TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HASHİMOTO TİROİDİTİ İLE İZLENEN HASTALARIN SONOGRAFİK GÖRÜNTÜLERİ İLE SERUM IGG4 DÜZEYLERİ VE FLOW SİTOMETRİDE PLAZMA HÜCRE, B HÜCRE ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Kerem KENARLI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

ANKARA
2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HASHİMOTO TİROİDİTİ İLE İZLENEN HASTALARIN SONOGRAFİK GÖRÜNTÜLERİ İLE SERUM IGG4 DÜZEYLERİ VE FLOW SİTOMETRİDE PLAZMA HÜCRE, B HÜCRE ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Kerem KENARLI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

ANKARA

2020

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Kerem KENARLI	**Sınav tarihi:**
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	02 /07/ 2020
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.SEVİM GÜLLÜ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Hashimoto tiroidit tanısı ile izlenen hastaların sonografik görüntüleri ile serum IGG4 düzeyleri ve flow stometri plazma, B hücre oranı arasında ilişkiler

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. Sevim GÜLLÜ
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof.Dr.Murat F.ERDOĞAN
Jüri Üyesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof.Dr.Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ
Jüri Üyesi
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Mustafa Kemal Atatürk'ün kurucusu olduğu bu güzel ülkede, onun gösterdiği hedef olan muassır medeniyetleri yakalamak adına değerli Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda bu çalışmayı yaptığım için çok şanslıyım.

Bu çalışmada beni motive eden, engin bilgi ve tecrübesiyle desteğini her zaman yanımda hissettiğim kıymetli hocam Prof. Dr. Sevim Güllü'ye,

Endokrinolojinin yoğun temposundan değerli zamanını ayırıp ultrasonografi konusunda yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. A. Begüm Bahçecioğlu Mutlu'ya,

Çalışmamın labaratuvar sürecinde yardımcı olan ve her sorumu yanıtlayan Prof. Dr. Klara Dalva'ya ve Nihal Okul'a

Eğitimimde en büyük payın sahibi olan, sonsuz sevgi ve desteklerini her zaman arkamda hissettiğim anne ve babama,

Bu çalışma sürecinde desteğini her zaman yanımda hissettiğim, meslektaşım, kardeşim Alperen'e

Tüm eğitim hayatımda zorlukları birlikte geçrdiğim, birlikte zorunlu hizmet yaptığım, meslektaşım, ev arkadaşım Nazmi'ye

Hayatımın sonuna kadar bana yol arkadaşlığı yapacak olmasından büyük keyif aldığım, tezin hazırlanma sürecinde manevi desteğiyle bana güç veren Beril'e,

Her daim teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iv**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**
FOTOĞRAFLAR DİZİNİ ..... **vii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Hashimoto Tiroiditi **3**
2.1.1. Tanım **3**
2.1.2. Tarihçe **3**
2.1.3. Epidemiyoloji **4**
2.1.4. Etiyopatogenez **5**
2.1.4.1. Genetik Faktörler **5**
2.1.4.2. Çevresel Faktörler **8**
2.1.4.3. Cinsiyet Faktörü **9**
2.1.4.4. İmmunolojik Değişiklikler **10**
2.1.4.5. Patolojik Bulgular **12**
2.1.5. Klinik Bulgular **14**
2.1.5.1. Gastrointestinal Sistem Bulguları **15**
2.1.5.2. Cilt Bulguları **15**
2.1.5.3. Kardiyovasküler Sistem Bulguları **15**
2.1.5.4. Kas-İskelet Sistemi Bulguları **16**
2.1.5.5. Pulmoner Sistem Bulguları **16**
2.1.5.6. Hematopoetik Sistem Bulguları **16**
2.1.5.7. Genito-Üriner Sistem Bulguları **16**
2.1.5.8. Nöro-Psikiyatrik Bulgular **16**
2.1.6. Tanı **17**
2.1.6.1. Laboratuvar bulguları **17**
2.1.6.2. Ultrasonografi **18**
2.1.6.3. Radyonüklid Görüntüleme **19**

2.1.6.4. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi 19
2.1.7. Tedavi 19
3. GEREÇ VE YÖNTEM 21
3.1. Yöntem 21
3.2. Gereçler 22
3.2.1. Sosyodemografik ve Hasta Takip Bilgi Formu 22
3.2.2. Tiroid Fonksiyon Testleri ile Otoantikorların Çalışması ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi 22
3.2.3. Akım sitometri Çalışması ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi 23
3.2.4. IgG ve IgG4 Çalışması ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi 24
3.2.5. Ultrasonografik Görüntüleme ve Bulguların Değerlendirilmesi 25
3.2.6. İstatiksel Değerlendirme 29
4. BULGULAR 31
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇLAR 42
ÖZET 43
ABSTRACT 45
KAYNAKÇA 47

SİMGELER VE KISALTMALAR

Anti-Tg: tiroglobulin antikoru

Anti-TPO: tiroid peroksidaz antikoru

APC: antijen sunan hücre

Cx: konneksin

HLA: insan lökosit antijeni

ICAM: hücreler arası adhezyon molekülü

IFN: interferon

IgG: immunglobulin G

IgG4: immunglobulin G4

IL: interlökin

L-T4: levotiroksin

MHC: majör histo-uyumluluk kompleksi

SNP: tek nükleotid polimorfizmi

sT3: serbest tiroksin 3

sT4: serbest tiroksin 4

Tg: tiroglobulin

TGF: dönüştürücü büyüme faktörü

Th: yardımcı T hücre

TNF: tümör nekrozis faktörü

TPO: tiroid peroksidaz

TRAIL: TNF-ilişkili apoptozisi indükleyen ligand

Treg: regulatuar T hücre

TSH: tiroid uyarıcı hormon

VDR: vitamin D reseptörü

XCI: X-kromozomu inaktivasyonu

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Parankim heterojenitesi gruplarına göre yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testi ve tiroid otoantikorları değerleri 32
Tablo 4.2. Parankim heterojenitesi gruplarına göre total IgG, IgG4, IgG4/IgG oranı, plazma hücre ve B hücre oranı değerleri 33
Tablo 4.3. Fibrozis alt gruplarına göre yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testi ve tiroid otoantikorları değerleri 34
Tablo 4.4. Fibrozis alt gruplarına göre total IgG, IgG4, IgG4/IgG oranı, plazma hücre ve B hücre oranı değerleri 35
Tablo 4.5. Atrofi alt gruplarına göre yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testi ve tiroid otoantikorları değerleri 36
Tablo 4.6. Atrofi alt gruplarına göre total IgG, IgG4, IgG4/IgG oranı, plazma hücre ve B hücre oranı değerleri 36

FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

Fotoğraf 3.1. Parankim heterojenitesi hafif, fibrozis yok; aksiyel kesit 26
Fotoğraf 3.2. Parankim heterojenitesi orta/ileri, fibrozis yok; aksiyel kesit 26
Fotoğraf 3.3. Parankim heterojenitesi hafif, fibrozis hafif; aksiyel kesit..... 27
Fotoğraf 3.4. Parankim heterojenitesi orta/ileri, fibrozis hafif; aksiyel kesit 27
Fotoğraf 3.5. Parankim heterojenitesi hafif, fibrozis orta; aksiyel kesit 28
Fotoğraf 3.6. Parankim heterojenitesi orta/ileri, fibrozis orta; aksiyel kesit..... 28
Fotoğraf 3.7. Parankim heterojenitesi hafif, fibrozis ileri; aksiyel kesit..... 29
Fotoğraf 3.8: Parankim heterojenitesi orta/ileri, fibrozis ileri; aksiyel kesit 29

1. GİRİŞ

Hashimoto tiroiditi; yüksek serum tiroid antikorları ve guatr varlığı ile karakterize, dünyada ve ülkemizde en sık görülen kronik tiroidit türüdür. İyot eksikliği olmayan toplumlarda en sık guatr ve hipotiroidi nedenidir (1-3).

Klinik olarak ağrısız, diffüz tiroid büyümesi ile karakterizedir. Kronik otoimmün hipotiroidizm olan hastaların yaklaşık yüzde 10'unda Hashimoto'nun tiroiditindeki tiroid yetmezliğinin son aşamasını temsil edebilen atrofik tiroid bezleri (guatr yerine) bulunur. Yüksek serum tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) konsantrasyonları, Hashimoto tiroiditi olan hastaların yüzde 90'ında bulunurken, yüksek serum tiroglobulin antikor (anti-Tg) konsantrasyonları yüzde 20 ila 50 oranında bulunur (4). Teknik gelişme ve özellikle yüksek çözünürlük sayesinde tiroid bezinin sonografisi Hashimoto tiroiditi tanısında ve izleminde önemli yer tutmaktadır. Tipik sonografik görünüm diffüz hipoekojenite varlığıdır. Hastaların %70'inde tiroid parankiminde belirgin heterojenite görülmektedir. Hastaların bir kısmında da hipoekoik psödonodüler ve multifokal lezyonlar görülebilmektedir (5).

İlk olarak 1974'te Katz ve Vickery, Hashimoto tiroiditinin fibröz varyantını tanımlamışlardır (6). Hashimoto tiroidit hastalarının %10-13'ünde görülebilen, tiroid parankiminin fibröz dokuyla yer değiştirmesi ile karakterize bir durumdur. Tiroiditin bu formunu Riedel tiroiditinden ayırt etmek zor olmakla birlikte yapılan bazı çalışmalar fibröz varyant Hashimoto tiroiditli hastaların daha ileri yaşta olduğunu, kadın cinsiyette daha fazla görüldüğünü, bası semptomlarından ziyade hipotiroidizm semptomlarının daha belirgin olduğunu, tiroid otoantikor titrelerinin daha yüksek olduğunu ve immün etiyoloji ilişkili hastalıkların beraber daha sık görüldüğünü göstermiştir. Fibröz varyantın kesin ayrımı, tru-cut biyopsi veya cerrahi olarak çıkarılan dokunun histopatolojik olarak incelenmesi ile yapılabilmektedir (7, 8).

IgG4 ilişkili sklerozan hastalık; artmış serum IgG4 düzeyi, sklerozan fibrozis ve çoğu IgG4 pozitif plazma hücrelerinden oluşan diffüz lenfoplazmositik infiltrasyonla karakterize sistemik hastalık durumudur. Pankreas, biliyer sistem, karaciğer, retroperiton, akciğer, böbrek, lenf nodu, tükrük bezi ve aortanın

adventisiyası gibi yaygın tutulum yapabilmektedir. Bunların hepsinde paylaşılan ortak histopatolojik özellikler; diffüz lenfoplazmositik infiltrasyon, ilerleyici fibrozis, eozinofilik infiltrasyon ve obliteratif flebittir. Burada görülen tipik fibrozise storiform fibrozis denmektedir, fibroblast ve inflamatuar hücrelerin çember şeklinde organizasyonu anlamına gelir. Daha önemlisi, bu sklerozan lezyonlar yoğun IgG4(+) plazma hücre infiltrasyonu ve artmış serum IgG4 düzeyi ile ilişkilidir (9).

Li ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda Hashimoto tiroiditini IgG4 tiroidit (IgG4 ilişkili, IgG4-pozitif plazma hücresinden zengin tiroidit) ve non-IgG4 tiroidit (non-IgG4 ilişkili, IgG4-pozitif plazma hücresinden fakir tiroidit) olarak sınıflandırmışlardır. Çalışmalarında gruplar arası pek çok önemli klinik farklılıklar olduğunu belirtmişlerdir. IgG4 tiroiditinde erkek cinsiyetin belirgin fazla görüldüğünü, cerrahi gerektiren hastalarda cerrahi öncesi hastalık süresinin daha kısa olduğunu ve subklinik hipotiroidizm tablosunun daha fazla görüldüğünü belirtmişlerdir. Sonografik olarak IgG4 tiroditinde diffüz düşük ekojenite saptanmışken non-IgG4 tiroiditinde diffüz kaba ekojenite görülmüştür. Ayrıca serolojik olarak IgG4 tiroiditinde tiroid otoantikorları belirgin yüksek bulunmuştur. Bu bulgular ışığında IgG4/non-IgG4 tiroidit sınıflamasının patolojik ve immünohistokimyasal öneminin yanı sıra klinik öneminin de olduğu vurgulanmıştır (10).

IgG4 tiroiditinin; fibröz varyant - Hashimoto tiroiditi ve Riedel tiroiditinden farklı bir durum mu olduğu, bu hastalık spektrumunun erken fazı mı olduğu konusu tartışmalıdır ve ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (11). Bu çalışmada birincil amacımız; Hashimoto tiroiditi tanısı ile izlenen hastaların sonografik değerlendirmelerinin yapılarak fibrozis durumu ve parankim heterojenitesine göre sınıflandırmalarının yapılması, bu ayrı sınıflardaki hastaların periferik plazma ve B hücresi oranı ile serum IgG, IgG4 düzeylerinin belirlenmesi iken, ikincil amacımız; farklı sınıflardaki Hashimoto tiroiditi ile izlenen hastalar arasındaki klinik farklılıkların ortaya çıkarılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hashimoto Tiroiditi

2.1.1. Tanım

Hashimoto tiroiditi; diğer bir adıyla kronik lenfositik tiroidit, erişkinde en sık görülen kronik inflamatuvar tiroidit olup, yeterli iyot tüketimi olan toplumlarda en sık guatr ve hipotiroidi nedenidir. Aynı zamanda en sık görülen otoimmün hastalık olarak kabul edilmektedir (1-3).

Yaklaşık bir asır önce, daha çok kadınları etkileyen lenfoid bir guatr olarak tanımlanan Hashimoto tiroiditin tanımlanan bu klasik formuna ek olarak; fibröz varyant, IgG4 ile ilişkili varyant, jüvenil form, haşhitoksikoz ve ağrısız tiroidit (sporadik veya post-partum) adı altında başka bazı klinik-patolojik antiteler de tanımlanmıştır (12). Patolojik olarak, tüm bu alt tipler için ortak olan, tiroid dokusunun belirgin lenfositik infiltrasyonudur (13).

2.1.2. Tarihçe

Klasik varyant ilk olarak 1912'de Japon patolog Dr. Hakaru Hashimoto tarafından rapor edilmiştir. Kompresif semptomlar nedeniyle tiroidektomi yapılan dört orta yaşlı kadın hastanın cerrahi örneklerini inceleyen Dr. Hashimoto, Almanca yazılmış ve iki Latince kelime içeren (struma lenfomatosa) bir makalede gördüğü bu patolojik bulguları özetlemiştir (14). Daha sonra makale yaklaşık yirmi yıl boyunca yeterli ilgiyi görmemiş, literatürde sadece birkaç ‘struma lenfomatosa’ olgusu rapor edilmiştir. Sıklıkla bu bulguların riedel tiroiditinin erken bir aşamasını mı yoksa gerçekten başka bir hastalığı mı temsil ettiği konusunda ciddi tartışmalara neden olmuştur (15). 1931'de Graham ve McCullagh, “Hashimoto” terimini bir makale başlığında ilk kez kullanarak ve struma lenfomatosa’nın riedel tiroiditinden farklı olduğunu savunmuştur (16). 1939'da da önde gelen İngiliz tiroid cerrahı Cecil Joll, ilk kez “Hashimoto hastalığı” terimini kullanmıştır (17).

Hashimoto tiroiditinin patogenezi ilk bildirildiğinden bu yana ilgi uyandırmıştır. Hashimoto, mikroskopta gördüklerinin olası açıklamaları hakkında çeşitli spekülasyonlarda bulunup, sonunda da "şu anda nedeni hakkında kesin bir şey söyleyemeyiz" sonucuna varmıştır (14). İlk teoriler, bu hastalığın enfeksiyonların oldukça yaygın olduğu ve klinik araştırmaların da odak noktası olduğu için enfeksiyondan kaynaklandığını belirtmiştir. Diğer teorilerden birinde Hashimoto guatrının premalign bir durum olabileceğini düşünülmüştür. Bir diğer teoride ise, guatrın sürekli endişe ve duygusal huzursuzluğa ikincil olduğunu düşünülmüştür. Son olarak, 1950'lerin başlarında otoimmünite alanı şekillenmeye başlamış ve lenfositik infiltrasyonun gösterildiği hayvan modelleri geliştirilmiştir. Bu deneysel yaklaşım, 1956'da tavşan tiroid özütlerinin tavşan tiroidinin üzerine uygulanması ile lenfositik infiltrasyonun indüklenmesi şeklinde sonuçlanmıştır ve otoimmünite önemli bir hastalık mekanizması olarak kabul edilmiştir (18).

2.1.3. Epidemiyoloji

Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinin en sık görülen inflamatuvar hastalığıdır ve erişkinlerde iyot eksikliği olmayan bölgelerde spontan hipotiroidizmin en sık nedenidir (19). İnsidansı 1/1000/yıl olarak tahmin edilmektedir (20). Yayınlanmış makalelere baktığımızda tahmini prevalans 8/1000 iken (1), Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Araştırması(NHANES III)'na katılan deneklerde hipotiroidizm ve tiroid otoantikorlarının biyokimyasal kanıtlarından tahmin edildiğinde tahmini prevalans 46/1000 olarak görülmüştür (21).

Hashimoto tiroiditinin, diğer otoimmün hastalıklarda da olduğu gibi kadınlardaki insidansı erkeklerden çok daha fazladır ve beyaz ırkta daha yaygın görülür (22). Özellikle ırksal bu mevcut dağılımın diyet ve iklim koşullarından etkilenme olasılığına karşın aynı bölgede yaşayan ve benzer sosyoekonomik düzeydeki kişilerde yapılan araştırmalar da benzer sonuçlar vermiştir. Yaşa bağlı insidans artışı ile ilgili farklı veriler mevcut olsa da net bir artıştan söz edilememektedir (23).

2.1.4. Etiyopatogenez

Hashimoto tiroiditinin patogenezinden sorumlu olan tiroid otoimmünitesinin etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, genetik duyarlılık ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin, tiroid otoimmünite sürecini başlatmada temel faktör olduğu düşünülmektedir (24).

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Ağırlıklı olarak aile ve ikiz çalışmaları temel alınarak otoimmün tiroid hastalığına karşı güçlü bir genetik yatkınlık tanınmıştır. Neredeyse 60 yıl önce, tiroid otoantikorlarının keşfedilmesinden hemen sonra, otoimmün tiroid hastalığı olan hastaların kardeşlerinin %56'sında tiroid otoantikor varlığı bildirilmiştir (25). Bu ailesel otoimmün tiroid hastalığının kümelenmesi ve hastaların birinci derece akrabalarında %60'a varan tiroid otoantikor varlığı, birçok çalışma ile de doğrulanmıştır (26-30). Her iki ebeveyn de etkilendiğinde, anti-TPO ve anti-Tg prevalansı kadınlarda %42, erkeklerde %33 iken, sadece bir ebeveynde antikor pozitif olduğunda bu prevalans sırasıyla %28,9 ve %16,7 görülmüştür (27). NHANES III çalışmasından elde edilen verilere de bakıldığında, kardeşinde Hashimoto tiroiditi öyküsü olan kişilerde hastalık riskinin 28 kat arttığı görülmüştür (31). Yine Almanya'da yapılan bir çalışmanın verilerine bakıldığında ebeveynlerinde Hashimoto tiroiditi olan çocuklarda risk 32 kat artmışken, Hashimoto tiroiditi hastalarının kardeşlerinde 21 kat artmış risk olduğu görülmüştür ve bu risk artışı kadınlarda belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (32).

İkizler üzerinde yapılan çalışmalar, tiroid otoimmünitesinde genetik yatkınlık konusunda daha değerli bilgiler sağlamıştır. Otoimmün tiroid hastalığı olan hastaların sağlıklı ikiz kardeşlerinde; monozigotik ikizlerde pozitif anti-TPO ve anti-Tg sırasıyla %53 ve%47 iken, dizigotik ikizlerde sırasıyla %22 ve %13, sağlıklı kontrol popülasyonunda ise sırasıyla %9 ve %7 görülmüştür (33).

Otoimmün tiroid hastalığıyla birlikte tanımlanan ilk gen lokusu, insan lökosit antijenlerini (HLA) şifreleyen 6p21 kromozomu üzerindeki majör histo-uyumluluk

kompleksi (MHC) bölgesidir. Çok polimorfik olan HLA bölgesi, birçok immün yanıt genini içerir. Antijen sunan hücrede (APC) bulunan HLA molekülü, bir antijenik peptidi bağlar, sunar ve bu şekilde T hücresi tarafından tanıma ve yanıt oluşur. Muhtemelen, spesifik HLA alelleri, otoantijenik tiroidal peptitler için daha yüksek bir afiniteye sahiptir ve bu nedenle, otoimmün tiroid hastalığının gelişmesine katkıda bulunma olasılığı yüksektir. Hashimoto tiroiditinde HLA sınıf II moleküllerinin tirositler üzerindeki anormal ifadesi gösterilmiştir. Muhtemelen, bu tür tirositler, tiroid otoantijenlerini gösterebilen ve otoimmün tiroid hastalığını başlatabilen APC'ler olarak işlev görebilir (34). Kafkas ırkında; DR3, DR5, DQ7, DQB1*03, DQw7 veya DRB1*04 DQB1*0301 haplotip dahil olmak üzere farklı Hashimoto tiroiditi formlarının çeşitli HLA allelleri ile ilişkileri rapor edilmiştir (35-39). Japonya'da yapılan çalışmalarda da DRB4*0101, HLA-A2 ve DRw53 ile ilişki gösterilmiştir (40, 41), Çin'de yapılan başka bir çalışmada ise DRw9 ile ilişki gösterilmiştir (42).

Otoimmün tiroid hastalığına bağlı ikinci ana immün düzenleyici gen olan CTLA-4 geni, 2q33 kromozomunda bulunur. T hücresi reseptörünün aktivasyonu ile indüklenen T hücrelerinin yüzeyi üzerinde CTLA-4 ekspresyonu, T hücresi aktivasyonunun baskılanmasıyla sonuçlanır. CTLA-4 gen polimorfizmleri, CTLA-4 antijeninin ekspresyonunu veya fonksiyonunu azaltabilir ve bu nedenle T hücresi proliferasyonunun inhibisyonunun azalmasına katkıda bulunabilir ve ardından otoimmün tepkiye duyarlılığı arttırır. Geçmişte Hashimoto tiroiditi hastalarında CTLA-4 geninin birçok polimorfizmi çalışılmıştır. Bunlar arasında, başlangıçta bildirilen (AT)n mikrosatellit CTLA-4 polimorfizminin, Kafkas ve Japon ırkında yapılan çalışmalarda Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (43, 44), ancak İtalyan popülasyonunda bu ilişki gösterilememiştir (39). Yine ekzon 1'de bulunan 49A/G tek nükleotid polimorfizmi (SNP) konusunda yapılmış çalışmaları inceleyen meta analizde Hashimoto tiroiditi ile ilişkili bulunmuştur (45). Bir diğer CTLA-4 polimorfizmi, 6230A/G tek nükleotid polimorfizmidir ve yapılmış yayınları inceleyen meta analizde Hashimoto tiroiditi ile ilişkili bulunmuştur (45). Bu bulgulara rağmen Hashimoto tiroiditine duyarlılığı sağlayan tam mekanizma henüz açıklanamamıştır ve hangi CTLA-4 polimorfizminin nedensel olduğunu belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

PTPN22, 1p13 kromozomu üzerinde bulunan otoimmün tiroid hastalığına bağlı en yakın zamanda tanımlanmış immün düzenleyici gendir. Çoğunlukla lenfositlerde eksprese edilen PTPN22, CTLA-4'e benzer şekilde T hücresi aktivasyonunun negatif bir regülatörü olarak görev yapar. Kodon 620'de (R620W) argininin triptofan ikamesi ile sonuçlanan PTPN22 geninin 1858C/T tek nükleotid polimorfizminin, birçok otoimmün hastalık için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (46). Bu polimorfizmin Hashimoto tiroiditi ile ilişkisi tartışmalı bir konu olup net sonuçlar bulunmamaktadır (47).

Tiroglobulin (Tg) dolaşımda bulunan önemli bir tiroid spesifik antijendir ve otoimmün yanıtın kolay bir hedefidir. Tg için gen, 8q24 kromozomu üzerinde bulunur ve bu genom bölgesinin otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkisi ilk olarak 2001 ve 2003 yıllarında sırasıyla Japonya ve Amerika'da yapılan genom çalışmaları ile gösterilmiştir (48, 49).

D vitamini reseptörü (VDR) ile etki eden D vitamini, immünmodülatör özelliklere sahiptir ve eksikliği otoimmün hastalıkların gelişmesinde rol oynamaktadır. Birçok bağışıklık hücresi, özellikle de dendritik hücreler VDR'yi eksprese eder. Bu dendritik hücreler, baskılayıcı aktiviteye ve dolayısıyla çevresel toleransa sahip düzenleyici T hücrelerinin (Treg) gelişimini teşvik eder (50). VDR geni, 12q12 kromozomunda bulunur ve polimorfizmleri, farklı otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda farklı polimorfizmlerin Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olduğu görülmüştür (51-53). 25-hidroksivitamin D3'ün aktif formuna dönüşümünü katalize eden ve 12q13 kromozomu üzerinde yer alan CYP27B1 hidroksilaz enziminin hem promotör hem de intron 6 gen polimorfizmleri ile Hashimoto tiroiditi arasında da önemli bir ilişki bulunmuştur (54).

Son yıllarda, Hashimoto tiroiditinde farklı inflamatuar sitokinleri kodlayan birkaç gen incelenmiştir, bunların bazılarının hastalığın ciddiyetini de etkilediği görülmüştür. T yardımcı tip 1 (Th1) hücreleri tarafından üretilen interferon gama (IFN-γ), tiroid yıkımının altında yatan hücre aracılı sitotoksisiteyi arttırır. Artmış IFN-γ üretimine neden olan +874A/T IFN-γ tek nükleotid polimofizm alleli, Hashimoto tiroiditi hastalarında hipotiroidizmin şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (55). Yine -

590C/T interlökin-4 (IL-4) tek nükleotid polimorfizminin CC genotipini bulunduranlarda, hücre aracılı otoimmüniteyi baskılayan önemli sitokinlerden biri olan IL-4 üretiminin daha düşük olduğu ve hastalarda daha şiddetli hipotiroidizm tablosu olduğu görülmüştür (56). Sitokin üretiminin inhibitörü olan transforme büyüme faktörünün (TGF-β) gen polimorfizmi de Hashimoto tiroiditi ile ilişkili bulunmuştur. TGF-β'nin daha düşük sekresyonuna yol açan +369T/C tek nükleotid polimorfizm alleli, şiddetli hipotiroidizmde hafif hipotiroidizme göre daha sık görülmüştür (56). Benzer şekilde, daha şiddetli Hashimoto tiroiditi formu, Treg gelişimi için gerekli bir düzenleyici faktör olan FoxP3 için, genin -2383C/T tek nükleotid polimorfizmi ile ilişkilendirilmiştir (57).

2.1.4.2. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörlerin otoimmün tiroid hastalığındaki rolünün kesin doğası hala iyi bilinmemektedir, ancak iyot, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi çeşitli faktörlerin önemli olduğu bildirilmiştir (24).

Aşırı iyot alımı, tiroid otoimmünitesini tetiklemede önemli bir çevresel faktördür. Birçok büyük populasyon temelli çalışma, iyot tüketimi yüksek olan bölgelerde tiroid antikor prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir; tahmin edilen prevalans; iyot eksikliği görülen bölgede yaklaşık %13 iken (58), yeterli iyot alımı olan bölgede %18 ve aşırı iyot alımı olan bölgede %25 görülmüştür (59). Ayrıca, daha önce iyot eksikliği olan bölgelerde iyot profilaksisinin gelişmesi nedeniyle daha yüksek iyot alımına maruz kaldıktan sonra tiroid otoantikor prevalansında dört kata kadar artış olduğu gösterilmiştir (60-62).

Ayrıca, bazı ilaçların duyarlı kişilerde tiroid otoimmünitesini tetiklediği veya şiddetlendirdiği bildirilmiştir. İnterferon alfa (IFN-α), kronik hepatit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu tedaviyi alanlarda tiroid otoantikorları %40 'a varan oranlarda gözlenirken ve %5-10'unda klinik hastalık görülmüştür (63). Benzer şekilde, melanom ve renal karsinom tedavisinde kullanılan IL-2 tedavisinin de, hem otoantikor pozitifliğine hem de hipotiroidizme yol açtığı gösterilmiştir (64). Bilinen otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda lityum kullanımı, hipotiroidizm riskini

artırabilir. Bazı çalışmalara göre, lityum tedavisinin tiroid otoantikor titrelerini ve tiroid otoimmünitesinin prevalansını arttırdığı gösterilmiştir, ancak bu gözlem henüz başka çalışmalarla desteklenmemiştir (64).

Yalnızca IFN-α tedavisinin değil, aynı zamanda hepatit C enfeksiyonunun kendisinin de tiroid otoimmünitesi ve hipotiroidizm ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Olası mekanizmalar arasında, viral ve kendi antijenleri arasındaki moleküler taklit mekanizması önerilmiştir (63). Buna ek olarak, Hashimoto tiroiditinde; parvovirüs, kızamıkçık, herpes simpleks virüsü, epstein barr virüsü ve insan T-lenfotropik virüs tip 1 gibi diğer bazı olası tetikleyici virüsler de söz konusudur (65). Yine gebe kadınlarda yapılan bir çalışmada Toxoplasma gondii enfeksiyonu ile anti-TPO artışı arasındaki ilişki gösterilmiştir (66). Tüm bu çalışmalara rağmen enfeksiyonların nedensel ajanlar olarak rolünü doğrulamak için kanıtlar yeterli değildir ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Her ikisi de çeşitli endüstriyel uygulamalarda yaygın olarak kullanılan poliamatik hidrokarbonlar veya polihalojenli bifeniller gibi çevresel toksik maddelere maruz kalmanın, sadece deney hayvanlarında değil aynı zamanda insanlarda da tiroid otoimmünitesini uyardığı gösterilmiştir (67). Her ne kadar kimyasalların tiroid otoimmünitesine katkısını kanıtlayan güçlü kanıtlar bulunsa da etkilerinin tam mekanizması henüz kurulamamıştır.

2.1.4.3. Cinsiyet Faktörü

Çok sayıda epidemiyolojik çalışmayla da belirtildiği gibi, kadınlarda erkeklere göre üç kat daha fazla pozitif tiroid otoantikoru bulunur (58, 59, 68-73). Bu çalışmalardan en geniş popülasyonda yapılmış olan NHANES III çalışmasında, kadınlarda anti-TPO ve anti-Tg pozitifliği oranı sırasıyla %17 ve %15,2 iken, erkeklerde bu oranlar %8,7 ve %7,6 olarak görülmüştür (68). Tiroid otoimmünitesinde kadın cinsiyetteki bu yükseklik için olası açıklama, immün toleransın korunmasında kilit öneme sahip olan bazı genleri içeren X kromozomu ile ilişkili olabileceği yönündedir (74). Bunu destekleyecek şekilde Turner Sendromlu hastalarda tiroid otoimmunitesinin arttığı gösterilmiştir (75). Kadınlarda bozulmuş immünotoleransın

bir başka potansiyel mekanizması da çarpık X-kromozomu inaktivasyonu (XCI) olup, bu durumda otoimmün tiroid hastalıkları gelişme riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda da Hashimoto tiroiditi hastalarında çarpık X-kromozomu inaktivasyonu sıklığı, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür (76-78).

2.1.4.4. İmmunolojik Değişiklikler

Hashimoto tiroiditinde otoimmün sürecin, tiroid antijenlerine özgü CD4+ yardımcı T lenfositlerin aktivasyonu ile başladığına inanılmaktadır (79). Bu hücrelerin nasıl aktif hale geldiği konusu hala tartışmalıdır. Mevcut fikirler iki hipotez arasında bölünmüştür. Bu hipotezlerden ilki, bir tiroid proteinine benzer bir protein içeren bir virüs veya bakteri ile enfeksiyonun, moleküler taklit aracılığıyla tiroid spesifik T hücrelerinin aktivasyonuna yol açabileceğidir (80). Böyle bir çapraz reaksiyonun sadece çapraz reaktif sekans için spesifik T hücrelerini aktif hale getirmesi beklenir, bu nedenle sadece sınırlı sayıda T hücresi klonu içermesi gerekir. Ancak otoimmün tiroiditi hastalarından tiroid dokusunda lenfositlerin oligoklonalitesi rapor edilmiştir ve bu nedenle de bu ilk hipotez halen tartışmalıdır (81). Alternatif diğer hipotez, tiroid epitel hücrelerinin T hücrelerine kendi hücre içi proteinlerini sunduğu yönündedir. Bu görüş, Hashimoto tiroiditi hastalarında tiroid hücrelerinin normal tiroid hücrelerinin olmadığı, ancak normal tiroid hücrelerinin bulunmadığı durumlarda, gerekli olan MHC sınıf II proteinleri (HLA-DR, HLA-DP ve HLA-DQ) moleküllerini ifade ettiğini ortaya koyar (82, 83). Bu hipotezde T hücrelerinin başlangıçtaki aktivasyonunun altında yatan mekanizma açık değildir. Ayrıca T hücrelerinin aktivasyonu için MHC olmayan birçok uyarıcı molekül gereklidir ve tiroid hücrelerinin henüz bu tür molekülleri ifade ettiği gösterilmemiştir (84). Sonuç olarak T lenfositler, iki sinyal tarafından uyarıldıktan sonra sitokinlerini üretir ve salgılar. İlk sinyal, HLA molekülü üzerinde sunulan antijen peptidinin antijen sunan hücrenin (APC'nin) yüzeyine bağlanmasıyla indüklenen T hücre reseptörünün aktivasyonu ile oluşur. İkinci uyarıcı sinyal ise, T hücresi yüzeyindeki CD28'in, dendritik hücreler, aktive edilmiş makrofajlar ve aktive edilmiş B hücreleri de dahil olmak üzere APC üzerinde eksprese edilen B7 ligandlarına (B7.1 ve B7.2) bağlanması ile oluşur (85). Otoimmün yanıtta baskın olarak, tümü patogeneze zararlı bir şekilde katılan TNF-α, IFN-γ ve IL-2 gibi

Th l tipi sitokinler aracılık eder (86). Hashimoto tiroiditi hastaların periferal kan mononükleer hücreleri, tiroglobulin gibi bir tiroid öz-antijenine maruz kaldığında, kontrol grubuna göre daha fazla TNF-α, IL-2, IL-10, IFN-γ ve daha az IL-5 üretmiştir. İlginç bir şekilde, periferik Th1/Th2 oranı, hashimoto tiroiditinde hipotiroidizm şiddeti ile ilişkili görünmektedir ve bu oran hafif hipotiroidi olanlarda daha düşük gösterilmiştir (87). Ayrıca, anti-TPO antikor seviyeleri ile TNF-α ve IFN-γ üretimi arasında korelasyon gösterilmiş, antikor seviyeleri arttıkça sitokin üretiminin arttığı doğrulanmıştır (88, 89).

Son yıllarda, Th17 olarak adlandırılan yeni bir yardımcı T hücre alt kümesi incelenmiştir. Th17 hücrelerinin de proinflamatuar olduğu bilinmektedir ve potansiyel olarak otoimmüniteye yol açabileceği bildirilmiştir (90). Th17'nin Hashimoto tiroiditi patogenezindeki varsayılan önemi, sağlıklı kontrollere kıyasla artmış Th17 lenfosit ve Th17 sitokin seviyelerini gösteren bir çalışma ile gösterilmiştir (91). Benzer şekilde Hashimoto tiroiditi hastalarının periferik kanındaki mononükleer hücrelerinde Th17'nin, Th1'e kıyasla daha baskın olduğu gösterilmiştir (92).

Aktive edildikten sonra, reaktif CD4+ T hücreleri, oto-reaktif B hücrelerinin tiroid içine alınmasını ve tiroid antikorlarını salgılamasını uyarır. Tiroid antikorları için üç ana hedef antijen mevcuttur; bunlardan ilki, tiroid hormonları için depolama proteini olan tiroglobulindir. İkincisi, tiroid hormon biyosentezinde hız sınırlayıcı enzim olan tiroid peroksidazdır ve üçüncü olarak da tirotropin reseptörüdür (4).

Hashimoto tiroditindeki tiroid dokusu yıkımı çoğunlukla CD8+ T hücre aracılı sitotoksisite, hücre bağlantılarındaki değişiklikler ve kompleman aktivasyonu ile birlikte apoptotik süreçlerin bir sonucudur. İki ana apoptotik sinyal yolu otoimmun tiroid hastalığında daha ayrıntılı olarak çalışılmıştır (93). İlk yolak, bir tip I transmembran proteini ve TNF reseptör süper ailesinin bir üyesi olan Fas reseptörü (Apo-1 veya CD95) ve Fas reseptörüne bağlanarak apoptotik işlemi aktive eden bir tip II transmembran proteini olan Fas ligandından oluşur (94). İkinci yolak, reseptörlerine TRAIL-R1(DR4) ve TRAIL-R2(DR5)'yi bağlayarak apoptozu aktive eden TNF reseptör ailesinin bir üyesi olan TRAIL(Apo2L) 'yi içerir (95). Her iki yolak da proteolitik enzimlerin ve tiroid hücrelerini tahrip eden kaspazların aktivasyonuna yol

açar. Normal koşullarda Fas yolağı inhibe edilir, inflamasyonda ise sitokinler tarafından aktive edilir (96). Yapılmış çalışmalar sonucunda açıkça görülmektedir ki Hashimoto tiroditinde apoptozis mekanizması lokal lenfositlerden salgılanan sitokinler tarafından indüklenmektedir (97-102).

Apoptozis yanında, CD8+ T hücre aracılı sitotoksisite de, tiroid foliküler hücreler tarafından eksprese edilip CD8+ T hücre bağlanmasını artırıan ICAM-1 aracılığıyla tiroid yıkımına katkıda bulunur (103). ICAM-1 düzeyleri, otoimmün tiroid hastalığında, ötiroid deneklere göre anlamlı derecede yüksek görülmüştür (104).

Son olarak, gap junctionda oluşan ve sonuçta hücreden hücreye haberleşme değişikliklerine yol açan değişiklikler, tiroid tahribatına katkıda bulunabilir. Hashimoto tiroiditinde, normal tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında, bir gap junction molekülü olan konneksin 43'ün (Cx43) azaldığı, immünohistokimyasal olarak gözlenmiştir (105). Benzer şekilde, otoimmün tiroid hastalığının hayvan modellerinde Cx43, Cx32 ve Cx26'da azalma olduğu gösterilmiştir (106).

2.1.4.5. Patolojik Bulgular

Hashimoto tiroiditinde patolojik lezyonlar hem tiroid folikülleri etrafındaki intertisyumu hem de tiroid hücrelerini içerir. Büyümüş, grimsi ve sert bir tiroid bezine sahip olan Hashimoto tiroiditinin klasik şekli, esas olarak bazı plazma hücreleri ve makrofajlar içeren lenfositlerden oluşan hematopoetik mononükleer hücrelerin interstisyel infiltrasyonu ile karakterizedir. Lenfositler gerçek lenfoid foliküllerin içinde organize olurlar ve sıklıkla net germinal merkezler içerir. Lenfositler, tirositler ile yakın temas halindedir ve tirosit yıkımının aracıları olduğuna inanılmaktadır. Nadiren lenfositler, emperipolesis fenomeni olarak bilinen tirosit sitoplazmasına nüfuz eder. İntertisyum değişken derecelerde fibrozis içerir. Tirosit lezyonları yoğunluğa göre bezin bir kısmından diğerine farklılık gösterir. Bazı bölgelerde, tirositler atrofiktir ve minimal kolloid içeren küçük folikülleri çevreler. Diğer alanlarda ise, Hürthle hücreleri (veya oksifilik hücreler veya onkositler) olarak adlandırılan ayrı bir görünüm elde ederek genişler ve kalınlaşırlar (107). Hürthle hücreleri, büyüklüğü,

hiperkromatik çekirdeği ve en karakteristik olarak eozinofinle yoğun bir şekilde pembeleşen, mitokondri ile dolu olan bir sitoplazmaya sahip olan tirositlerdir (108).

Hashimoto tiroiditin fibröz varyantı, genişlemiş, sert ve loblu bir tiroid ile karakterize edilir. Bu terim, yıllar boyunca karışıklık yaratmıştır çünkü interstisyel fibrozis hem Riedel tiroiditinde, hem IgG4 ile ilişkili tiroiditte, hem de klasik formda görülür. Bununla birlikte, fibröz varyantta, fibrozis hâkimdir ve fibrozis tiroid kapsülü içinde sınırlıdır. (Bu sayede Riedel tiroiditi ile ayırt edilir) Fibrozis, normali bozan yoğun keloid benzeri bantlar oluşturur ve tiroid bezine lobüler bir görünüm kazandırır. İntertisyum genellikle lenfoid foliküllerde düzenlenmiş kronik inflamatuar mononükleer hücreleri de içerir. Tirosit lezyonlarında, klasik formdaki foliküler atrofi ve Hürthle hücre metaplazisine ek olarak bazı bölgelerde skuamöz hücre metaplazisi de görülür. Fibröz varyant, tüm Hashimoto tiroiditi formlarının %10'undan daha azını temsil eder ve başlangıçta 1912'de Dr. Hashimoto tarafından rapor edilen dört hastadan birinde tarif edilmiştir (14). Daha sonra 1974'te Katz ve Vickery tarafından da yeniden tanımlanmıştır (6). Daha sonraki hastalık evrelerinde ve daha yaşlı hastalarda fibröz varyant, idiyopatik miksödem olarak kendini gösterir, burada tiroid bezi küçük bir fibrotik tomurcuğa indirgenir, neredeyse fronto-trakeal yerleşimi olmasa tanınmayacak duruma gelir.

Hashimoto tiroiditinin IgG4 ile ilgili varyantı başlangıçta Li ve arkadaşları tarafından 2009 yılında tanımlanmıştır. Patolojik olarak, hashimoto tiroiditinin diğer varyantlarında gözlenenin aksine, IgG4 üreten plazma hücreleri tarafından zengin, belirgin bir lenfoplazmatik infiltrat ile karakterize edilir (109). İnterstisyel fibrozis, fibröz varyantta olduğu kadar baskın olmasa da sıklıkla açıkça görülür.

Diğer tanımlanmış Hashimoto tiroiditi varyantlarında (jüvenil tiroidit, Haşitoksikoz ve ağrısız tiroidit) nadiren tiroidektomi gerektiği için patolojik görünümleri hakkında bilgiler yetersizdir. Benzer histolojik özelliklere sahiptirler ve klasik formun tiroidal lenfositik infiltrasyonunu ortak özellikleridir. Bununla birlikte, germinal merkez oluşumu nadirdir veya yoktur, foliküler atrofi yoktur ve fibrozis daha hafif olur (12).

2.1.5. Klinik Bulgular

Hashimoto tiroiditin klasik şekli tipik olarak yaşamın 5. dekatında görülür, kadınlarda ortalama tanı yaşı 59 iken erkeklerde 58'dir (20). Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere oranla 5 ila 7 kat daha fazla olup guatr da kadınlarda daha sık görülmektedir (20, 110). Varsa piramidal lob da dahil olmak üzere tiroid bezi difüz olarak büyür, kıvamı sertleşir ve yüzeyi genellikle düzensizdir. Tiroid büyüklüğündeki artış, asgari boyutlardan masif boyutlara kadar (350g'a kadar) değişmektedir, ancak çoğu durumda tiroid yaklaşık 40 gramdır (normal ağırlığın iki-üç katı) (111). Hastaların çoğu (yaklaşık %75) tanıda ötiroiddir, geri kalan azınlık ise subklinik hipotiroidizmden belirgin hipotiroidizme kadar bir dizi tiroid fonksiyon bozukluğu gösterebilmektedir. Fibröz varyant da yine kadınlarda daha sık görülür, ancak ileri yaşta daha yaygındır. Bu varyantta genellikle semptomatik bir guatr tablosu eşlik eder. Çoğu hasta hipotiroididir ve hemen hepsi tiroid hormon replasmanı gerektirir. Daha ileri yaşlarda bu fibröz form klinik olarak idiyopatik miksödem şeklinde ortaya çıkan ciddi bir tiroid atrofisi formuna dönüşür. Tiroid bezi belirgin değildir ve hastalar, yaşlanmanın tezahürleri ile örtüşmesi halinde tanımlanması daha zor olan hipotiroidizm semptomlarına sahiptir. Hashimoto tiroidtinin IgG4 ilişkili varyantı da klasik form gibi yaygın olarak yaşamın 5.dekatında ortaya çıkmaktadır (109). Diğer IgG4 ile ilişkili hastalıklarda olduğu gibi, diğer formlara göre erkeklerde daha sık görülür, bu da klasik formun kadın/erkek oranını 3:1'e düşürür. IgG4 ilişkili varyant daha hızlı ve agresif bir seyir izler, bu yüzden birçok hastada sentetik tiroid hormonları ile tedaviye rağmen hala subklinik hipotiroidizm bulunur. İlk olarak 1971 yılında Fatourechi tarafından tarif edilen Haşhitoksikozis varyantı (112), graves hipertiroidizminin klinik özelliklerine ve hashimoto tiroiditinin patolojik görünümüne sahiptir. İlk hipertiroid fazı, radyoaktif iyotun yüksek tiroid alımını ve tiroid uyarıcı immünoglobulinlerin varlığını içeren graves hastalığından neredeyse ayırt edilemez. Bununla birlikte hipertiroidizm geçicidir ve 3-24 aylık bir süre sonunda (113) kalıcı hipotiroidizme evrilir.

Klinik özellikler, hashimoto tiroiditinin bireysel formlarına özgü özellikleri olan hem lokal hem de sistemik belirtileri içerir. Lokal bulgular anatomik olarak tiroid bezine yakın servikal yapıların sıkışmasından kaynaklanır ve nadiren görülür. Bu

bulgular disfoni (tekrarlayan laringeal sinirin tutulmasına bağlı), dispne (trakeanın kısıtlanmasına bağlı) ve disfajiyi içerir. Boyunda gerginlik hissi yaygın olmasına rağmen, tiroid ağrısı ve hassasiyet nadirdir (114). Sistemik bulgular tiroid bezinin fonksiyon kaybı sonrasında oluşan primer hipotiroidizm tabloundan kaynaklanır. Çoğu organ ve dokuda tiroid hormonlarının derin ve geniş etkisi göz önüne alındığında, hipotiroidizmin belirti ve semptomları sayısız ve değişkendir.

2.1.5.1. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Kabızlık, hipotiroidi hastaları tarafından en sık bildirilen şikayettir. Gastrointestinal sistem peristaltizmi belirgin şekilde azalır ve zaman zaman psödoobstrüksiyon veya ileusa yol açabilir. Safra kesesinde hipotoni ve safra bileşimindeki değişiklikler, artmış safra kanalı taş oluşumuna neden olabilir.

2.1.5.2. Cilt Bulguları

Hipotiroidi hastalarının cildi tipik olarak kuru, soğuk ve kalınlaşmıştır. Bu değişiklikler, ciltte hidrofilik mukoproteinlerin (hyaluronik asit gibi) birikmesiyle ve ter bezlerinin atrofisi ile devam eder ve sonuç olarak miksödem oluşabilir. Kıllarda dökülme görülür. Tırnaklar ince ve kırılgandır.

2.1.5.3. Kardiyovasküler Sistem Bulguları

Elektrokardiyogramda bradikardi ve azalmış kardiyak dalga amplitüdü klasik hipotiroidi belirtileridir. Bradikardi, azalmış ventriküler kasılma ve artan periferik direnç, azalmış kardiyak debiye neden olur. Kardiyomegali, perikardiyal efüzyonla bulunabilir ve eşlik edebilir. Koroner arter hastalığı, muhtemelen tiroid hormonlarının lipid metabolizması üzerindeki etkisinden dolayı hipotiroidizm hastalarında sık görülür.

2.1.5.4. Kas-İskelet Sistemi Bulguları

Bağ dokusunun miksödemöz infiltrasyonuna bağlı olarak kaslarda psödo hipertrofi görülmektedir. Kasların kasılma ve gevşeme süreleri uzar ve bu durum bir ağrı ve kramp kaynağı olabilir.

2.1.5.5. Pulmoner Sistem Bulguları

Sık görülen solunumsal anormallikler bradipne ve hipoksidir. Bu patolojiler; büyüyen yumuşak dokular, solunum kas zayıflığı, göğüs duvarı ve akciğer uyumu azalması, kılcal geçirgenliğin artması ve plevral efüzyona bağlı gelişir. Miksödematöz komaya sahip hastalarda solunum yetmezliği oluşabilir.

2.1.5.6. Hematopoetik Sistem Bulguları

Anemi hipotiroidide sık görülür. Normositik (eritropoietinin renal sekresyonundaki azalmaya bağlı olarak), hipokromik ve mikrositik (demir emilimindeki bozulmaya bağlı olarak) veya megaloblastik (B12 vitamin malabsorpsiyonu oluşturan gastrik atrofiye bağlı olarak) olabilir.

2.1.5.7. Genito-Üriner Sistem Bulguları

Oligomenore ve/veya menometroraji sık görülür. Adet döngüleri, östrojen öncüllerinin bozulmuş dönüşümünden dolayı bozulmuştur. Hipotiroidizm hamilelik sırasında mevcut olduğunda, düşük oranın artması ile ilişkilendirilmiştir.

2.1.5.8. Nöro-Psikiyatrik Bulgular

Konsantrasyon yetersizliği, hafıza kaybı ve depresyon; hashimoto tiroidit hastaları tarafından bildirilmiştir. Daha tartışmalı olanı, ilk kez 1966'da bildirilen Hashimoto ensefalopatisidir (115). Spino-serebellar dejenerasyonu taklit eden (116) ve sinsi bir şekilde ilerleyen trunkal ataksi ile kendini gösterir (117). Hastalarda ilerleyen dönemde epizodik hafıza, dikkat, yürütücü işlev ve görsel uzaysal yetenek

alanlarında bozukluklar gelişir ancak adlandırma yeteneği korunmuştur (118). Tanı Hashimoto tiroiditli bir hastadaki diğer ensefalopati nedenlerinin dışlanmasına dayanır. Hastaların bir kısmı glukokortikoid tedavisine iyi yanıt verirken, bir kısmı tedavi yanıtsızdır ve bulgularda progresyon görülür (119).

2.1.6. Tanı

Hashimoto tiroiditinin tanısı; klinik bulgular, tiroid antijenlerine karşı serum antikorlarının varlığı ve sonografik bulguların kombinasyonu ile konulmaktadır.

2.1.6.1. Laboratuvar bulguları

Tiroperoksidaza karşı serum antikorları(anti-TPO), Hashimoto tiroiditi tanısı koymak için en iyi serolojik belirteç olarak kabul edilir. Hastalarının yaklaşık %95'inde bulunurlar. Titreler, atrofik otoimmün tiroidit formundaki hastalarda guatr formundakilere göre daha yüksek olma eğilimindedir. Tiroperoksidaz antikorunun titresi, tiroidin içine sızan otoreaktif lenfosit sayısı ve sonografik hipoekojenlik derecesi ile iyi koreledir (120). Tiroid bezinin en bol proteini olan tiroglobüline karşı oluşan antikorlar(anti-Tg) ise, tiroperoksidaz antikorlarına göre daha az hassastır (hastaların sadece %60-80'inde pozitif) ve daha az spesifiktir (121). Klinik pratikte birlikte değerlendirilmesi ve terapötik müdahalelerden sonra paralel olarak dalgalanmalarına rağmen, bu iki tiroid antikoru birbiriyle zayıf korelasyon gösterir. Örneğin, yeni tanı konmuş otoimmün hipotiroidizm olan 145 hasta grubunun kullanıldığı bir kohort çalışmasında, tiroglobulin ve tiroperoksidaz otoantikorlarının anlamlı derecede pozitif korelasyona sahip oldukları ancak r^2 değerlerinin düşük olduğu görülmüştür (122). Yine yaklaşık 5000 serum örneğinin incelendiği başka bir çalışmada da benzer şekilde pozitif korelasyon ve düşük r^2 değeri görülmüştür (12). Genel olarak bu bulgular bize tiroglobülin ve tiroperoksidaz antikorlarının, tiroid bezine karşı otoimmün cevabın iki farklı yönünü temsil ettiğini göstermektedir. Tiroglobulin antikorları başlangıçta olan doğal bir immün yanıtı yansıtırken, tiroperoksidaz antikorları daha sonra oluşan adaptif bir immün yanıtı yansıtmaktadır (123). Bu hipoteze paralel olarak, hastalık başlangıcında mevcut olanların tiroglobulin antikorları olması gerekir. İnsan otoimmün hastalıklarında, hastalığın başlangıcı nadir

görülür. Örneğin Hashimoto tiroiditinde, çoğu hasta klinik olarak tanı aldığında, hastalık en az 7 yıldır devam ediyordur (124). Dolayısıyla insanlarda, tiroperoksidaz antikorlarının tiroglobulin antikorlarlarından daha sık ve daha yüksek titrede olması beklenir ve çalışmalarda bildirilen sonuçlar da bu şekildedir (122).

Hashimoto tiroiditi hastalarında tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi, tiroid stimule hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) serum seviyeleri ölçülerek gerçekleştirilir. TSH seviyeleri dolaşımdaki tiroid hormonlarındaki minimum değişikliklere bile tam olarak uyum sağladığından, tiroid fonksiyonunu izlemek için en önemli indekstir.

2.1.6.2. Ultrasonografi

Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (USG), tiroid bezinin değerlendirilmesinde mevcut en hassas görüntüleme testidir. Tiroid fonksiyon testlerinde bir anormallik saptandığında veya tiroid otoantikorları pozitif saptanan hastalarda ilk basamakta yapılması gereken görüntüle yöntemi olup tek başına Hashimoto tiroiditi tanısı için yeterlidir (125). Tipik sonografik görünüm diffüz hipoekojenite varlığıdır (126-128). Sonografik görüntü ile aynı zamanda tiroid bezinin hacmi ve boyutları da ölçülebilir, böylece guatr/atrofi gibi durumların ayrımı yapılabilir (129). Hastaların %70'inde tiroid parankiminde belirgin heterojenite görülmektedir (130). Çeşitli boyutlardaki tiroid foliküllerinden oluşan normal tiroid bezi, ultrason dalgalarını belirgin şekilde saçar, böylece loblar parlak görünür. Hashimoto tiroiditinde ise tiroid folikülleri tahrip edilmiş ve lenfositler tarafından işgal edilmiş durumdadır. Hastaların bir kısmında bu yüksek enflamatuar aktiviteye sahip alanları temsil eden hipoekoik, psödonodüler ve multifokal lezyonlar gözlenir. Birçok hastada tiroid asimetrisi görülür. Hastalığın ilk aşamasında renkli doppler sonografi artmış vaskülariteyi ortaya çıkarabilir, ancak orta ila uzun vadede özellikle atrofik tiroidit formlarında hastalarda hipovaskülarite gelişir (131). Hashimoto tiroiditi varyantlarına tek tek bakıldığında da farklı sonografik özellikler olduğu görülür. Örneğin, IgG4 ilişkili varyantta, hipojenite daha belirgin iken (10), fibroz varyantta artmış kollajen lif birikimi ve yalancı nodüler görüntü ile fibröz bantlar göze çarpar. Daha önceki yapılan bazı çalışmalar sonografik görünümün hipotiroidizm gelişimini

öngörebildiğini ve anti TPO antikor düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (131).

2.1.6.3. Radyonüklid Görüntüleme

Radyonüklid alımı, hipotiroidizm varlığında bile, guatröz otoimmün tiroiditli hastalarda karakteristik olarak normal veya yüksektir. Ancak hashimoto tiroditi tanısı için nadiren kullanılmaktadır. Çünkü sonuçlar değişkendir ve yanıltıcı olabilir; graves hastalığı, multinodüler guatr veya hiperfonksiyonel bir nodülünkine benzeyebilir (132).

2.1.6.4. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce iğne aspirasyonu, hastada bir tiroid nodülü görüldüğü zaman veya hızla büyüyen bir guatr varlığında ayırıcı tanı için yapılır. İnce iğne aspirasyonu bahsedilen bu klinik şüpheli alanlar için ayrılmalıdır, çünkü atipi gösteren oksifil hücreler foliküler bir neoplazm olarak yanlış yorumlanıp gereksiz cerrahiye yol açabilir (133, 134). Çoğu tiroid nodülü, sağlıklı gruba benzer şekilde gerçek tümör nodülüdür ve çoğu benign tümörlerdir. Ancak fibröz varyantta daha sık olmak üzere yoğun fibrozisin tiroid mimarisini bozmasına bağlı olarak "yalancı nodüller" görülebilir. Pozitif tiroid antikorları ve sonografide bir nodül görüldüğünde, hastanın eşlik eden iki farklı tiroid hastalığı olup olmadığını ayırt etmek zor olabilir. Bu durumlarda ince iğne aspirasyonu yapılır ve sitolojiye göre yorumlanır.

2.1.7. Tedavi

Hashimoto tiroiditin tedavisi temel olarak medikal tedaviden oluşmaktadır. Günümüzde cerrahi tedavi yani tiroidektomi, ciddi kozmetik kompresyon bozuklukları, şiddetli servikal kompresyon belirtileri ve semptomları olduğunda veya daha sık olarak, hastada malignite açısından şüpheli sitolojiye sahip bir tiroid nodülü olduğunda uygulanmaktadır. Tiroidektomiden kaçınmak bu hastalarda özellikle önemlidir, çünkü hem geçici hem de kalıcı olan cerrahi komplikasyonlar, diğer tiroid patolojileri için yapılan tiroidektomiden daha fazla görülür (135).

Hashimoto tiroiditinde görülen primer ve kalıcı hipotiroidizmin tedavisi hayat boyu, günlük, oral, vücut ağırlığının kilogramı başına 1,6-1,8µg dozlarda verilen sentetik levotiroksin (L-T4) uygulamadan oluşur (136). Bu tedavi, hastalık patogenezinden ziyade semptomları gideren semptomatik ve ekonomik bir tedavidir. İlk olarak 1915'te Kendall tarafından kristalize edilmiş, 1930'larda ticari olarak piyasaya sürülmüş ve daha sonra 1960'larda büyük ölçekte üretilmeye başlanan bu ilaç, Hashimoto tiroiditli hastalar için mevcut tek etkili ilaçtır.

IgG4 ilişkili varyantı olan hastalarda ise kısa süreli glukokortikoid denenmesi gerektiğine dair çalışmalar mevcuttur. Çünkü bu tedavi ile kalıcı hipotiroidizm gelişimini önleyen hastalığı engelleyebilir ve böylece yaşam boyu izleme ve tiroksin replasmanının gereksinimi önlenebilir (137).

Selenyumlu diyet takviyesi, tiroid bezini otoimmün hasardan koruyan bir araç olarak değerlendirilmektedir (138), ancak randomize klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar tek taraflı görülmemektedir (139).

Son olarak, fonksiyonel bir tiroid bezi olmayan bir hastada tiroid hormon eksikliğini giderecek en önemli aracın tiroid transplantasyonu olacağı görülmektedir. Bu durum artık sadece bir rüya olmasa da, hala fütüristik bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (140).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Yöntem

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı/ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'ne Ekim 2019 – Şubat 2020 arasında başvuran ve Hashimoto Tiroiditi tanısı olan 100 gönüllü hasta alınmıştır. Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş ve kabul edilmiştir (Tarih:26.11.2018, Karar No: 19-1297-18).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üstünde olmak
- Hashimoto tiroiditi hastalığı tanısı almış olmak
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- İmmün yetmezliği olması
- Tiroid cerrahisi yapılmış olması
- Serum Ig düzeyini etkileyen ilaç kullanımı olması (intravenöz immunoglobulin gibi)
- Serum IgG4 düzeyinin yüksek seyredebildiği hastalık (atopik dermatit, pemfigius, astım, castleman hastalığı) tanısı olması

Çalışmaya dahil edilen hastalarda serum örneğinden TSH, sT3, sT4, anti TPO, anti Tg, total IgG, IgG4 düzeyleri ölçüldü. Eş zamanlı olarak plazma örneklerinden akım sitometride plazma hücresi ve B hücre belirteci olarak CD45, CD14, CD19, CD38 ve CD138 çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara tiroid ultrasonografisi yapılarak görüntüler kaydedildi. Kayıt altına alınan bu görüntüler iki farklı endokrinoloji uzmanı tarafından bağımsız bir şekilde izlendi. Parankim heterojenitesi çevre boyun kas dokularına göre değerlendirilip hafif heterojen ve orta/ileri heterojen olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Fibrozis durumu değerlendirilirken fibrotik septalara göre ayrım yapıldı; fibrozis yok (herhangi bir fibrotik septa veya fibrozis bulgusu olmayan) ve hafif fibrotik (1-2 adet fibrotik septa görülen) hastalar bir gruba alınırken; orta fibrotik (3-10 adet fibrotik

septa görülen) ve ileri fibrotik (>10 adet fibrotik septa görülen) hastalar diğer gruba alındı. Ayrıca ölçülen tiroid bezi boyutlarına göre 4 ml sınır kabul edilerek; atrofik – atrofik olmayan şeklinde gruplara ayrıldı. (Alt grupların ayrımı ile ilgili hasta ultrasonografisi ekran kesitleri Bölüm 3.2.5'te verilmiştir.)

3.2. Gereçler

3.2.1. Sosyodemografik ve Hasta Takip Bilgi Formu

Çalışmaya katılan tüm hastalardan başvuru esnasında, yaş, cinsiyet, meslek, kullandığı ilaçlar, ek hastalık varlığı, sigara hikayesi sorgulandı ve not edildi. Hastalardan rutin olarak gönderilen TSH, sT4, sT3, anti-TPO, anti-Tg, hemoglobin, beyaz küre, lenfosit, monosit, trombosit değerleri kayıt altına alındı. Alınan serum örneğinden nefolometrik yöntem ile total IgG ve IgG4 değerleri çalışıldı, sonuçlar not edildi. Alınan periferik taze plazma örneğinden akım sitometri ile CD45, CD14, CD19, CD38 ve CD138 çalışılarak sonuçlar not edildi.

3.2.2. Tiroid Fonksiyon Testleri ile Otoantikorların Çalışması ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda hastalardan alınan kan örneği 4100 rpm hız ile 3 dakika santifrüj edilerek plazma ve serum ayrımı yapıldı. Ayrılan serum örneğinden Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi Merkez Labaratuvarı'nda immunoasssay yöntemi ile Beckman Coulter UniCel DxI 800 marka cihazda; TSH (Beckman Coulter B63284 – Access TSH 3rd IS, normal aralık 0,38 – 5,33 μIU/ml), sT4 (Beckman Coulter 33880 – Free T4, normal aralık 7,00 – 15,96 pmol/L), sT3 (Beckman Coulter A13422 – Free T3, normal aralık 3,99 – 6,71 pmol/L), anti-TPO (Beckman Coulter A12985 – Access TPO antibody, normal aralık 0 – 9 IU/ml) , anti-Tg (Beckman Coulter A32898 - Access Tg antibody II, normal aralık 0 – 4 IU/ml) düzeyleri ölçüldü.

3.2.3. Akım sitometri Çalışması ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sitometri, hücrelerin veya biyolojik partiküllerin fiziksel ya da kimyasal karakterlerinin ölçülmesidir. "Flow" sitometri ise, akan bir sıvının içerisindeki hücrelerin özelliklerinin incelenmesi olarak tanımlanabilir. Günümüzde "flow" sitometri ya da "akım" sitometri terimleri kullanılmaktadır. Akım sitometrinin major kullanım alanları subtiplerine kadar hücre tespiti (HLA CD = Human Leucocyte Antijen Cell Differentiation, İnsan Lökosit Antijeni Hücre Ayırım Belirteci) ve biyolojik çalışmalar için epitop ekspresyonudur (141).

Bu çalışmada hastalardan EDTA'lı tüpe alınan taze serum örneği, Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi Hematoloji Labaratuvarı'nda, Beckman Coulter Navios (3 lazer, 10 renk) marka akım sitometri cihazında değerlendirildi. Değerlendirme öncesi çalışma tüpleri hazırlandı ve hepsine aşağıdaki basamaklar uygulandı;

- Çalışma tüplerine hastanın bilgileri, kurulacak panel ve kullanılacak antikorlar yazıldı. (Her hasta için farklı renk kalem kullanıldı.)

- Antikorlar, çalışma tüplerinin en dibine koyulacak şekilde yerleştirilerek dağıtıldı.

- Çalışılacak serum örneği tüpün (çeperine ve yerleştirilmiş antikorlara değmeyecek şekilde) en dibine koyularak dağıtıldı ve vortexlendi. (Hedeflenen her tüpe en az ~ $1*10^6$ hücre dağıtılmasıdır ancak bu rakama ulaşılamayabilir)

- Antikor ve örnek eklenmiş çalışma tüpleri 15 dakika karanlıkta (oda ısısında) bekletildi.

- Çalışma tüplerine 500µl optilyse ilave edildi, vortexlendi. (Burada amaç olgun eritrositlerin parçalanmasını sağlamaktır)

- Karanlıkta (oda ısısında) 10 dakika bekletildi.

- Yıkama için çalışma tüplerine 500µl PBS ilave edildi, vortexlendi.

- Karanlıkta (oda ısısında) 10 dakika bekletildi.

- Çalışma tüpleri 300g hızda 5 dakika santrifüj edildi.

- Tüpler tek hamlede ters döndürülerek (hücre kaybı olmadan) süpernatant atıldı.

- Çalışma tüplerine 1500µl PBS ilave edildi.

- Çalışma tüpleri 300g hızda 5 dakika santrifüj edildi.

- Tüpler tek hamlede ters döndürülerek (hücre kaybı olmadan) süpernatant atıldı.

- Çalışma tüplerine 500µl PBS ilave edildi.

- Akım sitometri cihazına ait karuzere (dairesel tüp taşıma tablasına) örnekler okunmak üzere dizildi ve en geç 4 saat içinde veri toplama işlemi tamamlandı. (Tüm örneklerde veriler aynı gün toplandı.)

İmmünfenotiplendirme için Beckman Coulter marka CD45 (Krome Orange, CE-IVD), CD19 (ECD CE), CD14 (PE), CD38 (APC-Alexa Flour 750, CE-IVD) ve CD138 (APC) antikorları kullanıldı.

Verileri toplanan hücreler FS peak ve FS int kapısı alınarak birbirine yapışık olan hücrelerin analiz dışında kalması sağlandı. SS int/CD45 görüntüsünden CD45+ olan hücreler seçildi ve lenfositler için ayrıca kapı alındı. Bu hücreler içerisinde SS int/CD38 görüntüsünden CD38 parlak hücreler seçildi. Bu seçilen hücrelerin CD14 ifadelerinin negatif olduğu (monositleri dışlamak amacıyla) gösterildi. Yine CD45+ olan hücreler içerisinde SS int/CD19 görüntüsünden CD19 pozitif olan hücreler seçildi; bu hücreler içinden de CD38/CD138 pozitif hücreler seçildi. CD38 parlak pozitif olan hücrelerde CD38/CD19 pozitif hücreler sayıldı. Bu veriler kullanılarak hücre oranları hesaplandı.

3.2.4. IgG ve IgG4 Çalışması ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi

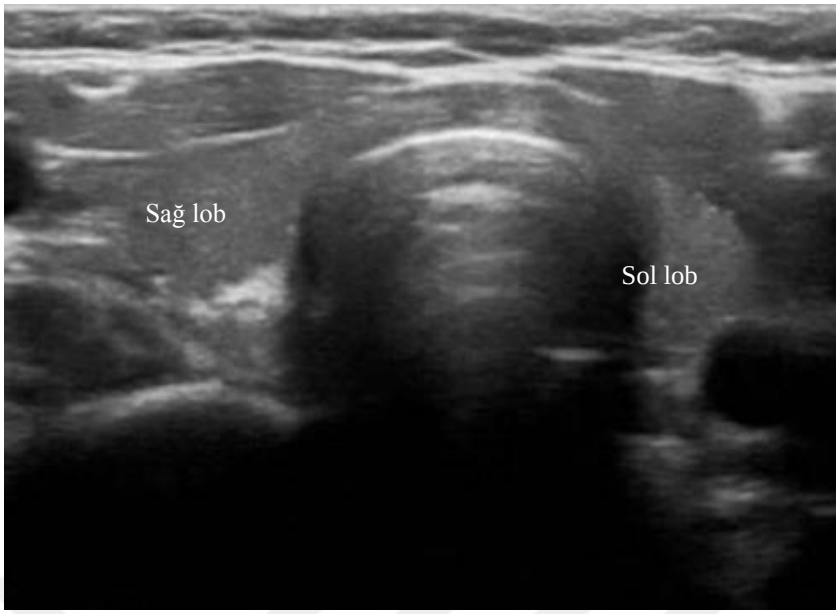
Spektroskopi, bir örnekteki atom, molekül veya iyonların, bir enerji düzeyinden diğerine geçişleri sırasında absorplanan veya yayılan elektromanyetik ışımanın ölçülmesi ve yorumlanmasıdır. Spektroskopik analiz yöntemlerinden olan günümüzde serum proteinlerinin ölçümünde yaygın olarak kullanılan yöntemler turbidimetrik ve nefelometrik yöntemlerdir. Nefelometri, teorik olarak düşük

konsantrasyondaki antijen antikor reaksiyonlarının duyarlı ölçümünde daha avantajlı bir yöntemdir (142).

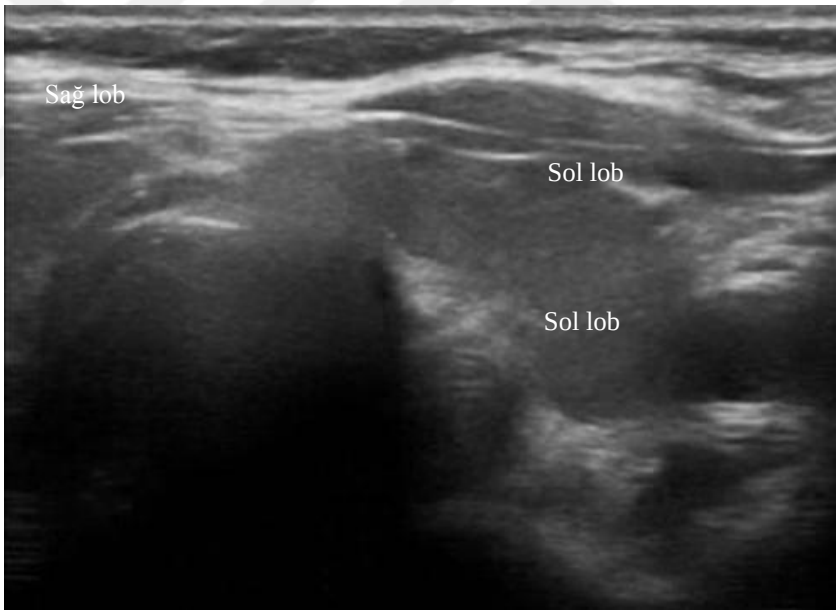
Çalışmamızda hastalardan alınan kan örneği 4100 rpm hız ile 3 dakika santifrüj edilerek plazma ve serum ayrımı yapıldı. Ayrılan plazma örneği Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi Merkez Labaratuvarı'nda nefolometrik yöntem ile Beckman Coulter IMMAGE 800 marka cihaz ve The Binding Site SPAPlus IgG Kit – NK004.S marka kit kullanılarak total IgG ve IgG4 düzeyleri ölçüldü. (Total IgG için normal aralık 7,51 – 15,60 g/L, IgG4 için normal aralık 0,04 – 0,86 g/L)

3.2.5. Ultrasonografik Görüntüleme ve Bulguların Değerlendirilmesi

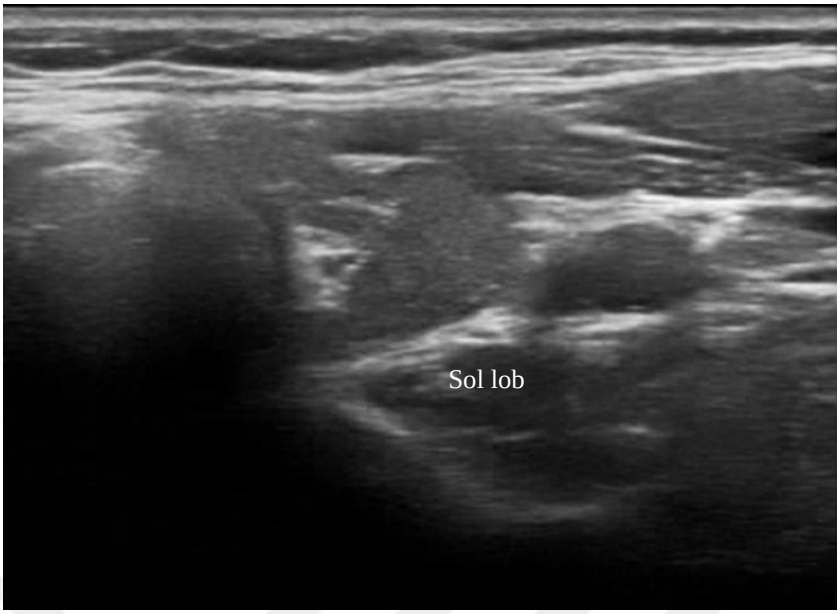
Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü'nde Esaote mylab twice marka ultrason cihazı ile tiroid ultrasonografisi yapılmış olup görüntüleri kayıt altına alındı. Alınan bu görüntüler iki farklı endokrinoloji uzmanı tarafından parankim heterojenitesi ve fibrozis durumu açısından çift kör olarak değerlendirildi. Farklı görüş bildirilen hastaların görüntüleri tekrar incelenip ortak karara varıldı. Hastaların tiroid bezi boyutlarına göre 4 ml sınır kabul edilerek; atrofik – atrofik olmayan şeklinde gruplara ayrıldı. Parankim heterojenitesi çevre boyun kas dokularına göre değerlendirilip hafif heterojen ve orta/ileri heterojen olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Fibrozis durumu değerlendirilirken fibrotik septalara göre ayrım yapıldı; fibrozis yok (herhangi bir fibrotik septa veya fibrozis bulgusu olmayan) ve hafif fibrotik (1-2 adet fibrotik septa görülen) hastalar bir gruba alınırken; orta fibrotik (3-10 adet fibrotik septa görülen) ve ileri fibrotik (>10 adet fibrotik septa görülen) hastalar diğer gruba alındı. Alt grupların ayrımı ile ilgili hasta ultrasonografisi ekran kesitleri aşağıdaki gibidir;



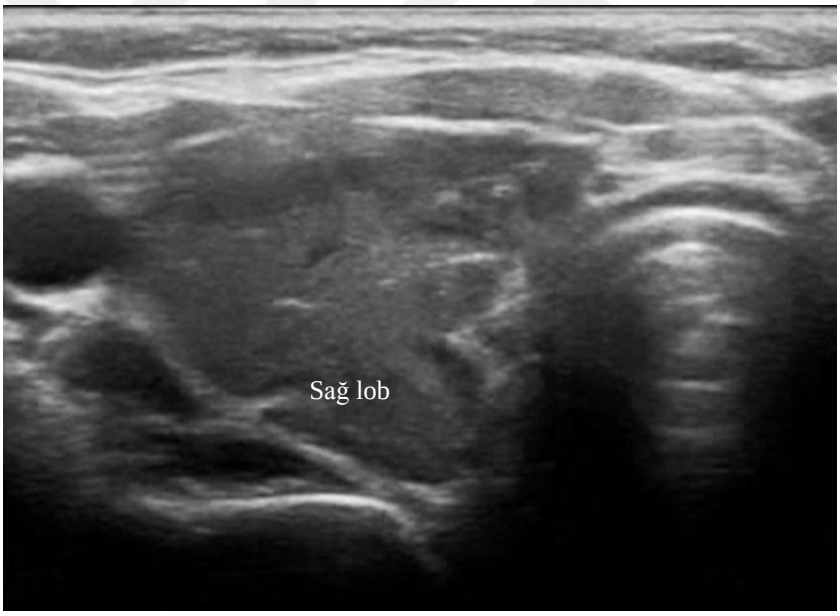
Fotoğraf 3.1. Parankim heterojenitesi hafif, fibrozis yok; aksiyel kesit



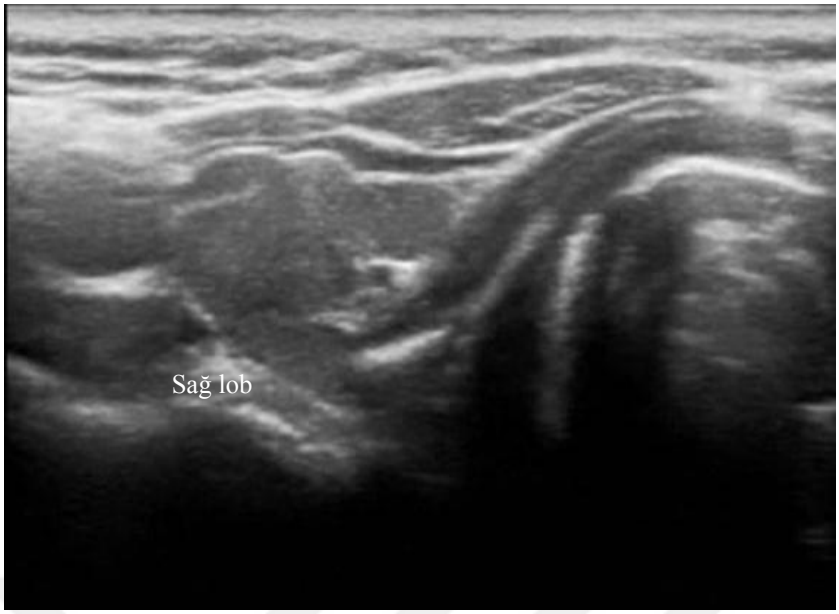
Fotoğraf 3.2. Parankim heterojenitesi orta/ileri, fibrozis yok; aksiyel kesit



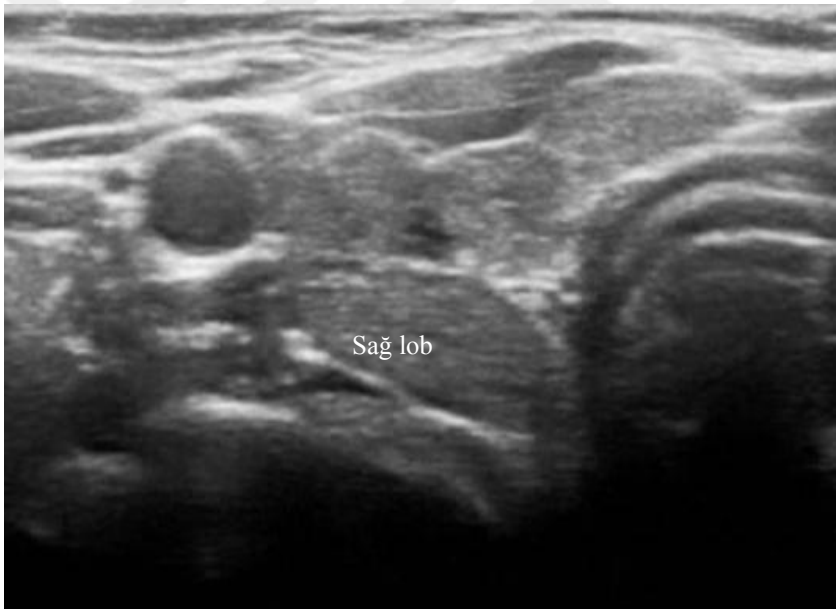
Fotoğraf 3.3. Parankim heterojenitesi hafif, fibrozis hafif; aksiyel kesit



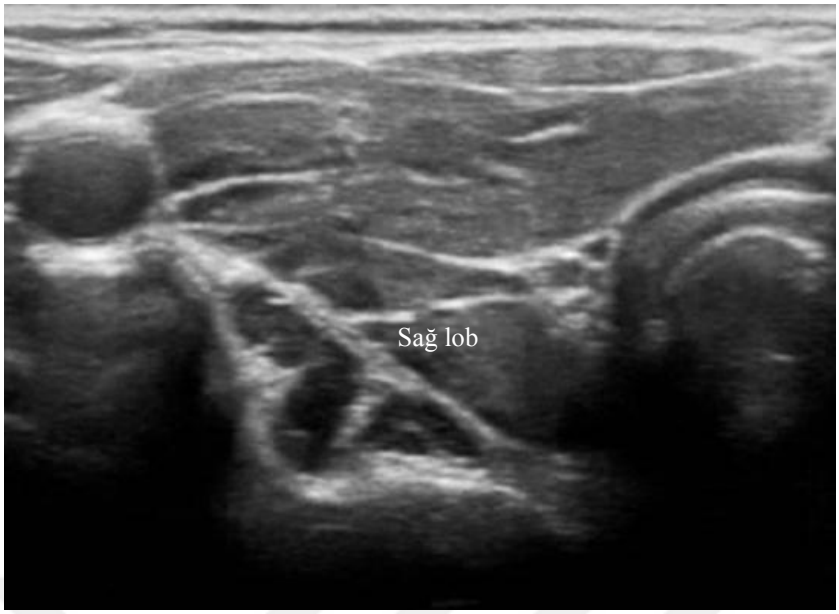
Fotoğraf 3.4. Parankim heterojenitesi orta/ileri, fibrozis hafif; aksiyel kesit



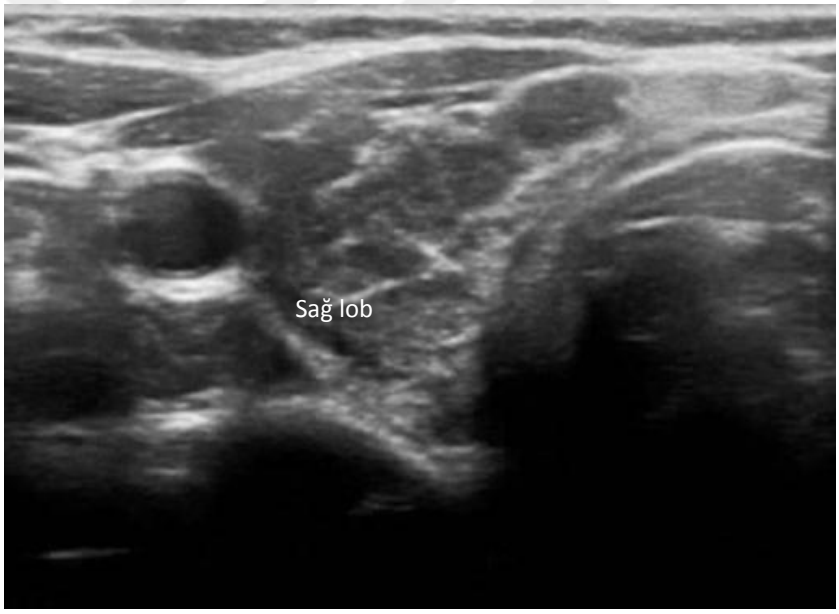
Fotoğraf 3.5. Parankim heterojenitesi hafif, fibrozis orta; aksiyel kesit



Fotoğraf 3.6. Parankim heterojenitesi orta/ileri, fibrozis orta; aksiyel kesit



Fotoğraf 3.7. Parankim heterojenitesi hafif, fibrozis ileri; aksiyel kesit



Fotoğraf 3.8. Parankim heterojenitesi orta/ileri, fibrozis ileri; aksiyel kesit

3.2.6. İstatiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (Stastical Package for Social Sciences) for Windows 26.0 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi.

Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanılarak verildi. Sürekli değişkenlerin analizlerinde normal dağılım paternine göre Mann-Whitney U testi ve Student's T-testi kullanıldı. Gruplar arasında kategorik verilerin analizinde oranlar kullanıldı. Bu sıklıkların (oranlar) arasında fark olup olmadığı, yerine göre Ki-kare ya da Fisher testi kullanılarak değerlendirildi. Değişkenler arasında korelesyon varlığının değerlendirilmesi ve korelasyon katsayılarının hesaplanması için Spearman Testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hashimoto tiroiditi tanısı olan ve çalışma kriterlerini karşılayan 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 88'i kadın (%88), 12'si erkekti (%12). Yaş ortalama değeri 44,97 (±12,62) yıl olarak bulundu. Hastaların TSH düzeyi ortalama değeri 3,13 (±2,90) μIU/ml, sT4 düzeyi ortalama değeri 11,80 (±2,67) pmol/L ve sT3 düzeyi ortalama değeri 5,00 (±0,75) pmol/L olarak görülürken, anti-TPO düzeyi ve anti-Tg düzeyi ortanca değerleri sırasıyla 190,1 (min:0,3 – max:1026,0) IU/ml ve 8,6 (min:0,9 – max:2503,0) IU/ml görüldü.

Tüm hasta grubunda serum total IgG düzeyi ortalaması 13,56 (±2,92) g/L, serum IgG4 düzeyi ortalaması 0,41 (±0,34) g/L, IgG4/IgG oranı ortanca değeri %2,37 (min:0,35 – max:9,82) görüldü. Plazma hücre oranı ortanca değeri %0,74 (min:0,04 - max:10,09) iken, B hücre oranı ortanca değeri %12,46 (min:4,80 - max:39,62) görüldü.

Hastaların tiroid ultrasonografi bulguları iki farklı endokrinoloji uzmanı tarafından bağımsız bir şekilde değerlendirildi. Parankim heterojenitesi açısından; hafif – orta/ileri şeklinde, fibrozis açısından yok/hafif – orta/ileri şeklinde alt gruplara ayrıldı. Yine ölçülen tiroid bezi boyutlarına göre 4 ml sınır kabul edilerek atrofik – atrofik olmayan şeklinde alt gruplara ayrıldı. Tüm bulgular alt gruplara göre ayrı ayrı çalışılarak değerlendirildi.

Parankim heterojenitesine göre hastalar hafif (n:56) ve orta/ileri (n:44) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Parankim heterojenitesi alt gruplarına göre yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testi ve tiroid otoantikorları değerleri **Tablo 4.1**'de verilmiştir. Parankim heterojenitesi hafif olan grupta ortanca yaş değeri 45 (min:20-max:76) yıl, parankim heterojenitesi orta/ileri olan grupta ortanca değeri 47 (min:20-max:71) yıl olarak saptandı. Yaş ortanca değerleri arasında iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi (p>0,05). Parankim heterojenitesi hafif olan gruptaki 56 hastanın dördü (%7,1) erkek cinsiyet iken, parankim heterojenitesi orta/ileri olan gruptaki 44 hastanın sekizi (%18,2) erkek cinsiyetti. Erkek cinsiyet yüzdesindeki bu artışa rağmen istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Parankim heterojenitesi hafif olan grupta, TSH düzeyi ortalama değeri 2,92 (±2,20) μIU/ml, sT4 düzeyi ortalama değeri 11,55

(±1,98) pmol/L, sT3 düzeyi ortalama değeri 4,95 (±0,69) pmol/L iken; parankim heterojenitesi orta/ileri olan grupta, TSH düzeyi ortalama değeri 3,40 (±3,61) μIU/ml, sT4 düzeyi ortalama değeri 12,12 (±3,36) pmol/L, sT3 düzeyi ortalama değeri 5,06 (±0,81) pmol/L görüldü. Tiroid fonksiyon testlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Parankim heterojenitesi hafif olan grupta anti-TPO düzeyi ortanca değeri 130,1 (min:0,9 – max:1026,0) IU/ml, anti-Tg düzeyi ortanca değeri 7,2 (min:0,9 – max:2419,0) IU/ml iken; parankim heterojenitesi orta/ileri olan grupta bu değerler sırasıyla 206,9 (min:1,0 – max:1026,0) IU/ml ve 16,5 (min:0,9 – max:2503,0) IU/ml görüldü. Gruplar arasında tiroid otoantikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4.1. Parankim heterojenitesi gruplarına göre yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testi ve tiroid otoantikorları değerleri

	Hafif Heterojen (n=56)	***Orta/İleri Heterojen (n=44)***	*p değeri*
***Yaş**, yıl, ortanca (min-max)*	45 (20-76)	47 (20-71)	0,077
***Cinsiyet**, n (%)*	4 (%7,1) erkek 52 (%92,9) kadın	8 (%18,2) erkek 36 (%81,8) kadın	0,091
***TSH**, ortalama (μIU/ml)*	2,92 ± 2,20	3,40 ± 3,61	0,721
***sT4**, ortalama (pmol/L)*	11,55 ± 1,98	12,12 ± 3,36	0,326
***sT3**, ortalama (pmol/L)*	4,95 ± 0,69	5,06 ± 0,81	0,472
***Anti-TPO**, ortanca (min-max)*	130,1 (0,9 – 1026,0)	206,9 (1,0 – 1026,0)	0,154
***Anti-Tg**, ortanca (min-max)*	7,2 (0,9 – 2419,0)	16,5 (0,9 – 2503,0)	0,178

Parankim alt gruplarına göre total IgG, IgG4, IgG4/IgG oranı ile plazma hücre ve B hücre oranı değerleri **Tablo 4.2**'de verilmiştir. Parankim heterojenitesi hafif olan grupta, total IgG düzeyi ortalaması 14,01 (±3,20) g/L, IgG4 düzeyi ortalaması 0,36 (±0,31) g/L, IgG4/IgG oranı ortanca değeri %2,09 (min:0,35 – max:8,72) iken; parankim heterojenitesi orta/ileri olan grupta, total IgG düzeyi ortalaması 12,99 (±2,43) g/L, IgG4 düzeyi ortalaması 0,48 (±0,38) g/L, IgG4/IgG oranı ortanca değeri %2,74 (min:0,41 – max:9,82) görüldü. Parankim heterojenitesi orta/ileri olan grupta IgG4/IgG oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,043). Parankim heterojenitesi hafif olan grupta plazma hücre oranı ortanca değeri %0,63 (min:0,05 - max:10,09), B hücre oranı ortanca değeri %12,95 (min:4,80 - max:32,50) iken, orta/ileri heterojen grupta plazma hücre oranı ortanca değeri %0,93 (min:0,04 -

max:8,06), B hücre oranı ortanca değeri %12,27 (min:6,04 - max:39,62) görüldü. Gruplar arasında plazma hücresi oranı ve B hücre oranı arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4.2. Parankim heterojenitesi gruplarına göre total IgG, IgG4, IgG4/IgG oranı, plazma hücre ve B hücre oranı değerleri

	Hafif Heterojen (n=56)	***Orta/İleri Heterojen (n=44)***	*p değeri*
IgG, *ortalama (g/L)*	14,01 ± 3,20	12,99 ± 2,43	0,085
IgG4, *ortalama (g/L)*	0,36 ± 0,31	0,48 ± 0,38	0,142
IgG4 / IgG*, ortanca (min-max)*	2,09 (0,35 – 8,72)	2,74 (0,41 – 9,82)	**0,043***
Ph oranı*, ortanca (min-max)*	% 0,63 (0,05 – 10,09)	% 0,93 (0,04 – 8,06)	0,112
Bh oranı*, ortanca (min-max)*	% 12,95 (4,80 – 32,50)	% 12,27 (6,04 – 39,62)	0,787

Ph: plazma hücresi, Bh: B lenfosit hücresi, *p<0,05

Hastalar fibrozis durumuna göre; fibrozis yok/hafif fibrotik (n=51) ve orta/ileri düzey fibrotik (n=49) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Fibrozis alt gruplarına göre yaş, cinsiyet ve tiroid fonksiyon testi, tiroid otoantikorları değerleri **Tablo 4,3**'te verilmiştir. Fibrozis yok/hafif fibrotik olan grupta ortanca yaş değeri 45 (min:20-max:76) yıl, orta/ileri düzey fibrotik olan grupta ortanca değeri 46 (min:20-max:71) yıl görüldü. Yaş ortanca değerleri arasında iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi (p>0,05). Fibrozis yok/hafif fibrotik olan gruptaki 51 hastanın beşi (%9,8) erkek cinsiyet iken, orta/ileri düzey fibrotik olan gruptaki 49 hastanın yedisi (%14,3) erkek cinsiyetti. Gruplar arasında erkek cinsiyet yüzdesinde istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Fibrozis yok/hafif fibrotik olan grupta, TSH düzeyi ortalama değeri 2,86 (±2,52) µIU/ml, sT4 düzeyi ortalama değeri 11,34 (±2,12) pmol/L, sT3 düzeyi ortalama değeri 4,97 (±0,67) pmol/L iken; orta/ileri düzey fibrotik olan grupta, TSH düzeyi ortalama değeri 3,41 (±3,25) µIU/ml, sT4 düzeyi ortalama değeri 12,28 (±3,10) pmol/L, sT3 düzeyi ortalama değeri 5,03 (±0,82) pmol/L görüldü. Tiroid fonksiyon testlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Fibrozis yok/hafif fibrotik olan grupta anti-TPO düzeyi ortanca değeri 103,2 (min:0,3 – max:1026,0) IU/ml, anti-Tg düzeyi ortanca değeri 6,5 (min:0,9 – max:2419,0) IU/ml iken; orta/ileri düzey fibrotik olan grupta bu değerler sırasıyla 253,0 (min:3,4 – max:1026,0) IU/ml ve 19,8 (min:0,9 – max:2503,0) IU/ml görüldü. Anti-Tg düzeyleri

arasında anlamlı fark yokken, anti-TPO düzeyleri; orta/ileri düzey fibrotik olan grupta istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0,001).

Tablo 4.3. Fibrozis alt gruplarına göre yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testi ve tiroid otoantikorları değerleri

	Fibrozis yok/Hafif Fibrotik (n=51)	***Orta/İleri Fibrotik (n=49)***	*p değeri*
***Yaş**, yıl, ortanca (min-max)*	45 (20 - 76)	46 (20 - 71)	0,571
***Cinsiyet**, n (%)*	5 (%9,8) erkek 46 (%90,2) kadın	7 (%14,3) erkek 42 (%85,7) kadın	0,491
***TSH**, ortalama (μIU/ml)*	2,86 ± 2,52	3,41 ± 3,25	0,705
***sT4**, ortalama (pmol/L)*	11,34 ± 2,12	12,28 ± 3,10	0,081
***sT3**, ortalama (pmol/L)*	4,97 ± 0,67	5,03 ± 0,82	0,677
***Anti-TPO**, ortanca (min-max)*	103,2 (0,3 - 1026,0)	253,0 (3,4 - 1026,0)	**<0,001***
***Anti-Tg**, ortanca (min-max)*	6,5 (0,9 - 2419,0)	19,8 (0,9 - 2503,0)	0,105

*p<0,05

Fibrozis alt gruplarına göre total IgG, IgG4, IgG4/IgG oranı ile plazma hücre ve B hücre oranı değerleri **Tablo 4.4**'te verilmiştir. Fibrozis yok/hafif fibrotik olan grupta, total IgG düzeyi ortalaması 13,40 (±2,58) g/L, IgG4 düzeyi ortalaması 0,36 (±0,35) g/L, IgG4/IgG oranı ortanca değeri %1,69 (min:0,35 – max:8,80) iken; orta/ileri düzey fibrotik olan grupta, total IgG düzeyi ortalaması 13,74 (±3,25) g/L, IgG4 düzeyi ortalaması 0,47 (±0,34) g/L, IgG4/IgG oranı ortanca değeri %2,70 (min:0,44 – max:9,82) görüldü. Orta/ileri düzey fibrotik olan grupta IgG4/IgG oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,025). Fibrozis yok/hafif fibrotik grupta plazma hücre oranı ortanca değeri %0,52 (min:0,04 – max:10,09), B hücre oranı ortanca değeri %12,68 (min:6,05 - max:32,50) iken, orta/ileri fibrotik grupta plazma hücre oranı ortanca değeri %0,98 (min:0,14 - max:8,06), B hücre oranı ortanca değeri %12,40 (min:4,80 - max:39,62) görüldü. Gruplar arasında plazma hücresi oranı ve B hücre oranı arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4.4. Fibrozis alt gruplarına göre total IgG, IgG4, IgG4/IgG oranı, plazma hücre ve B hücre oranı değerleri

	Fibrozis yok/Hafif Fibrotik (n=51)	***Orta/İleri Fibrotik (n=49)***	*p değeri*
IgG, *ortalama (g/L)*	13,40 ± 2,58	13,74 ± 3,25	0,564
IgG4, *ortalama (g/L)*	0,36 ± 0,35	0,47 ± 0,34	**0,029***
IgG4 / IgG*, ortanca (min-max)*	1,69 (0,35 – 8,80)	2,70 (0,44 – 9,82)	**0,025***
Ph oranı*, ortanca (min-max)*	% 0,52 (0,04 – 10,09)	% 0,98 (0,14 – 8,06)	0,056
Bh oranı*, ortanca (min-max)*	% 12,68 (6,05 – 32,50)	% 12,40 (4,80 – 39,62)	0,866

Ph: plazma hücresi, Bh: B lenfosit hücresi, *p<0,05

Tiroid bezi boyutlarına göre hastalar atrofik (n=20) ve atrofik olmayan (n=80) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Atrofi alt gruplarına göre yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testi ve tiroid otoantikorları değerleri **Tablo 4.5**'te verilmiştir. Atrofik olan grupta ortanca yaş değeri 49,5 (min:33-max:71) yıl, atrofik olmayan grupta ortanca değeri 45 (min:20-max:76) yıl görüldü. Yaş ortanca değerleri arasında iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi (p>0,05). Atrofik olan gruptaki 20 hastanın ikisi (%10) erkek cinsiyet iken, atrofik olmayan gruptaki 80 hastanın 10'u (%12,5) erkek cinsiyetti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Atrofik olan grupta, TSH ortalama düzeyi 2,59 (±3,98) µIU/ml, sT4 ortalama düzeyi 12,80 (±2,81) pmol/L, sT3 ortalama düzeyi 5,10 (±0,45) pmol/L iken; atrofik olmayan grupta, TSH ortalama düzeyi 3,27 (±2,58) µIU/ml, sT4 ortalama düzeyi 11,56 (±2,60) pmol/L, sT3 ortalama düzeyi 4,98 (±0,80) pmol/L görüldü. TSH düzeyleri, atrofik grupta anlamlı olarak daha düşük, sT4 düzeyleri ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,05). Atrofik olan grupta anti-TPO düzeyi ortanca değeri 74,7 (min:0,4 – max:493,7) IU/ml, anti-Tg düzeyi ortanca değeri 9,8 (min:0,9 – max:2378,5) IU/ml iken; atrofik olmayan grupta bu değerler sırasıyla 251,3 (min:0,3 – max:1026,0) IU/ml ve 8,5 (min:0,9 – max:2503,0) IU/ml görüldü. Anti-Tg düzeyleri arasında anlamlı fark yokken, anti-TPO düzeyleri; atrofik olmayan grupta istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0,01).

Atrofi alt gruplarına göre total IgG, IgG4, IgG4/IgG oranı ile plazma hücre ve B hücre oranı değerleri **Tablo 4.6'**da verilmiştir. Atrofik olan grupta, total IgG düzeyi ortalaması 12,22 (±2,34) g/L, IgG4 düzeyi ortalaması 0,40 (±0,37) g/L, IgG4/IgG

oranı ortanca değeri %2,06 (min:0,46 – max:8,80) iken; atrofik olmayan grupta, total IgG düzeyi ortalaması 13,90 (±2,97) g/L, IgG4 düzeyi ortalaması 0,42 (±0,34) g/L, IgG4/IgG oranı ortanca değeri %2,37 (min:0,35 – max:9,80) görüldü. Atrofik olmayan grupta total IgG düzeyi anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,05$) görülürken, IgG4 düzeyi ve IgG4/IgG oranları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Atrofik grupta plazma hücre oranı ortanca değeri %0,91 (min:0,04 - max:7,72), B hücre oranı ortanca değeri %12,22 (min:6,04 - max:39,62) iken, atrofik olmayan grupta plazma hücre oranı ortanca değeri %0,74 (min:0,05 - max:10,09), B hücre oranı ortanca değeri %12,54 (min:4,80 - max:27,95) görüldü. Gruplar arasında plazma hücresi oranı ve B hücre oranı arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Atrofi alt gruplarına göre yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testi ve tiroid otoantikorları değerleri

	Atrofik (n=20)	***Atrofik olmayan (n=80)***	*p değeri*
***Yaş**, yıl, ortanca (min-max)*	49,5 (33 - 71)	45 (20 - 76)	0,075
***Cinsiyet**, n (%)*	2 (%10) erkek 18 (%80) kadın	10 (%12,5) erkek 70 (%87,5) kadın	1,00
***TSH**, ortalama (µIU/ml)*	2,59 ± 3,98	3,27 ± 2,58	**0,012***
***sT4**, ortalama (pmol/L)*	12,80 ± 2,81	11,56 ± 2,60	**0,013***
***sT3**, ortalama (pmol/L)*	5,10 ± 0,45	4,98 ± 0,80	0,201
***Anti-TPO**, ortanca (min-max)*	74,7 (0,4 – 493,7)	251,3 (0,3 – 1026,0)	**0,001***
***Anti-Tg**, ortanca (min-max)*	9,8 (0,9 – 2378,5)	8,5 (0,9 – 2503,0)	0,848

*p<0,05

Tablo 4.6. Atrofi alt gruplarına göre total IgG, IgG4, IgG4/IgG oranı, plazma hücre ve B hücre oranı değerleri

	Atrofik (n=20)	***Atrofik Olmayan (n=80)***	*p değeri*
***IgG,** ortalama (g/L)*	12,22 ± 2,34	13,90 ± 2,97	**0,021***
***IgG4,** ortalama (g/L)*	0,40 ± 0,37	0,42 ± 0,34	0,548
***IgG4 / IgG**, ortanca (min-max)*	2,06 (0,46 – 8,80)	2,37 (0,35 – 9,80)	0,997
***Ph oranı**, ortanca (min-max)*	% 0,91 (0,04 – 7,72)	% 0,74 (0,05 – 10,09)	0,803
***Bh oranı**, ortanca (min-max)*	% 12,22 (6,04 – 39,62)	% 12,54 (4,80 – 27,95)	0,924

Ph: plazma hücresi, Bh: B lenfosit hücresi, *p<0,05

5. TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditi; diğer bir adıyla kronik lenfositik tiroidit, erişkinde en sık görülen kronik inflamatuvar tiroidit olup, yeterli iyot tüketimi olan toplumlarda en sık guatr ve hipotiroidi nedenidir (1, 2).

Hashimoto tiroiditi histopatolojik olarak homojen bir hastalık değildir ve son yıllarda Hashimoto tiroiditi fibröz varyant (HTFV) ve IgG4 ilişkili tiroidit (IgG4-HT) gibi farklı histolojik alt tipleri tanımlanmıştır. Bu alt tipler arasında en yaygın olarak bilinen alt grup, Hashimoto tiroiditi vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturan fibröz varyanttır (143). Bu varyant Katz ve Vickery tarafından ilk kez 1974'te tanımlanmıştır ve bu varyant için tanı kriteri olarak; tiroid bezi parankiminin üçte birinden fazlasında belirgin fibrozis olması ve kalan dokunun tipik Hashimoto tiroiditi ile uyumlu olması önerilmiştir (6). Ayrıca Hashimoto tiroiditinin fibröz varyantının, tipik bir Hashimoto tiroiditinden oldukça farklı olan bir dizi klinik özelliği (bası semptomları daha ön planda, anti-Tg düzeyi daha yüksek, yaş ortalaması daha yüksek) olduğu gösterilmiş ve Hashimoto tiroiditinin klasik formundan farklı bir klinikopatolojik durumu temsil edebileceği öne sürülmüştür. Bu farklılığı destekler şekilde, başlangıçta Hashimoto tiroiditi klasik form tanısı olan hastaların tekrarlayan biyopsiler ile yapılan takibinde, fibrozis düzeyinde anlamlı bir artış olmadığı gösterilmiştir (144).

Bir diğer kronik tiroidit şekli olan Riedel tiroiditi ise inflamatuar proliferatif bir fibrozis süreci ile karakterize nadir görülen bir tablodur (145, 146). Klinik olarak bası semptomları ön plandadır ve tiroid fonksiyon testleri genelde normaldir. Riedel tiroitinin, Hashimoto tiroiditinin fibröz varyantı ile histolojik benzerliklerinin bir sonucu olarak, bu iki patoloji ile ilgili literatürde tanım kargaşaları olsa da, fibröz varyantta fibrozisin kapsüle sınırlı olması ile ayırt edilirler (6). 2000'li yıllarının başında IgG4 ilşkili sklerozan hastalık tanımının yapılmasıyla, bazı araştırmacılar Riedel tiroiditinin, IgG4 ilişkili sklerozan hastalığın tiroid tutulumu olabileceğini bildirmiştir (145, 147, 148). Ancak bugüne kadar Riedel tiroiditinde immünohistokimyasal veya serolojik olarak IgG4 ile ilgili değerlendirme içeren kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır (149, 150). Harach ve Williams tarafından yapılmış bir çalışmada ise (151); çeşitli tiroid hastalıklarında plazma hücresi alt

kümeleri değerlendirilmiş ve Riedel tiroiditinde IgG plazma hücrelerinin değil, IgA plazma hücrelerinin baskın olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar, Riedel tiroiditi ile IgG4 ilişkili sklerozan hastalığın bağlantılı olduğuna dair hipotezi sorgulatmaktadır.

Son dekatta ise Li ve arkadaşları histopatolojik olarak IgG4+ plazma hücresinden zengin bir hasta grubu saptamışlar ve bunu yeni bir Hashimoto tiroiditi varyantı olarak 'IgG4 ilişkili tiroidit' tanımlamışlardır. IgG4 ilişkili tiroidit ile Hashimoto tiroiditinin fibröz varyantı arasında ciddi bir histolojik benzerlik bildirilmiş ve iki grup arasında ortak noktalar olabileceği belirtilmiştir. Patolojik olarak; IgG4+ plazma hücresinden zengin bir lenfoplazmositik infiltrasyon, yoğun fibrozis ve belirgin foliküler hücre dejenerasyonu gösterilmiştir. (8). Takip eden çalışmalarda; IgG4 ilişkili tiroidit grubunda erkek cinsiyet baskınlığı, düşük yaş ortalaması, otoantikor düzey yüksekliği, daha kısa hastalık süresi ve ultrasonografide daha fazla diffüz düşük ekojenite olması gibi klinik farklılıklar da tanımlanmıştır (10, 109). Bu çalışmalarla birlikte; IgG4'ün tiroidit patolojisindeki yeri, son dönemde popüler bir araştırma konusu haline gelmiştir. IgG4 ilişkili sklerozan hastalık tanısı olan hastalarda, hipotirodi görülme sıklığı normalden yüksek (%14-28) ve bu hastalardan hipotirodi kliniğine sahip olanlarda IgG4 düzeyi anlamlı olarak daha yüksektir (137). Ayrıca bu hastalarda glukokortikoid tedavisi ile hipotiroidi kliniğinde gerileme olduğu ve tiroid bezinin atrofiye gittiği gösterilmiştir. Ancak IgG4 ilişkili tiroidit tanısı olan hastalarda, gösterilmiş başka bir organ tutulumu olmamıştır. Hashimoto tiroiditin son dönemde sıkça bahsedilen bu alt tiplerinin klasik varyantın ilerleyen süreci mi yoksa ayrı birer histopatolojik durum mu olduğu konusu halen tartışılmaktadır.

Bugüne kadar bu konuda yapılmış çalışmaların temelinde immunohistokimyasal incelemeler yer almıştır. Hashimoto tiroiditi hastalarının tedavi ve izleminde cerrahinin nadiren yer aldığı göz önünde bulundurulduğunda, bu alt grup hastaları ayırt edebilmek için, immunohistokimyasal incelemeler yerine ultrasonografi veya laboratuvar testi gibi invazif olmayan ve pratik yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Hashimoto tiroiditi hastalarında ultrasonografik bulgular değişkenlik gösterir. Sonografik görünüm sıklıkla nodüler fokal form ve diffüz form şeklinde görülür.

Nodüler fokal formda sınırları belirsiz, küçük, hipoekoik nodüller dikkat çeker. Diffüz formda ise başlangıçta büyümüş tiroid bezinde çok sayıda hipoekoik nodüller izlenirken, zaman içerisinde psödolobüler görünüm ve fibrotik bantlarla ayrılmış çok sayıda psödonodüler alanlar şeklinde görünüm ön plana çıkar. Bazı bezler ise zaman içerisinde küçülerek atrofik bir yapı kazanır (152). Bu değişik bulguların hastalığın evresi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak klinik pratikte hastaların tiroid statuslarından bağımsız olarak bazı hastalarda diffüz ekojenik azalmanın bazı hastalarda ise fibröz bantların ön planda olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca hastaların değişik klinik prezantasyonları da göz önünde tutulursa değişik sonografik görünümlerin altta yatan patogenetik mekanizma ya da farklı alt gruplar ile ilişkili olabileceği de düşünülebilir.

Hashimoto tiroiditi alt grupları ile sonografik özelliklerin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışmada IgG4-HT ve HTFV hastalarında daha çok diffüz ekojenite azalması bildirilmiştir (109, 126). IgG4 ilişkili olmayan tiroidit hasta grubunda ise diffüz kaba ekojeniteden bahsedilmektedir. Sonografik olarak hipoekojenitenin varlığının ciddi folliküler dejenerasyonun bir göstergesi olduğu ileri sürülmektedir.

Biz bu çalışmada hastaların ultrasonografi bulgularını; parankim heterojenitesi, fibrozis derecesi ve atrofi durumuna göre sınıflandırarak aralarındaki klinik ve biyokimyasal farkları inceledik ve alt grupların saptanması açısından yol gösterici olabilecek laboratuvar testlerini değerlendirdik.

Çalışmamızdaki hiçbir alt grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımında istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak parankim heterojenitesi orta/ileri olan gruptaki erkek cinsiyeti oranı, parankim heterojenitesi hafif olan gruba oranla daha yüksekti (%18,2 ve %7,1). İstatiksel olarak anlamlı olmasa da bu oran yüksekliği; bu konuda yapılmış çalışmalardaki IgG4 ilişkili tiroidit hastalarının cinsiyet dağılımı ile benzerlik göstermektedir (109). Bu durum; ileri parankim heterojenitesinin, IgG4 ilşkili tiroidit ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Literatürdeki benzer çalışmalar yalnızca tiroidektomi yapılan Hashimoto tiroiditi hasta gruplarını içermektedir. Bu nedenle hastaların yaş ve cinsiyet dağılımını etkileyen başka faktörlerin varlığı da olasıdır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların TSH, sT3 ve sT4 düzeylerinde; parankim heterojenitesi ve fibrozis alt grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. Literatürdeki çalışmalar ise, IgG4 ilişkili tiroiditin özellikle artmış subklinik hipotiroidizm ile ilişkili olduğunu göstermiştir (10, 109). Biz bu durumu yalnızca atrofik alt grupta gözlemledik. Hasta gruplarımızın medikal tedavi altında izlenen ve henüz cerrahi gerektirir semptomları olmayan hastalardan oluşması bu sonuçla ilişkili gözükmektedir. Bu konuda daha doğru değerlendirmeyi yapabilmek için hastaların ötiroid klinikte izlenirken ihtiyaç duyulan LT-4 dozlarının kıyaslandığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tiroid otoantikor düzeylerinde; parankim heterojenitesi grupları arasında anlamlı bir fark yokken; fibrozis sınıflamasında, orta/ileri fibrotik olan grupta anti-TPO düzeyini anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Literatürde bu konuda yapılmış çalışmalarda her iki otoantikor düzeyi de IgG4 ilişkili tirodit grubunda anlamlı olarak yüksek görülmüştür (10, 109). Bizim çalışmamızda ise; anti-Tg düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Anti-Tg düzeylerinin spesifitesinin daha düşük olması, anti-TPO düzeyleri ile korelasyon göstermemesi (122), bu farklılığa neden olmuş olabilir. Ayrıca Hashimoto hastalarında, hastalık başlangıcında anti-Tg düzeyleri daha yüksek iken, hastalık süresi ilerledikçe bu yüksekliğin yerini anti-TPO'ya bıraktığı gösterilmiştir (123). Hastalık sürecindeki bu antikor titresi değişiklikleri de bu farklılığın nedenlerinden biri olabilir. Bu nedenle anti-Tg hakkında daha doğru yorum yapabilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların IgG4 düzeyi ortalama değeri 0,41 (±0,34) g/L'di. Kullandığımız kitin üst sınırı olan 0,86 g/L' yi sınır değer olarak aldığımızda; 100 hastanın 15'inin (%15) IgG4 düzeyi, bu sınırın üzerindeydi. Bu hastaların ultrasonografik değerlendirmelerinde, yaş ve cinsiyet dağılımlarında anlamlı farklılık görülmedi. IgG4 ilişkili sklerozan hastalık tanı kriteri sınır değeri olan 1,35 g/L'nin üzerinde değeri olan yalnızca bir hasta saptandı. Bu hastada, başka bir organ tutulum bulgusu yoktu.

Serum IgG4 düzeyinde alt gruplar arasında anlamlı bir fark görülmezken, IgG4/IgG oranı; hem parankim heterojenitesi orta/ileri olan grupta, hem de orta/ileri

fibrotik olan grupta, istatiksel olarak anlamlı daha yüksek görüldü. Serum IgG4/IgG oranının daha önce değerlendirildiği bir Hashimoto tiroiditi çalışması yoktur. Elde ettiğimiz bulgulara göre; serum IgG4/IgG oranının, serum IgG4 düzeyinden daha değerli bir belirteç olduğunu söyleyebiliriz. Bu hipoteze dayanarak, Hashimoto tiroiditi varyantları araştırılırken hem serum IgG4 düzeyini hem de IgG4/IgG oranını değerlendirmek yol gösterici olacaktır. Çalışmamızdaki atrofi alt grupları arasında ise total IgG, IgG4 düzeyi ve IgG4/IgG oranı değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi. Bu durum atrofik tiroid bezi bulguları ile giden otoimmun tiroidit tablosunun, IgG4 ilişkili tiroiditten farklı bir antite olduğunu desteklemektedir.

Hastaların periferik serum örneklerinden yapılan akım sitometri çalışması sonuçlarına göre; plazma hücresi ve B hücre oranlarında alt gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak orta/ileri fibrozis grubundaki plazma hücresi oranının, fibrozis yok/hafif fibrotik gruba göre istatiksel anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu görüldü (%0,98 - %0,52). Bu durum plazma hücresinin fibrozisten sorumlu hücre olduğu fikrini desteklemektedir. Literatürde de IgG4 ilişkili tiroidit grubu hastalarının patoloji örneklerinde IgG4+ plazma hücresi hakimiyeti gösterilmiştir (11).

Tüm bu noktalar, son dönemde yeniden tanımlanan Hashimoto tiroiditi alt sınıflamasının, immünohistokimyasal ve patolojik bir sınıflama olmasının yanında klinik öneminin de olduğunu göstermektedir. Serum IgG4/IgG oranının ölçülmesi, ultrasonografide parankim heterojenitesi ve fibrozis durumunun değerlendirilmesi, bu yeni alt grupları ayırt etmek için pratik bir yöntem olabilir. Özellikle ileri parankim heterojenitesi ve ileri fibrozis bulguları ile artmış serum IgG4/IgG oranının, IgG4 ilişkili varyant ile ilişkili olabileceğini akılda tutmak gerektiğini düşünmekteyiz. Tanımlanmış olan bu Hashimoto tiroiditi varyantları arasındaki farklıları daha net ve açık şekilde ortaya koymak, tiroidit patogenezinde IgG4'ün rolünü belirlemek ve uygun terapötik yaklaşımları araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, klinik tanı kriterlerine göre Hashimoto tiroiditi tanısı olan hastaların tiroid ultrasonografisindeki; atrofi, fibrozis ve parankim heterojenitesi durumu ile hastaların klinik özellikleri, total IgG ve IgG4 düzeyleri ve plazma hücre / B hücre oranları arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık. Parankim heterojenitesi ve fibrozis düzeyi orta/ileri olan grupta; serum IgG4/IgG oranında artış olduğunu saptadık. Yine bu artışa paralel olarak anti-TPO düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösterdik. TSH, sT3, sT4, anti-Tg düzeyleri arasında ise istatiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlemedik. Bu bulgular; Hashimoto tiroiditi varyantlarının farklı ultrasonografi bulgularına ve farklı klinik tablolara sahip olabileceğini göstermiştir. Özellikle ileri parankim heterojenitesi ve ileri fibrozis bulguları ile artmış serum IgG4/IgG oranının, IgG4 ilişkili varyant ile ilişkili olabileceğini akılda tutmak gerektiğini düşünmekteyiz. Tanımlanmış olan bu Hashimoto tiroiditi varyantları arasındaki farklıların daha net ve açık ortaya konması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Hashimoto Tiroiditi ile İzlenen Hastaların Sonografik Görüntüleri ile Serum Igg4 Düzeyleri ve Akım Sitometride Plazma Hücre, B Hücre Oranı Arasındaki İlişki

Hashimoto tiroiditi; yüksek serum tiroid antikorları ve guatr varlığı ile karakterize, dünyada ve ülkemizde en sık görülen kronik tiroidit türüdür. İyot eksikliği olmayan toplumlarda en sık guatr ve hipotiroidi nedenidir. Hashimoto tiroiditin tanımlanmış klasik formuna ek olarak; fibröz varyant, IgG4 ile ilişkili varyant, jüvenil form, haşhitoksikoz ve ağrısız tiroidit (sporadik veya post-partum) adı altında başka bazı klinik-patolojik antiteler de tanımlanmıştır. Bu çalışmada, klinik tanı kriterlerine göre Hashimoto tiroiditi tanısı olan hastaların tiroid ultrasonografisindeki fibrozis, parankim heterojenitesi ve atrofi durumu ile hastaların klinik özellikleri, total IgG, IgG4 değerleri ve plazma hücresi, B hücre oranları arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı/ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'ne Ekim 2019 – Şubat 2020 arasında başvuran ve Hashimoto Tiroiditi tanısı olan 100 gönüllü hasta alındı. İmmun yetmezliği olan, tiroid cerrahisi öyküsü olan, serum immunglobulin düzeyini etkileyen ilaç kullanımı olan ve serum IgG4 düzeyini etkileyebilecek ek hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda serum örneğinden TSH, s T3, s T4, anti TPO, anti Tg, total IgG, IgG4 testleri çalışıldı. Eş zamanlı olarak plazma örneklerinden akım sitometride plazma hücresi ve B hücre belirteci olarak CD45, CD14, CD19, CD38 ve CD138 çalışıldı. Hastaların eş zamanlı olarak tiroid ultrasonografisi yapılarak görüntüler kayıt altına alındı. Kayıt altına alınan bu görüntüler iki farklı endokrinoloji uzmanı tarafından bağımsız bir şekilde izlendi ve parankim hetorejenitesi açısından değerlendirilerek; hafif – orta/ileri şeklinde, fibrozis açısından değerlendirilerek; yok/hafif - orta/ileri şeklinde, ölçülen tiroid bezi boyutlarına göre değerlendirilerek; (4ml sınır kabul edildi) atrofik ve atrofik olmayan şeklinde gruplara ayrıldı.

Hastaların 88'i kadın (%88), 12'si erkekti (%12). Yaş ortalaması 44,97 (±12,62) yıl görüldü. Hastaların ultrasonografi görüntüleri değerlendirildi ve parankim

heterojenitesi, fibrozis durumu ve atrofi durumuna göre alt gruplara ayrılan hastaların verileri değerlendirildi. Yaş ve cinsiyet dağılımlarında alt gruplar arasında farklılık gözlenmedi. Tiroid fonkiyon testlerinde, parankim heterojenitesi ve fibrozis alt grupları arasında farklılık saptanmaz iken, atrofik grupta, atrofik olmayan gruba göre TSH düzeyi daha yüksek, sT4 düzeyi daha düşük görüldü. Tiroid otoantikorları düzeyinde, parankim heterojenitesi alt gruplarında farklılık saptanmaz iken, orta/ileri fibrotik grupta ve atrofik olmayan grupta anti-TPO düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Serum IgG4/IgG oranı; hem parankim heterojenitesi orta/ileri olan grupta hem de orta/ileri fibrotik olan grupta anlamlı olarak daha yüksek görüldü. Akım sitometride plazma hücresi ve B hücre oranlarında ise alt grupların hiçbirinin arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Bugüne kadar bu konuda yapılmış çalışmaların temelinde immunohistokimyasal incelemeler yer almıştır. Hashimoto tiroiditi hastalarının tedavi ve izleminde cerrahinin nadiren yer aldığı göz önünde bulundurulduğunda, bu alt grup hastaları ayırt edebilmek için, yerine ultrasonografi veya laboratuvar testi gibi invazif olmayan ve pratik yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de bu nedenle yaptığımız çalışmada hastaların ultrasonografi bulgularını; fibrozis derecesi, parankim heterojenitesi ve atrofi durumuna göre sınıflandırılarak aralarındaki klinik ve biyokimyasal farkları inceledik ve yol gösterici olabilecek labaratuvar testlerini değerlendirdik. Sonuç olarak; bu çalışma Hashimoto tiroiditi varyantlarının farklı ultrasonografi bulgularına ve farklı klinik tablolara sahip olabileceğini göstermiştir. Özellikle ileri parankim heterojenitesi ve ileri fibrozis bulguları ile artmış serum IgG4/IgG oranının, IgG4 ilişkili varyant ile ilişkili olabileceğini akılda tutmak gerektiğini düşünmekteyiz. Tanımlanmış olan bu Hashimoto tiroiditi varyantları arasındaki farklıların daha net ve açık ortaya konması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Relationship Between Sonographic Images and Serum IgG4 Levels and Flow Cytometry Plasma Cell and B Cell Ratio in Hashimoto's Thyroiditis

Hashimoto thyroiditis; it is the most common type of chronic thyroiditis in the world and in our country, characterized by high serum thyroid antibodies and the presence of goiter and the most common cause of hypothyroidism in societies without iodine deficiency. In addition to the classic form of Hashimoto thyroiditis; some other clinical-pathological entities have also been identified: fibrous variant, IgG4-related variant, juvenile form, hashitoxicosis variant and painless thyroiditis (or silent).

In this study, we aimed to reveal the relationship between fibrosis, parenchymal heterogeneity and atrophy status and clinical features, total IgG, IgG4 levels and plasma cell, B cell ratio in patients diagnosed with Hashimoto thyroiditis. Thyroid US examination were performed for each patient and images of the patients were evaluated by two different endocrinologists. The patients were subdivided as mild - moderate/advanced according to parenchymal heterogeneity, none/mild - moderate/advanced according to fibrosis status, atrophic - non-atrophic according to atrophy status.

100 patients diagnosed with Hashimoto thyroiditis were included in this study. 88 of the patients were female (88%) and 12 were male (12%). The average age was 44.97 (± 12.62) years. There was no difference between the subgroups in age and gender distributions. In thyroid function tests, there was no difference between parenchymal heterogeneity and fibrosis subgroups, while TSH levels were was higher in the atrophic group compared to the non-atrophic group and sT4 levels were lower. Thyroid autoantibody levels did not differ in the parenchymal heterogeneity subgroups, while the anti-TPO levels were significantly higher in the middle / advanced fibrotic group and the non-atrophic group. IgG4/IgG ratio; were significantly higher in both the parenchymal heterogeneity group and the moderate / advanced fibrotic group. In flow cytometry, no significant difference was found between the plasma cell and B cell ratios in any of the subgroups.

As a result; with this study, Hashimoto's thyroiditis variants have been shown to have different US findings and different clinical pictures. It should be borne in mind that especially increased fibrosis and parenchymal heterogeneity may be related to the IgG4 related variant.

KAYNAKÇA

1. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol. 1997;84(3):223-43.
2. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. Endocrine. 2012;42(2):252-65.
3. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull. 2011;99:39-51.
4. Dayan CM, Daniels GH. Chronic Autoimmune Thyroiditis. New England Journal of Medicine. 1996;335(2):99-107.
5. Fink H, Hintze G. [Autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis): current diagnostics and therapy]. Med Klin (Munich). 2010;105(7):485-93.
6. Katz SM, Vickery AL, Jr. The fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis. Hum Pathol. 1974;5(2):161-70.
7. Hay ID. Thyroiditis: a clinical update. Mayo Clin Proc. 1985;60(12):836-43.
8. Li Y, Bai Y, Liu Z, Ozaki T, Taniguchi E, Mori I, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. Pathology International. 2009;59(9):636-41.
9. Wallace ZS, Perugino C, Matza M, Deshpande V, Sharma A, Stone JH. Immunoglobulin G4-related Disease. Clin Chest Med. 2019;40(3):583-97.
10. Li Y, Nishihara E, Hirokawa M, Taniguchi E, Miyauchi A, Kakudo K. Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(3):1309-17.
11. Kakudo K, Li Y, Taniguchi E, Mori I, Ozaki T, Nishihara E, et al. IgG4-related disease of the thyroid glands. Endocr J. 2012;59(4):273-81.
12. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):391-7.
13. Weetman A. A hundred years of Hashimoto's thyroiditis. Thyroid. 2013;23(2):135-6.

14. Hashimoto H. Zur kenntniss der lymphomatosen veranderung der Schilddruse (Struma lymphomatosa). Arch Klin Chir. 1912;97:219-48.
15. Fakhruddin N. Hashimoto, Hakaru (1881–1934). In: van Krieken JHJM, editor. Encyclopedia of Pathology. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 1-3.
16. GRAHAM A, McCULLAGH EP. ATROPHY AND FIBROSIS ASSOCIATED WITH LYMPHOID TISSUE IN THE THYROID: STRUMA LYMPHOMATOSA (HASHIMOTO). Archives of Surgery. 1931;22(4):548-67.
17. Joll CA. The pathology, diagnosis, and treatment of Hashimoto's disease (struma lymphomatosa). BJS (British Journal of Surgery). 1939;27(106):351-89.
18. Sawin CT. The heritage of Dr. Hakaru Hashimoto (1881-1934). Endocr J. 2002;49(4):399-403.
19. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. New England Journal of Medicine. 2003;348(26):2646-55.
20. Vanderpump MP, Tunbridge WM, 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. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;43(1):55-68.
21. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002;87(2):489-99.
22. Okayasu I, Hara Y, Nakamura K, Rose NR. Racial and age-related differences in incidence and severity of focal autoimmune thyroiditis. Am J Clin Pathol. 1994;101(6):698-702.
23. Okayasu I, Hatakeyama S, Tanaka Y, Sakurai T, Hoshi K, Lewis PD. Is focal chronic autoimmune thyroiditis an age-related disease? Differences in incidence and severity between Japanese and British. The Journal of Pathology. 1991;163(3):257-64.
24. Balazs C. [The role of hereditary and environmental factors in autoimmune thyroid diseases]. Orv Hetil. 2012;153(26):1013-22.

25. Hall R, Stanbury JB. Familial studies of autoimmune thyroiditis. Clin Exp Immunol. 1967;2:Suppl:719-25.
26. Aho K, Gordin A, Sievers K, Takala J. Thyroid autoimmunity in siblings: a population study. Acta Endocrinol Suppl (Copenh). 1983;251:11-5.
27. Phillips D, Shields D, Dugoujon J, Prentice L, McGuffin P, Smith R. Complex segregation analysis of thyroid autoantibodies: are they inherited as an autosomal dominant trait? Human heredity. 1993;43(3):141-6.
28. Desai MP, Karandikar S. Autoimmune thyroid disease in childhood: a study of children and their families. Indian pediatrics. 1999;36:659-68.
29. Segni M, Wood J, Pucarelli I, Toscano V, Toscano R, Pasquino A. Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents: a study of 66 families. Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. 2001;14:1271-5; discussion 97-8.
30. Marwaha R, Sen S, Tandon N, Sahoo M, Walia R, Singh S, et al. Familial aggregation of autoimmune thyroiditis in first-degree relatives of patients with juvenile autoimmune thyroid disease. Thyroid. 2003;13(3):297-300.
31. Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. Thyroid. 2003;13(8):761-4.
32. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly GJ. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. Horm Metab Res. 2011;43(3):200-4.
33. Phillips DI, Osmond C, Baird J, Huckle A, Rees-Smith B. Is birthweight associated with thyroid autoimmunity? A study in twins. Thyroid. 2002;12(5):377-80.
34. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. J Autoimmun. 2008;30(1-2):58-62.
35. Tandon N, Zhang L, Weetman AP. HLA associations with Hashimoto's thyroiditis. Clin Endocrinol (Oxf). 1991;34(5):383-6.
36. Bogner U, Badenhoop K, Peters H, Schmieg D, Mayr WR, Usadel KH, et al. HLA-DR/DQ gene variation in nongoitrous autoimmune thyroiditis at the serological and molecular level. Autoimmunity. 1992;14(2):155-8.

37. Hunt P, Marshall S, Weetman A, Bunce M, Bell J, Wass J, et al. Histocompatibility leucocyte antigens and closely linked immunomodulatory genes in autoimmune thyroid disease. Clinical endocrinology. 2001;55(4):491-9.
38. Badenhoop K, Schwarz G, Walfish PG, Drummond V, Usadel KH, Bottazzo GF. Susceptibility to thyroid autoimmune disease: molecular analysis of HLA-D region genes identifies new markers for goitrous Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71(5):1131-7.
39. Petrone A, Giorgi G, Mesturino CA, Capizzi M, Cascino I, Nistico L, et al. Association of DRB1*04-DQB1*0301 haplotype and lack of association of two polymorphic sites at CTLA-4 gene with Hashimoto's thyroiditis in an Italian population. Thyroid. 2001;11(2):171-5.
40. Wan X-L, Kimura A, Dong R-P, Honda K, Tamai H, Sasazuki T. HLA-A and-DRB4 genes in controlling the susceptibility to Hashimoto's thyroiditis. Human immunology. 1995;42(2):131-6.
41. Honda K, Tamai H, Morita T, Kuma K, Nishimura Y, Sasazuki T. Hashimoto's thyroiditis and HLA in Japanese. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1989;69(6):1268-73.
42. Hawkins B, Lam K, Ma J, Wang C, Yeung R. Strong association between HLA DRw9 and Hashimoto's thyroiditis in Southern Chinese. European Journal of Endocrinology. 1987;114(4):543-6.
43. Kotsa K, Watson PF, Weetman AP. A CTLA-4 gene polymorphism is associated with both Graves disease and autoimmune hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 1997;46(5):551-4.
44. Akamizu T, Sale MM, Rich SS, Hiratani H, Noh JY, Kanamoto N, et al. Association of autoimmune thyroid disease with microsatellite markers for the thyrotropin receptor gene and CTLA-4 in Japanese patients. Thyroid. 2000;10(10):851-8.
45. Kavvoura FK, Akamizu T, Awata T, Ban Y, Chistiakov DA, Frydecka I, et al. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(8):3162-70.

46. Burn GL, Svensson L, Sanchez-Blanco C, Saini M, Cope AP. Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease? FEBS Lett. 2011;585(23):3689-98.
47. Zaletel K, Gaberscek S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. Current genomics. 2011;12(8):576-88.
48. Sakai K, Shirasawa S, Ishikawa N, Ito K, Tamai H, Kuma K, et al. Identification of susceptibility loci for autoimmune thyroid disease to 5q31-q33 and Hashimoto's thyroiditis to 8q23-q24 by multipoint affected sib-pair linkage analysis in Japanese. Hum Mol Genet. 2001;10(13):1379-86.
49. 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. Am J Hum Genet. 2003;73(4):736-47.
50. Toubi E, Shoenfeld Y. The role of vitamin D in regulating immune responses. Isr Med Assoc J. 2010;12(3):174-5.
51. Ban Y, Taniyama M, Ban Y. Vitamin D receptor gene polymorphisms in Hashimoto's thyroiditis. Thyroid. 2001;11(6):607-8.
52. Lin WY, Wan L, Tsai CH, Chen RH, Lee CC, Tsai FJ. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. J Clin Lab Anal. 2006;20(3):109-12.
53. Stefanic M, Papic S, Suver M, Glavas-Obrovac L, Karner I. Association of vitamin D receptor gene 3'-variants with Hashimoto's thyroiditis in the Croatian population. Int J Immunogenet. 2008;35(2):125-31.
54. Lopez ER, Zwermann O, Segni M, Meyer G, Reincke M, Seissler J, et al. A promoter polymorphism of the CYP27B1 gene is associated with Addison's disease, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and type 1 diabetes mellitus in Germans. European journal of endocrinology. 2004;151(2):193-7.
55. Ito C, Watanabe M, Okuda N, Watanabe C, Iwatani Y. Association between the severity of Hashimoto's disease and the functional+ 874A/T polymorphism in the interferon-γ gene. Endocrine journal. 2006;53(4):473-8.

56. Nanba T, Watanabe M, Akamizu T, Iwatani Y. The− 590CC genotype in the IL4 gene as a strong predictive factor for the development of hypothyroidism in Hashimoto disease. Clinical chemistry. 2008;54(3):621-3.
57. Inoue N, Watanabe M, Morita M, Tomizawa R, Akamizu T, Tatsumi K, et al. Association of functional polymorphisms related to the transcriptional level of FOXP3 with prognosis of autoimmune thyroid diseases. Clin Exp Immunol. 2010;162(3):402-6.
58. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(2):561-6.
59. Kasagi K, Takahashi N, Inoue G, Honda T, Kawachi Y, Izumi Y. Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. Thyroid. 2009;19(9):937-44.
60. Heydarian P, Ordookhani A, Azizi F. Goiter rate, serum thyrotropin, thyroid autoantibodies and urinary iodine concentration in Tehranian adults before and after national salt iodization. J Endocrinol Invest. 2007;30(5):404-10.
61. Gołkowski F, Buziak-Bereza M, Trofimiuk M, Bałdys-Waligórska A, Szybiński Z, Huszno B. Increased prevalence of hyperthyroidism as an early and transient side-effect of implementing iodine prophylaxis. Public health nutrition. 2007;10(8):799-802.
62. Fountoulakis S, Philippou G, Tsatsoulis A. The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. Hormones (Athens). 2007;6(1):25-35.
63. Tomer Y. Hepatitis C and interferon induced thyroiditis. J Autoimmun. 2010;34(3):J322-6.
64. Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. Thyroid. 2010;20(7):763-70.
65. Desailloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. Virol J. 2009;6:5.
66. Wasserman EE, Nelson K, Rose NR, Rhode C, Pillion JP, Seaberg E, et al. Infection and thyroid autoimmunity: A seroepidemiologic study of TPOaAb. Autoimmunity. 2009;42(5):439-46.

67. Burek CL, Talor MV. Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. Journal of autoimmunity. 2009;33(3-4):183-9.
68. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, 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):489-99.
69. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(11):4236-40.
70. Lucas A, Julian MT, Canton A, Castell C, Casamitjana R, Martinez-Caceres EM, et al. Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. Endocrine. 2010;38(3):391-6.
71. Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 1999;51(3):361-7.
72. Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, Ross HA, Verbeek AL, Kiemeney LA, et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. Clin Chem. 2006;52(1):104-11.
73. Pedersen IB, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;58(1):36-42.
74. McCombe PA, Greer JM, Mackay IR. Sexual dimorphism in autoimmune disease. Curr Mol Med. 2009;9(9):1058-79.
75. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild B, Nexo E, Locht H, Jeppesen E, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome–influence of age. Clinical & Experimental Immunology. 2009;156(2):205-10.

76. Brix TH, Knudsen GP, Kristiansen M, Kyvik KO, Orstavik KH, Hegedus L. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(11):5949-53.
77. Ozcelik T, Uz E, Akyerli CB, Bagislar S, Mustafa CA, Gursoy A, et al. Evidence from autoimmune thyroiditis of skewed X-chromosome inactivation in female predisposition to autoimmunity. Eur J Hum Genet. 2006;14(6):791-7.
78. Yin X, Latif R, Tomer Y, Davies TF. Thyroid epigenetics: X chromosome inactivation in patients with autoimmune thyroid disease. Ann N Y Acad Sci. 2007;1110:193-200.
79. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. Endocr Rev. 1994;15(6):788-830.
80. Volpe R. A perspective on human autoimmune thyroid disease: is there an abnormality of the target cell which predisposes to the disorder? Autoimmunity. 1992;13(1):3-9.
81. Davies TF, Martin A, Concepcion ES, Graves P, Cohen L, Ben-Nun A. Evidence of limited variability of antigen receptors on intrathyroidal T cells in autoimmune thyroid disease. New England Journal of Medicine. 1991;325(4):238-44.
82. Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. Lancet. 1983;2(8359):1115-9.
83. Todd I, Pujol-Borrell R, Hammond LJ, Bottazzo GF, Feldmann M. Interferon-gamma induces HLA-DR expression by thyroid epithelium. Clin Exp Immunol. 1985;61(2):265-73.
84. Tandon N, Metcalfe RA, Barnett D, Weetman AP. Expression of the costimulatory molecule B7/BB1 in autoimmune thyroid disease. Q J Med. 1994;87(4):231-6.
85. Battifora M, Pesce G, Paolieri F, Fiorino N, Giordano C, Riccio AM, et al. B7.1 costimulatory molecule is expressed on thyroid follicular cells in Hashimoto's thyroiditis, but not in Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(11):4130-9.

86. Ajjan R, Watson P, McIntosh R, Weetman A. Intrathyroidal cytokine gene expression in Hashimoto's thyroiditis. Clinical & Experimental Immunology. 1996;105(3):523-8.
87. Nanba T, Watanabe M, Inoue N, Iwatani Y. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. Thyroid. 2009;19(5):495-501.
88. Karanikas G, Schuetz M, Wahl K, Paul M, Kontur S, Pietschmann P, et al. Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63(2):191-6.
89. Nielsen CH, Brix TH, Leslie RG, Hegedus L. A role for autoantibodies in enhancement of pro-inflammatory cytokine responses to a self-antigen, thyroid peroxidase. Clin Immunol. 2009;133(2):218-27.
90. Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. Curr Opin Immunol. 2007;19(6):652-7.
91. Figueroa-Vega N, Alfonso-Perez M, Benedicto I, Sanchez-Madrid F, Gonzalez-Amaro R, Marazuela M. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(2):953-62.
92. Shi Y, Wang H, Su Z, Chen J, Xue Y, Wang S, et al. Differentiation imbalance of Th1/Th17 in peripheral blood mononuclear cells might contribute to pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. Scandinavian journal of immunology. 2010;72(3):250-5.
93. Mitsiades N, Poulaki V, Mitsiades CS, Koutras DA, Chrousos GP. Apoptosis induced by FasL and TRAIL/Apo2L in the pathogenesis of thyroid diseases. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2001;12(9):384-90.
94. Nagata S, Golstein P. The Fas death factor. Science. 1995;267(5203):1449-56.
95. Pan G, O'Rourke K, Chinnaiyan AM, Gentz R, Ebner R, Ni J, et al. The receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. Science. 1997;276(5309):111-3.
96. Wang SH, Bretz JD, Phelps E, Mezosi E, Arscott PL, Utsugi S, et al. A unique combination of inflammatory cytokines enhances apoptosis of thyroid follicular cells and transforms nondestructive to destructive thyroiditis in experimental autoimmune thyroiditis. J Immunol. 2002;168(5):2470-4.

97. Bretz JD, Rymaszewski M, Arscott PL, Myc A, Ain KB, Thompson NW, et al. TRAIL death pathway expression and induction in thyroid follicular cells. Journal of Biological Chemistry. 1999;274(33):23627-32.
98. Bretz JD, Baker JR, Jr. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a TRAIL to thyroid destruction? Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55(1):1-11.
99. Bretz JD, Arscott PL, Myc A, Baker JR, Jr. Inflammatory cytokine regulation of Fas-mediated apoptosis in thyroid follicular cells. J Biol Chem. 1999;274(36):25433-8.
100. Bursch W, Oberhammer F, Jirtle RL, Askari M, Sedivy R, Grasl-Kraupp B, et al. Transforming growth factor-beta 1 as a signal for induction of cell death by apoptosis. Br J Cancer. 1993;67(3):531-6.
101. Tang X, Liu B, Wang X, Yu Q, Fang R. Epidermal Growth Factor, through Alleviating Oxidative Stress, Protect IPEC-J2 Cells from Lipopolysaccharides-Induced Apoptosis. Int J Mol Sci. 2018;19(3).
102. Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. Science. 1997;275(5302):960-3.
103. Weetman AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;61(4):405-13.
104. Jublanc C, Beaudeux JL, Aubart F, Raphael M, Chadarevian R, Chapman MJ, et al. Serum levels of adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP-1, are elevated in patients with autoimmune thyroid disorders: relevance to vascular inflammation. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011;21(10):817-22.
105. Jiang X-y, Feng X-h, Li G-y, Zhao Q, Yin H-q. Differential expression of connexin 43 in human autoimmune thyroid disease. Acta histochemica. 2010;112(3):278-83.
106. Green LM, Lazarus JP, LaBue M, Shah MM. Reduced cell-cell communication in a spontaneous murine model of autoimmune thyroid disease. Endocrinology. 1995;136(8):3611-8.
107. Guaraldi F, Zang G, Dackiw AP, Caturegli P. Oncocytic mania: a review of oncocytic lesions throughout the body. J Endocrinol Invest. 2011;34(5):383-94.

108. Caturegli P, Ruggere C. Karl Hurthle! Now, who was he? Thyroid. 2005;15(2):121-3.
109. Li Y, Zhou G, Ozaki T, Nishihara E, Matsuzuka F, Bai Y, et al. Distinct histopathological features of Hashimoto's thyroiditis with respect to IgG4-related disease. Mod Pathol. 2012;25(8):1086-97.
110. Tsuboi K, Yuasa R, Tanaka Y, Ueshiba H, editors. Incidence of thyroid atrophy in patients with Hashimoto thyroiditis. EXCERPTA MEDICA INTERNATIONAL CONGRESS SERIES; 1993: Elsevier.
111. Nordmeyer JP, Shafeh TA, Heckmann C. Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study on 123 patients. Acta Endocrinol (Copenh). 1990;122(3):391-5.
112. Fatourechi V, McConahey WM, Woolner LB. Hyperthyroidism associated with histologic Hashimoto's thyroiditis. Mayo Clin Proc. 1971;46(10):682-9.
113. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Lombardo F, Aversa T, Mussa A, et al. Outcomes of children with hashitoxicosis. Hormone research in paediatrics. 2012;77(1):36-40.
114. Zimmerman RS, Brennan MD, McConahey WM, Goellner JR, Gharib H. Hashimoto's thyroiditis. An uncommon cause of painful thyroid unresponsive to corticosteroid therapy. Ann Intern Med. 1986;104(3):355-7.
115. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. Lancet. 1966;2(7462):512-4.
116. Matsunaga A, Ikawa M, Fujii A, Nakamoto Y, Kuriyama M, Yoneda M. Hashimoto's encephalopathy as a treatable adult-onset cerebellar ataxia mimicking spinocerebellar degeneration. Eur Neurol. 2013;69(1):14-20.
117. Liu MY, Zhang SQ, Hao Y, Zheng HM. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia as the initial symptom of Hashimoto encephalopathy. CNS Neurosci Ther. 2012;18(3):271-3.
118. Wang J, Zhang J, Xu L, Shi Y, Wu X, Guo Q. Cognitive impairments in Hashimoto's encephalopathy: a case-control study. PLoS One. 2013;8(2):e55758.
119. Tang Y, Xing Y, Lin MT, Zhang J, Jia J. Hashimoto's encephalopathy cases: Chinese experience. BMC Neurol. 2012;12:60.

120. Pandit AA, Vijay Warde M, Menon PS. Correlation of number of intrathyroid lymphocytes with antimicrosomal antibody titer in Hashimoto's thyroiditis. Diagn Cytopathol. 2003;28(2):63-5.
121. McLachlan SM, Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? Thyroid. 2004;14(7):510-20.
122. Carle A, Laurberg P, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, et al. Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto-antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism. Autoimmunity. 2006;39(6):497-503.
123. Rose N. Autoimmune escalation: through the crystal ball. Clin Exp Immunol. 2007;147:9.
124. Hutfless S, Matos P, Talor MV, Caturegli P, Rose NR. Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(9):E1466-E71.
125. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. Radiology. 2000;215(3):801-6.
126. Hayashi N, Tamaki N, Konishi J, Yonekura Y, Senda M, Kasagi K, et al. Sonography of Hashimoto's thyroiditis. J Clin Ultrasound. 1986;14(2):123-6.
127. Simeone JF, Daniels GH, Mueller PR, Maloof F, vanSonnenberg E, Hall DA, et al. High-resolution real-time sonography of the thyroid. Radiology. 1982;145(2):431-5.
128. Pfannenstiel P. Sonographic findings in thyroid gland diseases. Der Internist. 1983;24(8):460-6.
129. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. Dtsch Med Wochenschr. 1981;106(41):1338-40.
130. Meng W. Die Krankheiten der Schilddrüse: Grundlagen-Klinik-Praxis: Urban & Fischer; 1999.
131. 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. 2013;32(11):1979-86.

132. Ramtoola S, Maisey MN, Clarke SE, Fogelman I. The thyroid scan in Hashimoto's thyroiditis: the great mimic. Nucl Med Commun. 1988;9(9):639-45.
133. Hypothyroidism and enlarging thyroid mass in a young woman. Am J Med. 1993;95(5):534-41.
134. Gayathri B, Kalyani R, Harendra KM, Krishna PK. Fine needle aspiration cytology of Hashimoto's thyroiditis–A diagnostic pitfall with review of literature. Journal of Cytology/Indian Academy of Cytologists. 2011;28(4):210.
135. McManus C, Luo J, Sippel R, Chen H. Is thyroidectomy in patients with Hashimoto thyroiditis more risky? J Surg Res. 2012;178(2):529-32.
136. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. Horm Res. 2001;56 Suppl 1:74-81.
137. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Ozaki Y, Maruyama M, et al. Clinical features of a new disease concept, IgG4-related thyroiditis. Scand J Rheumatol. 2013;42(4):325-30.
138. Kohrle J. Selenium and the thyroid. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013;20(5):441-8.
139. Eskes SA, Endert E, Fliers E, Birnie E, Hollenbach B, Schomburg L, et al. Selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroid peroxidase antibodies. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;80(3):444-51.
140. Davies TF. Is thyroid transplantation on the distant horizon? Thyroid. 2013;23(2):139-41.
141. Rahman M. Introduction to flow cytometry. Serotec Ltd. Endeavour House. 2006.
142. Deaton CD, Maxwell KW, Smith RS, Creveling RL. Use of laser nephelometry in the measurement of serum proteins. Clin Chem. 1976;22(9):1465-71.
143. LiVOLSI VA. The pathology of autoimmune thyroid disease: a review. Thyroid. 1994;4(3):333-9.
144. Vickery AL, Hamlin Jr E. Struma Lymphomatosa (Hashimoto's Thyroiditis) Observations on Repeated Biopsies in Sixteen Patients. New England Journal of Medicine. 1961;264(5):226-9.
145. Hay ID, editor Thyroiditis: a clinical update. Mayo Clinic Proceedings; 1985: Elsevier.

146. Hennessey JV. Riedel's thyroiditis: a clinical review. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(10):3031-41.
147. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. Arthritis care & research. 2010;62(9):1312-8.
148. Jakobiec FA, Stacy RC, Hatton MP. Clinical characterization and immunopathologic features of sclerosing dacryoadenitis and Riedel thyroiditis. Archives of Ophthalmology. 2010;128(12):1626-8.
149. Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C, Connolly JO. Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease. BMC medicine. 2006;4(1):23.
150. Pusztaszeri M, Triponez F, Pache J-C, Bongiovanni M. Riedel's thyroiditis with increased IgG4 plasma cells: evidence for an underlying IgG4-related sclerosing disease? Thyroid. 2012;22(9):964-8.
151. Harach H, Williams E. Characterization of plasma cell subsets in thyroid disease. Medicina (B Aires). 1985;45:522-4.
152. Takahashi M, Moraes PH, Chammas M. Ultrasound evaluation of thyroiditis: a review. J Otolaryngol Res. 2019;2:1-9.