

Otoantikör Pozitif Hashimoto Tiroiditi Hastalarının Klinik Özelliklerinin İncelenmesi: Tek Merkez Deneyimi

Clinical Features of Patients with Autoantibody Positive Hashimoto Thyroiditis: A Single-Center Study

Özge Baş Aksu¹, Mustafa Şahin¹, Ercüment Kayhan Özyılmaz², Seda Nur Hatipoğlu², Asena Gökçay Canpolat¹, Özgür Demir¹, Rifat Emral¹, Murat Faik Erdoğan¹, Sevim Güllü¹, Vedia Gedik¹, Demet Çorapçıoğlu¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Hashimoto tiroiditi, tiroid hücrelerinin hücrel ve antikör aracılı immün yollar tarafından harabiyete uğradığı otoimmün bir hastalıktır. Çalışmamızda otoantikör pozitif Hashimoto tiroiditi hastalarının klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2019-2023 tarihleri arasında endokrinoloji polikliniği takiplerinde anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-Tg) değerlerinden en az birisinde pozitiflik saptanan ve tiroid ultrasonografisi yapılan 192 hastanın verisi incelendi. Hastaların demografik verileri, kullanmakta oldukları levotiroksin (L-T4) dozları, eşlik eden otoimmün diğer hastalıklar ve otoimmün belirteçler, tiroid volümü, nodül varlığı değerlendirilmeye alındı.

Bulgular: Hastaların %87,5 kadın, ortalama yaşları 48,98±13,45, ortalama takip süreleri 7,70±4,53 yıldır. Kullanmakta oldukları L-T4 dozu ortanca değeri 50 mcg/gün (minimum: 0, maksimum: 225) olarak izlendi. Hastaların yalnızca %5,2'sinde vitamin D optimal seviyede (>30 ng/mL) iken %42,3'ünde ciddi vitamin D eksikliği (<10 ng/mL) mevcuttu. Ayrıca %43,4'ünde B12 vitamin eksikliği olduğu saptandı. Tiroid ultrasonografi görüntülemesinde %93,2'sinde tiroid parankimi heterojen görünümlü olup %34'ünde en az bir tiroid nodülü izlendi. İzole anti-TPO pozitifliği oranı %26,6 iken, izole anti-Tg pozitifliği %6,3'tü ve hastaların %67,2'sinde her iki otoantikör pozitif gözlemlendi. L-T4 dozları ile anti-TPO düzeyleri ($r=0,294$, $p<0,001$) ve tiroid hacimleri ($r=-0,239$, $p=0,001$) arasında anlamlı bir ilişki gözlenirken, anti-Tg düzeyleri ile anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=-0,005$, $p<0,945$). Hastalarda en sık eşlik eden otoimmün hastalıkların tip 1 diabetes mellitus, romatoid artrit ve Addison hastalığı (sırasıyla %2,6, %2 ve %2) olduğu gözlemlendi. En sık eşlik eden otoimmün belirteçler anti nükleer antikör (%40,6) ve doku transglutaminaz IgA (%27,3) olarak izlendi.

Sonuç: Elde ettiğimiz verilerin klinik pratiğimizde sıklıkla karşılaştığımız bu hasta grubunda eşlik edebilecek diğer sorunlara yönelik farkındalığımızı ve bu sorunların yönetimindeki anlayışımızı geliştireceğine inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto tiroiditi, otoimmünite, tiroid antikörleri

Abstract

Objectives: Hashimoto's thyroiditis is an autoimmune condition in which thyroid cells are damaged by immunological pathways that are both cellular and antibody-mediated.

Materials and Methods: The study analyzed data from 192 patients who tested positive for at least one of the anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) and anti-thyroglobulin (anti-Tg) values and underwent thyroid ultrasonography during follow-up in an endocrinology outpatient clinic between June 2019 and 2023. The assessment included demographic information, levothyroxine (L-T4) doses, autoimmune diseases and markers, thyroid volume, and nodules.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özge Baş Aksu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 494 45 71 E-posta: ozgebasaksu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3124-9477

Geliş Tarihi/Received: 27.11.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 10.06.2024

*Bu çalışma 28 Ekim 2023 tarihinde Bursa'da gerçekleşen Endokurs-7'de poster bildirisi olarak sunulmuştur.



Results: The study population was 87.5% female, mean age 48.98 ± 13.45 years and mean follow-up 7.70 ± 4.53 years. The dose of L-T4 administered median value was 50 mcg/day (minimum: 0, maximum: 225). Only 5.2% of patients achieved optimal vitamin D levels (>30 ng/mL), while 42.3% had severe vitamin D deficiency (<10 ng/mL). Additionally, 43.4% were found to have vitamin B12 deficiency. Thyroid ultrasonography revealed heterogeneous thyroid parenchyma in 93.2% of patients and at least one thyroid nodule in 34%. The rate of isolated anti-TPO positivity was 26.6%, while the rate of isolated anti-Tg positivity was 6.3%, and both autoantibodies were positive in 67.2% of patients. We observed a significant correlation between L-T4 doses and anti-TPO levels ($r=0.294$, $p<0.001$) as well as thyroid volumes ($r=-0.239$, $p=0.001$), but not with anti-Tg levels ($r=-0.005$, $p<0.945$). Type 1 diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, and Addison's disease were the most common comorbid autoimmune diseases. The most commonly co-occurring autoimmune markers were anti-nuclear antibodies (40.6%) and tissue transglutaminase IgA (27.3%).

Conclusion: Based on the data we obtained, we believe that increasing our awareness of other potential issues that may accompany this patient population in our clinical practice will help us understand how to manage these issues.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, autoimmunity, thyroid antibodies

Giriş

Kronik otoimmün tiroidit veya kronik lenfositik tiroidit olarak da adlandırılan Hashimoto tiroiditi (HT), tiroid parankiminin hücresel ve antikör aracılı immün yolaklar tarafından harabiyete uğradığı otoimmün bir hastalıktır (1). Tüm dünyada hipotiroidinin en sık nedeni diyetle yetersiz iyot alımıdır ancak gelişmiş ülkelerde en sık neden HT'dir (2). HT'nin etiolojisine yönelik yapılan çalışmalar hastaların büyük çoğunluğunda en sık anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) olmak üzere çeşitli tiroid antijenlerine karşı antikorların geliştiğini göstermektedir. Yüksek titreli anti-TPO varlığı, hastalığın ayırt edici özelliğidir ve sıklıkla tanısal bir gösterge olarak kullanılır (3). HT olgularında ayrıca anti-tiroglobulin (anti-Tg) ve tiroid stimulan hormon reseptörü antikorları (TRAb) tespit edilebilmektedir. Bu otoantikörler hastalığın patogenezinde doğrudan bir rol oynamaktan ziyade devam eden enflamatuvar yanıtı göstermektedir (4). Tiroid hücrelerinin yıkımında poliklonal otoantikörler, T hücre infiltrasyonu, ölüm reseptörü aracılı apoptozisin katkısı ile birlikte T hücre aracılı sitotoksikite gibi birden çok faktör rol oynamaktadır. Tiroid hücreleri otoimmün süreci şiddetlendiren çeşitli proenflamatuvar moleküller salgılamaktadır. Salgılanan kemokin ve sitokinler, tiroid dokusu içinde gelişen lenfosit infiltrasyonuna katkı sağlamaktadır (5). Tiroid hücre harabiyeti sonucu gelişen hipotiroidide en sık laboratuvar bulguları, yüksek tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve düşük serbest tiroksin (sT4) seviyeleri ile birlikte yüksek anti-TPO antikör varlığıdır (6). Ancak hastalığın erken döneminde ılımlı hipertiroidi kliniği ve laboratuvar bulguları da gözlenebilmektedir (2).

Otoantikör pozitifliği olan HT hastalarının klinik özelliklerinin daha detaylı bir şekilde incelenmesi, hastalığın seyrini anlamak ve etkili tedavi stratejileri geliştirmek açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, otoantikör pozitif HT hastalarının klinik özelliklerini ayrıntılı şekilde değerlendirmektir. Hastaların yaş, cinsiyet, laboratuvar bulguları ve tiroid ultrasonografi görüntüleme (USG) özelliklerini analiz etmek, hastalığın seyrini anlamak ve tedavi stratejilerini yönlendirmek açısından önemlidir. Elde edilen bulgular, HT hastalarının daha

iyi anlaşılmasına ve hastalığa özgü yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun bir biçimde gerçekleştirilmiş olup Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (29/08/2023 tarihli karar no: İ07-523-23) etik onay alındıktan sonra, tek merkezde yapılmış olup retrospektif ve tanımlayıcı niteliktedir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları'na Haziran 2019-Haziran 2023 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri, E06.3 otoimmün tiroidit ve E06.5 kronik tiroiditler, diğer ICD kodları ile takip edilen anti-TPO ve anti-Tg değerlerinden en az birisinde pozitiflik saptanan ve tiroid USG'si sistemde bulunan hastaların verileri değerlendirilmiştir. Bu olguların yaş, cinsiyet, takip süreleri, eşlik eden otoimmün hastalıkları, diyabet varlığı, levotiroksin (LT-4) dozları, TSH, sT4, prolaktin, glikolize hemoglobin (HbA1c), vitamin D, vitamin B12, folik asit, ferritin değerleri, TRAb, anti nükleer antikör (ANA), anti nötrofil sitoplazmik antikör (ANCA), anti pariyetal hücre antikoru (APCA), romatoid faktör (RF), anti doku transglutaminaz IgA (tTG IgA) otoantikör pozitifliği durumları, takiplerinde anti-TPO ve anti-Tg değerlerinin üst limitin kaç katı yüksek olduğu, tiroid USG'de parankim yapısı, toplam tiroid volümü, nodül varlığı verileri hastane bilgi sistemi vasıtasıyla geriye dönük elde edilmiştir. Otoantikörleri negatif olan ve sistemde hiç tiroid USG raporu bulunmayan hastaların verileri çalışmaya dahil edilmemiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin bir araya getirilmesi ve istatistiksel analizinde IBM SPSS 24 (Statistical Package for the Social Sciences version 24) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) veya ortanca (çeyrekler arası genişlik), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılığın belirlenmesi için $p<0,05$ değeri seçilmiştir.

Bulgular

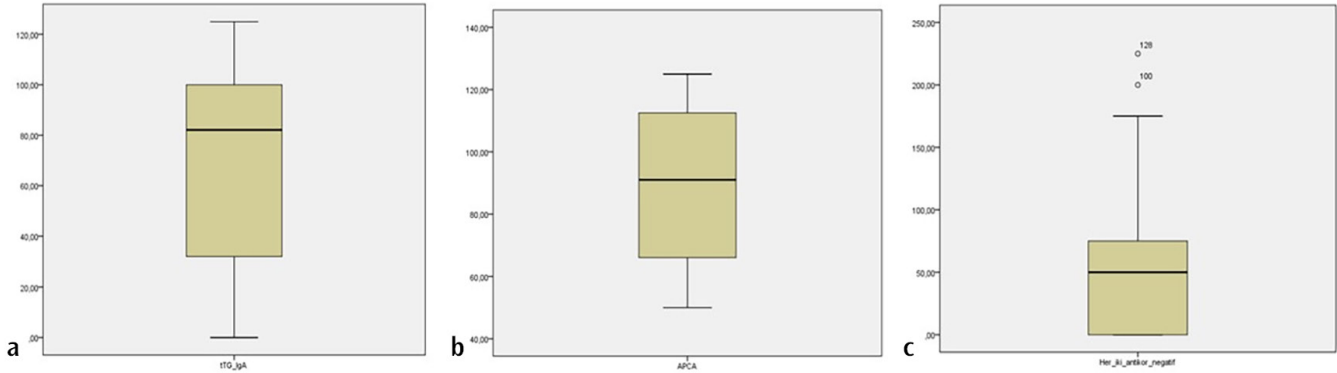
Çalışmamızda HT ile takipli 192 hastanın verileri değerlendirmeye alınmıştır. Genel özellikler Tablo 1'de sunulmuştur. Hastaların 168'i (%87,5) kadın cinsiyette, yaş ortalaması $48,98 \pm 13,45$ yıl ve ortalama takip süresi $7,70 \pm 4,53$ yıl olarak izlenmiştir. Tüm hastaların kullanmakta olduğu LT-4 dozu ortalama değeri 50 mcg/gün'dür [minimum (min.): 0, maksimum (maks.): 225]. Hastaların %33,3'ünün L-T4 replasman tedavisi almadığı, %22,9'u 25-50 mcg, %31,3'ü 51-100 mcg ve %12,5'i ise >100 mcg dozunda L-T4 tedavisi aldığı gözlenmiştir. En düşük TSH düzeylerinin ortalama değeri 0,70 μ U/mL (min.: 0,01 maks.: 11,36), en yüksek TSH düzeyinin ortalama değeri 6,58 μ U/mL (min.: 0,96 maks.: 201,10) ve en son TSH düzeyinin ortalama değeri 2,53 μ U/mL (min.: 0,01 maks.: 100,00) olarak tespit edilmiştir. Otoantikör pozitifliği açısından değerlendirildiğinde, hastaların %26,6'sında izole anti-TPO pozitif, %6,3'ünde izole anti-Tg pozitif ve %67,2'sinde ise her iki otoantikör pozitif olduğu gözlenmiştir.

Hastaların ortalama HbA1c değeri $6,1 \pm 1,47$, B12 vitamini seviyesi ortalama değeri 210,00 pg/mL (min.: 74,70 maks.: 1722,00), D vitamini seviyesi ortalama değeri 11,19 μ g/L (min.: 5,00 maks.: 50,30), folik asit seviyesi ortalama değeri 6,63 ng/mL (min.: 1,96 maks.: 24) ve ferritin seviyesi ortalama değeri 15,75 ng/mL (min.: 1,90 maks.: 280,00) olarak izlenmiştir. Hastaların %10,9'unda TRAb pozitifliği saptanırken, %6,8'inde hiperprolaktinemi mevcuttur.

Tiroid USG'sinde %34,3'ünde en az bir tiroid nodülü rapor edilmiştir. Raporlanan nodüllerin %65,15'inin boyutu 1 cm'den küçüktür. Parankim yapısı açısından değerlendirildiğinde ise %93,2'sinde tiroid parankimi heterojen olarak raporlanmıştır. Çalışmamızda hastalarımızın %12,5'inde HT'ye eşlik eden en az bir otoimmün hastalık izlenmiştir. Toplam 4 hastada HT dışında birden fazla otoimmün hastalık eşlik ettiği gözlenmiştir (1 hastada astım ve Behçet hastalığı, 1 hastada romatoid artrit ve Sjögren sendromu, 2 hastada ise tip 1 diabetes mellitus ve Addison hastalığı birlikteliği mevcuttu). Eşlik eden otoimmün hastalıklar değerlendirilerek sıklıkları Tablo 2'de gösterilmiştir. Ayrıca tiroid dışı otoimmün belirteçlerin sıklığı da incelenmiştir.

Tablo 1: Hastaların özellikleri	
Değişken	n=192
Yaş, ortalama \pm SS	48,98 \pm 13,45
Cinsiyet, kadın, n (%)	168 (%87,5)
Takip süresi, yıl, ortalama \pm SS	7,70 \pm 4,53
LT-4 dozu, mcg/gün, ortalama (min.-maks.)	50,0 (0-225)
LT-4 kullanmayan hastalar, n (%)	64 (33,3)
25-50 mcg/gün alan hasta oranı, n (%)	44 (22,9)
51-100 mcg/gün alan hasta oranı, n (%)	60 (31,3)
>100 mcg/gün alan hasta oranı, n (%)	24 (12,5)
En düşük TSH değeri, μ U/mL, ortalama (min.-maks.)	0,70 (0,01-11,36)
En yüksek TSH değeri, μ U/mL, ortalama (min.-maks.)	6,58 (0,96-201,10)
Son kontrolde TSH değeri, μ U/mL, ortalama (min.-maks.)	2,53 (0,01-100,00)
Otoantikör pozitifliği, n (%)	192 (100)
İzole Anti-TPO pozitif, n (%)	51 (26,6)
İzole Anti-Tg pozitif, n (%)	12 (6,3)
Her iki otoantikör pozitif, n (%)	129 (67,2)
HbA1c, %, ortalama \pm SS	6,1 \pm 1,47
B12 vitamini, pg/mL, ortalama (min.-maks.)	210,0 (74,70-1722,00)
D vitamini, μ g/L, ortalama (min.-maks.)	11,19 (5,00-50,30)
Folik asit, ng/mL, ortalama (min.-maks.)	6,63 (1,96-24,00)
Ferritin, ng/mL, ortalama (min.-maks.)	15,75 (1,90-280,00)
TRAb pozitif olgular, n (%)	21 (10,9)
Hiperprolaktinemi olan olgular, n (%)	13 (6,8)
Tiroid ultrasonografisi özelliği heterojenite, n (%)	
Var	179 (93,3)
Yok	13 (6,7)
Nodül, n (%)	
Var	66 (34,3)
Yok	126 (65,6)

Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz, Anti-Tg: Anti tiroglobulin, HbA1c: Glikolize hemoglobin, LT-4: Levotiroksin, SS: Standart sapma, TRAb: TSH reseptörü antikörleri, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, min.-maks.: Minimum-maksimum



Şekil 1: Grupların kullandığı levotiroksin dozları kutu grafiği ile gösterilmiştir. a) Anti doku transglutaminaz IgA (tTG IgA) pozitif olgular. b) Anti pariyetal hücre antikor pozitif olgular. c) Her iki antikorun negatif olduğu olgular

Tablo 2: Eşlik eden otoimmün hastalıkların sayısı ve yüzdeleri		
	n=192	%
Tip 1 diabetes mellitus	5	2,6
Romatoid artrit	4	2,0
Addison hastalığı	4	2,0
Vitiligo	3	1,5
Sistemik lupus eritematozus	2	1,0
Sjögren sendromu	2	1,0
Kronik ürtiker	2	1,0
İmmün trombositopeni	1	0,52
Behçet hastalığı	1	0,52
IgG4 ilişkili hastalık	1	0,52
Miyastenia graves	1	0,52

Bu belirteçlerin pozitiflik oranları Tablo 3'te sunulmuştur. Replasman tedavisinin absorpsiyonunu etkileyebilecek antikor pozitifliği olan olgularda L-T4 dozu incelendiğinde tTG IgA pozitif olgularda L-T4 dozu ortanca (ÇAG) 82,10 (71,45) mcg ve APCA pozitiflerde ortanca (ÇAG) 91,05 (60,73) mcg olarak saptanmıştır. Her iki antikorun negatif olduğu olgulardaki L-T4 dozu ile tTG IgA ve APCA pozitif olgulardaki L-T4 dozu kutu grafiği Şekil 1'de gösterilmiştir.

Hastaların kullandığı L-T4 dozları ile anti-TPO, anti-Tg ve tiroid hacimleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. L-T4 dozları ile anti-TPO düzeyleri ($r=0,294$, $p<0,001$) ve tiroid hacimleri ($r=-0,239$, $p=0,001$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuşken, anti-Tg düzeyleri ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=-0,005$, $p<0,945$). Hastaların anti-TPO, anti-Tg ve tiroid hacmi değerleri bazal, birinci ve ikinci kontrol değerleri olarak Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tartışma

HT tiroid folikül hücrelerinin kronik iltihabı ile karakterize, hedef antijenin tiroid dokusu olduğu otoimmün bir hastalıktır.

Tablo 3: Tiroid dışı otoimmün belirteçlerin sıklığı					
	Negatif		Pozitif		Toplam
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	
ANA	47	59,4	32	40,6	79
ANCA	39	90,7	4	9,3	43
APCA	17	85	3	15	20
RF	65	83,3	13	16,7	78
tTG IgA	24	72,7	9	27,3	33

ANA: Antinükleer antikor, ANCA: Antinötrofil sitoplazmik antikor, APCA: Antiparietal hücre antikor, RF: Romatoid faktör, tTG IgA: Doku transglutaminaz IgA

Tablo 4: Anti-TPO, anti-Tg ve USG'de tiroid hacmi bazal, birinci ve ikinci kontrol değerleri			
	Sayı (n)	Ortalama değer	Standart sapma
Anti-TPO bazal (xNÜS)	192	31,10	37,48
Anti-TPO 1. kontrol (xNÜS)	165	28,86	32,58
Anti-TPO 2. kontrol (xNÜS)	107	26,66	33,73
Anti-Tg bazal (xNÜS)	192	37,00	115,14
Anti-Tg 1. kontrol (xNÜS)	129	40,05	122,35
Anti-Tg 2. kontrol (xNÜS)	62	31,98	97,37
Tiroid hacmi bazal (mL)	192	10,84	7,33
Tiroid hacmi 1. kontrol (mL)	114	10,05	7,20
Tiroid hacmi 2. kontrol (mL)	47	3,22	5,24

xNÜS: Normalin üst sınırının katı, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz, Anti-Tg: Anti tiroglobulin, USG: Ultrasonografi görüntüleme

Histopatolojik incelemede tiroid dokusunda lenfosit infiltrasyonu izlenir (7). Görülme sıklığı yaşla beraber artmakla birlikte her yaşta görülebilir. Farklı çalışmalarda insidansı 0,6-5/1000 olarak bildirilmiştir (8). Kadınlarda görülme sıklığı 7-8 kat daha fazladır (8,9). Biz de çalışmamızda kadın/erkek oranının 7 ortalama yaşın 48,9 olduğunu gözlemledik.

HT'nin ultrasonografik özellikleri farklılık gösterebilmektedir. Kronik harabiyete bağlı bez atrofik görünebileceği gibi bazı hastalarda diffüz büyük tiroid bezi ile de karşılaşılabilir. HT'li olgularda ultrasonografik özellikler ile ilgili yapılan çalışmalarda, tiroid parankim anormallikleri (septasyon, bezin yüzeyinde dalgalanma ve mikronodülerite) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HT olgularında anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir. Parankimal heterojenite ve yaygın hipokojenitenin HT'nin en duyarlı sonografik özellikleri olduğu bildirmiştir (10). Çalışmamızda olguların %93,2'sinde parankim yapısının heterojen görünümde olduğu raporlanmıştır. Rutin pratikte USG'nin yaygın kullanımı sonucunda saptanan nodül sıklığı giderek artmaktadır. HT hastalarında nodül sıklığı farklı çalışmalarda %14-42 olarak bildirilmiştir (11-13). Çalışmamızda ise hastaların %34'ünde USG'de en az bir nodül tespit edilmiştir. HT'sine eşlik eden nodüllerin değerlendirildiği bir çalışmada HT zemininde gelişen nodüllerde mikrokalsifikasyon, makrokalsifikasyon ve hipokoik görünüm gibi yüksek riskli sonografik özellikler daha düşük oranda saptanmış olup sitolojik inceleme sonuçları kontrol grubu ile benzer görülmüştür (13). Tespit edilen nodülün malignite riskinin belirlenmesi ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi kararının verilmesinde, HT'li hastalarda tiroid parankim değişikliklerinin nodüllerin sonografik özelliklerini etkileyebileceği ve bu nedenle yüksek riskli sonografik özelliklerin tespitinde zorluk yaşanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (14).

Hipotiroidinin standart tedavisi oral yolla uygulanan, gastrointestinal sistemden %70-80 oranında emilen, L-T4 replasmanıdır. Aşık hipotiroidizmi olan erişkinlerde L-T4 gereksinimi ortalama 1,6 µg/kg/gün olup, kademeli doz titrasyonu ile optimal TSH düzeyine (0,4-4,0 mIU/L) ulaşacak şekilde replasman verilmektedir (15). Çalışmamızda hastaların %66,7'si L-T4 tedavisi kullanmaktadır. L-T4 dozu ile anti-TPO, anti-Tg ve tiroid hacimleri arasındaki ilişki incelendiğinde anti-TPO titresi arttıkça ve tiroid volümü azaldıkça ihtiyaç duyulan L-T4 dozu artış göstermektedir. Verilerimiz otoantikör titresi ile L-T4 tedavi dozu arasında pozitif korelasyonu gösteren Okuroglu ve ark.'nın (16) sonuçları ile de tutarlılık göstermektedir. Subklinik hipotiroidili hastalarda yüksek anti-TPO düzeyleri aşık hipotiroidizme ilerlemeyle ilişkilidir (17). Anti-TPO'nun lenfositik infiltrasyon miktarı ve hastalık aktivitesi ile korele olduğu bildirilmiştir (18). Bu bilgiler doğrultusunda anti-TPO pozitifliği durumunda antikör titresinin yalnızca aşık hipotiroidizme ilerleme riskiyle değil, aynı zamanda daha fazla hormon replasman ihtiyacıyla da ilişkili olduğunu söylemek mümkündür. Anti-TPO titre takibinin yapılması önerilmemekle beraber Schmidt ve ark.'nın (19) yapmış olduğu HT hastalarının takip çalışmasında HT tanısı olan ve L-T4 replasmanı alan hastaların çoğunda ortalama 50 aylık takip periyodunda serum anti-TPO titresinin azaldığı ve %16'sında anti-TPO'nun negatifleştiği bildirilmiştir. Hastalığın erken döneminde antikör pozitif iken takipte anti-TPO'nun

negatifleşebileceği de akılda bulundurulmalıdır. HT otoimmün bir hastalık olup otoimmünitenin gelişiminde katkıda bulunan genetik, epigenetik, endojen ve çevresel birçok faktör vardır. Bu konuda oldukça sık araştırılan bir konu da D vitamini eksikliğidir. Ancak elde edilen verilerin büyük bir kısmı kesitsel çalışmaların sonuçlarından oluşmaktadır ve bu durum, nedensel etkilerin belirlenmesini kısıtlamaktadır. Yapılan çalışmaların sonuçlarında bazı tutarsızlıklar olsa da, verilerin çoğu düşük D vitamini seviyeleri ile hastalığa yakalanma riskinde artış, daha yüksek antikör titreleri ve de tedavide daha fazla zorluk arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir (20). Çin'de gerçekleştirilen bir epidemiyolojik çalışma D vitamini düzeyleri yeterli seviyede olan bireylere kıyasla, D vitamini eksikliğinin tiroid otoantikör pozitifliği riskinde iki kat artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (21). Tamer ve ark.'nın (22) yapmış olduğu 161 HT olgusu ve 162 sağlıklı kontrolden oluşan bir olgu-kontrol çalışmasında ise D vitamini yetersizliğinin HT olguları arasında (148/161 olgu, %92) sağlıklı kontrollere (102/162 olgu, %63, p<0,0001) kıyasla önemli ölçüde daha yaygın olduğunu ortaya koymuştur. Vitamin D eksikliği ile tiroid otoantikörleri ve tiroid hacmi arasındaki ilişkinin incelendiği bir başka çalışmada ise istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ancak D vitamini eksikliği hem HT grubunda hem de sağlıklı kontrollerde benzer oranlarda saptanmıştır (23). Bizim çalışmamızda ise D vitamini düzeyi ile tiroid otoantikör titreleri ve tiroid volümü arasında ilişki izlenmediği gibi ayrıca anti-TPO, anti-Tg ya da her ikisi de pozitif olan gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında D vitamini seviyelerinde farklılık gözlenmemiştir. Ancak hastalarımızın yalnızca %5,2'sinde D vitamini optimal seviyede (>30 ng/mL) iken %42,3'ünde ciddi vitamin D eksikliğinin (<10 ng/mL) mevcut olduğu izlenmiştir. Coğrafi bölgeden etkilenebilen D vitamini düzeyi için ülkemizin güneyinden yapılan bir çalışmada ortalama D vitamini düzeyi 13,05±6,59 µg/L olarak bildirilmiş olup çalışmamızdaki ortalama D vitamini değerinin benzer olduğu gözlenmiştir (13,87±8,38 µg/L) (23). Ayrıca yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada otoimmün hipotiroidili hastalarda vitamin D eksikliği %96,1 iken, ciddi eksiklik hastaların %56,1'inde saptanmıştır (24). Hastalarımızın büyük çoğunluğunda D vitamini eksikliği mevcut olduğu için tiroid otoantikör ve tiroid volümü ile ilgili doğru bir değerlendirme yapmak uygun olmamakla birlikte ülkemizde HT hastalarında D vitamini eksikliğinin oldukça sık olduğunu söylemek mümkün olup hastaların takibinde göz önünde bulundurulması önerilebilir.

Çalışmamızda hastaların %43,4'ünde B12 vitamin eksikliği saptanmıştır. Bu oran Aktaş'ın (24) otoimmün hipotiroidi olgularında B12 vitamin eksikliği sıklığını %46 olarak bildirdiği çalışması ile uyumludur (24). Otoimmün tiroid hastalığına eşlik eden B12 vitamin eksikliği pernisiyöz anemi veya atrofik gastrit ile ilişkili meydana gelebilmektedir. Genel olarak otoimmün tiroid hastalarının %35-40'ında atrofik gastrit mevcuttur (25).

Ayrıca intrinsik faktör antikorları da hipotiroidi olgularında gözlenmiştir (26). Otoimmün tiroid hastalığı olan olgularda APCA prevalansı normal popülasyona göre daha yüksek izlenmektedir. Tüm otoimmün tiroid hastalarında APCA pozitifliği %20,1 iken bu oran HT olgularında %18,6 olarak bildirilmiştir. APCA pozitif olguların yaklaşık yarısında atrofik gastritin eşlik ettiği ve bu olgularda anemi sıklığının arttığı gözlenmiştir (27). Çalışmamızda da APCA pozitifliği %15 olarak gözlenmiştir. Collins ve Pawlak (28) hipotiroidi hastalarında tanı anında ve periyodik olarak belirli aralıklarla B12 vitamini eksikliği açısından tarama yapılmasını önermektedir. Otoimmün tiroid hastalıklarına tiroid dışı diğer otoimmün hastalıkların da eşlik edebileceği bilinmektedir. En sık görülen otoimmün hastalıklar romatoid artrit, tip 1 diyabet, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus (SLE), Addison hastalığı, çölyak hastalığı ve vitiligo olarak bildirilmiştir (29). Benzer şekilde çalışmamızda da en sık eşlik eden otoimmün hastalıklar sırasıyla tip 1 diyabet, romatoid artrit, Addison hastalığı, vitiligo, SLE, Sjögren sendromu ve kronik ürtiker olarak gözlenmiştir. Çalışmamızda tiroid dışı otoimmün belirteç sıklığı incelendiğinde otoantikor pozitifliği oranlarının sırasıyla ANA %40,6, RF %16,7, ANCA %9,3 ve tTG IgA %27,3 olduğu görülmüş olup örneklem büyüklüğümüz kısıtlı olmasına rağmen verilerimiz literatürle uyumlu izlenmiştir. Literatürde otoimmün tiroid hastalığı olan olgularda anti-TPO ve anti-Tg gibi klasik tiroid dokusuna karşı gelişmiş otoantikorların yanı sıra farklı otoimmün belirteçlerin varlığının değerlendirildiği çalışmalarda; ANA pozitifliğinin %9-35 arasında değiştiği gözlenmiştir (30). RF pozitifliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ise otoimmün tiroidit olguları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında RF pozitifliği arasında iki grup arasında fark izlenmemiştir (31). ANCA pozitifliği ise literatürde daha çok Graves hastalığı ile ilişkilendirilmiş olup hem hastalığın patofizyolojisindeki farklılıklar hem de tedavide kullanılan tiyonamidlerin yan etkisi olarak ortaya çıkma ihtimali ile açıklanabilir (32). HT'sinde Graves hastalığına göre ANCA pozitifliği oldukça düşük bildirilmiştir (%9 vs. %28,5) ancak ANCA ilişkili vaskülit olgularında eşlik eden tiroid hastalıkları sıklığı ise yüksektir (33,34). Çölyak hastalığının taramasında bakılması önerilen tTG IgA antikor pozitifliğinin HT olgularında değerlendirildiği çalışmada ise HT hastalarında tTG IgA antikorunun yüksek prevalansı (%22,5) ve bunların antitiroid antikorları ile pozitif ilişkisi bildirilmiştir (35). Ancak HT olgularında biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı antikor pozitifliğine göre daha düşüktür (36). Gastrointestinal sistemi etkileyen tTG IgA ve APCA otoantikor pozitif olgularda L-T4 gereksiniminin arttığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (37-39). HT hastalarında tTG-IgA antikor pozitifliğinin gösterildiği olguların semptomatik açıdan izlenmesi çölyak hastalığının erken tanısını kolaylaştırarak glutensiz diyetle uyum gösteren olgularda çölyak hastalığı ilişkili malignite, osteoporoz, infertilite, malnütrisyon gibi komplikasyonları önleyebileceği ayrıca LT-4 doz gereksiniminde azalma ve hipotiroidizmde iyileşmeye neden olacağı öngörülmektedir (40,41).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bulguları bazı kısıtlılıkları dikkate alınarak yorumlanmalıdır. Öncelikle veriler retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların eşlik eden otoimmün hastalıkları sistemde kayıtlı anamnez formlarından öğrenilmiştir bu veriler içinde eksiklik olabileceği aslında HT olgularında eşlik eden otoimmün hastalıkların bizim verilerimizden daha yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır. Tiroid dışı otoimmün belirteçler açısından rutinde HT olgularında bu belirteçlerin taranmadığı bilinen bir gerçektir. Bu nedenle bu tetkiklerin sonuçlarının değerlendirildiği hasta sayısı düşüktür. Daha geniş serilerde değerlendirilmesi uygun olacaktır. Anti-TPO ve anti-TG titresini açısından hastanemiz laboratuvarında kitlerin referans değerlerinin sıklıkla değiştiği göz önüne alınarak ortak bir normal aralık belirlenemediği için otoantikor titre verisi üst referans aralığının üzerinde kaç kat yüksek olduğu şeklinde verilebilmiştir. Bu da standardizasyonu zor bir yöntemdir. Tiroid USG incelemesi açısından geriye dönük incelemelerde hastalar arasında belli bir periyotta belli bir sayıda USG verisi elde edilememektedir. Bu da yine standart bir periyodik değerlendirme sonucunu yansıtmamaktadır.

Sonuç

Çalışmamız rutin klinik pratikte sıklıkla karşılaşılan otoantikor pozitif HT hasta grubunun tiroid otoantikorları ve USG verilerinin yorumlanmasına katkıda bulunabilir. Klinik özellikler dikkate alınarak, eşlik edebilecek nutrisyonel eksiklikler, otoimmün hastalıklar ve belirteçlerin olabileceği akılda tutularak, hastaların olası tanılarının atlanmaması ve etkin bir şekilde tedavi edilmesini sağlayabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırma için, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (tarih: 29.08.2023, karar no.: İ07-523-23) onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif nitelikte olduğu için hasta onayı alınamamıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.B.A., Konsept: Ö.B.A., M.Ş., D.Ç., Dizayn: Ö.B.A., M.Ş., D.Ç., Veri Toplama veya İşleme: Ö.B.A., E.K.Ö., S.N.H., A.G.C., Ö.D., R.E., M.F.E., S.G., V.G., D.Ç., Analiz veya Yorumlama: Ö.B.A., M.Ş., Literatür Arama: Ö.B.A., Yazan: Ö.B.A., M.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis.* 2005;2:1-21.
- Mincer DL, Jialal I. Hashimoto thyroiditis. 2017. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Pedersen IB, Knudsen N, Jørgensen T, et al. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:36-42.
- Ban Y, Greenberg DA, Davies TF, et al. Linkage analysis of thyroid antibody production: evidence for shared susceptibility to clinical autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3589-3596.
- Weetman A. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:405-413.
- Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl 2):47-58.
- Weetman A. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44:883-890.
- McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012;42:252-265.
- Akçeşme AB, Merdin FA, Bahçeciöğlü AB, et al. Determination of the Frequencies of Various Thyroid Autoantibodies in Autoimmune Thyroid Diseases and Evaluation of Their Relationship with Sonographic Findings: A Single-Center Study. *Turk J Endocrinol Metab.* 2022;26.
- Mahmoud R, Azeem KM, Sayed ASA, et al. Role of ultrasound and Doppler findings as a predictor of thyroid hormonal levels in cases of Hashimoto thyroiditis. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2022;11:28.
- Takashima S, Matsuzuka F, Nagareda T, et al. Thyroid nodules associated with Hashimoto thyroiditis: assessment with US. *Radiology.* 1992;185:125-130.
- Isik S, Gokay F, Ozuguz U, et al. Comparison of the prevalence and sonographic features of thyroid nodules accompanying autoimmune thyroid diseases. *Endokrynologia Polska.* 2010;61:658-664.
- Mukasa K, Noh JY, Kunii Y, et al. Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid.* 2011;21:37-41.
- Stuart J. The Impact of Hashimoto's Thyroiditis on Thyroid Nodule Cytology & Risk of Thyroid Cancer: Harvard University;2019.
- Sgarbi JA, Ward LS. A practical contemporary approach to decision-making on subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;65:32-39.
- Okuroglu N, Ozdemir A, Sertbas Y, et al. The relationship between thyroid antibody titer and levothyroxine dose in patients with overt primary hypothyroidism. *Ann Saudi Med.* 2017;37:189-193.
- Weetman A. Autoimmune thyroiditis: predisposition and pathogenesis. *Clinical Endocrinology.* 1992;36:307-323.
- Kasagi K, Kousaka T, Higuchi K, et al. Clinical significance of measurements of antithyroid antibodies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis: comparison with histological findings. *Thyroid.* 1996;6:445-450.
- Schmidt M, Voell M, Rahlff I, et al. Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. *Thyroid.* 2008;18:755-760.
- Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease-Cause, Consequence, or a Vicious Cycle? *Nutrients.* 2020;12:2791.
- Fang F, Chai Y, Wei H, et al. Vitamin D deficiency is associated with thyroid autoimmunity: results from an epidemiological survey in Tianjin, China. *Endocrine.* 2021;73:447-454.
- Tamer G, Arik S, Tamer I, et al. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2011;21:891-896.
- Filipova L, Lazurova Z, Fulop P, et al. Vitamin D insufficiency is not associated with thyroid autoimmunity in Slovak women with Hashimoto's disease. *Bratisl Lek Listy.* 2023;124:182-186.
- Aktaş HŞ. Vitamin B12 and vitamin D levels in patients with autoimmune hypothyroidism and their correlation with anti-thyroid peroxidase antibodies. *Med Princ Pract.* 2020;29:364-370.
- Jabbar A, Yawar A, Waseem S, et al. Vitamin B12 deficiency common in primary hypothyroidism. *J Pak Med Assoc.* 2008;58:258-261. Erratum in: *J Pak Med Assoc.* 2009;59:126. Wasim, Sabeha [corrected to Waseem, Sabiha].
- Todorović-Đilas L, Ičin T, Novaković-Paro J, et al. [Autoimmune thyroid disease and other non-endocrine autoimmune diseases]. *Med Pregl.* 2011;64:183-187.
- Utiyama S, De Bem R, Skare T, et al. Anti-parietal cell antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases. *J Endocrinol Invest.* 2018;41:523-529.
- Collins AB, Pawlak R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25:221-226.
- Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *The Am J Med.* 2010;123:183.e1-e9.
- Soy M, Guldiken S, Arıkan E, et al. Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatol Int.* 2007;27:575-577.
- Omma A, Can Sandıkçı S, Omma T, et al. The prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in patients with thyroid autoimmunity. *Ortadogu Tıp Derg.* 2016;8:182-185.
- Harper L, Chin L, Daykin J, et al. Propylthiouracil and carbimazole associated-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:671-675.
- Afeltra A, Paggi A, De Rosa FG, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune thyroid disorders. *Endocr Res.* 1998;24:185-194.
- Lionaki S, Hogan SL, Falk RJ, et al. Association between thyroid disease and its treatment with ANCA small-vessel vasculitis: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:3508-3015.
- Riseh SH, Farhang MA, Mobasser M, et al. The relationship between thyroid hormones, antithyroid antibodies, anti-tissue transglutaminase and anti-gliadin antibodies in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2017;13:174-179.
- Sattar N, Lazare F, Kacer M, et al. Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr.* 2011;158:272-275.e1.
- Ashok T, Patni N, Fatima M, et al. Celiac disease and autoimmune thyroid disease: the two peas in a pod. *Cureus.* 2022;14:e26243.
- Geranova JB, Manolova IM, Tzoneva VI. Clinical significance of autoantibodies to parietal cells in patients with autoimmune thyroid diseases. *Folia Med (Plovdiv).* 2013;55:26-32.
- Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:465-469.
- Valentino R, Savastano S, Maglio M, et al. Markers of potential coeliac disease in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:479-483.
- Sari S, Yesilkaya E, Egritas O, et al. Prevalence of celiac disease in Turkish children with autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci.* 2009;54:830-832.