TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OTOİMMUN TİROİD HASTALIKLARINDAKİ OTOANTİKORLAR [ANTİ- TİROGLOBULİN (TG) , ANTİ-TİROİD PEROKSİDAZ (TPO), TSH RESEPTÖR ANTİKORU (TRAB)], ÜLKEMİZE ÖZGÜ SIKLIKLARININ TESPİT EDİLMESİ, VE SONOGRAFİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşe BAĞCI AKÇEŞME

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OTOİMMUN TİROİD HASTALIKLARINDAKİ OTOANTİKORLAR [ANTİ- TİROGLOBULİN (TG) , ANTİ-TİROİD PEROKSİDAZ (TPO), TSH RESEPTÖR ANTİKORU (TRAB)], ÜLKEMİZE ÖZGÜ SIKLIKLARININ TESPİT EDİLMESİ, VE SONOGRAFİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşe BAĞCI AKÇEŞME

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Murat Faik ERDOĞAN

ANKARA
2020

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Ayşe BAĞCI AKÇEŞME	**Sınav tarihi:** 02 /09/ 2020
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr. Murat F.ERDOĞAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Otoimmun Tiroid Hastalıklarındaki Otoantikorlar [Anti-Tiroglobulin(Tg), Anti-Tiroid Peroksidaz(TPO),TSH Reseptör Antikoru(TRAB)], Ülkemize Özgü Sıklıklarının Tespit Edilmesi, Ve Sonografik Bulguların Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☑ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

- ☑ Kabulüne
- ☐ Reddine
- ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Murat F. ERDOĞAN
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof.Dr.Didem ÖZDEMİR
Jüri Üyesi
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Doç.Dr. Özgür DEMİR
Jüri Üyesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bana katkısı olan başta Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Ahmet Demirkazık hocam olmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın bütün değerli öğretim üyelerine,

Bilgisi ve tecrübesiyle bana yol gösteren duayen hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Murat Faik Erdoğan'a,

Tezimin her aşamasında yardımını esirgemeyen bana yol gösteren sevgili uzmanım Uzm.Dr.Adile Begüm Bahçecioğlu Mutlu'ya ,

Birlikte çalıştığım, mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm uzmanlarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Benim bugünlere gelmemi sağlayan her zaman yanımda olan canım aileme,

Varlığıyla mutlu olduğum, her koşulda yanımda olan sevgili eşim Yavuz Akçeşme'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ iv
ŞEKİLLER LİSTESİ v
TABLOLAR LİSTESİ vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Hashimoto Tiroiditi 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Prevelans 3
2.1.3. Patogenez 4
2.1.3.1. Genetik Duyarlılık 4
2.1.3.2. Tiroid Antijenleri 6
2.1.3.3. Tiroid Otoantikorları 7
2.1.3.3.1. Tiroid Peroksidaz Antikoru 7
2.1.3.3.2. Tiroglobulin Antikoru 9
2.1.3.3.3. Tiroid Reseptör Antikoru 10
2.1.4. Tanı 12
2.2. Graves Hastalığı 12
2.2.1. Tanım 12
2.2.2. Epidemiyoloji 13
2.2.3. Patofizyoloji 13
2.2.4. Klinik Bulgular 14
2.2.5. Tanı 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM 17
3.1. Araştırma Protokolü 17
3.2. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri 18
3.3. Etik Kurul Onayı ve Bütçe 19
3.4. İstatistiksel Analiz 19

4. BULGULAR 20
5. TARTIŞMA 32
5.1. Hashimoto Tiroiditi (HT) Hastalarının Bulgularının Değerlendirilmesi .. 32
5.2. Graves Hastalığı(GH) Hastalarının Bulgularının Değerlendirilmesi 35
6. SONUÇLAR 38
ÖZET 40
SUMMARY 41
KAYNAKLAR 42

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AÜTF	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
AD	: Anabilim Dalı
ADCC	: Antikora Bağımlı Hücre Aracılı Sitotoksisite
cAmp	: Siklik Adenozin Monofosfat
GH	: Graves Hastalığı
GO	: Graves Oftalmopatisi
HT	: Hashimoto Tiroiditi
NFKb	: Nükleer Faktör Kappa B
OİTH	: Otoimmun Tiroid Hastalığı
PTK	: Papiller Tiroid Kanseri
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
Tg	: Tiroglobulin
TOA	: Tiroid Otoantikoru
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRAB	: TSH iroid reseptör antikoru
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
TSH-R	: TSH Reseptörü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Otoimmun Tiroid Hastaliği Etiyolojisi 10
Şekil 4.1. Hashimoto Tiroiditi (HT) Tanılı Hastaların Antikor Durumuna Göre Çalışma Grupları 22
Şekil 4.2. Graves Hastalığı (GH) tanılı Hastaların Antikor Durumuna Göre Dağılımı 29
Şekil 4.3. Graves Hastalığı (GH) Tanılı Hastaların TSH Reseptör Antikoru (TRAB) Titresine Göre Belirlenen Çalışma Grupları 30

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Tiroid Otoantikorlarının Özellikleri 0

Tablo 4.1. Hashimoto Tiroiditi (HT) Tanılı **(n=490)** Hastanın Tanımlayıcı ve Klinik Özellikleri 20

Tablo 4.2. Hashimoto Tiroiditi (HT) Tanılı Hastaların Antikor Titreleri ve Pozitiflik Durumları 21

Tablo 4.3. Hashimoto Tiroiditi (HT) Tanılı Hastaların Antikor Durumuna Göre Çalışma Grupları 22

Tablo 4.4. Hashimoto Tiroiditi (HT) Tanılı Hastalarda Çalışma Gruplarına Göre Bazı Tanımlayıcı ve Klinik Özelliklerin Dağılımı 23

Tablo 4.5. Hashimoto Tiroiditi (HT) Hastalarında Cinsiyete, Heterojenite Derecesine, Tiroid Volümüne ve Nodül Durumuna Göre Hastalık Başlangıç Yaşının Dağılımı 24

Tablo 4.6. Hashimoto Tiroiditi (HT) Hastalarında Cinsiyete, Heterojenite Derecesine, Tiroid Volümüne ve Nodül Varlığına Göre Hastalık Süresinin Dağılımı 25

Tablo 4.7. Hashimoto Tiroiditi (HT) Hastalarında Cinsiyete, Heterojenite Derecesine, Tiroid Volümüne ve Nodül Durumuna Göre Antikor Titrelerinin Dağılımı 27

Tablo 4.8. Graves Hastalığı (GH) (n=225) Tanılı Hastaların Tanımlayıcı ve Klinik Özellikleri 28

Tablo 4.9. Graves hastalığı (GH) tanılı hastalarda Anti-TPO, Anti-Tg ve TSH Reseptör Antikoru antikor durumu 29

Tablo 4.10. Graves Hastalığı (GH) Tanılı Hastaların TSH Reseptör Antikoru (TRAB) Titresi Grubuna Göre Yaş, Cinsiyet, Hastalık Yaşı, Tiroidit Derecesi ve Tiroid Volümünün Dağılımı 31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi (HT) en sık görülen otoimmun tiroid hastalığıdır (OİTH). Görülme sıklığı 1.000'de 0,3-1,5tir ve kadınlarda çok daha sıktır (5-20 kat), 30-50 yaş arası kadında prevelens maksimumdur. Yavaş gelişen hipotiroidi, tiroid bezinin otoimmuniteye bağlı inflamatuvar hücrelerle büyümesi ve/veya atrofisiyle seyreder. Her yıl hastaların %4-5'inde hipotiroidi gelişir. OİTH'de antikor pozitifliği yaşla birlikte artar ve 70 yaş üstü kadınlarda %33'e kadar çıkar.

Graves hastalığı (GH), toksik diffüz guatr ve hipertiroidizm ile karakterli OİTH'dir. En sık orta yaş (20-40) kadınlarda görülür. Kadın/erkek oranı 5-8/1 dir.

Tiroglobulin (Anti-Tg) ve tiroid peroksidaz (Anti-TPO) otoantikorları, immünoglobulin G (IgG) sınıfındandır ve kendi otoantijenleri için yüksek afiniteleri vardır. Her iki otoantikor, tiroid otoimmünitesinin belirteçleridir ve çeşitli analizlerle ölçülebilir. Klinik açıdan Anti-Tg, Anti-TPO dan daha az kullanılır. TSH reseptör antikoru (TRAB) GH tanısında ve takibinde bazı aşamalarda yaralı olan bir başka otoantikordur. Şu anda, yaygın olarak HT teşhisi için Anti TPO tespitinin Anti Tg dan üstün olduğu düşünülmektedir. Ancak HT ve GH'da Anti-Tg, Anti-TPO ve TRAB antikorlarını karşılaştıran veriler sınırlıdır.

OİTH'da serumda tiroid antikorlarının varlığının gösterilmesi başlıca tanı yöntemidir. Serum Anti-TPO ve Anti-Tg düzeylerinin anlamlı olarak yüksek ölçülmesi HT tanısı konulmasını sağlar. OİTH olan ve Anti-TPO pozitifliği bulunan birçok hastada Anti-Tg de yüksek bulunacağından bu antikorun tanıya fazla bir katkı sağlamadığı düşünülmektedir. Anti-TPO düzeyi düşük olup, Anti-Tg düzeyi yüksek olan OİTH sıklığı %5 civarındadır. Anti-TPO pozitifliği HT'de %90-100, GH'de ise %65-80 arasında verilmektedir (1). Anti-Tg pozitifliği ise HT hastalarında % 60-80 ve GH hastalarında% 50-60 arasında bildirilmektedir (2). GH'de TRAB'ın duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %99 olarak bulunmuştur (3).

2017'de yayınlanan Kuma-Japonya'da yapılmış olan çalışmada 70 HT, 70 GH, 50 sessiz tiroidit hastasında ve 100 sağlıklı kontrolde otoantikor (Anti-Tg Anti-TPO) prevelansı 5 farklı kit ile değerlendirilmiş. HT hastalarında Anti-Tg pozitifliği, Anti-TPO pozitifliğine göre 5 kitin 4'ünde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Tek başına Anti-Tg pozitiflik sıklığı hem HT hem de sessiz tiroiditte tek başına Anti-TPO pozitiflik sıklığından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Japonya'da klasik bilginin tersine OİTH için tarama testi olarak Anti-Tg'nin ilk seçenek olması gerektiği çıkarımı yapılmıştır (4).

Bu çalışma toplumlara özgü otoantikor sıklıklarının klasik bilgilerden farklı olabileceğini göstermiş ve ülkemize özgü otoantikor sıklıklarının da tespitinin gerekliliğini düşündürmüştür. Ancak literatürde ülkemizde HT'ye özgü otoantikor sıklığı ile ilgili veri çok sınırlıdır ve GH'ye özgü otoantikor sıklık verisi bulunmamaktadır.

Bu çalışma ile OİTH'deki otoantikorların (Anti-Tg, Anti-TPO, TRAB) ülkemizdeki sıklıklarının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Ülkemizdeki sıklıkların klasik bilinen değerlerden farklı olabileceği ve her toplumun kendi otoantikor sıklıklarını belirleyerek otoantikorların günlük pratikteki kullanılabilirliğini gözden geçirmesi gerektiği düşüncesi ile merkezimizdeki veriler retrospektif olarak incelenmiştir.

Bu çalışma ile HT'de Anti-Tg, Anti-TPO ve GH'de Anti-Tg, Anti-TPO, TRAB otoantikor sıklıkları retrospektif olarak, geniş bir hasta popülasyonunda değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hashimoto Tiroiditi

2.1.1. Tanım

'Kronik lenfositik tiroidit' ve 'kronik otoimmun tiroidit' olarak da bilinen HT, tiroid bezinin kronik otoimmun destrüktif inflamasyonu ile seyreden hastalığıdır(5).

Tanısı histopatolojik olan HT'nin histolojik incelemesinde lenfositik infiltrasyon ve fibrozis görülmektedir (5). Hastalık seyrinin başlangıcında hastalar ötiroiddir. Otoimmun süreç tiroid fonksiyonlarını yavaş yavaş bozmaktadır. Normal tiroid fonksiyonlarının Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) artışı ile sürdürülebildiği bir kompansasyon dönemi vardır. Bu evreye subklinik hipotiroidi veya hafif hipotiroidi evresi denilmektedir. İlerleyen dönemde tiroksin (T4) düzeyleri düşer ve TSH daha da yükselir. Klinik veya aşikar hipotiroidi evresi gelişir. Bu evrede semptomlar belirgin hale gelir (6). Başlangıçta guatr yoktur yada çok küçüktür. Hastalık ilerledikçe belirgin guatr gelişebilir. Bu tipe klasik veya guatröz hashimoto denilir. İmmun sürecin ilerlemesi, genelikle atrofik tiroidit ile sonuçlanır. Bu evre, HT nin son evresidir (7).

2.1.2. Prevelans

HT kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (yaklaşık 5-20 kat). Kadınlarda 3,5-5/1000 (ortalama yaş 57) erkeklerde 0,6-1/1000 oranında görülmektedir (8, 9).

HT'e bağlı hipotiroidizim gelişmesi yaşa bağlıdır (9). Her yıl hastaların %4-5'inde hipotiroidi gelişmektedir (10). HT insidansı iyot eksikliği olmayan ülkelerde iyot eksikliği olan ülkelere göre daha sıktır.

Tiroid otoantikorlarının (TOA) prevalansı ırklara göre değişmektedir. Bu antikorlar yaşla birlikte artar, sigara kullanımı ile azalır (9). Üreme çağındaki kadınlarda %10 oranında antikor pozitifliği görülürken , yaşlı kadınlarda bu oran %19'a kadar çıkabilmektedir (11).

2.1.3. Patogenez

HT'ye, immünolojik toleransın bozulmasına neden olan genetik ve çevresel risk faktörlerinin kombinasyonunun neden olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak tiroid bezine otoimmün bir saldırıda bulunulmaktadır. Literatürde çevresel faktör olarak gereğinden fazla iyot alımı, stres, hamilelik, radyasyon maruziyeti, selenyum, D vitamini, bazı virüsler ve ilaçlar suçlanmıştır.

2.1.3.1. Genetik Duyarlılık

Birçok epidemiyolojik araştırma, HT'ye genetik yatkınlık olduğuna dair kanıtlar göstermiştir. Bunlar şu gözlemleri içerir ;

1) OİTH'da aile hikayesi vardır (Hastaların kardeşlerinin % 20 ila 30'unda da hastalık görülür) (12)

2) Monozigotik ikizlerde OİTH görülme oranı % 29-55 iken dizigotik ikizlerde %0-7 dir (13)

3) Etkilenen hastaların kardeşlerinin yaklaşık% 50'sinde TOA vardır (14)

Günümüzde OİTH etiyolojisinde rol aldığı bilinen genler şunlardır;

- IL2RA
- İnsan lökosit antijeni (HLA),
- PTPN22
- CTLA-4
- FCRL3
- TSH reseptör (TSH-R)
- HLA sınıf I genleri
- FOXE1(Tiroid morfogenezinde ve Tg ve TPO promotörlerine bağlanma yanıtı elemanlarında yer alır)
- GDCG4p14(15) (CD4 ve CD8 T hücrelerinde eksperese edilir)
- RNASET2(15) (CD4 ve CD8 T hücrelerinde eksperese edilir)
- BACH2 (B hücrelerinin olgunlaşması sırasında eksperese edilir)

Bu bilinen on bir duyarlılık geninden yedisi T hücrelerinin işlevi ile ilgilidir. Bu bulgular OİTH immün patogenezinde T hücrelerinin önemini vurgulamaktadır (16).

Erken başlangıçlı HT olan bir ailede tiroglobulin, TG c.1076 geninde splice bölgesi varyantı tanımlanmıştır. Bu OİTH'nin bildirilen ilk monojenik formudur. Bu varyant genin otoimmüniteye nasıl yol açtığı bilinmemektedir (17).

2.1.3.2. Tiroid Antijenleri

HT de tiroid antijenlerine karşı çeşitli antikorlar ve spesifik T hücreleri mevcuttur. Ana antijenler, Tg, TPO ve TSH-R'dir. Bununla birlikte, OİTH hastalarından elde edilen serumlar ile hem spesifik hem de spesifik olmayan birçok başka antijen arasında reaksiyon olabilir.

Yaklaşık 660 kDa'lık bir homodimerik glikozile edilmiş iyodo-protein olan Tg geninin ürünü, tiroid bezi içindeki ana proteini temsil eder (yaklaşık% 80). Tiroid hormonlarının sentezi Tg'ye bağlıdır, bu da tirositler tarafından sentezlenir. Sentezden sonra, bazı durumlarda Tg, kısmen tiroid hacmine bağlı olan bir geçit yoluyla dolaşıma girer. Vasküler sisteme giren Tg, immün sistem hücrelerine maruz kalır.

Tg antijenitesi, tiroiditin hayvan modellerinde gösterildiği gibi iyodinasyon seviyesine bağlıdır. Tg ilk tetikleyici olabileceğinden, insan tiroid otoimmünitesinin en iyi modeli Tg ile aşılanan farelerden oluşur (17).

Çalışmalar OİTH'de kromozom 8q üzerinde bulunan Tg geninin önemini göstermektedir (18). Tg'nin amino asit dizilim varyantları ile OİTH arasında önemli bir ilişki vardır. Tg geninin ekson 33 seviyesinde tek bir nükleotid polimorfizmi(SNP) ile DRb1-Arg74 (pozisyon 74te arginin içeren varyant bir HLA-DR) OİTH için yüksek risk oluşturmaktadır (19). Bununla birlikte, henüz Tg polimorfizimleri ile patojenik Tg peptitleri arasında doğrudan bir ilişki kurulamamıştır.

Epigenetik modifikasyonun otoimmün süreçteki rolü üzerine kanıtlar artmaktadır. Yeni bir araştırma konusu DNA metilasyonudur. OİTH'de ICAM-1 gen promotörünün metilasyonu anlamlı bulunmuştur (20) .

Genetiğin immün sistemin aktivasyonu ile olan ilişki, ekzomlar tarafından aktive edilen dendritik hücrelerin değerlendirilmesi ile gösterilmiştir. HT'li hastalarının ve kontrol grubunun eksozomları(antijenleri) dentritik hücrelere NFKb(nükleer faktör kappab) yoluyla sunulmuştur. Aktive dentritik hücreler CD4 ve

lenfosit farklılaşmasında denge kaybına yol açar, ve muhtemelen HT başlangıcına katkıda bulunur (21).

Anti-Tg, Tg molekülü üzerinde bulunan sınırlı bir epitop yelpazesini tanır. Anti-Tg nin tanıdığı ana epitop,Tg nin protein çekirdeğinde bulunan immün baskın domain olan bölge II'dir.

Tiroid hormonları (T4 ve T3) sentezi ayrıca, Tg iyodinasyonundan ve iyodotironin kalıntılarının birleşmesinden sorumlu 107 kDa ağırlığındaki glikozile hemoprotein olan TPO'ya da bağlıdır. Anti-TPO, TPO nun özellikle üst üste binen iki bölge olan A ve B'den oluşan immün baskın bölgesini tanır (22) .

Tiroid foliküler hücrelerinin bazo-lateral membranında bulunan TSH-R, metabolizma, hücre büyümesi ve tiroid hormonlarının salgılanmasının ana düzenleyicisidir. Disülfür bağları ile birleştirilmiş 55 kDa'lık ekstraselüler alt birim (A) ve yaklaşık 40 kDa'lık transmembran alt biriminden (B) oluşur. A ve B alt birimleri ayrılabilir; bu durumda hücre yüzeyi A alt birimini kaybeder ve sonuç olarak immün sistem üzerinde etki oluşturabilir. TRAB, TSH-R'nün spesifik bağlanma bölgelerine bağlanır (23).

2.1.3.3. Tiroid Otoantikorları

2.1.3.3.1. Tiroid Peroksidaz Antikoru

TPO, tiroid epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan tiroid hormon sentezinde rol oynayan temel enzimdir (24, 25).

İnsan TPO'su, kromozom 2p25 üzerinde bulunan TPO geni tarafından kodlanır ve ekspresyonu birçok faktör tarafından düzenlenir (25) . TPO genindeki inaktive edici mutasyonlar dishormonogeneze neden olarak konjenital hipotiroidizme yol açar (26, 27). TPO mRNA 17 eksondan oluşan, insan tiroidlerinde en fazla bulunan maddedir

ve 933-amino asitlik TPO-1 proteinini kodlar. TPO-1, heme kovalent bağlı dimerik bir glikoproteindir. Büyük N-terminal hücre dışı bölgesi (ektodomain) foliküler lümen içine uzanır. Protein ayrıca kısa bir transmembran domain ve hücre-içi C-terminal bölgesine sahiptir. TPO ektodomaini diğer proteinlerle homolojili alanlar gösterir. Bu proteinler şunlardır: miyeloperoksidaz (MPO benzeri alan; kalıntılar 142–738), tamamlayıcı kontrol proteini (CCP benzeri alan; kalıntılar 739–795) ve epidermal büyüme faktörü (EGF benzeri alan; 796-846 kalıntıları) (25, 28, 29).

2.1.3.3.1.1. Anti-TPO Karakteristikleri

Hemen hemen tüm HT hastaları ve GH hastalarının % 75'i tespit edilebilir Anti-TPO düzeyine sahiptir (1). Anti-TPO ötiroid kişilerde özellikle kadınlarda sıklıkla bulunur. Anti-TPO seviyesi ötiroidizmden tiroid fonksiyon bozukluğuna dönüşüm için prediktif değere sahiptir (30). Anti-TPO cut-off değeri halen tartışılmaktadır (31, 32). Farklı yöntemlerle Anti-TPO değerleri önemli ölçüde farklılık göstermektedir (33). Anti-TPO TPO'ya yüksek afiniteye sahiptir ve tercihen konformasyonel olarak sağlam proteine bağlanırlar (1).

İlginç bir şekilde, TPO ve Tg'ye karşı yeni tanımlanmış bir tür doğal bispesifik antikor HT patogenezinde koruyucu rol oynamaktadır (34).

2.1.3.3.1.2. TPO nun Epitop Organizasyonu

İnsan Anti-TPO'ları, immünodominant bölge A (IDR-A) ve B (IDR-B) olarak adlandırılan TPO üzerindeki belirleyicileri tanır (1, 25, 28). Epitopların oligomerik durumu, mimarisi ve membrandaki konumu, antijenin genel üçüncül yapısı Anti-TPO'nun yapısında değişikliğe neden olmaktadır (28, 29)

2.1.3.3.1.3. Anti-TPO Testinin Klinik Kullanımı

Anti-TPO OİTH teşhisinde faydalı bir belirteçtir. Ötiroid hastalarda Anti-TPO pozitifliğinin seviyesi hipotiroidi riskini artırır (1, 35).

Anti-TPO ve Graves orbitopatisi (GO) gelişimi arasındaki bağlantı bulgular çocuklarda çalışılmıştır . Bazı çalışmalar aralarında anlamlı bir ilişki bulamamışken (36), bazıları pozitif bir ilişki göstermektedir (37, 38). GH'li erişkin bireylerde ise GO gelişiminin risk faktörü olarak Anti-TPO üzerine yapılan çalışmalar da çelişkili sonuçlar vermiştir (39, 40).

Tiroid dışı otoimmün bozukluklar (örn. Tip 1 diyabet) veya konjenital bozukluklar (ör. Down sendromu ve Turner sendromları) bireyleri Anti-TPO gelişimine yatkın hale getirir (41-43).

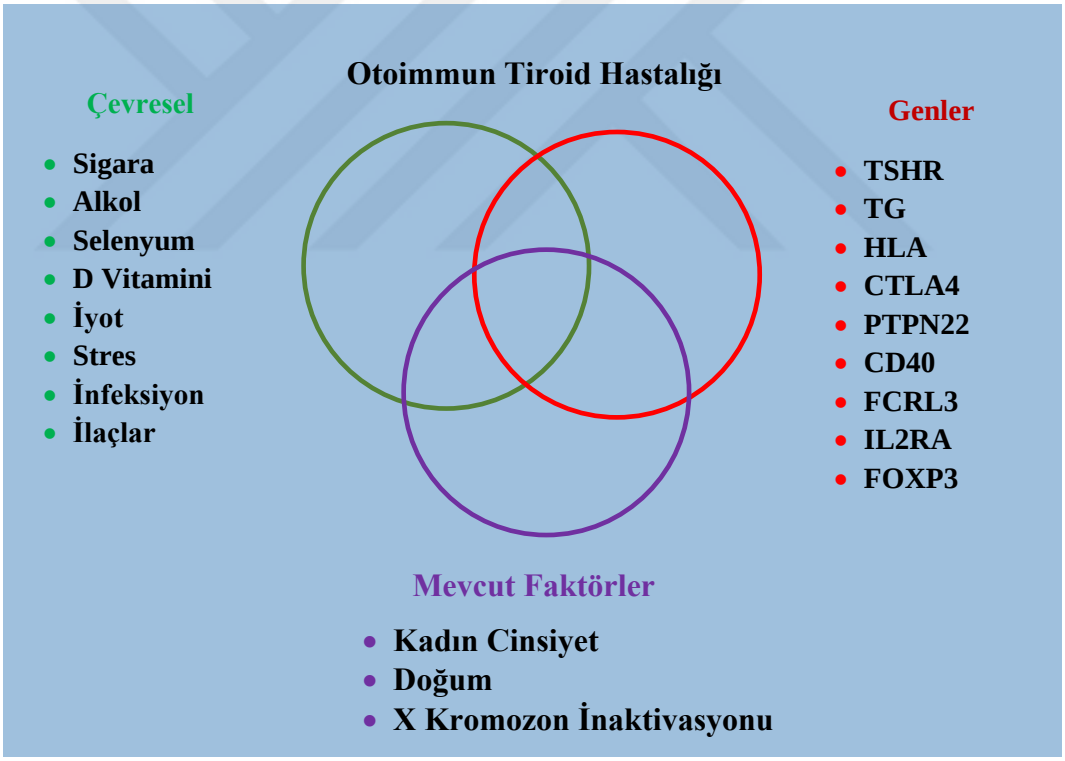
2.1.3.3.2. Tiroglobulin Antikoru

IgG1 veya IgG4 sınıfı Anti-Tg kompleman sistemini uyaramaz ve OİTH'de hipotiroidizm için patogenetik değildir. Bununla birlikte, Anti-TPO'dan çok daha az olmasına rağmen, antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisiteye (ADCC) dahil edilebilecekleri göz ardı edilemez.

Ayrıca, düşük afiniteli IgG ve IgM sınıfı Anti-Tg'ler OİTH olmayan hastalarda da saptanmıştır. Bunlar, metabolik atık ve yaşlanan hücrelerin atılması, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı ilk koruma hattı ve otoimmün hastalıkların kontrolü de dahil olmak üzere vücut homeostazisinde potansiyel fizyolojik rolü olan "doğal antikorlar" ın bir parçası olabilir (44).

2.1.3.3.3. Tiroid Reseptör Antikoru

TRAB'lar GH'nin bir özelliğidir ve spesifik bir patojenik role sahiptir. GH hastalarının % 90-95'i genellikle TRAB için pozitiftir; ancak GH hastalarının% 5'i Anti-TPO için pozitif, TRAB için negatiftir. TRAB HT hastalarının %10 unda pozitif olabilir (45). TRAB, spesifik bağlanma bölgelerinden TSH-R'ye bağlanır. Tiroid uyarıcı aktiviteli TRAB (agonist) GH'nin hipertiroidizminden sorumludur. Nadir durumlarda, TRAB antagonist olarak hareket eder ve TSH-R'nin TSH bağlanma ve uyarıcı aktivitelerini önler ve hipotiroidizme neden olabilir (46). TRAB ayrıca nötr bir aktiviteye sahip olabilir ve bu durumda TSH-R'nin bağlanmasının tirositler üzerinde metabolik etkileri yoktur.



Şekil 2.1. Otoimmun Tiroid Hastalığı Etiyolojisi

Tablo 2.1. Tiroid Otoantikorlarının Özellikleri

PARAMETRE	ANTİKORLAR		
	Anti-TSHR	**Anti-TPO**	**Anti-Tg**
Antijen Lokalizasyonu	Hücre Dışı	Hücre İçi	Folikül İçi, dolaşımda düşük düzeyde
İmmun Hücrelerin Antijene Erişimi	Doku harabiyeti olmaksızın	Tirosit harabiyeti sonrası	Doku harabiyeti ile yada harabiyet olmadan
Antijen Maruziyetinin Süresi	Kısa ,düşük düzeyde(tedavi ile normal değerler)	Uzun dönem, orta düzeyde(tedavi ile patolojik değerler)	Uzun dönem, yüksek seviyede(tedavi ile patolojik değerler)
Antikor Tipi	Oligoklonal, farklı epitoplar	Poliklonal, immunbaskın 1 bölge	Poliklonal, farklı epitoplar
Antikor Sınıfı	Genellikle IgG1	IgG1, IgG4>IgG2, IgG3	IgG1, IgG4>IgG2, IgG3
Yenidoğan Üzerine Etkisi	Plasentadan geçer, geçici hipertiroidi yada hipotiroidi	Plasentadan geçer, bilişsel gelişime potansiyel etki	Plasentadan geçer, bilişsel gelişime potansiyel etki
OİTH'daki Prevelansı	%90 GH ,%10 HT	>80 GH ve HT	>%50 GH ve HT
Diğer Otoimmun Hastalıklardaki Prevelansı	Tip 1 DM'de %18	%16-37 RA, %40 Tip1 DM, %12-30 ÇH	%12-23 RA, %30 Tip 1 DM, %11-32 ÇH
Meme Kanseri Progresyonuna Etkisi	Koruyucu Etkisi Yok	Potansiyel Koruyucu Etki	Potansiyel Koruyucu Etki

TSHR: TSH Reseptörü TPO: Tiroid Peroksidaz Tg: Tiroglobulin IgG: İmmunglobulin G ÇH: Çölyak Hastalığı GH: Graves Hastalığı HT: Hashimoto Tiroiditi DM: Diabetes Mellitus

2.1.4. Tanı

Otoantikorların (özellikle Anti-TPO ve Anti-Tg), TSH'nin dolaşımdaki konsantrasyonu ve tiroid ultrasonunun klasik özellikleri gibi klinik,biyokimyasal ve sonografik işaretler, bugün tanı için kullanılan kriterlerdir. İnce iğne aspirasyon sitolojisi ve RAI tutulumu daha az kullanılır (47).

Tiroid bezi, HT'in atrofik formunda palpe edilemezken, guatröz formunda büyür ve palpe edilir. HT'nin atrofik formu genç kadın hastalarda daha azdır. Klasik / guatröz otoimmun tiroidit(OİT) formu erkeklerde kadınlardan daha az görülür ve sıklıkla elli yaş civarında gelişir.

Guatr nedenli disfaji ve dispne, komşu servikal yapılara bası çok nadirdir. Sistemik klinik tablolar primer hipotiroidizmin bir sonucu olarak ortaya çıkar (6). Tiroid hormonların organlar ve dokular üzerindeki geniş ve derin etkisi nedeniyle hipotiroidizmin belirti ve bulguları değişkendir ve spesifik değildir(6). Kardiyovasküler, pulmoner, hematopoetik, gastrointestinal, genitoüriner , nöro-psikiyatrik, iskelet, deri ve ekstremiteler gibi farklı sistemler hipotiroidizmden etkilenir (6). Bununla birlikte, hipotiroidizm semptomlarının yaşlanma belirtileri ile çakışması nedeniyle yaşlılarda klinik tanı zorlaşabilir.

2.2. Graves Hastalığı

2.2.1. Tanım

GH, TRAB uyarıcı otoantikorlarının varlığına bağlı olarak hipertiroidizmin görüldüğü tiroid bezinin organ spesifik otoimmün hastalığıdır. Tiroid antijenlerine(özellikle TSH Reseptörü) karşı immün toleransın bozulmasından kaynaklanır(48) ve TOA varlığı ile bezdeki otoreaktif lenfositlerle karakterizedir (49). TSH-R, TPO ve Tg, immün toleransın bozulmasına katkıda bulunan

“immünojenite’’ye sahiptir (48). GH riski 30-60 yaş aralığındaki kadınlar için %3 erkekleri için %0,5 tir. GH iyodu yeterli bölgelerde hipertiroidizmin en yaygın nedenidir.

2.2.2. Epidemiyoloji

GH, 100.000 kişi başına yıllık 20 ila 50 vaka insidansı ile hipertiroidizmin en yaygın nedenidir (50). İnsidans 30 ila 50 yaşları arasında zirve yapar, ancak her yaştan insanlar etkilenebilir. Yaşam boyu risk kadınlar için % 3, erkekler için % 0,5'dir. İyot alımındaki uzun süreli varyasyonlar hastalık riskini etkilemez, ancak ani olarak yüksek dozda iyot alımı insidansı artırabilir.

2.2.3. Patofizyoloji

GH, genetik olarak yatkın kişilerde, çevresel ve endojen faktörleri içeren bir otoimmün multifaktöryel süreç yoluyla, tiroide karşı immün toleransının bozulmasıdır (51).

Çok sayıda kanıt GH'nin veya GO'nun aktif fazının Th1 baskın immün yanıt ile ilişkili olduğunu gösterirken, GD ve GO'nun aktif olmayan veya daha sonraki aşamalarının Th1'den Th2'ye geçişle ilişkili olduğunu göstermiştir (16, 52).

GH riski ile ilişkili genler (yaklaşık %70’i), T hücresi fonksiyonunda rol oynar. Bu da T lenfositlerinin OİTH patogenezindeki önemini gösterir (53).

Otoimmün reaksiyon, bezin içine sızan B hücresi klonları tarafından TRAB üretimine neden olur. TSH-R üzerindeki etkilerine göre, TRAB antikorları şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Tiroid stimulan antikorlar (TSAB)
- Tiroid bloke edici antikorlar (TBAB)
- Nötral antikorlar

Hipertiroidizm, TSH , TSH-R'ye bağlanmış gibi sürekli adenilat siklaz aktivasyonu ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimine yol açan TSAB ile ilişkilidir. Bu sinyaller de, tirositlerin çoğalmasına, tiroid büyümesine ve tiroid hormonlarının salgılanmasına (T4 ve T3) neden olur.T4 (ve özellikle T3), negatif geri bildirim yoluyla ön hipofizden TSH salgılanmasını engeller ve TSH hipertiroidizmde baskılanır. TBAB ve nötr antikorların tiroidin otoimmün patofizyolojindeki rolü tam bilinmemektedir. TBAb, TSH-R'nin foliküler hücreler üzerindeki etkilerini bloke eden A alt birimine bağlanırken, nötr antikorlar, cAMP üretimi veya TSH bağlanması üzerinde hiçbir etkisi olmadan reseptöre bağlanır (54).

TRAB antikorlarının klinikte kullanım alanları şunlardır:

- GH tanısı ve ayırıcı tanısı (55)
- GH da remisyonu izlemek , nüksü tahmin etmek (56)
- Yenidoğan hiper veya hipotiroidizminin erken tespiti için ve ayırıcı tanısı için (57)
- GO gelişimini öngörmek ve takibi için (58)

2.2.4. Klinik Bulgular

Klinik bulgular sadece hipertiroidizm ile değil, aynı zamanda otoimmün süreç ile de ilişkilidir. Tiroid hormonları fazlalığı birçok sistemi etkiler. Bu nedenle GH ile ilişkili bulgu ve semptomlar kişiden kişiye değişiklik gösterir ve hayat kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Ortak belirtiler şunlardır; titreme, ısı hassasiyeti ve sıcak,

normal yeme alışkanlıklarında bile kilo kaybı, anksiyete ve sinirlilik, tiroid bezinin genişlemesi (guatr), mestrüel siklusta düzensizlik, erektil disfonksiyon veya azalmış libido, yorgunluk , çarpıntı (59).

Tirotoksikozlu hastalar nadiren, bozulmuş karaciğer fonksiyonu, bilinç durumunda değişiklik, ateş, ajitasyon, kardiyak yetmezlik ve taşikardi ile ilişkili tiroid fırtınası adı verilen yaşamı tehdit eden bir durum gösterirler (60). Ameliyat, doğum, enfeksiyon, travma veya tedaviye kötü uyum gibi nedenler bu durumu tetikleyebilir (59).

GH hastalarının % 30-50'sinde GO bulunur. GO hastalarının oküler semptomları olmayabilir, gözlerinin görünümünden rahatsız olabilir veya semptomatik olabilirler.

Graves'in dermopatisi veya tiroid dermopatisi olarak da bilinen pretibial miksödem, nadir bir infiltratif dermopati komplikasyonudur (61). İnsidansı yaklaşık % 1-5 dir. Bu komplikasyon genellikle GH'de bulunan oküler bulguları takip eder (62) Pretibial bölgede cildin mumsu, renksiz sertleşmesi (‘portakal kabuğu görünümü’) olarak görünür, ayakların sırtına yayılabilir ya da aynı bölgelerde derinin lokalize olmayan, gode bırakmayan ödemi olarak görülür (63) . İleri vakalarda, gövdeye ve üst ekstremitelerde de (yüz, boyun, sırt) görülebilir .

Akropati parmakların veya ayak parmaklarının çomaklaşmasını andırır ve sadece dermopatili hastalarda bulunur (64).

GH, aktif faz sırasında hipertiroidizm ile karakterize edilen, tıbbi tedaviden sonra veya kendiliğinden remisyona girebilen bir hastalıktır. Hipertiroidizmin nüksü haftalar veya onlarca yıl ötiroidizmden sonra görülebilir. Nüks ile ilişkili en sık görülen faktörler fiziksel veya psikolojik stresli olaylardır . GO, aktif faz sırasında orta şiddetli inflamatuar işaretlerin varlığı ile karakterizedir. Aktif GO nüksünün GH hastalarında sıklıkla hipertiroidi nüksü ile ilişkili olduğu açıklanmıştır. GO'nun tekrarlaması ile ilişkili en sık görülen faktörler stresli yaşam olayları ve sigara içimidir. Ayrıca, hipertiroidizm tedavisi için kullanılan radyoiyot tedavisinin GO için olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir (64).

2.2.5. Tanı

Hipertiroidi tanısı spesifik klinik özelliklere ve biyokimyasal değişikliklere göre belirlenir. Patognomonik özellikler (dermopati veya oftalmopati gibi) ve yaygın guatr mevcut değilse, radyonüklid taraması tanıyı doğrulamaya ve GH'yi diğer tirotoksikoz nedenlerinden (düşük uptakeli) ayırmaya izin verir. Ancak Doppler ultrasonografide belirgin artmış kanlanmanın görülmesi, tanıda radyonüklide olan ihtiyacı azaltır. GH'de TRAB'ın duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %99 dur ancak tanı için zorunlu değildir.

GO'da(oküler bulgular net olmadığında) orbitanın bilgisayarlı tomografisi veya manyetik rezonans görüntülemesi yararlıdır ve yağ genişlemesini ekstra oküler kas genişlemesinden ayırmaya izin verir. Özellikle, asimetrik proptoz varlığında, orbita tümörü ve arteriyo-venöz malformasyonun dışlanmasında faydalıdır (64).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Protokolü

Araştırmamız tek merkezli retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi(AÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı(AD) Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğine 01/01//2018- 01/05/2020 tarihleri arasında ayaktan başvuran otoimmun tiroid hastalığı tanısı ile takip edilen hastalar dahil edilmiştir. Serumda Anti Tg, Anti TPO, TRAB bakılan hastaların listesi taranıp otoimmün tiroid hastalığı tanısı, tiroid ultrasonografi bulguları, otoantikor pozitifliği, tiroid fonsiyon testlerinin birlikte değerlendirilmesi ile konulmuştur. Araştırmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, biyokimya ve görüntüleme verileri hastane hasta takip sisteminden retrospektif olarak incelenmiştir.

Ultrasonografisi AÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliğinde yapılan hastaların ultrasonografi verileri poliklinik ultrasonografi sisteminden, ultrasonografisi AÜTF Radyoloji AD'de yapılan hastaların verileri hastane otomasyon sisteminden taranmıştır. AÜTF Radyoloji AD yada AÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği dışında yapılan ultrasonografiler dahil edilmemiştir. Radyoloji AD tarafından yapılan ultrasonografideki tiroid boyutları verileri Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğindeki tiroid ultrasonografi programı ile hesaplanmıştır.

GH hastalarının tanı anındaki otoantikor ve ultrasonografi verileri taranmıştır. Nüks GH hastalarından nüks tedavisi, RAİ tedavisi, cerrahi tedavi ayrıca GO için steroid alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

HT hastalarının son başvurudaki otoantikor ve son bir yıl içinde yapılmış olan ultrasonografi verileri toplanmıştır.

Laboratuvar verilerinden Anti-TPO referans aralığı 0-9 ıu/ml Anti-Tg referans aralığı 0-4 ıu/ml olup çalışılan yöntem access immunoassay sistemidir. TRAB referans

aralığı 0-9 U/L'dir. Merkezimizin TRAB kiti DİA Source olup RİA yöntemiyle ölçüm yapılmaktadır.

3.2. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

HT tanısı klinik özellikler, TOA varlığı ve tiroid ultrasonografi bulgularına dayanarak konulmuştur. TOA negatif ancak hipotiroidileri ve tiroid ultrasonografisinde parankim heterojenitesi, hipoekojenitesi belirgin olan az sayıda hasta (n= 9) ise şüpheli HT olarak kabul edilerek çalışmaya alındı .

GH tanısı tirotoksikozla birlikte genel tirotoksikoz bulgularının yada GH klinik bulgularının (oftalmopati,diffüz guatr, dermopati, akropati) olması ve tiroid Doppler ultrasonografisinde artmış kanlanmanın bulunması (Vitti 2-3) ile konulmuştur. Artmış kanlanma olmayan Vitti-1 az sayıda vakada tiroid sintigtafi ve radyoaktif iyot uptake testi de değerlendirilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir:

- 18 yaşından büyük olmak
- Yeni tanı Graves hastalığı (henüz antitiroid ilaç almamış)
- Yukardaki kriterlerle Hashimoto tiroiditi tanısı olanlar Nüks Graves hastalığı olan (henüz tedavi başlanmamış ve daha önce radyoaktif iyot tedavisi almamış olanlar) hastalar

Araştırmanın dışlama kriterleri şu şekildedir:

- Tiroid malignitesi olan hastalar
- Tiroidektomi yapılmış hastalar (malign yada benign nedenlerle)
- Hikayede geçirilmiş sessiz tiroidit veya subakut tiroidit olanlar

- Amiodaron kullanımı
- Steroid kullanımı
- 18 yaş altı hastalar

3.3. Etik Kurul Onayı ve Bütçe

Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan İ1-71-20 karar numarası ile 13/02/2020 tarihinde onay alınmıştır. Araştırma sırasında yapılan kırtasiye masrafı araştırmacı tarafından karşılanmıştır. Ek bütçe gereksinimi olmamıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi (Fisher's Exact Test) uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov Testi/Shapiro Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç ve daha fazla bağımsız grup arasında Kruskall Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Üç ve daha fazla bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağına yönelik post-hoc ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0-0.25 arası "zayıf düzeyde", 0.26-0.50 arası "orta düzeyde", 0.51-0.75 arası "güçlü düzeyde" ve 0.76-1.00 arası "çok güçlü düzeyde" ilişki olarak yorumlandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında 490 HT tanılı ve 225 GH tanılı olmak üzere toplam 715 hasta incelendi. İlk bölümde HT hastalarına ait analiz sonuçları, ikinci bölümde ise GH hastalarına ait analiz sonuçları sunulmuştur.

İncelenen HT tanılı hastaların yaş ortalaması 48.2±14.7 (19-84) olup %88.2'si kadındı. Hastalık süresi ortalaması 7.3±6.1 (0-39) yıl iken hastalık başlangıç yaşı ortalaması 40.9±14.2 (7-79) idi. Sonografik tiroidit (heterojenite) derecesine bakılacak olursa; HT tanılı hastaların %21.8'inin hafif , %53.1'inin orta ve %25.1'inin ileri heterogenitesi mevcuttu. Ortalama tiroid volümü 10.5±6.9 (3-56.6) ml olup %11.6'sının tiroidi atrofik (<4 ml) , %79.6'sının normal(4-20ml) ve %8.8'inin büyük(>20 ml) olarak sınıflandırıldı. HT tanılı hastaların %58.2'sinde nodül saptanmazken %21.8'inde tek nodül , %20.0'ında ise birden fazla nodül saptandı (Bkz Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hashimoto Tiroiditi (HT) Tanılı **(n=490)** Hastanın Tanımlayıcı ve Klinik Özellikleri

Yaş (yıl), ort±SD (min-maks)	48.2±14.7 (19-84)
Cinsiyet,	n (%)
Erkek	58 (%11.8)
Kadın	432 (% 88.2)
Hastalık Süresi (yıl), ort±SD (min-maks)	7.3±6.1 (0-39)
Hastalık Başlangıç Yaşı , ort±SD (min-maks)	40.9±14.2 (7-79)
Sonografik Heterojenite Derecesi, n (%)	
Hafif	107 (% 21.8)
Orta	260 (% 53.1)
İleri	123 (% 25.1)
Tiroid Volümü (ml), ort±SD (min-maks)	10.5±6.9 (3-56.6)
Tiroid Volüm Sınıfı, n (%)	
Atrofik (<4.0 ml)	57 (% 11.6)
Normal (4.0-19.9 ml)	390 (% 79.6)
Büyük (≥20 ml)	43 (% 8.8)
Nodül Sayısı, n (%)	
Yok	285 (% 58.2)
Tek	107 (% 21.8)
Birden fazla	98 (% 20.0)

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma

HT tanılı hastaların antikor titreleri ve pozitiflik durumları **Tablo 4.2**'de sunulmuştur.

Hastaların Anti-TPO ortalaması 326.7±344.8 (min-maks:0.25-1219) ıu/ml iken Anti-Tg ortalaması 187.8±478.5 (min-maks:0,9-2503) ıu/ml idi. Ayrıca 490 HT tanılı hastanın %90.2'sinin Anti-TPO'su ve %60.2'sinin Anti-Tg'si pozitifti (Bkz Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hashimoto Tiroiditi (HT) Tanılı Hastaların Antikor Titreleri ve Pozitiflik Durumları

Anti-TPO Titresi (IU/ml) (n=490), ort±SD (min-maks)	326.7±344.8 (0.25-1219)
Anti-TPO Durumu (n=490), n (%)	
Negatif	48 (% 9.8)
Pozitif	442 (% 90.2)
Anti-Tg Titresi (IU/ml) (n=490), ort±SD (min-maks)	187.8±478.5 (0.9-2503)
Anti-Tg Durumu (n=490), n (%)	
Negatif	195 (% 39.8)
Pozitif	295 (% 60.2)

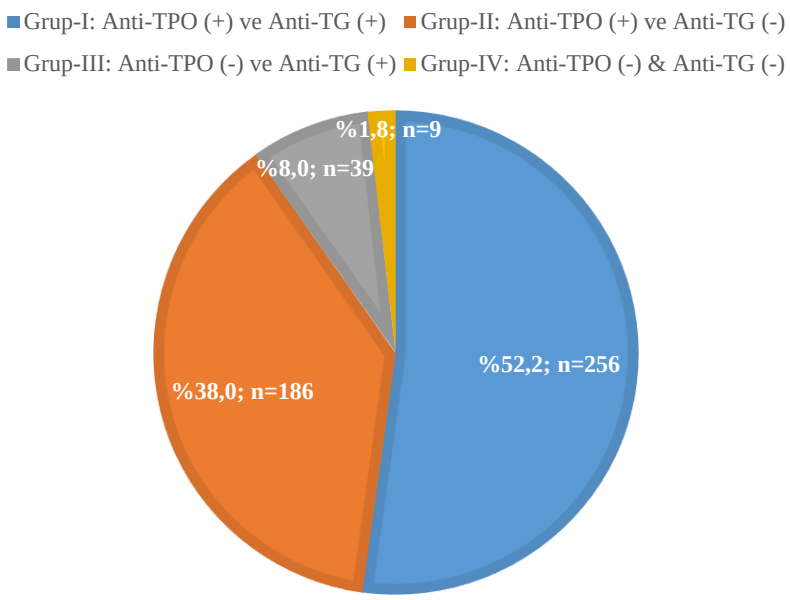
n: Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma

HT tanılı hastalar antikor pozitifliklerine göre 4 gruba ayrıldı. Anti-TPO ve Anti-Tg değerleri pozitif olanlar I.grup, Anti-TPO değeri pozitif ve Anti-Tg değeri negatif olanlar II.grup, Anti-TPO değeri negatif ve Anti -Tg değeri pozitif olanlar III.grup, Anti-TPO ve Anti-Tg değerleri negatif olanlar ise IV.grup olarak adlandırıldı(şüpheli HT). Buna göre HT tanılı 490 hastanın 256'sı (%52.2) Grup-I, 186'sı (%38.0) Grup-II, 39'u (%8.0) Grup-III ve geriye kalan 9'u (%1.8) Grup-IV idi. Bu gruplar çalışma grupları olarak kabul edildi (Tablo 4.3; Şekil 4.1).

Tablo 4.3. Hashimoto Tiroiditi (HT) Tanılı Hastaların Antikor Durumuna Göre Çalışma Grupları

(n=490)	Anti-TG		Toplam
	Pozitif	Negatif	
	n (%)	n (%)	n (%)
Anti-TPO			
Pozitif	256 (%52.2)	186 (%38.0)	442 (%90.2)
Negatif	39 (%8.0)	9 (%1.8)	48 (%9.8)
Toplam	295 (%60.2)	195 (%39.8)	490 (%100)

n: Hashimoto Tiroiditi tanılı hasta sayısı; %: Hashimoto Tiroiditi tanılı toplam hasta sayısı olan 490 üzerinden hesaplanan yüzde



Şekil 4.1. Hashimoto Tiroiditi (HT) Tanılı Hastaların Antikor Durumuna Göre Çalışma Grupları

Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı Tablo 4.4'te sunulmuştur.

HT tanılı hastalarda; çalışma grupları arasında cinsiyet ve sonografik tiroidit derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.002$; $p<0.001$). I.Grupta yer alan HT tanılı hastalar içinde erkeklerin yüzdesi diğer gruplardan anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca IV.grupta yer alan hastalar içinde ileri

derecede tiroiditi olanların yüzdesi diğer çalışma gruplarından anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.4).

Diğer taraftan HT tanılı hastalarda; çalışma grupları arasında yaş, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, tiroid volümü ve volüm sınıfı, nodül varlığı ve nodül sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hashimoto Tiroiditi (HT) Tanılı Hastalarda Çalışma Gruplarına Göre Bazı Tanımlayıcı ve Klinik Özelliklerin Dağılımı

	Grup-I (n=256)	**Grup-II (n=186)**	**Grup-III (n=39)**	**Grup-IV (n=9)**	**p**
Yaş (yıl)	47.7±15.4 (19-84)	47.8±13.4 (19-80)	53.8±15.1 (20-82)	48.8±14.7 (29-69)	0.129[a]
Cinsiyet					
Erkek	44 (17.2)	10 (5.4)	3 (7.7)	1 (11.1)	**0.002[b]****
Kadın	212 (82.8)	176 (94.6)	36 (92.3)	8 (88.9)	
Hastalık Süresi (yıl)	7.4±5.8 (0-39)	7.2±6.2 (1-38)	7.3±7.8 (1-32)	5.4±5.1 (1-17)	0.554[a]
Hastalık Baş. Yaşı	40.3±14.5 (7-79)	40.5±13.6 (14-76)	46.4±15.4 (19-74)	43.3±12.2 (28-63)	0.135[a]
Heterojenite Derecesi					
Hafif	43 (16.8)	40 (21.5)	18 (46.2)	0	**<0.001[b]****
Orta	142 (55.5)	98 (52.7)	17 (43.6)	3 (33.3)	
İleri	71 (27.7)	48 (25.8)	4 (10.3)	6 (66.7)	
Tiroid Volümü (ml)	11.0±7.2 (0.1-43.3)	10.3±6.8 (0.1-56.6)	9.2±5.9 (0.7-25.0)	7.8±7.1 (1.2-25.4)	0.130[a]
Tiroid Volüm Sınıfı					
Atrofik (<4.0 ml)	31 (12.1)	19 (10.2)	5 (12.8)	2 (22.2)	0.343[b]
Normal (4.0-19.9 ml)	196 (76.6)	157 (84.4)	31 (79.5)	6 (66.7)	
Büyük (≥20 ml)	29 (11.3)	10 (5.4)	3 (7.7)	1 (11.1)	
Nodül Sayısı					
Yok	148 (57.8)	108 (58.1)	24 (61.5)	5 (55.6)	0.545[b]
Tek	57 (22.3)	43 (23.1)	4 (10.3)	3 (33.3)	
Birden Fazla	51 (19.9)	35 (18.8)	11 (28.2)	1 (11.1)	
Nodül Varlığı					
Yok	148 (57.8)	108 (58.1)	24 (61.5)	5 (55.6)	0.974[b]
Var	108 (42.2)	78 (41.9)	15 (38.5)	4 (44.4)	

n: Hasta sayısı; *Sürekli değişkenler "ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)", kategorik değişkenler ise "sayı (sütun yüzdesi)" şeklinde sunulmuştur; [a]Kruskal Wallis Testi; [b]Pearson Ki-Kare Testi; *p<0.05; **p<0.01

HT hastalarında cinsiyete, heterojenite derecesine, tiroid volümüne ve nodül durumuna göre hastalık başlangıç yaşının dağılımı Tablo 4.5'te sunulmuştur.

Nodülü olan ve olmayan HT tanılı hastalar arasında hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Nodülü olan HT tanılı hastaların hastalık başlangıç yaşı nodülü olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti (44,8 ve 38,2) (Tablo 4.5).

Nodülü olan ve olmayan HT tanılı hastaların ortalama yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U Testi; $p<0.001$). Tanı yaşı dışında nodülü olan HT tanılı hastaların yaşı nodülü olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti.

Diğer taraftan HT tanılı hastaların cinsiyetleri, tiroidit dereceleri ve tiroid volüm grupları arasında hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hashimoto Tiroiditi (HT) Hastalarında Cinsiyete, Heterojenite Derecesine, Tiroid Volümüne ve Nodül Durumuna Göre Hastalık Başlangıç Yaşının Dağılımı

		n	**Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl)** ort±SD (min-maks)	**p**
Cinsiyet	Erkek	58	43.0±15.8 (16-74)	0.268[a]
	Kadın	432	40.6±14.0 (7-79)	
Heterojenite Derecesi	Hafif	107	43.7±15.7 (7-78)	0.143[b]
	Orta	260	40.4±13.0 (15-73)	
	İleri	123	39.7±15.4 (7-79)	
Tiroid Volümü	Atrofik	57	44.0±14.2 (16-73)	0.168[b]
	Normal	390	40.6±14.4 (7-79)	
	Büyük	43	39.4±13.0 (7-71)	
Nodül Varlığı	Yok	285	38.2±14.0 (7-74)	**<0.001[a]****
	Var	205	44.8±13.7 (9-79)	

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; [a]Mann-Whitney U Testi; [b]Kruskal Wallis Testi; *p<0.05; **p<0.01

HT hastalarında cinsiyete, heterojenite derecesine, tiroid volümüne ve nodül durumuna göre hastalık süresinin dağılımı **Tablo 4.6**'da sunulmuştur.

HT tanılı hastaların heterojenite dereceleri ve tiroid volüm sınıfları arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; p=0.019; p<0.001). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu tiroid volüm gruplarındaki anlamlı farkın tiroid völümü küçük olanlardan kaynaklandığı, heterojenite derecesindeki anlamlı farkın ise heterojenite derecesi hafif olanlarla ileri olanlar arasında olduğu görüldü. Tiroid volümü küçük olan HT tanılı hastaların hastalık süresi tiroid volümü orta ve büyük olanlardan anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca heterojenite derecesi hafif olan HT tanılı hastaların hastalık süresi heterojenite derecesi ileri olanlardan anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.6**).

Diğer taraftan HT tanılı hastaların cinsiyetleri ve nodül varlığı arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6. Hashimoto Tiroiditi (HT) Hastalarında Cinsiyete, Heterojenite Derecesine, Tiroid Volümüne ve Nodül Varlığına Göre Hastalık Süresinin Dağılımı

		n	Hastalık Süresi (yıl) ort±SD (min-maks)	p
Cinsiyet	Erkek	58	6.1±4.8 (1-23)	0.236[a]
	Kadın	432	7.4±6.3 (0-39)	
Heterojenite Derecesi	Hafif	107	6.3±5.7 (0-32)[3]	**0.019[b]***
	Orta	260	7.2±6.3 (1-39)	
	İleri	123	8.2±6.0 (1-38)	
Tiroid Volümü	Atrofik	57	11.9±7.8 (1-38)[2,3]	**<0.001[b]****
	Normal	390	6.6±5.4 (1-39)	
	Büyük	43	7.1±7.3 (0-32)	
Nodül Varlığı	Yok	285	7.1±5.7 (0-38)	0.787[a]
	Var	205	7.5±6.6 (1-39)	

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; [a]Mann-Whitney U Testi; [b]Kruskal Wallis Testi; *p<0.05; **p<0.01; [2]Post-hoc ikili karşılaştırmada "orta" ile anlamlı fark saptandı; [3]Post-hoc ikili karşılaştırmada "ileri/büyük" ile anlamlı fark saptandı

HT hastalarında cinsiyete, heterojenite derecesine, tiroid volümüne ve nodül varlığına göre antikor titrelerinin dağılımı Tablo 4.7'de sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen HT tanılı hastaların tiroidit dereceleri ve tiroid volüm sınıfları arasında Anti-TPO titresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (her ikisi için de $p<0.001$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu heterojenite derecesinde anlamlı farkın heterojenite derecesi hafif olanlardan kaynaklandığı, tiroid volüm grubundaki anlamlı farkın ise birden fazla gruptan kaynaklandığı görüldü. Heterojenite derecesi hafif olan HT tanılı hastaların Anti-TPO titresi orta ve ileri olanlardan anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca tiroid volüm grubu büyük olan HT tanılı hastaların Anti-TPO titresi normal ve atrofik olanlardan anlamlı olarak yüksek iken tiroid volümü normal olan HT tanılı hastaların Anti-TPO titresi atrofik olanlardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.7).

Buna ek olarak HT tanılı hastaların cinsiyetleri arasında Anti-Tg titresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Erkek olan HT tanılı hastaların Anti-Tg titresi kadınlardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.7).

Diğer taraftan HT tanılı hastaların cinsiyetleri arasında Anti-TPO titresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tiroidit dereceleri ve tiroid volüm sınıfları arasında Anti-Tg titresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Nodül durumları arasında ise hem Anti-TPO hem de Anti-Tg titreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hashimoto Tiroiditi (HT) Hastalarında Cinsiyete, Heterojenite Derecesine, Tiroid Volümüne ve Nodül Durumuna Göre Antikor Titrelerinin Dağılımı

		Anti-TPO			Anti-TG		
		n	ort±SD (min-maks)	p[a]	n	ort±SD (min-maks)	p[a]
Cinsiyet	Erkek	58	352.7±365.6 (0.2-1155.0)	0.433	58	311.0±580.4 (0.9-2503.0)	**<0.001****
	Kadın	431	323.2±342.2 (0.2-1218.8)		428	171.1±461.3 (0.9-2503.0)	
Heterojenite Derecesi	Hafif	107	233.3±300.0 (0.2-1155.0)[2,3]	**<0.001****	107	164.0±454.1 (0.9-2503.0)	0.704
	Orta	260	335.6±354.0 (0.2-1218.8)		258	191.5±499.5 (0.9-2503.0)	
	İleri	122	389.7±347.1 (1.1-1155.0)		121	200.9±456.4 (0.9-253.0)	
Tiroid Volümü	Atrofik	57	184.0±241.5 (0.4-988.0)[2,3]	**<0.001****	57	254.5±552.3 (0.9-2503.0)	0.109
	Normal	389	325.8±339.4 (0.2-1218.0)[3]		386	164.8±438.6 (0.9-2503.0)	
	Büyük	43	524.2±414.2 (0.2-1155.0)		43	305.2±671.1 (0.9-2503.0)	
Nodül Varlığı	Yok	284	309.7±337.4 (0.2-1218.8)	0.373	281	213.4±523.4 (0.9-2503.0)	0.811
	Var	205	350.2±354.2 (0.2-1155.0)		205	152.6±407.7 (0.9-2503.0)	

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; [a]Kruskal Wallis Testi; *p<0.05; **p<0.01; [2]Post-hoc ikili karşılaştırmada "orta" ile anlamlı fark saptandı; [3]Post-hoc ikili karşılaştırmada "ileri/büyük" ile anlamlı fark saptandı

Araştırma kapsamında toplam 225 Graves Hastalığı (GH) tanılı hasta incelendi. İncelenen GH tanılı hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri Tablo 4.8'te sunulmuştur.

GH tanılı hastaların yaş ortalaması 43.2±14.0 (20-85) olup %75.1'i kadındı. Hastalık başlangıç yaşı ortalaması 40.3±14.4 16-84) olup ortalama 2.8±2.9 (min:0-maks:20) yıl önce GH tanısını almışlardı. Sonografik heterojenite derecesine bakılacak olursa; %16.9'unun hafif, %52.9'unun orta ve %30.2'sinin ileri heterojenitsi mevcuttu. Tiroid volümü ortalaması 22.2±13.9 (min:1.5-maks:83.6) ml iken %42.2'sinin tiroid volümü 20 ml ve üzerindeydi. Bu değere ulaşılabilen 191 GH tanılı hastanın %13.1'inin kanlanması Vitti-I düzeyindeyken %43.5'inin Vitti-II ve %43.5'inin Vitti-III idi. GH hastalarının %36sında nodül saptanırken bunların %55.6'sında birden fazla nodül mevcuttu. (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Graves Hastalığı (GH) (n=225) tanılı Hastaların Tanımlayıcı ve Klinik Özellikleri

Yaş (yıl), ort±SD (min-maks)	43.2±14.0 (20-85)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	56 (24.9)
Kadın	169 (75.1)
Hastalık Başlangıç Yaşı , ort±SD (min-maks)	40.3±14.4 (16-84)
Heterojenite Derecesi, n (%)	
Hafif	38 (% 16.9)
Orta	119 (% 52.9)
İleri	68 (% 30.2)
Tiroid Volümü (ml), ort±SD (min-maks)	22.2±13.9 (1.5-83.6)
Tiroid Volüm Grubu, n (%)	
Normal(<19.9 ml)	130 (% 57.8)
Büyük (≥20 ml)	95 (% 42.2)
Kanlanma (n=191), n (%)	
Vitti-I	25 (% 13)
Vitti-II	83 (% 43.5)
Vitti-III	83 (% 43.5)
Nodül Varlığı, n (%)	
Yok	144 (% 64)
Var	81 (% 36)
Nodül Sayısı (n=81), n (%)	
Tek	36 (% 44.4)
Birden fazla	45 (% 55.6)

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma

Araştırmaya dahil edilen 225 GH tanılı hastanın antikor durumları Tablo 4.9'te sunulmuştur.

GH tanılı hastaların %75.1'inin Anti-TPO antikoru pozitif iken %48.4'ünün Anti-Tg antikoru ve %84'unun TRAB antikoru pozitif idi (Tablo 4.9).

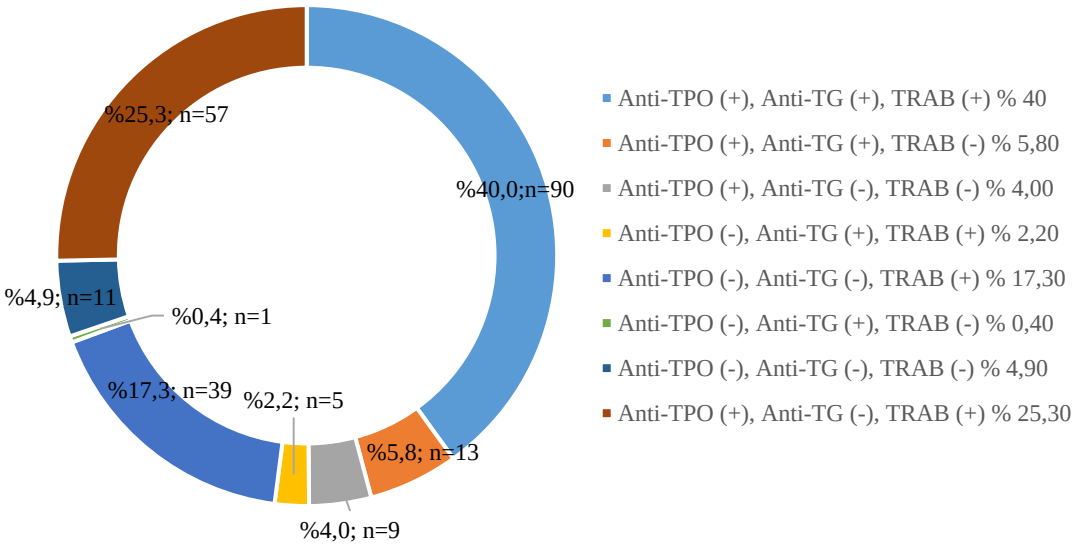
Antikor durumuna göre sınıflamasına bakılacak olursa; GH tanılı hastaların %40ının (n=90) Anti-TPO, Anti-Tg ve TRAB antikoru pozitif iken %5.8'inin (n=13) Anti-TPO ve Anti-Tg antikorları pozitif iken TRAB antikoru negatif, %4.0'ının (n=9) Anti-TPO antikoru pozitif iken Anti-Tg ve TRAB antikorları negatif, %2.2'sinin (n=5) Anti-TPO antikoru negatif iken Anti-Tg ve TRAB antikorları pozitif, %17.3'ünün (n=39) Anti-TPO ve Anti-Tg antikorları negatif iken TRAB antikoru pozitif, %0.4'ünün (n=1) Anti-TPO ve TRAB antikorları negatif iken Anti-Tg antikoru pozitif,

%4.9'unun (n=11) her üç antikoru da negatif ve son olarak %25.3'ünün (n=57) Anti-TPO ve TRAB antikorları pozitif iken Anti-Tg antikoru negatif idi (**Şekil 4.9**).

Tablo 4.9. Graves hastalığı (GH) tanılı hastalarda Anti-TPO, Anti-Tg ve TSH Reseptör Antikoru antikor durumu

(n=225)	**n (%)**
Anti-TPO	
Pozitif	169 (%75.1)
Negatif	56 (%24.9)
Anti-TG	
Pozitif	109 (%48.4)
Negatif	116 (%51.6)
TRAB	
Pozitif	189 (%84)
Negatif	36 (%16)

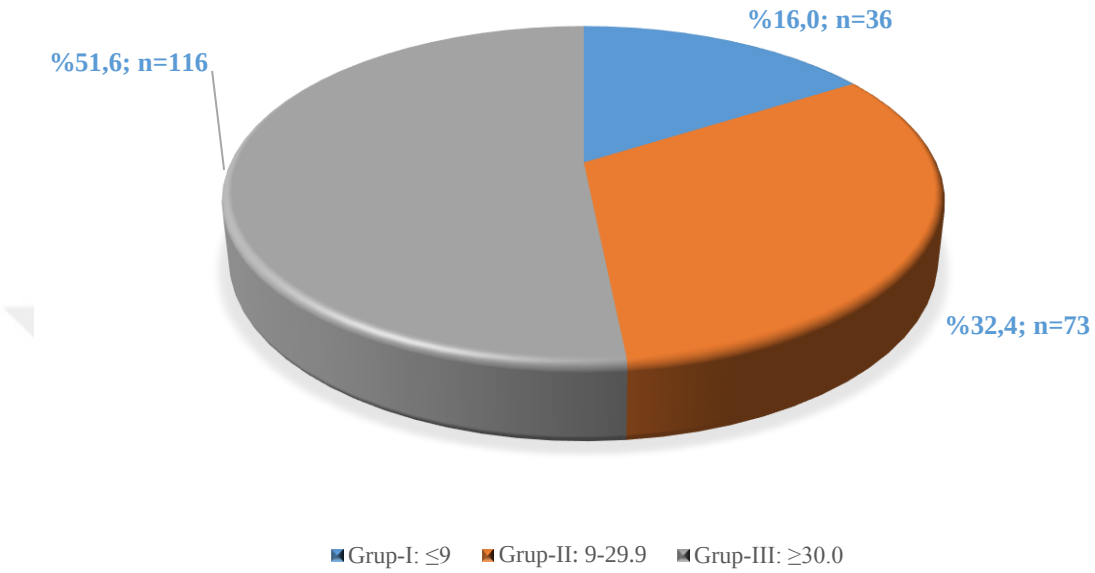
n: GH tanılı hasta sayısı; %: Yüzde



Şekil 4.2. Graves Hastalığı (GH) Tanılı Hastaların Antikor Durumuna Göre Dağılımı

Araştırmaya dahil edilen 225 GH tanılı hasta TRAB antikor titresine göre 3 sınıfa ayrıldı. Buna göre; TRAB antikoru 9 u/l'den küçük olanlar Grup-I, 9-29.9 u/l

arasında olanlar Grup-II, 30 u/l ve üzerinde olanlar ise Grup-III olarak adlandırıldı. Bu gruplar çalışma grupları olarak kabul edildi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Graves Hastalığı (GH) Tanılı Hastaların TSH Reseptör Antikoru (TRAB) Titresine Göre Belirlenen Çalışma Grupları

GH tanılı hastaların TRAB titresi durumlarına göre yaş, cinsiyet, hastalık yaşı, heterojenite derecesi ve tiroid volümünün dağılımı Tablo 4.10'te sunulmuştur.

Grup-III'te yer alan hastalar içinde sonografik heterojenite derecesi ileri olanların yüzdesi diğer çalışma gruplarından anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.10).

Diğer taraftan GH tanılı hastaların çalışma grupları arasında yaş, hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet, tiroid volümü, tiroid volüm grubu, nodül durumu, nodül sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Graves Hastalığı (GH) Tanılı Hastaların TSH Reseptör Antikoru (TRAB) Titresi Grubuna Göre Yaş, Cinsiyet, Hastalık Yaşı, Tiroidit Derecesi ve Tiroid Volümünün Dağılımı

	Grup-I (n=36)	**Grup-II (n=73)**	**Grup-III (n=116)**	**P**
Yaş , ort±SD (min-maks)	44.2±14.8 (20-69)	41.3±13.9 (20-85)	44.1±13.8 (20-76)	0.313[a]
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	9 (25.0)	17 (23.3)	30 (25.9)	0.924[b]
Kadın	27 (75.0)	56 (76.7)	86 (74.1)	
Hastalık Başlangıç Yaşı ort±SD (min-maks)	42.7±15.2 (19-68)	38.3±14.4 (16-84)	40.9±14.2 (16-73)	0.230[a]
Heterojenite Derecesi, n (%)				
Hafif	8 (22.2)	17 (23.3)	13 (11.2)	
Orta	20 (55.6)	40 (54.8)	59 (50.9)	**0.049*[b]**
İleri	8 (22.2)	16 (21.9)	44 (37.9)	
Tiroid Volümü, ort±SD (min-maks)	23.5±13.7 (6.2-68.6)	19.8±13.2 (1.5-81.0)	23.2±14.4 (5.3-83.6)	0.133[a]
Tiroid Volüm Grubu, n (%)				
Normal (<20.0 ml)	17 (47.2)	49 (67.1)	64 (55.2)	0.101[b]
Büyük (≥20 ml)	19 (52.8)	24 (32.9)	52 (44.8)	
Nodül Varlığı, n (%)				
Yok	20 (55.6)	49 (67.1)	75 (64.7)	0.486[b]
Var	16 (44.4)	24 (32.9)	41 (35.3)	
Nodül Sayısı (n=81), n (%)				
Tek	5 (31.3)	11 (45.8)	20 (48.8)	0.482[b]
Birden Fazla	11 (68.8)	13 (54.2)	21 (51.2)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; [a]Kruskal Wallis Testi; [b]Pearson Ki-Kare Testi; *p<0.05; **p<0.01; [2]Post-hoc ikili karşılaştırmada "Grup-II" ile anlamlı fark saptandı; [3]Post-hoc ikili karşılaştırmada "Grup-III" ile anlamlı fark saptandı

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 490 Hashimoto Tiroiditi (HT) tanılı ve 225 Graves Hastalığğı (GH) tanılı hastanın demografik özellikleri, tanı yaşı, serum otoantikor pozitifliği, negatifliği, titresi, tiroid ultrasonografi verileri (tiroid volümü, sonografik heterojenite derecesi, parankim kanlanması , nodül varlığı, nodül sayısı) retrospektif olarak incelenmiştir.

5.1. Hashimoto Tiroiditi (HT) Hastalarının Bulgularının Değerlendirilmesi

Cinsiyet oranlarına baktığımızda; HT tanılı hastalarda K/E oranı 7,47:1 bulundu. Bu oran literatürdeki K/E oranını 5-20:1 şeklinde veren bilgiyle benzerdi (5).

Çalışmamızda HT hastalık başlangıç yaşı ortalaması 40,9 görülmüş olup literatürle uyumludur(65). Tanı alma yaşlarına bakıldığında en erken tanı 7 yaş en geç tanı ise 79 yaşında konulmuştu. Çalışmamızda HT hastalarının yaş ortalaması 48,2(18-84) idi.

HT hastalarında otoantikor prevelansı literatürde Anti-TPO için %90 iken Anti-Tg için % 25-50 olarak verilmiştir (66). Bizim çalışmamızda da Anti-TPO prevelansı %90,2 Anti-Tg prevelansı %60,2 görülmüştür.

HT hastalarında otoantikor pozitifliğinin cinsiyete göre farklılığı açısından yapılan bir çalışmada hipoekoik non-homojen ultrasonografi paterni olan hastalar arasında Anti-TPO pozitifliği kadınlarda %50,7 erkeklerde %28,2 görülmüş ve kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek Anti-TPO pozitifliğinin olduğu bildirilmiştir (67). HT tanılı hastalarda Anti-Tg ve Anti-TPO'nun cinsiyete göre değişimini değerlendiren başka bir çalışmada da hem Anti-Tg ,hem Anti-TPO nun kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek oranda pozitif görüldüğü bildirilmiştir (68). Ülkemizde 2009'da yapılan HT'nin demografik, klinik, laboratuar, ultrasonografik ve sitolojik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada 769 HT

hastasının % 90'ından fazlasında TOA pozitif (Anti-Tg kadınların% 92.8'inde ve erkeklerin% 93.2'sinde pozitif; Anti-TPO kadınların% 98.4'ünde ve erkeklerin % 100'ünde pozitif) görülmüştür ve cinsiyetler arasında otoantikor profili arasında anlamlı fark görülmemiştir(69). Bizim çalışmamızda ise Anti-TPO için cinsiyetler arasında anlamlı fark görülmezken Anti-Tg pozitifliği ve titresi erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek oranda görülmüştür. Erkek hastalarda Anti-Tg pozitifliği %81 iken kadın hastalarda Anti-Tg pozitifliği %57 bulunmuştur.

TOA negatif HT prevelansı genel olarak %5 olarak verilmektedir (70). Bizim çalışmamızda %1,8 TOA negatif HT görüldü. Rotondive ark. nın yaptığı 110 klasik HT hasta ile 55 TOA negatif hastanın retrospektif olarak karşılaştırıldığı çalışmada serbest T4 düzeyleri ve tiroid volümü bu iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Klasik HT hastalarının tiroid volümü daha büyük, Serbest T4 düzeyleri ise daha düşük görülmüştür (71). Bizim çalışmamızda ise TOA negatif olan grupta sonografik ileri tiroidit derecesi diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak gruplar arasında tiroid volümleri açısından anlamlı fark yoktu. Bu vakalarda histopatolojik tanımız olmadığı için başka nedenlerle hipotiroid kalmış vakalar da olabilirler.

Rotondi ve ark. nın yaptığı çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da Anti-TPO değeri pozitif olan hastaların tiroid volümü Anti-TPO antikoru negatif olanlardan anlamlı olarak yüksekti. Bu aktif otoimmün olayın devamı ile açıklanabilir. Robert J. McConnell ve ark. yaptığı tiroid hastalığı hikayesi olmayan 3875 kişi ile diffüz guatrlı 921 hastanın karşılaştırıldığı çalışmada da Anti-TPO prevelansı ile guatr arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür (72).

HT'de ultrasonografik bulgular farklı çalışmalarda oldukça değişkendir. Yarman ve arkadaşları HT tanılı 48 hastanın 19 unda (% 39.6) yaygın hiperplazi , 20 sinde (% 41.7) nodüllü guatr ve 9'unda soliter nodül (% 18.7) bildirmektedir (73). Başka bir çalışmada 60 OİTH nın , 45'inde (% 75) diffüz guatr, 6'sında (% 10)nodüler guatr ve 9'unda (% 15) soliter tiroid nodülü bildirilmektedir (74). Türkiyeden yapılan 769 HT hastasının incelendiği çalışmada kadın hastaların %12,9 unda tiroid ultrasonografisinde normal bulgular,%23,6 sında diffüz guatr , % 52.2 sinde tek nodül,

%11,3 ünde birden fazla nodül görülmüştür. Aynı çalışmada erkek hastaların % 12'sinde normal bulgular,% 36'sında diffüz büyüme, %32sinde tek nodül ve % 20'sinde birden fazla nodül görülmüştür. Kadın ve erkek cinsiyet arasında bu bulgular açısından fark görülmemiştir (69) .

Çalışmamızda HT'li 490 hastanın tiroid ultrasonografi bulgularını sunduk. Sonografik heterojenite derecesine bakılacak olursa; HT tanılı hastaların %21.8'inin hafif , %53.1'inin orta ve %25.1'inin ileri theterogenitesi mevcuttu. Ortalama tiroid volümü 10.5±6.9 (min-maks: :0.3-56.6) ml olup %11.6'sının tiroid volümü atrofik (<4 ml), %79.6'sının normal (4-20 ml) ve %8.8'inin büyük (>20 ml) olarak sınıflandırıldı. HT hastaların %58.2'sinde nodül saptanmazken %21.8'inde tek nodül , %20.0'ında ise birden fazla nodül saptandı. 2017-19 kılavuzunda TEMD tiroid volüm üst sınırını kadın ve erkek için 10 ve 15 ml olarak verse de, bu çalışmaya katılan hastaların çoğunun yaşları itibarı ile iyot eksikliği döneminde büyüdükleri düşünülerek, eski sonografik normal olarak kabul edilebilecek 20 ml üst sınır olarak alınarak değerlendirme yapılmıştır.

Çalışmamızda nodülü olan HT hastalarının hastalık başlangıç yaşı nodülü olmayan HT hastalarının başlangıç yaşından anlamlı olarak daha büyük görüldü. Bu iki grup arasında yaş ortalamasına bakıldığında ise nodüllü HT hastalarının anlamlı olarak daha ileri yaşta olduğu görüldü. Bu bulgu HT ile geçen yıllar arttıkça bez atrofiye olmaz ise nodül oluşumunun arttığını düşündürmektedir. Malign nodüllü hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Willms ve ark. nın 2013'de yaptığı yaptığı, otoantikor aktivitesiyle ultasonografiyi korele ettikleri çalışmada 223 HT'li hastanın ortalama tiroid hacmi 15.8 ml görülmüştür(75) . Bizim çalışmamızda ise ortalama tiroid hacmi 10,5 ml görülmüştür. Aynı çalışmada hastaların % 6.7'sinde kistler , % 21.9'da nodüler yapılar saptanmıştır. Parankim % 32.3 homojen ve % 67.7 heterojen olarak verilmiştir. Ekojenite % 21.5 izoekoik, % 32.7 hafif hipoekoik ve % 45.7 hipoekoik olarak kaydedilmiştir. Heterojen eko dokusunun, homojen eko dokusundan anlamlı ölçüde daha yüksek ve Anti-TPO konsantrasyonları ile pozitif korele olduğu görülmüştür (p <.001) Ekojenite ile Anti-Tg düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Bu çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da Anti-TPO pozitifliği ve Anti-TPO titresiyle sonografik heterojenite derecesi arasında anlamlı fark görülmüştür ve Anti-Tg ile sonografik heterojenite derecesi arasında fark görülmemiştir.

Adı geçen çalışmada sonografide nodül veya kist varlığı, tiroid hacmi ile otoantikor aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Biz de nodül varlığı ile Anti-TPO ve Anti-Tg pozitifliği arasında bir ilişki görmedik.

5.2. Graves Hastalığı(GH) Hastalarının Bulgularının Değerlendirilmesi

GH insidansı 30-50 yaş arasında pik yapmaktadır ancak herhangi bir yaşta hastalık görülebilmektedir (64). Bizim çalışmamızda da GH tanı yaşı ortalama 40,3 olarak bulunmuşturve bu veri literatürle uyumludur. Çalışmamıza dahil edilen 225 hastanın en gencinin 16 yaşında en yaşlı hastanın ise 84 yaşında tanı aldığı görülmüştür.

Literatürde GH için K/E oranı 4/1-10/1 arasında bildirilmiştir(76).Bizim çalışmamızda K/E oranı 3 olarak bulunmuştur. Bu orana tedavisi daha zor olan erkek hastaların, bir referans merkez olan kliniğimize yönlendirilmesi neden olmuş olabilir.

Literatüre bakıldığında TRAB GH hastalarının % 90'ında, HT hastalarının % 0-20 sinde saptanmıştır(2). GH'lerin % 73-100'de TSH reseptör stimülan antikorlar tespit edilirken ve % 25-75'inde TSH reseptörbloke edici antikorlar tespit edilmiştir(77, 78). Literatürde GH hastalarının %80'inde Anti-TPO otoantikor pozitifliği görülmüştür(2). Anti-TPO antikorları HT'de tirositler üzerinde sitotoksik etki gösterirken GH'de bu etki görülmeyebilir(79). Anti-Tg antikoru GH hastalarında % 50-60 pozitif görülmektedir(2). Biz de GH hastalarında TRAB(stimülan ve blokan) pozitifliği %84 ,Anti-TPO pozitifliği %75,1 ,Anti-Tg pozitifliği ise %48,4 olarak bulunmuştur. Bu bulgular literatürle uyumludur.

2006 yılında otoimmun hipertiroidi tanısı konulmuş 255 hasta ile yapılan bir çalışmada TRAB pozitifliği benzer olarak %80 bulunmuş. TRAB negatif olup GH'dan

şüphelenilen hastaların(n=51) yarısında(%52) daha sensitif ya da aynı yöntemle tekrar bakılan TRAB antikoru pozitif görülmüş. %42 hastada ise GH dışında başka bir tanı konmuştur. Bu %42 lik diğer hastalık oranının %20 sinin Plummer's hastalığı ,%14 sinin sessiz tiroidit ve %8 sinin oftalmik Graves olduğu görülmüş. %6 hastada ise TRAB negatif GH düşünülmüştür (80).

Literatürde TRAB duyarlılığı ve özgüllüğü için 1986-2006 yılları arasında yapılan çalışmaların sonuçlarının incelendiği bir derlemede TBII testi(domuz tirositleri zarı TRAK testi, BRAHMS, eski adıyla Henning, Almanya) ile yapılan TRAB testinin yaklaşık %80 duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahip olduğu . İnsan rekombinant TRAB testinin ise (Dyno insan, BRAHMS, Almanya)% 98 duyarlılığa ve % 100 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (3). Bizim merkezimizde kullanılan TRAB kiti DİA Source olup RİA yöntemiyle ölçüm yapılmaktadır.

2019'da İtalya'da yapılan, henüz tedavi almamış yeni tanı GH olan 42 hastanın sonografik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirildiği çalışmada hastaların ortalama tiroid volümü 23,9 ml görülmüştür (81). Bizim çalışmamızda da GH hastalarında ortalama tiroid volümü bu veriye benzer olarak 22,2 ml bulunmuştur. Sawicka ve ark. yeterli süre anti tiroid ilaç kullanımı sonrası nüks eden ve rai tedavisi verilen 36 GH hastasında rai tedavisi öncesi ve sonrası tiroid volümü ve TRAB düzeylerinin değişimini karşılaştırmıştır. Rai tedavisi öncesi tiroid volümü erkeklerde ortalama 27,9 ml kadınlarda 20,6 ml görülmüştür. Ayrıca tiroid volümüyle TRAB düzeyleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise TRAB titresi ile tiroid volümü arasında ilişki görülmemiştir (82). Johannes ve ark. yaptığı medikal tedavi sonrası nüks eden 25 GH hastasında çeşitli yöntemlerle bakılan tiroid volümü ortalama 25 ml görülmüştür (83).

GH na eşlik eden nodül varlığı açısından literatüre bakıldığında 2018 yılında yapılan GH nedeniyle opere edilen 233 hastanın patoloji, klinik ve ultrasonografi bulgularının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %44 ünde eşlik eden bir veya daha fazla nodül görülmüştür (84) Cantala-msessa ve ark. 315 GH olan hastanın tanı anında ve takipte yapılan tiroid ultrasnografilerini değerlendirmiş

ve 106 (% 34) hastanın 8 mm veya daha büyük tiroid nodüllerine sahip olduğunu tespit etmiştir (85). Biz de hastaların %36'sında , benzer oranlarda , nodül saptadık .

Schiemann ve ark. GH'de otoimmun aktiviteyle gri skala ultrasonografi bulgularının karşılaştırmıştır. TRAB düzeyi yüksek seyreden hastalarda TRAB düzeyi normalleşen hastalara göre parankim ekojenitesini anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (86). Biz de benzer olarak TRAB düzeyi >30 u/l olan 3.grupta, heterojenite derecesi ileri olanların yüzdesini diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Burada aktif hastalıkta heterojenitenin, kanlanmanın ve dolayısıyla hipoekogenitenin arttığı düşünülebilir. Nitekim bunu destekleyen sonografik çalışmalar da mevcuttur (81) .

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda 490 HT tanılı ve 225 GH tanılı hastanın demografik özellikleri, TOA'ları, tiroid ultrasonografi verileri (tiroid volümü, heterojenite derecesi, parankim kanlanması, nodül varlığı, nodül sayısı,) retrospektif olarak incelenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1-HT hastalarında Anti-TPO %90.2, Anti-Tg %60.2 oranında pozitif bulunmuştur. HT için otoantikor sıklığı literatür ile uyumlu bulunmuştur . Türk popülasyonunda diğer beyaz ırkla yapılan çalışmalara benzer antikor sıklıklarının olduğu söylenebilir. Sarı ırkda bu rakamlar farklı olabilir (4) .

2-HT hastalarının tiroid ultrasonografisinde ortalama tiroid volümü 10.5±6.9 ml saptandı. Hastaların %58.2'sinde nodül saptanmadı. Hastaların %21.8'inde tek nodül , %20.0'ında ise birden fazal nodül saptandı.

3-GH'de TRAB negatifliği literatüre göre %16 gibi daha yüksek bir düzeyde görülmüştür. Bu çalışılan kitlerin, ticari kitler olup sensitivitesinin daha düşük olması ile açıklanabilir. Daha hassas ve pahallı kitlerle bu oran düşürülebilir.

4-GH hastalarının tiroid ultrasonografisinde . tiroid volümü ortalaması 22.2 ml görüldü. Hastaların %42.2'sinin tiroid volümü 20 ml ve üzerindeydi. Graves hastalarının %36.0'ında nodül saptanırken bunların %55.6'sında birden fazla nodül mevcuttu. Sonografik guatr için yüksek tutulan sınırımıza rağmen (>20 ml) , bulunan bu rakamlar , Ülkemizin uzun süre iyot eksikliğinde kalmış şu anda da iyodu sınırda yeterli bir coğrafyada olması ile açıklanabilir.

5-HT'de Anti-TPO titresi ile ve GH'de TRAB titresi ile ultasonografide ileri heterojenite derecesi arasında anlamlı ilişki görülmüştür. Bunlar aktif otoimmün hastalık da sonografik bulguların da daha belirgin olması ile açıklanabilir.

6-HT'de Anti-Tg titresi ile ultrasonografik bulgular (tiroid volümü, tiroidit derecesi, nodül varlığı) arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Bu bulgu daha önceki

literatür ile uyumludur. Anti-Tg nin bu hastalık da primer patogenetik bir etkenden çok artık ‘self’ olarak algılanmayan antijenik tirogloblin molekülüne sekonder gelişmiş bir bulgu olduğunu desteklemektedir.

ÖZET

Giriş ve Amaç:Otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) toplumda sık görülmektedir. Tanı için serum otoantikor pozitifliği önemlidir. OİTH'deki otoantikor sıklığı ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Çalışmamızın amacı OİTH'deki , ülkemize özgü, otoantikor sıklığını ve ultrasonografik bulguları tespit etmektir.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda polikliniğimizde 01/01/2018-01/05/2020 tarihleri arasında Hashimoto Tiroiditi(HT) tanısı ile takip edilen 490 hasta ile Graves Hastalığı (GH) tanısı ile takip edilen 225 hastanın demografik özellikleri, otoantikorları, tiroid ultarasonografi bulguları geriye dönük olarak incelenmiştir. HT için son doktor vizitinde bakılan otoantikor verileri ve son yıl içinde yapılmış olan ultrasonografi verileri kaydedilmiştir. GH için tanı anındaki otoantikor ve ultrasonografi verileri kaydedilmiştir.

Bulgular: 490 HT tanılı hastanın %90.2'sinin Anti-TPO'su ve %60.2'sinin Anti-Tg'si pozitifti. Hem Anti-TPO hem Anti-Tg pozitifliği %52,2 idi. HT tanılı hastaların tiroid ultrasonografisinde ortalama tiroid volümü 10.5±6.9 ml saptandı. Hastaların %21.8'inde tek, %20 sinde birden nodül saptandı, %58.2'sinde ise nodül saptanmadı.. GH tanılı hastaların %75.1'inin Anti-TPO antikoru pozitif iken %48.4'ünün Anti-Tg antikoru ve %84'ünün TRAB antikoru pozitif idi. GH tanılı hastaların tiroid ultrasonografisinde tiroid volümü ortalaması 22.2 ml olarak bulundu . Hastaların %42.2'sinin tiroid volümü 20 ml ve üzerindeydi. Graves hastalarının %36sında nodül saptanırken bunların %55.6'sında birden fazla nodül mevcuttu.

Sonuç: Bu çalışmada Türk hasta popülasyonunda OİTH'daki otoantikor sıklığı HT için beyaz ırk için bilinen, genel literatür sıklığı ile benzer görülmüştür. Anti-TPO tanısal anlamda en çok güvenebileceğimiz ve kullanabileceğimiz testtir . Anti-TPO negatif hastaların % 81'inde Anti-Tg pozitif bulunabilmektedir . GH'de literatürden farklı olarak , biraz daha yüksek oranda TRAB negatifliği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto Tiroiditi ,Graves Hastalığı ,Otoantikor Sıklığı

SUMMARY

Background: Autoimmune thyroid disease(AITD) is common in the community. Serum autoantibody positivity is required for diagnosis. Frequency of autoantibodies in autoimmune thyroid disease varies between countries. The aim of our study is to determine the prevalence of thyroid autoantibodies and the sonographic findings among Turkish patients with AITD

Method: 490 patients followed with the diagnosis of Hashimoto Thyroiditis(HT) and 225 patients with Graves Diseases (GD) , followed in our outpatient clinic between 2018-2020 were recruited. Demographic features, thyroid autoantibodies and thyroid ultrasound findingswere retrospectively analyzed. For HT autoantibody data and ultrasonographic findings for the last year were recorded. Whereas autoantibody and sonographic findings at the time of diagnosis were recorded for GD .

Results: Out of 490 HT patient 90.2% and 60.2% had anti-TPO and anti-TG positivity respectively. Both Anti-TPO and Anti-Tg positivity was 52.2%.

The average thyroid volume was 10.5±6.9 ml. . No nodules were detected in 58.2% of the patients. Single nodule was found in 21.8% and more than one nodule was found in 20% of the patients. While 75.1%, 48.4% and 84% of the patients with GH, were found to have anti-TPO , anti-TG and TRAB antibody positivity , respectively . . Thyroid ultrasonography revealed an average of 22.2 ml of thyroid volume in GH patients . Thyroid volume of 42.2% of the patients was above 20 ml . While 36.% of Graves' patients had nodules, 55.6% of them had more than one nodule.

Conclusion: In this study, autoantibody prevalence in Autoimmune thyroid disease in Turkish patient population was found to be similar to the general literature frequency for HT in caucasian populations . Anti-TPO seems to be the best test for diagnostic purposes. . Anti-Tg can be found positive in 81% of anti-TPO negative patients. GD patients had a slightly higher rate of TRAB negativity when compared to the literature.

Keywords: Hashimoto Thyroiditis, Graves Disease, Autoantibody Frequency

KAYNAKLAR

1. Czarnocka B, Eschler DC, Godlewska M, Tomer Y. Thyroid autoantibodies: thyroid peroxidase and thyroglobulin antibodies. Autoantibodies: Elsevier; 2014. p. 365-73.
2. de Carvalho G, Perez CLS, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. Arq Bras Endocrinol. 2013;57(3):193-204.
3. Paunkovic N, Paunkovic J. The diagnostic criteria of Graves' disease and especially the thyrotropin receptor antibody; our own experience. Hellenic journal of nuclear medicine. 2007;10(2):89-94.
4. Nishihara E, Amino N, Kudo T, Ito M, Fukata S, Nishikawa M, et al. Comparison of thyroglobulin and thyroid peroxidase antibodies measured by five different kits in autoimmune thyroid diseases. Endocrine journal. 2017;64(10):955-61.
5. Grubu TÇ. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019 [99-100].
6. Goldman L SA. Goldman’s Cecil Medicine 2015;2:1452-54 [
7. Jameson JN DGJ. Endocrinology 2010;2:523-25 [
8. Tunbridge W, Evered D, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clinical endocrinology. 1977;7(6):481-93.
9. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. Endocrine. 2012;42(2):252-65.
10. Fauci AS KD, Longo L, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. Harrison’s Principles of İnternal Medicine 2013;2230-32
11. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. British medical bulletin. 2011;99(1).
12. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos’ Thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019:101367.
13. Brix TH, Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. Clinical endocrinology. 2012;76(4):457-64.

14. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. Endocrine reviews. 2003;24(5):694-717.
15. Simmonds MJ. GWAS in autoimmune thyroid disease: redefining our understanding of pathogenesis. Nature Reviews Endocrinology. 2013;9(5):277.
16. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. Autoimmunity reviews. 2015;14(2):174-80.
17. Lo MS, Towne M, VanNoy GE, Brownstein CA, Lane AA, Chatila TA, et al. Monogenic Hashimoto thyroiditis associated with a variant in the thyroglobulin (TG) gene. Journal of autoimmunity. 2018;86:116-9.
18. Tomer Y, Ban Y, Concepcion E, Barbesino G, Villanueva R, Greenberg DA, et al. Common and unique susceptibility loci in Graves and Hashimoto diseases: results of whole-genome screening in a data set of 102 multiplex families. The American Journal of Human Genetics. 2003;73(4):736-47.
19. Hodge SE, Ban Y, Strug LJ, Greenberg DA, Davies TF, Concepcion ES, et al. Possible Interaction Between HLA-DR β 1 and Thyroglobulin Variants in Graves' Disease. Thyroid. 2006;16(4):351-5.
20. Shalaby SM, Mackawy AM, Atef DM, Atef RM, Saeed J. Promoter methylation and expression of intercellular adhesion molecule 1 gene in blood of autoimmune thyroiditis patients. Molecular biology reports. 2019;46(5):5345-53.
21. Cui X, Liu Y, Wang S, Zhao N, Qin J, Li Y, et al. Circulating exosomes activate dendritic cells and induce unbalanced CD4+ T cell differentiation in Hashimoto thyroiditis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019;104(10):4607-18.
22. Dubska M, Banga JP, Plochocka D, Hoser G, Kemp EH, Sutton BJ, et al. Structural insights into autoreactive determinants in thyroid peroxidase composed of discontinuous and multiple key contact amino acid residues contributing to epitopes recognized by patients' autoantibodies. Endocrinology. 2006;147(12):5995-6003.
23. Misrahi M, Ghinea N, Sar S, Saunier B, Jolivet A, Loosfelt H, et al. Processing of the precursors of the human thyroid- stimulating hormone receptor in various

eukaryotic cells (human thyrocytes, transfected L cells and baculovirus- infected insect cells). European journal of biochemistry. 1994;222(2):711-9.

24. Mondal S, Raja K, Schweizer U, Mugesh G. Chemistry and biology in the biosynthesis and action of thyroid hormones. Angewandte Chemie International Edition. 2016;55(27):7606-30.
25. Godlewska M, Banga PJ. Thyroid peroxidase as a dual active site enzyme: Focus on biosynthesis, hormonogenesis and thyroid disorders of autoimmunity and cancer. Biochimie. 2019.
26. Targovnik HM, Citterio CE, Rivolta CM. Iodide handling disorders (NIS, TPO, TG, IYD). Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017;31(2):195-212.
27. Begum M, Islam MT, Hossain SR, Bhuyan GS, Halim MA, Shahriar I, et al. Mutation Spectrum in TPO Gene of Bangladeshi Patients with Thyroid Dyshormonogenesis and Analysis of the Effects of Different Mutations on the Structural Features and Functions of TPO Protein through In Silico Approach. BioMed research international. 2019;2019.
28. Williams DE, Le SN, Godlewska M, Hoke DE, Buckle AM. Thyroid peroxidase as an autoantigen in Hashimoto's disease: Structure, function, and antigenicity. Hormone and Metabolic Research. 2018;50(12):908-21.
29. Le SN, Porebski BT, McCoey J, Fodor J, Riley B, Godlewska M, et al. Modelling of thyroid peroxidase reveals insights into its enzyme function and autoantigenicity. PloS one. 2015;10(12).
30. Amouzegar A, Ghaemmaghami Z, Beigy M, Gharibzadeh S, Mehran L, Tohidi M, et al. Natural course of euthyroidism and clues for early diagnosis of thyroid dysfunction: Tehran thyroid study. Thyroid. 2017;27(5):616-25.
31. Amouzegar A, Bakhtiyari M, Mansournia MA, Etemadi A, Mehran L, Tohidi M, et al. Sex-and age-specific reference values and cutoff points for TPOAb: Tehran Thyroid Study. Thyroid. 2016;26(3):458-65.
32. Tozzoli R, Villalta D, Bizzaro N. Challenges in the standardization of autoantibody testing: a comprehensive review. Clinical reviews in allergy & immunology. 2017;53(1):68-77.

33. Tozzoli R, D'Aurizio F, Ferrari A, Castello R, Metus P, Caruso B, et al. The upper reference limit for thyroid peroxidase autoantibodies is method-dependent: a collaborative study with biomedical industries. Clinica Chimica Acta. 2016;452:61-5.
34. Li W, Fan G, Chen L, Zhang R, Zhang K, Sun Y, et al. A new type of natural bispecific antibody with potential protective effect in Hashimoto thyroiditis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014;99(9):E1602-E9.
35. Ajjan RA, Weetman AP. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. Hormone and Metabolic Research. 2015;47(10):702-10.
36. Diana T, Brown R, Bossowski A, Segni M, Niedziela M, König J, et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating autoantibodies in pediatric Graves' disease—a multicenter study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014;99(5):1648-55.
37. Lee JH, Park SH, Koh DG, Suh BK. Thyroid peroxidase antibody positivity and triiodothyronine levels are associated with pediatric Graves' ophthalmopathy. World Journal of Pediatrics. 2014;10(2):155-9.
38. Jarusaitiene D, Verkauskiene R, Jasinskas V, Jankauskiene J. Predictive factors of development of Graves' ophthalmopathy for patients with juvenile Graves' disease. International journal of endocrinology. 2016;2016.
39. Lantz M, Planck T, Åsman P, Hallengren B. Increased TRAb and/or low anti-TPO titers at diagnosis of Graves' disease are associated with an increased risk of developing ophthalmopathy after onset. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2014;122(02):113-7.
40. Turck N, Eperon S, De Los Angeles Gracia M, Obéric A, Hamédani M. Thyroid-associated orbitopathy and biomarkers: where we are and what we can hope for the future. Disease markers. 2018;2018.
41. Witkowska-Sędek E, Borowiec A, Kucharska A, Chacewicz K, Rumińska M, Demkow U, et al. Thyroid autoimmunity in girls with Turner syndrome. Clinical Management of Pulmonary Disorders and Diseases: Springer; 2017. p. 71-6.

42. Zwaveling-Soonawala N, Witteveen ME, Marchal JP, Klouwer F, Ikelaar NA, Smets A, et al. Early thyroxine treatment in Down syndrome and thyroid function later in life. Eur J Endocrinol. 2017;176(5):505-13.
43. Bliddal S, Nielsen CH, Feldt-Rasmussen U. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity. F1000Research. 2017;6.
44. Quintana FJ, Cohen IR. The natural autoantibody repertoire and autoimmune disease. Biomedicine & pharmacotherapy. 2004;58(5):276-81.
45. KAMIJO K. TSH-receptor antibody measurement in patients with various thyrotoxicosis and Hashimoto's thyroiditis: a comparison of two two-step assays, coated plate ELISA using porcine TSH-receptor and coated tube radioassay using human recombinant TSH-receptor. Endocrine journal. 2003;50(1):113-6.
46. Sanders P, Young S, Sanders J, Kabelis K, Baker S, Sullivan A, et al. Crystal structure of the TSH receptor (TSHR) bound to a blocking-type TSHR autoantibody. Journal of molecular endocrinology. 2011;46(2):81.
47. Caturegli P, De Remigis A, Rose N. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmunity reviews. 2014;13(4-5):391-7.
48. McLachlan SM, Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. Endocrine reviews. 2014;35(1):59-105.
49. Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Patrizio A, et al. Chemokines in hyperthyroidism. Journal of clinical & translational endocrinology. 2019:100196.
50. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2015;3(4):286-95.
51. Wemeau J-l, Klein M, Sadoul J-L, Briet C, Vélayoudom-Céphise F-L, editors. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. Annales d'endocrinologie; 2018: Elsevier.
52. Fallahi P, Ferrari SM, Ragusa F, Ruffilli I, Elia G, Paparo SR, et al. Th1 Chemokines in Autoimmune Endocrine Disorders. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2020;105(4).

53. Rapoport B, McLachlan SM. Graves' hyperthyroidism is antibody-mediated but is predominantly a Th1-type cytokine disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014;99(11):4060-1.
54. Kotwal A, Stan M. Thyrotropin receptor antibodies—an overview. Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery. 2018;34(4S):S20-S7.
55. Harrison L, Leedman P. The thyroid stimulating hormone receptor in human disease. Clinical Biochemistry. 1990;23(1):43-8.
56. Wilson R, Fraser W, McKillop J, Thomson J. The prognostic value of TSH receptor binding and thyroid stimulating antibodies following antithyroid drug treatment of Graves' disease. European Journal of Endocrinology. 1989;121(5):666-70.
57. McKenzie J, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. Thyroid. 1992;2(2):155-9.
58. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(9):3464-70.
59. Vaidya B, Pearce SH. Diagnosis and management of thyrotoxicosis. BMJ. 2014;349:g5128.
60. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. Thyroid. 2012;22(7):661-79.
61. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. Autoimmunity reviews. 2014;13(4-5):398-402.
62. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. The New England journal of medicine. 2008;358(24):2594-605.
63. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves disease: a review. Jama. 2015;314(23):2544-54.
64. Smith TJ, Hegedus L. Graves' Disease. The New England journal of medicine. 2016;375(16):1552-65.
65. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto thyroiditis. 2017.

66. Singer PA. Thyroiditis: acute, subacute, and chronic. Medical Clinics of North America. 1991;75(1):61-77.
67. Shinkov A, Borissova A, Vlahov J, Dakovska L, Blajeva E. Male gender differences in the thyroid ultrasound features, thyroid peroxidase antibodies and thyroid hormone levels: a large population-based study. Journal of Endocrinological Investigation. 2014;37(3):269-76.
68. Legakis I, Manousaki M, Detsi S, Nikita D. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase (TPO) and anti-thyroglobulin (Tg) antibodies in outpatients hospital setting in an area with sufficient iodine intake: influences of age and sex. Acta Medica Iranica. 2013:25-34.
69. Erdogan M, Erdem N, Cetinkalp S, Ozgen AG, Saygılı F, Yilmaz C, et al. Demographic, clinical, laboratory, ultrasonographic, and cytological features of patients with Hashimoto's thyroiditis: results of a university hospital of 769 patients in Turkey. Endocrine. 2009;36(3):486-90.
70. TAKAMATSU J, YOSHIDA S, YOKOZAWA T, HIRAI K, KUMA K, OHSAWA N, et al. Correlation of antithyroglobulin and antithyroid-peroxidase antibody profiles with clinical and ultrasound characteristics of chronic thyroiditis. Thyroid. 1998;8(12):1101-6.
71. Rotondi M, de Martinis L, Coperchini F, Pignatti P, Pirali B, Ghilotti S, et al. Serum negative autoimmune thyroiditis displays a milder clinical picture compared with classic Hashimoto's thyroiditis. Eur J Endocrinol. 2014;171(1):31-6.
72. McConnell RJ, Brenner AV, Oliynyk VA, Robbins J, Terekhova GM, Fink DJ, et al. Factors associated with elevated serum concentrations of anti-TPO antibodies in subjects with and without diffuse goitre. Results from the Ukrainian-American Cohort Study of thyroid cancer and other thyroid diseases following the Chornobyl accident. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;67(6):879-90.
73. YARMAN S, MUDUN A, ALAGOL F, TANAKOL R, AZIZLERLI H, OGUZ H, et al. Scinitigraphic varieties in Hashimoto's thyroditis and comparison with ultrasonography. Nuclear Medicine Communications. 1997;18(10):951-6.
74. Yeh H-C, Futterweit W, Gilbert P. Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. Journal of Ultrasound in Medicine. 1996;15(12):813-9.

75. Willms A, Bieler D, Wieler H, Willms D, Kaiser KP, Schwab R. 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. 2013;32(11):1979-86.
76. Vanderpump MPJ, Tunbrldge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clinical Endocrinology. 1995;43(1):55-68.
77. Weetman A, Yateman M, Ealey P, Black C, Reimer C, Williams R, et al. Thyroid-stimulating antibody activity between different immunoglobulin G subclasses. The Journal of clinical investigation. 1990;86(3):723-7.
78. Kraiem Z, Cho BY, Sadeh O, Shong MH, Plckerill P, Weetman AP. The IgG subclass distribution of TSH receptor blocking antibodies in primary hypothyroidism. Clinical Endocrinology. 1992;37(2):135-40.
79. DeGroot LJ. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2020, MDText.com, Inc.; 2000.
80. Paunkovic J, Paunkovic N. Does autoantibody-negative Graves' disease exist? A second evaluation of the clinical diagnosis. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme. 2006;38(1):53-6.
81. Vita R, Di Bari F, Perelli S, Capodicasa G, Benvenga S. Thyroid vascularization is an important ultrasonographic parameter in untreated Graves' disease patients. J Clin Transl Endocrinol. 2019;15:65-9.
82. Sawicka N, Sowiński J. Correlation between thyroid volume and humoral thyroid autoimmunity after radioiodine therapy in Graves' disease. Endokrynol Pol. 2012;63(1):10-3.
83. van Isselt JW, de Klerk JM, van Rijk PP, van Gils AP, Polman LJ, Kamphuis C, et al. Comparison of methods for thyroid volume estimation in patients with Graves' disease. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2003;30(4):525-31.

84. Shi HH, McHenry CR. Coexistent thyroid nodules in patients with graves' disease: What is the frequency and the risk of malignancy? The American Journal of Surgery. 2018;216(5):980-4.
85. Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in Graves disease and the risk of thyroid carcinoma. Archives of internal medicine. 1999;159(15):1705-8.
86. Schiemann U, Gellner R, Riemann B, Schierbaum G, Menzel J, Domschke W, et al. Standardized grey scale ultrasonography in Graves' disease: correlation to autoimmune activity. European journal of endocrinology. 1999;141(4):332-6.