	0,58	<b>92,9</b>	hafif iyot eksikliği
KIZ	R.N.Ö.	2	2,68	12,56	0,24	0,4	<b>32,9</b>	orta iyot eksikliği
ERKEK	A.B.K.	5	<b>0,4</b>	14,81	0,01	2,85	220,2	
KIZ	Ş.D.	4	1,05	<b>10,41</b>	0,01	0,59	150,8	
KIZ	Z.N.E.	5	1,58	15,36	<b>10,03</b>	<b>174,13</b>	<b>47,6</b>	orta iyot eksikliği
KIZ	H.A.	3	1,48	14,59	0,05	0,5	<b>82,9</b>	hafif iyot eksikliği
KIZ	R.E.A.	2	2,76	13,85	0,14	0,8	<b>57,7</b>	hafif iyot eksikliği
ERKEK	Y.T.A.	6	1,3	13,29	0,05	1,16	<b>90,5</b>	hafif iyot eksikliği
KIZ	C.B.	3	2,39	14,41	0,87	2,59	<b>62,7</b>	hafif iyot eksikliği
KIZ	D.B.	3	2,33	14,65	0,16	<b>5,59</b>	260	
KIZ	D.E.F.	5	2,14	17,03	0,01	0,51	<b>83,5</b>	hafif iyot eksikliği
ERKEK	A.Y.	2	1,29	13,84	0,01	0,59	<b>89,2</b>	hafif iyot eksikliği
KIZ	B.B.	4	<b>5,18</b>	13,76	0,22	1,06	133,5	
KIZ	N.M.	5	1,62	15,89	0,4	1,2	<b>24,3</b>	orta iyot eksikliği
ERKEK	Y.E.A.	6	1,22	14,5	0,56	<b>6,27</b>	<b>62,7</b>	hafif iyot eksikliği
ERKEK	İ.O.	4	1,76	12,89	<b>5,67</b>	3,02	138	
KIZ	F.S.T.	5	3,21	15,8	<b>6,53</b>	1,29	115	

## 5. TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditi, dünyada iyot desteği sağlanan bölgelerde, çocuk ve adolesanlarda edinsel tiroid hastalığı, guatr ve hipotiroidizmin en sık sebebidir (11, 46). Çocuk ve ergenlerdeki ötiroid guatrların % 55-65'inden HT sorumlu bulunmuştur (114).

Hashimoto tiroiditinin etiyolojisi hala belirsizdir. Otoimmün yatkınlığa neden olan bazı genetik faktörlere ek olarak stres, enfeksiyon, travma, sigara, ilaçlar ve aşırı iyot alımı gibi çevresel faktörler hastalığın etyolojisinden sorumlu tutulmuştur (115). Endemik guatr profilaksisi için diyet yoluyla artan iyot alımının son yıllarda HT sıklığının yüksek olmasının nedenlerinden biri olduğu ileri sürülmektedir (46, 116).

Çocuk ve ergen yaş grubunda HT insidansı % 0.3 ile % 9.6 arasında değişen oranlarda saptanan çalışmalar mevcuttur (78, 116). Japonya'da 6-18 yaş arası sağlıklı okul çocuklarında yapılan tarama çalışmasında HT sıklığı Inoue ve arkadaşları tarafından % 0,3 olarak bulunmuştur (78). Rallison ve arkadaşları tarafından 1975 yılında ABD'de yapılan 11-18 yaş grubundan 5179 kişiyi içeren çalışmada HT prevalansı %1,3 saptanmıştır (3).

Zois ve arkadaşları tarafından Yunanistan'da 12-18 yaş arası 302 okul çocuğunun incelendiği bir çalışmada HT sıklığı % 9.6 olarak bulunmuştur. Aynı araştırmacıların aynı bölgede söz konusu çalışmadan 7 yıl önce yaptıkları araştırmanın verilerine göre, okul çocukları arasında otoimmün tiroidit prevalansında üç kat artış tespit edilmiştir. Bu iki çalışmanın karşılaştırılmasıyla iyot profilaksisi ile iyot eksikliğinin giderilmesine sekonder olarak bazı vakalarda iyot fazlalığının otoimmün tiroidit prevalansında artışa sebep olduğu sonucuna varılmıştır (116).

Hashimoto tiroiditi, en sık prepubertal ve adolesan yaş grubunda görülmekle birlikte her yaşta da görülebilir. 5 yaş altı çocuklarda daha nadir görülmektedir. Yaşamın ilk iki yılında dahi kronik otoimmün tiroiditli vakalar görüldüğü saptanmıştır (46, 51, 114). Rallison ve arkadaşlarının çalışmasında HT için pik yaptığı yaş grubu 13-14 yaşlar olarak belirtilmiştir (3). HT'nin pik yaptığı yaş grupları Greenberg ve arkadaşlarının çalışmasında  $10.9 \pm 3$  yıl, Maenpaa ve

arkadaşlarının çalışmasında  $11.1 \pm 0.53$  yıl, De Vries ve arkadaşlarının çalışmasında ise  $11,8 \pm 3,5$  yıl olarak bildirilmiştir (57, 117, 118).

Ülkemizde 2008 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde Yeşilkaya ve arkadaşlarının yaptığı 97 vakalık çalışmada HT için ortalama tanı yaşı  $12,40 \pm 2,97$  yıl olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 5-18 yaş arasındaki olgulardan 86'sının (%88,7) pubertal (12-18 yaş) ve 11'inin (%11,3) ise prepubertal (5-11 yaş) tanı aldıkları görülmüştür (119).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Demirbilek ve arkadaşlarının yaptığı 162 vakalık bir çalışmada hastaların %86,4'ünü kız hastalar oluştururken ortalama tanı yaşı  $11.4 \pm 2.97$  yıl (yaş aralığı 4.4-16.5 yıl) olarak saptanmıştır. Tanı anında hastaların %43,2'si ötiroid, %24,1'i subklinik hipotiroidi, %21'i aşikar hipotiroidi ve %8,6'sı aşikar hipertiroidi ve %3.1'inde subklinik hipertiroidi olduğu görülmüştür (109).

**Tablo 23. Çalışmalarda HT için ortalama tanı yaşları**

<b>Çalışmalar</b>	<b>Ortalama tanı yaşı (yıl)</b>
Rallison ve ark.	13-14
Greenberg ve ark.	$10.9 \pm 3$
Maenpaa ve ark	$11.1 \pm 0.53$
De Vries ve ark.	$11,8 \pm 3,5$
Yeşilkaya ve ark.	$12,40 \pm 2,97$
Demirbilek ve ark.	$11.4 \pm 2.97$

Hirtz ve arkadaşlarının Almanya merkezli geniş bir tarama çalışmasında tiroid hastalığından etkilenen 759 çocuk ve adolesandan oluşan popülasyonda %43,6'sı subklinik hipotiroidi, %36,3'ünde subklinik hipertiroidi, %2,63'ünde hipotiroidizm, %3,68'inde hipertiroidizm, %8,95'inde HT saptanmıştır (120).

Çalışmamıza Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran 2-6 yaş arası, bilinen kronik hastalığı olmayan, tiroid ilacı almamış 43 kız ve 43 erkek olmak üzere toplam 86 sağlıklı çocuk dahil edildi. Bu çocuklarda otoimmün tiroid hastalığı ve tiroid fonksiyon bozukluğu taraması açısından tiroid fonksiyon testlerine ve tiroid otoantikörlerine bakıldı.

Çocukluk çağında HT vakaları genellikle asemptomatik ve ötiroid olup guatr, hafif hipotiroidi veya nadiren hipertiroidi bulgularıyla hastaneye başvurmaktadır (3). Rallison ve ark. 11-18 yaş arası sağlıklı çocuklarda yaptığı tarama çalışmasında HT saptanan vakalarda ötiroid hasta oranı %87 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (3). Ülkemizde aynı yaş grubunu kapsayan bir tarama çalışmasında ise HT hastalarının hepsi ötiroid saptanmıştır (121). Çalışmamız sonucunda tiroid otoantikör pozitifliği olan bu yaş grubunda 6 kişi saptanmıştır, sıklığı %6,9'dur. Bu vakaların hiçbirinde tiroid fonksiyon testlerinde anormallik saptanmadı.

Tanı anında ötiroid olduğu tespit edilen hastalarda yıllar içinde tiroid dokusunda meydana gelen fibrozis ve harabiyete bağlı hipotiroidizm gelişme ihtimali olsa da uzun yıllar boyunca ötiroid kalan hastalar da mevcuttur (3, 79, 117).

Tanı anında erken dönemde başlanan L-tiroksin tedavisinin hastalığın seyrine etkisi olmadığı görülmüştür (3, 50). Rallison ve arkadaşlarının tedavisiz üç yıl izlediği 32 hastanın izlemlerinde tamamının ötiroid kaldığı bildirilmiştir; ayrıca tedavisiz 32 hastanın 15'inde, tedavi alan 30 hastanın 14'ünde guatr bulguları gerilemiştir (3).

Maenpaa ve arkadaşlarının çalışmasında ötiroidizm tablosunda başvuran 24 hastanın ortalama 6,5 yıllık izlemi sonucunda % 42'sinin izlemde ötiroid kaldığı, % 33'ünde izlemde subklinik hipotiroidi gelişip tekrar normale döndüğü, % 12.5'inin subklinik hipotiroidi, % 8.5'inin ise aşikar hipotiroidizm geliştirdiği saptanmıştır (117).

Hashimoto tiroiditi kızlarda daha sık görülmektedir. Adolesan yaş grubunda yapılan çalışmalarda kız/erkek oranı 2/1 ile 9/1 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (57, 114). De Vries ve arkadaşlarının 2008 yılında İsrail’de yaptığı çalışmada bu oran 4,2; Maenpaa ve arkadaşlarının 46 vakalık çalışmasında 6,6; Inoue ve arkadaşlarının Japonya’daki çalışmasında 6,5 saptanmıştır (78, 117, 118). Rallison ve arkadaşlarının 11-18 yaş grubundaki 5179 çocuk ve adolesanı kapsayan saha çalışmasında kız/erkek oranı 2/1 olarak bildirilmiştir (3).

Ülkemizde de Demirbilek ve arkadaşlarının Hacettepe Üniversitesi çalışmasında HT için kız/erkek oranı 6,4 bulunmuştur (109). Yeşilkaya ve arkadaşlarının Gülhane Askeri Tıp Akademisi’nde yaptığı çalışmada olguların %89.7’si kız ve %10.3’ü erkek olduğu saptanmıştır (119).

**Tablo 24. Çalışmalarda HT vakalarında kız/erkek oranları**

<b>Çalışma</b>	<b>K/E oranı</b>
De Vries ve ark.	4,2
Maenpaa ve ark.	6,6
Inoue ve ark.	6,5
Rallison ve ark.	2
Demirbilek ve ark.	6,4
Yeşilkaya ve ark.	8,7

Kız çocukların ortalama yaşı daha küçük olmasına rağmen çalışmamızda otoantikör pozitifliği olan 6 vakadan 2 tanesi erkektir. Kız/erkek oranı 2'dir.

Çalışmamızda kız çocuklarda otoantikör pozitifliği oranının daha fazla olması literatürdeki çalışmalara benzer olarak bu yaş grubunda da kız cinsiyet predominansını göstermektedir. Otoantikör pozitifliği olan tüm vakalar ötiroid çıkmıştır. Bu vakalar izleme alınarak ilerde hipotiroidi gelişip gelişmediğinin gözlenmesi gerekmektedir.

Kadınlarda seks steroidlerinin HT'nin daha sık görülmesine sebep olduğu düşünülmektedir. Testosteronun otoimmün tiroiditlere karşı koruyucu olduğu, östrojenin ise otoimmün mekanizmaları indüklediğini gösteren deneysel çalışmalar vardır (59).

Hashimoto tiroiditi tanısı klinik bulgularla birlikte tiroid otoantikörlerinin pozitifliğinin gösterilmesi ve ultrasonografik olarak konulmaktadır. Serum tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO) HT tanısında en spesifik serolojik belirteçtir. HT'li hastaların %95'inde pozitif çıkmaktadır. Anti-TPO antikoru düzeyi, tiroid bezini infiltre eden otreaktif lenfosit sayısı ve sonografik olarak ekojenite derecesiyle doğru orantılı olarak artmaktadır (122). Tiroglobulin antikörleri (anti-TG), anti TPO'ya göre daha az sensitiftir. HT'li hastaların %60-80'inde pozitif bulunmaktadır (123).

Demirbilek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, anti-TPO antikörleri hastaların %100'ünde, anti-TG antikörleri ise hastaların %87,1'inde pozitif bulunmuştur. Yeşilkaya ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %79,4'ünde anti-TPO, %73,2'sinde ise anti-TG antikoru pozitif çıkmıştır (119). De Vries ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %85,7'sinde serum anti-TPO antikoru, %69,6'sında serum anti-TG antikoru pozitifliği saptanmıştır (118). Ülkemizde yapılan bir çalışmada vakaların %88,8'inde anti-TPO antikoru, % 61,1'inde anti-TG pozitif bulunmuştur (121).

**Tablo 25. Çalışmalarda tiroid otoantikoları pozitiflik oranları**

<b>Çalışmalar</b>	<b>Anti-TPO pozitiflik oranı</b>	<b>Anti-TG pozitiflik oranı</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
Demirbilek ve ark.	100	87,1
Yeşilkaya ve ark.	79,4	73,2
De Vries ve ark.	85,7	69,6
Doğan ve ark.	88,8	61,1

Çalışmamızda anti-TPO pozitifliği olan 3 kişi (%2,5) vardır. Bu vakaların ikisi kız, bir tanesi erkekti. Anti-TG pozitifliği olan 4 kişi (%3,4) vardır. Bu vakaların üçü kız, bir tanesi erkekti. Literatürdeki vakalarda anti-TPO pozitifliği oranları, anti-TG pozitifliğinden daha fazla olmasına rağmen bizim çalışmamızda anti-TG pozitifliği oranı daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda hem anti-TPO, hem de anti-TG pozitifliği olan bir vaka vardır. Bu vakanın cinsiyeti kızdır. Her iki tiroid otoantikor pozitif olan bu çocuğun tiroid USG incelemesi normal olarak değerlendirilmiştir.

Çocuk ve adolesanlarda genellikle otoantikor düzeyleri erişkinlere göre daha az sıklıkla pozitif saptanmaktadır, bu nedenle otoimmün tiroidit şüphesi olan vakalarda negatif ölçümlerinin tekrarlanması önerilir. HT'nde tanı sırasında tiroid antikorlarının pozitif saptanması tanıya yardımcı bir bulgu olarak sayılsa da tanı sırasında hastaların bazılarında antikorlar pozitif olmayabilir. Tanı anında otoantikor negatif çıkan vakalarda sonradan otoantikorlar tekrar bakıldığında pozitif çıkma ihtimali olduğundan, HT hastaların izleminde 3-6 ayda bir otoantikor düzeylerinin takibi önerilmektedir (14). Bu hastalarda tiroid USG'de parankim bütünlüğünde heterojen görünüm olması da HT yönünde destekleyici bulgulardandır (124, 125).

Hashimoto tiroiditi tanısında, tiroid USG tanıyı desteklemek ve tiroid nodüllerinin varlığını göstermede önemlidir.

USG'de tiroid bezinin boyutlarında artış, tiroid bezindeki heterojenite, hipoekoik veya psödonodüler görünüm HT tanısını destekler (118, 126).

Doeker ve arkadaşlarının araştırmasında HT'li hastaların % 94.1'inde tiroid bezi parankiminde hipoekojen ve heterojen görüntü saptanmıştır (125). Marcocci ve arkadaşları da diffüz tiroid hipoekojenitesi ile tiroid otoantikokların titresinin pozitif korelasyon gösterdiğini, bu hastaların % 63.6'sında hipotiroidizm görüldüğünü bildirmişlerdir (95).

Hashimoto tiroiditi için ultrasonografi bulguları özgün değildir, diğer tiroiditlerde ve tiroid hastalıklarında da aynı radyolojik bulgular görülebilir. Bu nedenle HT tanısında, radyolojik görüntülemenin tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikokları ile desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir (125, 127).

Guatr, çeşitli etiyolojik nedenlerle tiroid bezinin büyümesi durumudur. Çocukluk yaş grubunda, özellikle adolesanlarda yaygın görülen bir endokrinolojik bulgudur. Çocuklarda 4 yaş altında nadir görülürken, puberte döneminde sıklığı artmaktadır (51). İyot eksikliği açısından endemik bölgelerde guatrın en sık sebebi iyot eksikliğidir. Endemik olmayan bölgelerde ise guatrın en sık sebebi HT'dir (68, 128). Guatr sıklığı kızlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazladır (129).

Erdoğan ve arkadaşları tarafından yapılan 1997-1999 yılları arasında Türkiye'nin bilinen endemik bölgelerinde yaşayan 5948 okul çocuğunu kapsayan guatr ve iyot eksikliği çalışmasında endemik guatrın önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu ve ülke genelinde iyot alımının yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma ülke çapında kontrollü ve etkili bir iyot takviyesi programına olan ihtiyacı göstermiştir (130).

İyot eksikliği, ciddi hastalıklara neden olabilen ancak iyot profilaksisi ile önlenilebilir bir durumdur (104). Bununla birlikte; dünya nüfusunun büyük bir kısmı, halen iyot eksikliği riski taşımaya devam etmektedir (107). Son yıllarda, endemik guatr bölgesi olan ülkemizde de yapılan çalışmalar ve iyot profilaksileri sayesinde iyot eksikliğinde önemli yol alınmıştır (108). İyot sadece tiroid hormon sentezi için değil, aynı zamanda tiroid otoimmünitesinin indüksiyonu ve modülasyonu için de

önemlidir (67). İdrar iyot düzeyi, günlük alınan iyodun yaklaşık %85-90'ı idrarla atıldığından dolayı kişinin iyot alımı konusunda bilgi verir. Bölgesel çalışmalarda idrarla ortalama iyot atılımı o bölgenin iyot düzeylerini yansıtmaktadır (131).

WHO, yeterli iyot düzeyine sahip bölgeleri, ortalama idrar iyot konsantrasyonunun  $>100 \mu\text{g/L}$  olduğu ve idrar iyot düzeyi  $<50 \mu\text{g/L}$  olan vakaların oranının genel popülasyonun %20'sini geçmediği yerler olarak tanımlamaktadır. Normal idrar iyot seviyeleri 100 ile 200  $\mu\text{g/L}$  arasında değişmektedir (104). İdrar iyot düzeyleri  $>200 \mu\text{g/L}$  ise aşırı iyot alımını göstermektedir. Otoimmün hastalık eğilimi olan bireylerde iyot fazlalığı otoimmün tiroid hastalıkları gelişimi yönünden riski artırmaktadır (67, 132).

İyotun tiroid otoimmün reaktivitesini modüle ettiği mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte birkaç hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan ilki, fazla iyotun endojen peroksidazlar tarafından oksitlendikten sonra tiroid hücreleri için toksik olabileceğini ve serbest radikallerin açığa çıkması yoluyla oksidatif stresin hücrelerin apoptozisini tetikleyebileceğini öne süren *iyot toksisite hipotezidir* (133, 134). İkinci hipotez, *yüksek oranda iyot ile iyodinasyonu sonucunda Tg'nin artan immünojenitesidir* (135). Üçüncü hipotezde ise, *iyot ve iyotlu bileşiklerin bağışıklık sistemi hücreleri üzerinde doğrudan uyarıcı bir etkisi olduğu* öne sürülmüştür (132, 136).

Demirbilek ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 1985-2003 yılları arasında polikliniklere başvuran hastalar incelenmiş, 2000 yılından sonra tanı alan otoimmün tiroidit hastası sayısında artış olduğu saptanmıştır. Bu durum ülkemizde 1998 yılından sonra iyot profilaksisi bağlamında tüm sofraya tuzlarının iyotlanması nedeniyle diyetdeki iyot miktarının artması ile ilişkili bulunmuştur (109).

Zois ve arkadaşları tarafından Yunanistan'da endemik iyot eksikliği görülen bir bölgede yaşayan 12-18 yaş arası 302 okul çocuğunun incelendiği çalışmada HT sıklığı % 3,3 olarak bulunmuştur. Aynı araştırmacıların aynı bölgede 7 yıl sonra yaptığı çalışmasında bu oranın 9,6'ya yükseldiği görülmüştür. Otoimmün tiroidit prevalansında üç kat artışın nedeni olarak, tiroid otoimmünite sıklığının iyot profilaksisi sonrası arttığı ve otoimmün tiroid hastalıklarının iyot alımının yüksek olduğu bölgelerde iyot eksikliği olan bölgelere göre daha sık olduğu gösterilmiştir (116).

Bizim çalışmamızda ise literatürdeki hipotezlere ters olarak otoantikör pozitifliği olan vakaların ortalama idrar iyot düzeyleri ile otoantikörleri normal aralıkta olan vakaların ortalama idrar iyot düzeyleri anlamlı farklılık göstermemiştir. **(Tablo 20) (Şekil 18)**

İyot eksikliği ve tiroidit sıklığı iyot içerikli beslenme ve genetik faktörlerin de etkisiyle toplumdan topluma, bölgeden bölgeye değişmektedir. Tiroid hastalıklarını yorumlarken kişinin ve o toplumdaki iyot durumunun da değerlendirilmesi önemlidir (137).

Ülkemizde bu konuda yapılmış az sayıda çalışma olup çoğunlukla adolesan yaş grubunu (11-18 yaş) kapsamaktadır. Van ilinde 2009 yılında yapılan otoimmün tiroidit ve iyot eksikliğini araştıran kohort çalışmasında 11-18 yaş arası sağlıklı okul çocuklarında HT sıklığı % 3.6 olarak tespit edilmiştir (121). Bu çalışmada idrar iyot düzeyi tüm olguların %30,5'inde normal saptanmıştır, çocukların %64,2'sinde iyot eksikliği, %5,3'ünde ise iyot fazlalığı tespit edilmiştir (121).

Bizim çalışmamızda ise iyot eksikliği oranı %20,9 olup bunların %15,1'i hafif, %5,8'i ise orta düzeyde iyot eksikliğidir. İyot eksikliği olan tüm vakalar ötiroiddir. Hafif derecede iyot eksikliği, tiroid fonksiyonlarını etkilemeden bireyi iyot eksikliği açısından riskli duruma sokabilmektedir; bu açıdan iyot eksikliklerinde hastanın tiroid fonksiyon testleri normal dahi olsa iyotlu tuz suplementasyonuna devam edilmelidir. Çalışmamız ötiroid olan hastalarda da iyot eksikliği görülebileceğini ve iyot eksikliğinde erken dönemde tiroid fonksiyonlarının normal olabileceğini düşündürmektedir.

Erkek çocuklarda orta düzeyde iyot eksikliği olan 1 kişi (%2,3), hafif düzeyde iyot eksikliği olan 5 kişi (%11,6) vardır, ağır iyot eksikliği olan erkek çocuk yoktur.

Kız çocuklarda orta düzeyde iyot eksikliği olan 4 kişi (%9,3), hafif düzeyde iyot eksikliği olan 8 kişi (%18,6) vardır, ağır iyot eksikliği olan kız çocuk yoktur.

Hafif-orta iyot yetmezliği olan bölgelerde iyotlu tuz kullanımının, iyot eksikliğinde düzelmeye ve guatr sıklığında azalmaya etkili olduğu bulunmuştur. Bu

nedenle WHO tarafından sadece rafine iyotlu sofrta tuzu kullanımı önerilmektedir.  
(104)

Çalışmamızda bilinen kronik hastalığı olmayan ve tiroid hormonu kullanmamış 2-6 yaş arası çocuklar dahil edilmiş olup otoantikor pozitifliği görülen ve HT açısından anlamı bulunan vakalar 4-6 yaş bandındadır. Bu durum literatürdeki benzer çalışmalarla paralel olarak bizim çalışmamız da Hashimoto tiroiditinin okul öncesi döneminden itibaren görülebildiğini ve çocuklarda yaş ilerledikçe ergenlik döneminde pik yaptığını desteklemektedir. Bu nedenle sadece adolesan ve yetişkin yaş grubunda değil, okul öncesi ve okul çağı çocuklarında da otoimmün tiroidit varlığını akla getirmek gerekmektedir.

İyot eksikliği 2-6 yaş grubunun 1/5'ini etkileyecek şekilde hafif-orta düzeyde endemikite göstermektedir, bu düzeylerin ötiroid seyretmesi nedeniyle iyot eksikliğinin vücut üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek açısından bu yaş grubunda iyot supplementasyonu önemlidir. Sadece tiroid fonksiyon testlerine bakılması bu çocuklarda otoimmün tiroidit tanısı koymak için yeterli değildir. Tiroid fonksiyon testlerinin yanında otoantikor tayini ve nutrisyonel iyot eksiklikleri ilişkili tiroid hastalıkları açısından geniş kitleleri etkileyen bir halk sağlığı sorunu olan iyot eksikliğinin tespiti için idrarda iyot elementinin düzeyine de eş zamanlı bakılması hastanın otoimmün tiroidit ve iyot eksiklikleri yönünden kapsamlı değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Çalışmamızın kısıtlılığı, bu yaş grubunda otoimmün tiroid hastalıkları nadir görüldüğünden vaka sayısının az olması, çalışmamızda otoantikor pozitifliği olan tüm vakalar ötiroid olduğundan hepsine tiroid USG yapılamaması ve sonradan antikor pozitifliği görülebilmesi açısından uzun süreli takibin yapılamamış olmasıdır. Ancak, çalışmamız bu yaş grubu için bundan sonraki araştırmalar açısından öncü bir çalışma olabilir.

## 6. SONUÇLAR

1. Tiroid otoantikör pozitifliği olan 6 kişi saptanmıştır, sıklığı %6,9'dur. Bu vakaların hiçbirinde tiroid fonksiyon testlerinde anormallik saptanmadı.
2. Otoantikör pozitifliği olan vakalar ile otoantikörleri normal aralıkta olan vakaların ortalama idrar iyot düzeyleri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir.
3. Anti-TPO pozitifliği olan 3 kişi (%2,5) vardır. Bu vakaların 2'si kız, 1 tanesi erkekti.
4. Anti-TG pozitifliği olan 4 kişi (%3,4) vardır. Bu vakaların 3'ü kız, 1 tanesi erkekti.
5. Otoantikör pozitifliği olan 6 vakadan 2 tanesi erkektir. Kız/erkek oranı 2'dir.
6. Hem anti-TPO, hem de anti-TG pozitifliği olan bir vaka vardır. Bu vakanın cinsiyeti kızdır. Tiroid USG normal olarak sonuçlanmıştır.
7. İyot eksikliği oranı %20,9 olup bunların %15,1'i hafif, %5,8'i ise orta düzeyde iyot eksikliği çıkmıştır. Ağır iyot eksikliği olan vaka yoktur.
8. İyot eksikliği olan tüm vakalar ötiroiddir.
9. Erkek ve kız çocuklarda ortalama idrar iyot değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir.
10. Bir kız çocukta subklinik hipotiroidi saptanmıştır, bu vakada iyot eksikliği ve Hashimoto tiroiditi saptanmamıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Caturegli, P., De Remigis, A., & Rose, N. R.** (2014). Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*, 13(4-5), 391–397.
2. **Hanley, P., Lord, K., & Bauer, A. J.** (2016). Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA pediatrics*, 170(10), 1008–1019.
3. **Rallison, M. L., Dobyns, B. M., Keating, F. R., Rall, J. E., & Tyler, F. H.** (1975). Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *The Journal of pediatrics*, 86(5), 675–682.
4. **Yordam, N., Ozön, A., Alikasıfoğlu, A., Ozgen, A., Ceren, N., Zafer, Y., & Simşek, E.** (1999). Iodine deficiency in Turkey. *European journal of pediatrics*, 158(6), 501–505.
5. **Moore KL, Persaud T.** (2002) *Klinik yönleri ile İnsan Embriyolojisi*. 6. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
6. **Cinaz P, Bideci A.** (2003) Obezite. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. (Editörler). *Pediatric Endokrinoloji* (ss. 487–505). Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara.
7. **Policeni, B. A., Smoker, W. R., & Reede, D. L.** (2012). Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*, 33(2), 104–114.
8. **Sancak, B., Cumhuri, M., & Vakfı, O. G.** (2002). *Fonksiyonel anatomi: baş-boyun ve iç organlar*. Odtü Yayıncılık, Ankara.
9. **Ellis, H.** (2007). Anatomy of the thyroid and parathyroid glands. In *Surgery (Oxford)*, 25(11), (pp. 467–468).
10. **Khan YS, Farhana A.** (2020) Histology, Thyroid Gland. [Updated 2020 Jul 3]. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/>

11. **S, LaFranchi.** (2007) Disorders of the Thyroid Gland; Chapter 567 Thyroiditis. [book auth.] Behrman RE, Jensen HB, Stanson BF Kliegman RM. In *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18. (pp. 2327-9). WB Saunders, Philadelphia.

12. **Guyton AC, Hall JE.** (2011) Metabolic Hormones. In: *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. (pp. 907-15). Elsevier, United States of America.

13. **Ganong W.F.** (2011) Endocrine and Reproductive Physiology [ed.] Gökbel H. In *Review of Medical Physiology*, 23rd Edition (pp. 301-15). The McGraw- Hill Companies, Singapore.

14. **Gönç EN, Yordam N.** (2003) Adölesanda Tiroid Hastalıkları. [ed.] Öcal G, Nurşen Y, Kurtoğlu S, Günöz H. *Pediatric Endocrinoloji*. 8, (ss. 261-70). Kalkan Matbaacılık, Ankara.

15. **Stanton, B.F. and Behrman, R.E.** (2007). The Field of Pediatrics. R.M. Kliegman, R.E. Behrman, H.B. Jenson and B.F. Stanton (Eds.), In *Nelson Textbook of Pediatrics*, (18th ed.) (pp.5-34). PA: Saunders Elsevier, Philadelphia.

16. **Spitzweg, C., Heufelder, A. E., & Morris, J. C.** (2000). Thyroid iodine transport. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 10(4), 321–330.

17. **Canturk G, Nuhoglu A.** (2000) *Çocukluk çağı ve tiroit: Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi*. (Ed: İşgor A.) Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul.

18. **Ross DS.** (2015) Thyroid hormone synthesis and physiology. *Retrieved October 20, 2021. from [https://www.uptodate.com/contents/thyroid-hormone-synthesis-and-physiology?search=thyroid-hormone-synthesis-and&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/thyroid-hormone-synthesis-and-physiology?search=thyroid-hormone-synthesis-and&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)*

19. **Rudolph, C. D., Rudolph, A. M., Hostetter, M. K., Lister, G. L., & Siegel, N. J.** (2003). *Rudolph's pediatrics* (21st ed.). McGraw-Hill, New York.

20. **Bianco, A. C., & Kim, B. W.** (2006). Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *The Journal of clinical investigation*, 116(10), 2571–2579.

21. **Rousset, B., Dupuy, C., Miot, F., & Dumont, J.** (2015). Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. In K. R. Feingold (Eds.) et. al. *Endotext*. MDText.com, Inc.

22. **Setian N. S.** (2007). Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *Jornal de pediatria*, 83(5 Suppl), S209–S216.

23. **Farahani, H., Ghasemi, A., Roghani, M., & Zahediasl, S.** (2013). Effect of neonatal hypothyroidism on carbohydrate metabolism, insulin secretion, and pancreatic islets morphology of adult male offspring in rats. *Journal of endocrinological investigation*, 36(1), 44–49.

24. **Goldman, L., & AI, S.** (2015). *Goldman-Cecil Medicine*. (25th ed.) PA: Saunders Elsevier, Philadelphia.

25. **Müller, M. J., & Seitz, H. J.** (1984). Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part III. Protein metabolism in hyper- and hypothyroidism. *Klinische Wochenschrift*, 62(3), 97–102.

26. **Williams G. R.** (2008). Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *Journal of neuroendocrinology*, 20(6), 784–794.

27. **Fazio, S., Palmieri, E. A., Lombardi, G., & Biondi, B.** (2004). Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent progress in hormone research*, 59, 31–50.

28. **Tielens, E., Visser, T. J., Hennemann, G., & Berghout, A.** (2002). Cardiovasculaire effecten van hyperthyreoïdie en de behandeling daarvan [Cardiovascular effects of hyperthyroidism and their treatment]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 146(19), 890–893.

29. **Ramsay I.** (1974) *Thyroid Disease and Muscle Dysfunction*. Heinemann Medical, London.

30. **Wojcicka, A., Bassett, J. H., & Williams, G. R.** (2013). Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton. *Biochimica et biophysica acta*, 1830(7), 3979–3986.

31. **Galliford, T. M., Murphy, E., Williams, A. J., Bassett, J. H., & Williams, G. R.** (2005). Effects of thyroid status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone?. *Minerva endocrinologica*, 30(4), 237–246.
32. **Nilsson, O., Marino, R., De Luca, F., Phillip, M., & Baron, J.** (2005). Endocrine regulation of the growth plate. *Hormone research*, 64(4), 157–165.
33. **Shafer, R. B., Prentiss, R. A., & Bond, J. H.** (1984). Gastrointestinal transit in thyroid disease. *Gastroenterology*, 86(5 Pt 1), 852–855.
34. **Haugen B. R.** (2009). Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 23(6), 793–800.
35. **Bartalena, L., Bogazzi, F., Brogioni, S., Burelli, A., Scarcello, G., & Martino, E.** (1996). Measurement of serum free thyroid hormone concentrations: an essential tool for the diagnosis of thyroid dysfunction. *Hormone research*, 45(3-5), 142–147.
36. **Schussler G. C.** (1990). Thyroxine-binding proteins. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 1(1), 25–34.
37. **Sheehan M. T.** (2016). Biochemical Testing of the Thyroid: TSH is the Best and, Oftentimes, Only Test Needed - A Review for Primary Care. *Clinical medicine & research*, 14(2), 83–92.
38. **Delange, F., Camus, M., & Ermans, A. M.** (1972). Circulating thyroid hormones in endemic goiter. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 34(5), 891–895.
39. **Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği** (2020) Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu Available: [https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200929134733-2020tbl\\_kilavuzf527c34496.pdf?a=1](https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200929134733-2020tbl_kilavuzf527c34496.pdf?a=1) Accessed: 10 November 2021. [Article in Turkish]

40. **Heinze, H. J., Shulman, D. I., Diamond, F. B., Jr, & Bercu, B. B.** (1993). Spectrum of serum thyroglobulin elevation in congenital thyroid disorders. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 3(1), 37–40.
41. **Volpé, R., Row, V. V., & Ezrin, C.** (1967). Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 27(9), 1275–1284.
42. **Saravanan, P., & Dayan, C. M.** (2001). Thyroid autoantibodies. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 30(2), 315–viii.
43. **Tamaki, H., Amino, N., Kimura, M., Hidaka, Y., Takeoka, K., & Miyai, K.** (1990). Low prevalence of thyrotropin receptor antibody in primary hypothyroidism in Japan. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 71(5), 1382–1386.
44. **Snyder, P. J., & Utiger, R. D.** (1972). Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 34(2), 380–385.
45. **Hashimoto, H.** (1912). Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma. *Archiv für klinische Chirurgie*, 97, 219.
46. **Dayan, C. M., & Daniels, G. H.** (1996). Chronic autoimmune thyroiditis. *The New England journal of medicine*, 335(2), 99–107.
47. **Wang, C., & Crapo, L. M.** (1997). The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 26(1), 189–218.
48. **Tunbridge, W. M., & Vanderpump, M. P.** (2000). Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 29(2), 239–v.
49. **Lorini, R., Gastaldi, R., Traggiai, C., & Perucchin, P. P.** (2003). Hashimoto's Thyroiditis. *Pediatric endocrinology reviews : PER*, 1 Suppl 2, 205–211.

50. **Rallison, M. L., Dobyns, B. M., Meikle, A. W., Bishop, M., Lyon, J. L., & Stevens, W.** (1991). Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *The American journal of medicine*, 91(4), 363–370.

51. **Foley, T. P., Jr, Abbassi, V., Copeland, K. C., & Draznin, M. B.** (1994). Brief report: hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *The New England journal of medicine*, 330(7), 466–468.

52. **Chistiakov D. A.** (2005). Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of autoimmune diseases*, 2(1), 1.

53. **Hammond, L. J., Lowdell, M. W., Cerrano, P. G., Goode, A. W., Bottazzo, G. F., & Mirakian, R.** (1997). Analysis of apoptosis in relation to tissue destruction associated with Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *The Journal of pathology*, 182(2), 138–144.

54. **Volpé R.** (1988). The immunoregulatory disturbance in autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*, 2(1), 55–72.

55. **Blüher, M., Krohn, K., Wallaschofski, H., Braverman, L. E., & Paschke, R.** (1999). Cytokine gene expression in autoimmune thyroiditis in BioBreeding/Worcester rats. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 9(10), 1049–1055.

56. **Glick, A. B., Wodzinski, A., Fu, P., Levine, A. D., & Wald, D. N.** (2013). Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 23(7), 871–878.

57. **Greenberg, A. H., Czernichow, P., Hung, W., Shelley, W., Winship, T., & Blizzard, R. M.** (1970). Juvenile chronic lymphocytic thyroiditis: clinical, laboratory and histological correlations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 30(3), 293–301.

58. **Hall R, Owen S, Smart G.** (1960). Evidence for genetic predisposition to formation of thyroid autoantibodies. *Lancet (London, England)*, 2(7143), 187–188.

59. **Brix, T. H., Kyvik, K. O., & Hegedüs, L.** (2000). A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(2), 536–539.

60. **Tamai, H., Kimura, A., Dong, R. P., Matsubayashi, S., Kuma, K., Nagataki, S., & Sasazuki, T.** (1994). Resistance to autoimmune thyroid disease is associated with HLA-DQ. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 78(1), 94–97.

61. **Pearce, E. N., Farwell, A. P., & Braverman, L. E.** (2003). Thyroiditis. *The New England journal of medicine*, 348(26), 2646–2655.

62. **Thompson, C. B., & Allison, J. P.** (1997). The emerging role of CTLA-4 as an immune attenuator. *Immunity*, 7(4), 445–450.

63. **Barbesino, G., & Chiovato, L.** (2000). The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 29(2), 357–374.

64. **Jenkins, R. C., & Weetman, A. P.** (2002). Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 12(11), 977–988.

65. **Kondrashova, A., Seiskari, T., Ilonen, J., Knip, M., & Hyöty, H.** (2013). The 'Hygiene hypothesis' and the sharp gradient in the incidence of autoimmune and allergic diseases between Russian Karelia and Finland. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 121(6), 478–493.

66. **Duntas L. H.** (2008). Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*, 4(8), 454–460.

67. **Akamizu, T., & Amino, N.** (2017). Hashimoto's Thyroiditis. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.

68. **Fountoulakis, S., Philippou, G., & Tsatsoulis, A.** (2007). The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. *Hormones (Athens, Greece)*, 6(1), 25–35.

69. **Toulis, K. A., Anastasilakis, A. D., Tzellos, T. G., Goulis, D. G., & Kouvelas, D.** (2010). Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 20(10), 1163–1173.

70. **Duntas L. H.** (2015). The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 47(10), 721–726.

71. **Dong, Y. H., & Fu, D. G.** (2014). Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *European review for medical and pharmacological sciences*, 18(23), 3611–3618.

72. **Brent G. A.** (2010). Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 20(7), 755–761.

73. **Martino, E., Bartalena, L., Bogazzi, F., & Braverman, L. E.** (2001). The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine reviews*, 22(2), 240–254.

74. **Lazarus J. H.** (1998). The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 8(10), 909–913.

75. **Gopalakrishnan, S., & Marwaha, R. K.** (2007). Juvenile autoimmune thyroiditis. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 20(9), 961–970.

76. **Eheman, C. R., Garbe, P., & Tuttle, R. M.** (2003). Autoimmune thyroid disease associated with environmental thyroidal irradiation. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 13(5), 453–464.

77. **Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C.** (2017). *Robbins basic pathology e-book*. Elsevier Health Sciences. Available: [https://books.google.com.tr/books?hl=en&lr=&id=YYZMDgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Kumar+V,+Abbas+AK,+Aster+JC.+Robbins+Basic+Pathology+ebook:+Elsevier+Health+Sciences%3B+2017.&ots=YjwqJ5kWtt&sig=UQk\\_eOvNmt-1zPQaV1qSImu2LI4&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.tr/books?hl=en&lr=&id=YYZMDgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Kumar+V,+Abbas+AK,+Aster+JC.+Robbins+Basic+Pathology+ebook:+Elsevier+Health+Sciences%3B+2017.&ots=YjwqJ5kWtt&sig=UQk_eOvNmt-1zPQaV1qSImu2LI4&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false). Accessed: 15 November 2021.

78. **Inoue, M., Taketani, N., Sato, T., & Nakajima, H.** (1975). High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: epidemiological and clinical study. *Endocrinologia japonica*, 22(6), 483–488.

79. **Hayashi, Y., Tamai, H., Fukata, S., Hirota, Y., Katayama, S., Kuma, K., Kumagai, L. F., & Nagataki, S.** (1985). A long term clinical, immunological, and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 61(6), 1172–1178.

80. **Konno, N., Makita, H., Yuri, K., Iizuka, N., & Kawasaki, K.** (1994). Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 78(2), 393–397.

81. **Cappa, M., Bizzarri, C., & Crea, F.** (2010). Autoimmune thyroid diseases in children. *Journal of thyroid research*, 2011, 675703.

82. **Fatourechi, V., McConahey, W. M., & Woolner, L. B.** (1971). Hyperthyroidism associated with histologic Hashimoto's thyroiditis. *Mayo Clinic proceedings*, 46(10), 682–689.

83. **Zellmann, H. E., & Sedgwick, C. E.** (1966). Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. Coincidental occurrence. *Lahey Clinic Foundation bulletin*, 15(2), 53–58.

84. **Boelaert, K., Newby, P. R., Simmonds, M. J., Holder, R. L., Carr-Smith, J. D., Heward, J. M., Manji, N., Allahabadi, A., Armitage, M., Chatterjee, K. V., Lazarus, J. H., Pearce, S. H., Vaidya, B., Gough, S. C., & Franklyn, J. A.** (2010). Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *The American journal of medicine*, 123(2), 183.e1–183.e1839.

85. **Surks, M. I., Ortiz, E., Daniels, G. H., Sawin, C. T., Col, N. F., Cobin, R. H., Franklyn, J. A., Hershman, J. M., Burman, K. D., Denke, M. A., Gorman, C., Cooper, R. S., & Weissman, N. J.** (2004). Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*, 291(2), 228–238.

86. **Melmed, S., Polonsky, K. S., Larsen, P. R., & Kronenberg, H. M.** (2011). *Williams Textbook of Endocrinology E-Book*. Elsevier Health Sciences. Available:

[https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=nbg1QOAObicC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Melmed+S,+Polonsky+KS,+Larsen+PR,+Kronenberg+HM.+Williams+Textbook+of+Endocrinology+E-Book:+Elsevier+Health+Sciences%3B+2015.&ots=15T-aEm2bL&sig=bec\\_csBleOFj9Ucc4J8VbpQCdJ8&redir\\_esc=y#v=onepage&q=Melmed%20S%2C%20Polonsky%20KS%2C%20Larsen%20PR%2C%20Kronenberg%20HM.%20Williams%20Textbook%20of%20Endocrinology%20E-Book%3A%20Elsevier%20Health%20Sciences%3B%202015.&f=false](https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=nbg1QOAObicC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Melmed+S,+Polonsky+KS,+Larsen+PR,+Kronenberg+HM.+Williams+Textbook+of+Endocrinology+E-Book:+Elsevier+Health+Sciences%3B+2015.&ots=15T-aEm2bL&sig=bec_csBleOFj9Ucc4J8VbpQCdJ8&redir_esc=y#v=onepage&q=Melmed%20S%2C%20Polonsky%20KS%2C%20Larsen%20PR%2C%20Kronenberg%20HM.%20Williams%20Textbook%20of%20Endocrinology%20E-Book%3A%20Elsevier%20Health%20Sciences%3B%202015.&f=false). Accessed: 18 November 2021.

87. **Foley T. P., Jr** (1998). Mediators of thyroid diseases in children. *The Journal of pediatrics*, 132(4), 569–570.

88. **Chiovato, L., Bassi, P., Santini, F., Mammoli, C., Lapi, P., Carayon, P., & Pinchera, A.** (1993). Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 77(6), 1700–1705.

89. **Rodien, P., Madec, A. M., Ruf, J., Rajas, F., Bornet, H., Carayon, P., & Orgiazzi, J.** (1996). Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 81(7), 2595–2600.

90. **Peterson, S., Sanga, A., Eklöf, H., Bunga, B., Taube, A., Gebre-Medhin, M., & Rosling, H.** (2000). Classification of thyroid size by palpation and ultrasonography in field surveys. *Lancet (London, England)*, 355(9198), 106–110.

91. **Delange, F., Benker, G., Caron, P., Eber, O., Ott, W., Peter, F., Podoba, J., Simescu, M., Szybinsky, Z., Vertongen, F., Vitti, P., Wiersinga, W., & Zamrazil, V.** (1997). Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *European journal of endocrinology*, 136(2), 180–187.

92. Hayashi, N., Tamaki, N., Konishi, J., Yonekura, Y., Senda, M., Kasagi, K., Yamamoto, K., Iida, Y., Misaki, T., & Endo, K. (1986). Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of clinical ultrasound : JCU*, 14(2), 123–126.

93. Willms, A., Bieler, D., Wieler, H., Willms, D., Kaiser, K. P., & Schwab, R. (2013). Correlation between sonography and antibody activity in patients with Hashimoto thyroiditis. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 32(11), 1979–1986.

94. Schiemann, U., Avenhaus, W., Konturek, J. W., Gellner, R., Hengst, K., & Gross, M. (2003). Relationship of clinical features and laboratory parameters to thyroid echogenicity measured by standardized grey scale ultrasonography in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 9(4), MT13–MT17.

95. Marcocci, C., Vitti, P., Cetani, F., Catalano, F., Concetti, R., & Pinchera, A. (1991). Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 72(1), 209–213.

96. Intenzo, C. M., Capuzzi, D. M., Jabbour, S., Kim, S. M., & dePapp, A. E. (2001). Scintigraphic features of autoimmune thyroiditis. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 21(4), 957–964.

97. Ziessman, H. A., O'Malley, J. P., & Thrall, J. H. (2013). *Nuclear medicine: The requisites e-book*. Elsevier Health Sciences. Available: [https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=vtbiyAfP3X4C&oi=fnd&pg=PP1&dq=Ziessman+HA,+O%27Malley+JP,+Thrall+JH.+Nuclear+Medicine:+The+Requisites+e-book:+Elsevier+Health+Sciences%3B+2013.&ots=8n7RuBN4J-&sig=A1pR7Vk-hdl6\\_uBP6Unq9Jd9Cbg&redir\\_esc=y#v=onepage&q=Ziessman%20HA%2C%20O'Malley%20JP%2C%20Thrall%20JH.%20Nuclear%20Medicine%3A%20The%20Requisites%20e-book%3A%20Elsevier%20Health%20Sciences%3B%202013.&f=false](https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=vtbiyAfP3X4C&oi=fnd&pg=PP1&dq=Ziessman+HA,+O%27Malley+JP,+Thrall+JH.+Nuclear+Medicine:+The+Requisites+e-book:+Elsevier+Health+Sciences%3B+2013.&ots=8n7RuBN4J-&sig=A1pR7Vk-hdl6_uBP6Unq9Jd9Cbg&redir_esc=y#v=onepage&q=Ziessman%20HA%2C%20O'Malley%20JP%2C%20Thrall%20JH.%20Nuclear%20Medicine%3A%20The%20Requisites%20e-book%3A%20Elsevier%20Health%20Sciences%3B%202013.&f=false). Accessed: 25 November 2021.

98. **Lee, H. S., & Hwang, J. S.** (2014). The natural course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 27(9-10), 807–812.
99. **Kuroiwa, T., Okabe, Y., Hasuo, K., Yasumori, K., Mizushima, A., & Masuda, K.** (1991). MR imaging of pituitary hypertrophy due to juvenile primary hypothyroidism: a case report. *Clinical imaging*, 15(3), 202–205.
100. **Lafranchi S.** (1992). Thyroiditis and acquired hypothyroidism. *Pediatric annals*, 21(1), 29–39.
101. **Hetzel B. S.** (1983). Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet (London, England)*, 2(8359), 1126–1129.
102. **DeLong, G. R.** (1989). Observations on the Neurology of Endemic Cretinism. *Iodine and the Brain*, pp. 231–238. Springer, Boston, MA.
103. **Delange F.** (2000). The role of iodine in brain development. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 59(1), 75–79.
104. **World Health Organization (WHO)** (2007). Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. Available: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf)  
Accessed 05 December 2021
105. **Rasmussen, L. B., Ovesen, L., & Christiansen, E.** (1999). Day-to-day and within-day variation in urinary iodine excretion. *European journal of clinical nutrition*, 53(5), 401–407.
106. **Zimmermann, M. B., Jooste, P. L., & Pandav, C. S.** (2008). Iodine-deficiency disorders. *Lancet (London, England)*, 372(9645), 1251–1262.
107. **Doggui, R., & El Atia, J.** (2015). Iodine deficiency: Physiological, clinical and epidemiological features, and pre-analytical considerations. *Annales d'endocrinologie*, 76(1), 59–66.

108. **Eastman, C. J., & Zimmermann, M. B.** (2018). The Iodine Deficiency Disorders. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.

109. **Demirbilek, H., Kandemir, N., Gonc, E. N., Ozon, A., Alikasifoglu, A., & Yordam, N.** (2007). Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 20(11), 1199–1205.

110. **Delange F.** (2001). Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgraduate medical journal*, 77(906), 217–220.

111. **Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği** (2020) İyot Eksikliği Hastalıkları ve Türkiye'deki Durum. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu Available:  
[https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200929134733-2020tbl\\_kilavuzf527c34496.pdf?a=1](https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200929134733-2020tbl_kilavuzf527c34496.pdf?a=1) Accessed: 04 January 2022. [Article in Turkish]

112. **Erdoğan, M. F., Ağbaht, K., Altunsu, T., Ozbaş, S., Yücesan, F., Tezel, B., Sargin, C., İlbeğ, I., Artık, N., Köse, R., & Erdoğan, G.** (2009). Current iodine status in Turkey. *Journal of endocrinological investigation*, 32(7), 617–622.

113. **DeLong, G. R., Leslie, P. W., Wang, S. H., Jiang, X. M., Zhang, M. L., Rakeman, M., Jiang, J. Y., Ma, T., & Cao, X. Y.** (1997). Effect on infant mortality of iodination of irrigation water in a severely iodine-deficient area of China. *Lancet (London, England)*, 350(9080), 771–773.

114. **Bachrach, L. K., & Foley, T. P., Jr** (1989). Thyroiditis in children. *Pediatrics in review*, 11(6), 184–191.

115. **Kabelitz, M., Liesenkötter, K. P., Stach, B., Willgerodt, H., Stäblein, W., Singendonk, W., Jäger-Roman, E., Litzenbörger, H., Ehnert, B., & Grüters, A.** (2003). The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. *European journal of endocrinology*, 148(3), 301–307.

116. **Zois, C., Stavrou, I., Kalogera, C., Svarna, E., Dimoliatis, I., Seferiadis, K., & Tsatsoulis, A.** (2003). High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 13(5), 485–489.
117. **Mäenpää, J., Raatikka, M., Räsänen, J., Taskinen, E., & Wager, O.** (1985). Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. *The Journal of pediatrics*, 107(6), 898–904.
118. **de Vries, L., Bulvik, S., & Phillip, M.** (2009). Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Archives of disease in childhood*, 94(1), 33–37.
119. **Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M, Cinaz P.** (2008) Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gülhane Tıp Dergisi*.;50(3):147-50.
120. **Hirtz, R., Keesen, A., Hölling, H., Hauffa, B. P., Hinney, A., & Grasmann, C.** (2020). No Effect of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity on Health-Related Quality of Life and Mental Health in Children and Adolescents: Results From a Nationwide Cross-Sectional Study. *Frontiers in endocrinology*, 11, 454.
121. **Doğan, M., Acikgoz, E., Acikgoz, M., Cesur, Y., Ariyuca, S., & Bektas, M. S.** (2011). The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and the relationship between urinary iodine level and Hashimoto thyroiditis. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 24(1-2), 75–80.
122. **Pandit, A. A., Vijay Warde, M., & Menon, P. S.** (2003). Correlation of number of intrathyroid lymphocytes with antimicrosomal antibody titer in Hashimoto's thyroiditis. *Diagnostic cytopathology*, 28(2), 63–65.
123. **McLachlan, S. M., & Rapoport, B.** (2004). Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? . *Thyroid official journal of the American Thyroid Association*, 14(7), 510–520.

124. **Brook, C. G., Clayton, P., & Brown, R. (Eds.).** (2009). *Brook's clinical pediatric endocrinology*. John Wiley & Sons. Available: [https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=sIJETX3z\\_4IC&oi=fnd&pg=PR6&dq=Brook+CG,+Clayton+P,+Brown+R.+Brook%27s+Clinical+Pediatric+Endocrinology:+John+Wiley+%26+Sons%3B+2009.&ots=w2gE9Indns&sig=fcElk3ylsD3XpJkve7TH2xSfVDo&redir\\_esc=y#v=onepage&q=Brook%20CG%2C%20Clayton%20P%2C%20Brown%20R.%20Brook's%20Clinical%20Pediatric%20Endocrinology%3A%20John%20Wiley%20%26%20Sons%3B%202009.&f=false](https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=sIJETX3z_4IC&oi=fnd&pg=PR6&dq=Brook+CG,+Clayton+P,+Brown+R.+Brook%27s+Clinical+Pediatric+Endocrinology:+John+Wiley+%26+Sons%3B+2009.&ots=w2gE9Indns&sig=fcElk3ylsD3XpJkve7TH2xSfVDo&redir_esc=y#v=onepage&q=Brook%20CG%2C%20Clayton%20P%2C%20Brown%20R.%20Brook's%20Clinical%20Pediatric%20Endocrinology%3A%20John%20Wiley%20%26%20Sons%3B%202009.&f=false). Accessed: 27 November 2021.

125. **Doeker, B., Reinehr, T., & Andler, W.** (2000). Die Autoimmunthyreoiditis bei Kindern und Jugendlichen: Klinische und biochemische Befunde bei 34 Patienten [Autoimmune thyroiditis in children and adolescents: clinical and laboratory findings in 34 patients]. *Klinische Padiatrie*, 212(3), 103–107.

126. **Sarı, E., Karaoglu, A., & Yeşilkaya, E.** (2011). *Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents*. InTech. Available: [https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=X9CcDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA27&dq=Sarı+E,+Karaoglu+A,+Yesilkaya+E.+Hashimoto's+thyroiditis+in+children+and+adolescents:+Autoimmune+Disorders++2011.&ots=5VsM0zMFyj&sig=zDNnGl6Q43Tg3tz4QuLGXp9V3fE&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=X9CcDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA27&dq=Sarı+E,+Karaoglu+A,+Yesilkaya+E.+Hashimoto's+thyroiditis+in+children+and+adolescents:+Autoimmune+Disorders++2011.&ots=5VsM0zMFyj&sig=zDNnGl6Q43Tg3tz4QuLGXp9V3fE&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false). Accessed: 08 December 2021.

127. **Raber, W., Gessl, A., Nowotny, P., & Vierhapper, H.** (2002). Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 12(8), 725–731.

128. **Gaitan, E., Nelson, N. C., & Poole, G. V.** (1991). Endemic goiter and endemic thyroid disorders. *World journal of surgery*, 15(2), 205–215.

129. **Knudsen, N., Laurberg, P., Perrild, H., Bülow, I., Ovesen, L., & Jørgensen, T.** (2002). Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 12(10), 879–888.

130. **Erdoğan, G., Erdogan, M. F., Emral, R., Baştemir, M., Sav, H., Haznedaroğlu, D., Ustündağ, M., Köse, R., Kamel, N., & Genç, Y.** (2002). Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. *Journal of endocrinological investigation*, 25(3), 224–228.
131. **Gür, E., Ercan, O., Can, G., Akkuş, S., Güzelöz, S., Ciftçili, S., Arvas, A., & Iltera, O.** (2003). Prevalence and risk factors of iodine deficiency among schoolchildren. *Journal of tropical pediatrics*, 49(3), 168–171.
132. **Ruwhof, C., & Drexhage, H. A.** (2001). Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 11(5), 427–436.
133. **Mahmoud, I., Colin, I., Many, M. C., & Deneff, J. F.** (1986). Direct toxic effect of iodide in excess on iodine-deficient thyroid glands: epithelial necrosis and inflammation associated with lipofuscin accumulation. *Experimental and molecular pathology*, 44(3), 259–271.
134. **Vitale, M., Di Matola, T., D'Ascoli, F., Salzano, S., Bogazzi, F., Fenzi, G., Martino, E., & Rossi, G.** (2000). Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress. *Endocrinology*, 141(2), 598–605.
135. **Sundick, R. S., Herdegen, D. M., Brown, T. R., & Bagchi, N.** (1987). The incorporation of dietary iodine into thyroglobulin increases its immunogenicity. *Endocrinology*, 120(5), 2078–2084.
136. **Weetman, A. P., McGregor, A. M., Campbell, H., Lazarus, J. H., Ibbertson, H. K., & Hall, R.** (1983). Iodide enhances IgG synthesis by human peripheral blood lymphocytes in vitro. *Acta endocrinologica*, 103(2), 210–215.
137. **Bülow Pedersen, I., Knudsen, N., Jørgensen, T., Perrild, H., Ovesen, L., & Laurberg, P.** (2002). Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(10), 4462–4469.
-