

Çocuk ve Adolesanlarda Hashimoto Tiroiditi

Çiğdem Binay, Enver Şimşek

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

*email: cigdembinay@gmail.com

ÖZET: Hashimoto tiroiditi (HT) çocukluk yaş grubunda hipotiroidinin en sık sebebi olup guatr ya da atrofik tiroidit olarak karşımıza çıkabilir. Çeşitli hücre ve antikor aracılı immün sürece ve lenfositik infiltrasyona bağlı gelişen tiroid foliküllerinin harabiyeti ile karakterizedir. Etiyolojik olarak genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. HT tanısı serumda tiroid antijenlerine karşı gelişen (özellikle peroksidaz ve tiroglobulin) antikorların gösterilmesine dayanır. Ancak HT'li hastaların % 10-15'inde antikorlar negatif saptanabilir. Hastalar nonspesifik semptomlara sahip olup rutin tiroid fonksiyon testleri ile tanı alabilirler. HT değişken klinik prezentasyona sahiptir ve hastalar hipertiroid, hipotiroid veya ötiroid olabilir. Hipotiroidizm ile birlikte sık görülen semptomlar; halsizlik, soğuk intoleransı, konstipasyon, cilt kuruluğu, boy kısalığı ve kilo almadır. Klinik bulgular hipotiroidizmin derecesine bağlı olarak değişebilir. HT'de alopesi, vitiligo, çölyak hastalığı, addison hastalığı, tip 1 diyabet ve poliglandüler sendromlar gibi diğer otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. HT tedavisinde klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidiyi sağlamak amacıyla tiroid hormon replasmanı (levotiroksin) yapılmaktadır..
ANAHTAR KELİMELER: Hashimoto tiroiditi; adolesan; hipotiroidi; otoimmünite

HASHIMOTO THYROIDITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

ABSTRACT: Hashimoto thyroiditis (HT) is the most common cause of hypothyroidism in pediatric age group resulting in either goiter or thyroid atrophy. It is characterized by the destruction of thyroid follicles by various cell- and antibody- mediated immune processes and lymphocytic infiltration. The etiology of HT is thought to be a combination of genetic susceptibility and environmental factors. The diagnosis of HT relies on the demonstration of circulating antibodies to thyroid antigens mainly thyroperoxidase and thyroglobulin. However, 10-15 % of patients with HT may be antibody negative. Patients may have subclinical nonspecific symptoms, diagnosed based on routine screening of thyroid function. HT has a highly variable clinical presentation; patients may either be hyperthyroid, hypothyroid or euthyroid. Common presenting symptoms of hypothyroidism are fatigue, cold intolerance, constipation, dry skin, short stature and weight gain. Clinical findings may vary according to the extend of the hypothyroidism. HT is associated with other autoimmune diseases such as alopecia, vitiligo, coeliac disease, addison disease, type 1 diabetes and polyglandular syndrome. The treatment of HT is thyroid hormone replacement (levothyroxine) to restore a clinically and biochemically euthyroid state.

KEYWORDS: Hashimoto thyroiditis; adolescent; hypothyroidism; autoimmunity

1. Giriş

Kronik otoimmün tiroidit ya da kronik lenfositik tiroidit olarak bilinen Hashimoto tiroiditi (HT) ilk kez 1912 yılında Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmıştır (1). Primer olarak izole veya diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği gibi sekonder olarak interferon alfa ya da monoklonal antikor tedavisi gibi immünmodülatör ilaçlara bağlı

ortaya çıkabilmektedir. Pediatrik yaş grubunda özellikle altı yaşından sonra edinsel tiroid fonksiyon bozukluklarının en sık nedenidir. Genellikle 10-20 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. Dört yaş altında nadir olmakla birlikte süt çocukluğu döneminde de bildirilmiştir. Tiroid hormonlarının santral sinir sistemi, büyüme gelişme, puberte ve kemik metabolizması üzerine etkileri

bilinmektedir ve her yaşta erken tanı ve tedavisi çok önemlidir (2-4).

Epidemiyoloji

Tüm dünyada HT insidansı yıllık 1000'de 0,3-1,5 vaka olarak bildirilmiştir (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 15,000 tiroidektomi sonrası patoloji kayıtlarının değerlendirildiği bir çalışmada HT sıklığı % 6 saptanmıştır (6). Prevelansı çocuklarda % 1,2-3 olup sıklığı kızlarda 2-4 kat fazladır. Erişkin hastalarda ise HT insidansı kadınlarda 10-15 kat fazladır. Kadınlarda 1000'de 3,5 iken erkeklerde 1000'de 0,8 bulunmuştur. Hem erkekte hem kadınla yaşla insidans artmaktadır. Beyazlarda ve Asyalılarda, Afrikalı Amerikalılara göre daha sık saptanmaktadır (2-4,7).

Etiyoloji

Etiyolojik olarak genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Otoimmün süreçte tiroid antijenlerine karşı gelişen antikorlar sorumlu tutulmaktadır. En sık anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO), ve anti-tiroglobulin (anti-Tg), daha nadiren tiroid stimulan hormon (TSH) reseptör blokan antikorları saptanmaktadır. HT'li hastalarda kuvvetli bir genetik geçiş bulunmaktadır ve bu hastaların birinci derece akrabalarının yaklaşık yarısında antikor pozitifliği saptanmıştır. Monozigotik ikizlerde görülme sıklığı % 30-60 olarak bildirilmiştir. Non-genetik faktörler; iyot, amiodaron gibi ilaçlar, interferon alfa, enfeksiyonlar (özellikle hepatit C), cinsiyet hormonlarının etkisi, stres ve sigaradır (7-9). Otoimmün tiroidit prevelansının iyot alımı ile arttığı, tiroide karşı gelişen otoimmüniteyi arttırdığı bildirilmiştir (7,10) Enfeksiyonların da doku hasarı ya da moleküler benzerlik ile otoimmüniteyi başlattığı düşünülmektedir. Kronik otoimmün tiroiditlerin kadınlarda sık görülmesinin cinsiyet hormonlarının etkisi ile olabileceği bildirilmiştir (3,11).

Patofizyoloji

Hashimoto hastalığında karakteristik histopatolojik bozukluk lenfositik infiltrasyon, lenfoid germinal hücreler ve tiroid foliküllerinin destrüksiyonudur. İntratiroidal lenfositler T ve B lenfositlerden oluşmaktadır. Patolojik değerlendirmede değişik formlar bildirilmiştir. Bunlardan klasik form,

büyümüş, grimsi bir tiroid glandı ve lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan mononükleer hücreler tarafından interstisyum infiltrasyonu ile karakterizedir. Fibröz formunda büyük sert ve lobule tiroid bezi olup interstisyel fibrozis baskındır. IgG4 ilişkili HT varyantında ağırlıklı olarak IgG4 üreten lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu gözlenir (2,4). Fibröz varyant kadar olmasa da interstisyel fibrozis bulunmaktadır. HT'de tiroid antijenlerine karşı gelişen çeşitli antikorlar ve antijen spesifik T hücreleri tanımlanmıştır. Bu majör antijenler; tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO) ve tirotropin (TSH) reseptörüdür. Tg folikül hücrelerinde sentezlenerek lümene taşınır ve kolloid olarak depolanır. TPO, Tg'deki tirozinin iyodinasyonunu katalizleyerek monoiodotirozin ve diiodotirozin oluşumunu sağlar. TSH uyarısı ile tiroid folikül hücreleri Tg'yi kolloidden alırlar. Peptidazlar ile tiroglobuline ayrılarak serbest T3 ve T4 oluşur (12).

B Lenfositlerinin Rolü

Hashimoto tiroiditinde tiroid dokusunda B hücreleri aktive olmakta ve tiroid antikorları sekrete edilmektedir. Ayrıca ekstratiroidal lenfoid dokulardan da antikor üretimi olabilmektedir. Antikorlar genellikle immunglobulin G1 (IgG1), immunglobulin G3 (IgG3) ve immunglobulin G4 (IgG4) subtipinde olup plasentayı geçebilmektedirler (13,14). HT'de plazma hücrelerinin sayısının arttığı, IgG1 ve IgG4 seviyelerinin anti-Tg ve anti-TPO titreleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (9). Tg ve TPO antikorları tiroid hücrelerinin lizisine yol açabildikleri gibi, TPO antikoru TPO enzim aktivitesini de inhibe etmektedirler (14). TSH reseptör antikoru (stimüle eden ve bloke eden antikorlar), reseptörün ekstrasellüler kısmına yapışır. Farklı dönemlerde hem HT hem de Graves hastalığı tanısı alan hastalar serumda stimulan antikorların ya da blokan antikorların baskın olmasına göre değişmektedir. Her iki tip TSH antikoru da plasentayı geçebilmektedir (15).

T Lenfositlerinin Rolü

Hashimoto tiroiditi olan hastaların tiroid dokusunda Th1 hücreleri baskın olmakla birlikte hem Th1 hem de Th2 hücreleri bulunmaktadır. Th1 lenfositleri IL-2, interferon- α , TNF- α , ve Th2 lenfositler IL-4 ve

IL-5 salgılar. Tiroid epitelyum hücre apoptozisinden sorumlu tutulmaktadır. İmmün sistemimizde regülatuar süpresör hücreler (CD4+, CD25+, Foxp3+) bulunmaktadır (16). Yakın dönemde yapılan araştırmalarda yeni tanımlanan T helper 17 hücreler (Th17) ve regülatuar T hücrelerinin (Treg) otoimmünitede önemli fonksiyonları bildirilmiştir (17). HT'de CD4+, CD25+ regülatuar hücrelerin sayısının az olması ya da fonksiyonunun az olabileceği öne sürülmüştür (16). Viral ya da bakteriyel enfeksiyon sonrası protein yapılarındaki benzerlik nedeniyle T hücrelerinin aktivasyonu, tiroid folikül hücrelerinde HLA sınıf II moleküllerinin ekspresyonu ve Fas-ligand-Fas sinyal

sisteminin aktivasyonu sonrası tiroid hücre apoptozisi gerçekleşmektedir (16).

Klinik Özellikler

Hashimato tiroiditi tanısı alan hastalarda rastlanılan klinik semptomlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Çoğunlukla hastalar asemptomatik guatr ile başvururlar. Diğer nonspesifik semptomlar araştırılırken ya da herhangi bir semptom yok iken rutin tetkiklerinde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanabilir. Hastalarda ötiroidi, subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidi, aşikar hipertiroidi ve subklinik hipertiroidi bildirilmiştir (2,18).

Tablo 1

Hashimoto tiroiditinde klinik semptomlar

Erken dönemde saptanan nonspesifik bulgular

- Halsizlik
- Yorgunluk
- Konstipasyon
- Kilo alma
- Kuru cilt
- Soğuk intoleransı
- Saç dökülmesi

Daha ileri aşamada saptanan bulgular

- Boy kısalığı
- Tiroid bezinin büyüklüğüne bağlı gelişen boyunda baskı hissi
- Terlemede azalma
- Ilımlı sinirsel sağırlık
- Periferik nöropati
- Galaktore (artmış prolaktine bağlı)
- Depresyon
- Demans
- Eklem ağrısı, kas krampları,
- Menstüriyel irregularite (artmış prolaktin seviyesinin FSH ve LH seviyesini azaltması, GnRH'a azalmış yanıt)
- Obstruktif uyku apnesi (üst solunum yolu kaslarında ve diyafragmada zayıflık)

Fizik muayene bulguları yaşa ve hipotiroidizmin derinliğine bağlı değişir. Tiroid bezi nonpalpable olabileceği gibi, yumuşak, lastik kıvamında ve diffüz boyutları artmış olabilir. Dikkatli bir muayene ile nodül palpe edilebilir. Hastalığa servikal lenfadenopatiler eşlik edebilir. Perorbital ödem, soğuk ve kuru cilt, ciltte sarılık (skleralarda yok), ellerde ve ayaklarda periferik ödem, makroglossi, ince ve kırılğan tırnaklar, saçlarda, kaşların lateral kısımlarında

dökülme, derin tendon reflekslerinde azalma, bradikardi, konuşmada yavaşlama, periferik nöropati ve ataksi görülebilir. Sıklıkla kan basıncı normal ya da düşüktür ancak diastolik hipertansiyon saptanabilir (2,3,19).

Hastalığın erken döneminde hashitoksikoz olarak adlandırılan Graves hastalarına benzer bir tirotoksikoz kliniği görülebilir. Hastaların % 5-10'unda oftalmopati saptanabilir. Bu olgular antikor düzeylerinin genelde düşük

saptanması ve semptomatik tedaviye iyi yanıt vermeleri ile Graves hastalığından ayırt edilebilmektedir. Atrofik tiroiditlerde hipotiroidizme daha sık rastlanır. Hipotiroidizm yıllar içerisinde yavaş bir seyir gösterir. Uzun süredir olan ve ciddi hipotiroidisi olan hastalar, stres veya enfeksiyonun tetikleyebileceği miksödem koması ile başvurabilirler (2,18).

Hashimoto tiroiditinde nadiren antitiroid antikör titreleri ile ilişkili akut ya da subakut ensefalopati olan hashimoto ensefalopatisi gelişebilir. Tiroid hastalığına bağlı olmayan otoimmün bir bozukluktur. Fulminan, subakut ya da kronik semptomlara yol açabilir. Sıklıkla konvülsiyon ve myoklonusun eşlik ettiği mental durum değişikliği ile prezente olur. Diğer ensefalopati nedenlerinin ekarte edilmesi ve antitiroid antikörlerin saptanması sonucu tanı konur. Ancak ensefalopati nedenlerinin ayırıcı tanısı için magnetic rezonans görüntüleme, serobrospinal sıvı incelemesi ve elektroensefalografi yapılması gereklidir. Hashimoto ensefalopatisi tedavisinde birincil tedavide kortikosteroidler kullanılır. Diğer immunsupresif ajanlar kortikosteroid tedavisine yanıtı olmayan olgularda kullanılabilir. Sıklıkla prognozu iyidir. Nadiren kalıcı kognitif bozukluklara yol açabilir. Bu oran uzun süreli tedavi edilmemiş hastalarda % 25 olarak bildirilmiştir. Relaps olduğunda uzun süreli immunsupresif tedavi gerekmektedir (20,21).

Hashimoto tiroiditi olan hastalarda papiller tiroid kanseri (PTK) sıklığı artmıştır. HT'li hastalarda PTK açısından daha iyi prognostik sonuçlar, düşük tekrarlamaya olayı ve daha az agresif tümör davranışı gösterilmiştir (22). Tiroid nodülleri yakından izlenmeli, şüpheli nodüllere ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. Tiroid lenfoması da kronik otoimmün tiroiditin nadir ancak ciddi bir komplikasyonudur. Tiroid bezinde ani büyüme ve ağrı gelişmesi lenfoma oluştuğunu düşündürmektedir. Ayrıca revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ile tiroidin malign lenfoması ve HT ayırıcı tanısı yapılabileceği bildirilmiştir (23,24).

Tanısal Değerlendirme

Primer hipotiroidinin tanısı için TSH düzeyi duyarlı bir testtir ancak serbest T4 düzeyi ölçümü subklinik hipotiroidi veya primer hipotiroidi tanısında gerekli bir ölçümdür.

Subklinik hipotiroidide serbest T4 düzeyleri normalin alt sınırında ya da normal iken TSH düzeyi yüksek bulunur. T3 seviyesi hipotiroidili hastalarda geç dönemlerde bile sıklıkla normal sınırlardadır. Bu nedenle hipotiroidi tanısında T3 düzeyi ölçümünün yararı sınırlıdır. Hastaneye yatan hastaların çoğunluğunda hasta ötiroid hastalığına bağlı T3 düzeyleri düşük saptanabilir (2,3).

Tiroid antikörlerinin varlığı (anti-TPO ve anti-Tg) Hashimoto tiroiditi tanısını koydurmaktadır. Ancak HT'li hastaların % 10-15'inde antikörler negatif olabilir (18,19). Takipte tekrar antikör düzeyleri ölçülmelidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tiroid hastalığı ya da guatrı olmayan 16,533 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada 12-19 yaş arasında % 6,3 oranında anti-Tg, % 4,8 oranında anti-TPO pozitifliği olduğu, kızlarda antikör pozitifliğinin iki kat fazla olduğu bildirilmiştir (25). TSH düzeyi normal olan ancak tiroid antikörleri pozitif olan 105 hastanın izlendiği bir çalışmada, beş yıllık izlemde hastaların % 65'inin ötiroid kaldığı, % 10'unun TSH düzeyinin 5-10 mU/L olduğu, % 26'sının TSH düzeyinin >10 mU/L olduğu gözlenmiştir (26). Diğer bir çalışmada TSH düzeyi 5-10 mU/L olan 87 çocuk üç yıl boyunca izleminde % 41'inin TSH düzeyi <5 mU/L, % 20'sinin 5-10 mU/L ve % 39'unun TSH düzeyinin >10 mU/L olduğu bildirilmiştir (27).

Aşkar hipotiroidizme progresyonda en iyi gösterge tiroid otoantikörlerinin varlığında artmış TSH düzeyleridir. TSH düzeyleri normal olan ancak tiroid antikörleri pozitif olan hastalar 6-12 aylık sürelerle takip edilmeli, hipotiroidi semptomlarının gelişimi, TSH seviyesindeki yükselme ve serum lipid düzeylerindeki artış izlenmelidir. TSH seviyesi yükselme eğiliminde ise referans sınırının üst sınırında olsa da tedavi başlanmalıdır. Tiroid ultrasonografisi tiroid bezi boyutunu ekojenitesini ve nodül varlığını değerlendirmede yarar sağlamaktadır. HT'de ultrasonografi tanı amacıyla değil, tiroid bezinin büyüklüğünü, nodül varlığı ve malignite riskini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Hashimoto tiroiditi tanısında tiroid sintigrafisi ve uptake yapılması gerekli değildir. Sintigrafik incelenme hashitoksikozda graves hastalığı ayırıcı tanısı için gerekli olabilir. Şüpheli tiroid nodüllerinde malignensiye ekarte etmek için ya da hızlı

büyüyen lenfoma şüphesi olanlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. HT histolojik bir tanıdır. Tiroid bezinde diffüz lenfositik ve plazma hücre infiltrasyonu ile beraber lenfoid foliküller ve foliküler bazal membran hasarı gözlenir (2-4,18,19).

Eşlik edebilecek diğer laboratuvar bozukluklar

Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların % 30-40'ında bozulmuş eritropoeze bağlı anemi saptanmaktadır. Hipokromik ya da normokromik anemi olabileceği gibi sıklıkla makrositer anemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu makrositik aneminin eşlik eden B12 ve folat eksikliğine de bağlı olabileceği düşünülmektedir (4,28). Total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinde artış saptanmakta ve levotiroksin tedavisi sonrasında lipid düzeylerinin normal seviyelere gerilediği bildirilmektedir (29). Renal plazma akımı, glomeruler filtrasyon hızı ve serbest su klirensinin azalması hiponatremiye yol açabilmektedir. Ciddi hipotiroidide kreatin kinaz seviyeleri ve aldolaz enzimi yüksek saptanmaktadır. Primer hipotiroidide prolaktin seviyesi de yüksek saptanabilir. TRH seviyesinin artışının

laktotropları uyarması ya da prolaktin klirensinin azalması bu artıran sorumlu tutulmuştur. Bunun sonucunda anovuluar sikluslar, galaktore ve infertilite oluşabilmektedir (19). HT patogenezindeki inflamatuvar süreçte kalsitonin salgılayan C hücrelerinin de etkilenebileceği ve bunun sonucunda HT'li hastalarda hipokalsemi oluşabileceği bildirilmiştir (30).

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 2'de gösterilmiştir. HT ile non toksik nodüler guatr ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Multinodüler guatrlı hastalar sıklıkla ötiroiddir ve tiroid antikorları negatif saptanır. HT'nin erken döneminde Graves Hastalığı ile karışabilen hashitoksikoz kliniği görülebilir. Eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklar Addison hastalığı, alopesia areata veya totalis, pernisiyöz anemi (otoimmün gastrit), kronik aktif hepatit, idiopatik hipoparatiroidizm, primer bilier siroz, primer ovarian veya testikuler yetmezlik, romatoid artrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, skleroderma, tip 1 diyabet ve vitiligo'dur (2,18,19).

Tablo 2

Hashimoto tiroiditinde ayırıcı tanı

- Diffüz toksik guatr (Graves)
- Toksik nodüler guatr
- Nontoksik guatr
- Ötiroid hasta sendromu
- Panhipopituitarizm
- Tiroid lenfoması
- Tip 1 poliglandüler sendrom
- Tip 2 poliglandüler sendrom

Diğer hastalıklar ile otoimmün tiroid hastalığının ilişkisi

Hashimoto tiroiditi özellikle Down sendromu ve Turner sendromu gibi kromozomal hastalıklarla da ilişkilidir. Down sendromu'nda HT genel pediatrik toplumdan daha sık ve % 13-34 oranında görülmekte olup Down sendromlu hastalar daha erken yaşta HT tanısı almaktadırlar. Bu artmış sıklık immün sistemdeki disregülasyona ve inhibitör aktivitelere defekte bağlanmıştır. Turner sendromu'nda da HT genel pediatrik toplumdan daha sık ve % 10-21 oranında

görülürken Turner Sendromu'nda otoimmün hastalıklara eğilimin artmış olması X kromozomunun psödootozomal bölgesindeki genlerin haployetersizliğine bağlı olabileceği öne sürülmüştür. X-izokromozoma sahip hastalarda otoimmünite riskinin arttığı belirtilmiştir. (31). Tip 1 diyabetli hastalarda diğer otoimmün hastalıklar eşlik edebilmektedir. Yaklaşık hastaların % 20-25'sinde tiroid antikorlarının pozitif olduğu, bu hastaların tiroid fonksiyon testlerinin bozulduğu ve sıklıkla subklinik hipotiroidi eşlik ettiği bildirilmiştir (32). Çölyak hastalığı

tanısı alan 135 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada % 23'ünün antitiroid antikörlerinin pozitif olduğu, antikör pozitifliği olan hastaların % 26'sında subklinik hipotiroidi geliştiği, % 74'ünde ötiroidi kaldığı bildirilmiştir. (33). HT, Tip 1 poliglandüler sendrom'lu hastaların % 10'unda, tip 2 poliglandüler sendromlu hastaların % 65-70'inde gözlenebilmektedir. IPEX sendromunda (IPEX: immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X' e bağlı), infanil dönemde dahi otoimmün tiroid hastalığı saptanabilmektedir (34). Kronik idiopatik ürtikerin HT ile ilişkili olduğu, ötiroid hastalarda da tiroid antikör pozitifliği ile ilişkili olarak ürtiker gözlenebileceği bildirilmiştir (35) Son yıllarda HT ve polikistik over sendromu ile ilişkisi bildirilmiş, anovuluar siklüsün immüniteyi etkilediği, fibrilin 3 gen (FBN3) polimorfizmi, 'transforming growth factor β ' (TGF β) düzeyinde düşüklük gibi faktörlerin rol oynayabileceği öne sürülmüştür (36). Otoimmün tiroid hastalığı riski artan hastalık gruplarında tanı aldıktan sonra yıllık olarak tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Tedavi

Hashimoto tiroiditinde tedavi diğer hipotiroidizme yol açan hastalıklar gibi tiroid hormon replasmanıdır. Sıklıkla yaşam boyu oral olarak levotiroksin sodyum tedavisi verilir. Tedavinin amacı klinik ve laboratuvar olarak ötiroidiyi sağlamaktır. Doz hastaya bağlı olarak değişir. Tedavinin amacı büyüme gelişme ve puberte sorunlarının düzeltilmesidir. Erişkine göre çocuklarda T4 ihtiyacı fazladır. 1-3 yaş arası 4-6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 3-10 yaş arası 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 10-16 yaş arası 2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ şeklinde düzenlenir. Erişkinlerde standart doz 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'dır. Kardiyak hastalığı olan hastalarda daha düşük dozlar ile başlamak gerekebilir. Klinik ve biyokimyasal düzelleme 6-8 haftada sağlanır (2,37). Levotiroksinin emilimini engelleyen koletiramin, ferröz sülfat, sükralfat, kalsiyum karbonat, alüminyum hidroksit, demir içeren multivitamin gibi ilaçlar en az dört saat sonra verilebilir. Fenitoin, karbamazepin ve rifampin gibi ilaçlar da levotiroksinin metabolizmasını ve atılımını arttırarak daha yüksek dozlara ihtiyaç gerektirebilir. Normalde levotiroksin sodyumun % 48-79'u emilir ve açlık

durumunda emilim fazladır. Kısa barsak sendromu olan hastalarda ötiroidiyi sağlamak için daha yüksek dozlar gerekebilmektedir. Levotiroksin tedavisinin yüksek dozda kullanılması ilerlemiş kemik yaşı, kemik mineral dansitesinde azalma, osteoporoz, kalp tepe atımının artması, kalp duvar kalınlığının azalmasına neden olabilir (18,38).

Son zamanlarda selenyum tedavisinin HT fizyolojisindeki ve tiroid bezi üzerinde etkili enzimlerin yapısındaki rolü araştırılmıştır (39). Tiroid glandını oksidatif stresten koruyan glutatyon peroksidaz, tiroid hormon sentezinde rol alan tiroid peroksidaz, T3 sentezinde rol alan iyodotironin deiyodinaz enzimleri selenoproteinlerdir. Selenyum eksikliği olan HT'li olgularda selenyum tedavisinin yararlı olabileceği, antikör düzeylerini azaltabileceği, levotiroksin tedavisi dozlarında azalma sağlayabileceği öne sürülmüştür (40).

Cerrahi tedavi, disfaji, seste kabalaşma, hava yolu tıkanıklığına yol açabilen büyük guatr varlığında, sitolojik olarak gösterilmiş malign nodül varlığında, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile lenfoma tanısı konulduğunda veya kozmetik nedenlerle yapılmaktadır (3,6).

2. Sonuç

Hashimoto tiroiditi multifaktoriyel olarak ortaya çıkmaktadır. Etiyolojisinde kuvvetli bir genetik geçiş olsa da çevresel faktörlerin etkisi de bilinmektedir. Çoğunlukla hastalar asemptomatik guatr nedeniyle kliniğe başvurur. Hipotiroidisi olan hastalarda büyüme hızının azalması, boy kısalığı, letarji, okul performansında azalma, kilo alma, soğuk intoleransı, kuru deri ve konstipasyon sık görülen semptomlardır. Tiroid antikörlerinin varlığı HT tanısını koydurmaktadır. Hastaların % 85-90'nında antikörler pozitifdir. HT tanısı konulan çocuklarda belirli aralıklarla ultrasonografi yapılmalı, nodül gelişimi açısından izlenmelidir. HT'li hastalarda PTK sıklığı artmıştır. Şüpheli tiroid nodüllerinde malignensiyi ekarte etmek için ya da lenfoma şüphesi olan olgularda ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. İzlemede eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklar açısından değerlendirilmelidir. Levotiroksin tedavisi ile klinik ve laboratuvar olarak ötiroidi sağlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hashimoto H. (1912). Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir*, 97, 219–248.
2. Gönç EN, Kandemir N. (2014). *Guatr. Çocuk Endokrinolojisi*, İstanbul: Nobel Tıp.
3. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. (2011). Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res*, 2011, 675703.
4. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. (2014). Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*, 13 (4-5), 391-397.
5. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM. (1995). The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43 (1), 55-68.
6. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama S. (2013). Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid*, 23 (2), 142-50.
7. Effraimidis G, Wiersinga WM. (2014). Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*, 170 (6), R241-252.
8. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. (2015). Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun*, 64, 82-90.
9. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. (2015). Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res*, 2015, 979167.
10. Teng X, Shan Z, Chen Y, Lai Y, Yu J, Shan L, Bai X, Li Y, Li N, Li Z, Wang S, Xing Q, Xue H, Zhu L, Hou X, Fan C, Teng W. (2011). More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol*, 164 (6), 943-950.
11. Weetman AP. (2013). The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto. *Eur Thyroid J*, 1(4), 243-250.
12. Marinkovic T, Garin A, Yokota Y, Fu YX, Ruddle NH, Furtado GC, Lira SA. (2006). Interaction of mature CD3+CD4+ T cells with dendritic cells triggers the development of tertiary lymphoid structures in the thyroid. *J Clin Invest*, 116 (10), 2622-2632.
13. McLachlan SM, Feldt-Rasmussen U, Young ET, Middleton SL, Dlichert-Toft M, Siersboek-Nielsen K, Date J, Carr D, Clark F, Rees Smith B. (1987). IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a 'fingerprint' of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 26 (3), 335-346.
14. 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. *J Clin Endocrinol Metab*, 77, 1700-1705.
15. Kraiem Z, Baron E, Kahana L, Sadeh O, Sheinfeld M. (1992). Changes in stimulating and blocking TSH receptor antibodies in a patient undergoing three cycles of transition from hypo to hyperthyroidism and back to hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 36 (2), 211-214.
16. Glick AB, Wodzinski A, Fu P, Levine AD, Wald DN. (2013). Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 23 (7), 871-878.
17. T. Korn, E. Bettelli, M. Oukka, and V. K. Kuchroo. (2009). IL-17 and Th17 cells. *Annual Review of Immunology*, 27, 485–517.
18. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, Parlato G, Michniewicz A, Indrieri A, Gregnuoli A, Belfiore A. (2009). Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid*, 19 (4), 361-367.
19. Caturegli P; De Remigis A; Rose NR. (2014). Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*, 13 (4-5), 391-397.
20. Erol I, Saygi S, Alehan F. (2011). Hashimoto's encephalopathy in children and adolescents. *Pediatr Neurol*, 45 (6), 420-422.
21. Sawka AM, Fatourehchi V, Boeve BF, Mokri B. (2002). Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: a case series from Mayo Clinic from 1950 to 1996. *Thyroid*, 12 (5), 393-398.
22. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. (2015). Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease? *Braz J Otorhinolaryngol*, 81 (3), 283-287.
23. Yeshvanth SK, Lakshminarayana KP, Upadhyaya VS, Shetty JK. (2012). Primary thyroid lymphoma arising from Hashimotos thyroiditis diagnosed by fine needle aspiration cytology. *J Cancer Res Ther*, 8 (1), 159-161.
24. Takano T, Miyauchi A, Matsuzuka F, Yoshida H, Kuma K, Amino N. (2000). Diagnosis of thyroid malignant lymphoma by reverse transcription-polymerase chain reaction detecting the monoclonality of immunoglobulin heavy chain messenger ribonucleic acid. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (2), 671-675.
25. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (2), 489-499.
26. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S. (2006). The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr*, 149 (6), 827-832.
27. Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P, Salerno M, Cappa M, Baiocchi M, Gastaldi R, Minerba L, Loche S. (2012). The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 76 (3), 394-398.
28. Ness-Abramof R, Nabriski DA, Braverman LE, Shilo L, Weiss E, Reshef T, Shapiro MS, Shenkman L. (2006). Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am J Med Sci*, 332 (3), 119-122.
29. Minarikova Z, Gaspar L, Kruzliak P, Celecova Z, Oravec S. (2014). The effects of treatment on

- lipoprotein subfractions evaluated by polyacrylamide gel electrophoresis in patients with autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism. *Lipids Health Dis*, 13, 158.
30. Lima MA, Santos BM, Borges MF. (1998). Quantitative analysis of C cells in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 8 (6), 505-509.
 31. Aversa T, Lombardo F, Valenzise M, Messina MF, Sferlazzas C, Salzano G, De Luca F, Wasniewska M. (2015). Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview. *Ital J Pediatr*, 41, 39.
 32. Kawasaki E. (2014). Type 1 diabetes and autoimmunity. *Clin Pediatr Endocrinol*, 23(4):99-105.
 33. Cassio A, Ricci G, Baronio F, Miniaci A, Bal M, Bigucci B, Conti V, Cicognani A. (2010). Long-term clinical significance of thyroid autoimmunity in children with celiac disease. *J Pediatr*, 156 (2), 292-295.
 34. Wémeau JL, Proust-Lemoine E, Ryndak A, Vanhove L. (2013). Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. *Hormones (Athens)*, 12 (1), 39-45.
 35. Rottem M. (2003). Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev*, 2 (2), 69-72.
 36. Gaberšček S, Zaletel K, Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. (2015). Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 172 (1), R9-21.
 37. Wiersinga WM. (2001). Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res*, 56 Suppl. 1, 74-81.
 38. Dorr HG, Bettendorf M, Binder G, Karges B, Kneppo C, Schmidt H, Voss E, Wabitsch M, Dötsch J. (2015). Levothyroxine Treatment of Euthyroid Children with Autoimmune Hashimoto Thyroiditis: Results of a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Horm Res Paediatr*, 84 (4), 266-274.
 39. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. (2010). Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid*, 20 (10), 1163-1173.
 40. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. (2014). Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J*, 3 (1), 25-31.