

Tiroid Fonksiyon Testlerinde Anormallik Saptanan Çocukların Özellikleri ve Tanısal Dağılımı

Elif Çelik ©
Ayşe Anık ©

The Characteristics of Children with Abnormalities Detected in Thyroid Function Tests, and Distribution of Diagnoses

Öz

Amaç: Birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarında tiroid fonksiyon testleri laboratuvar incelemeleri arasında en sık başvuru alan tetkiklerdendir. Bu çalışmanın amacı, birinci ve ikinci basamak sağlık merkezlerinden, tiroid fonksiyon testinde bozukluk kuşkusu ile ve/veya tiroid hastalığı ön tanısı ile yönlendirilen çocuk hastaların, demografik ve klinik özellikleri ile beraber nihai tanılarının araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya Ocak 2018 ile Ocak 2020 tarihleri arasında çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine klinik kuşku veya tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk olduğu düşünülen, yaşları 4-18 yıl arasında değişen toplam 295 hasta dahil edildi. Hasta verileri dosya kayıtlarından geriye dönük olarak elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların %66'sı kız, ortanca yaşı 12 (8,7-14,4) yıl ve %64'ü pubertal idi. Olguların %78'i ikinci basamak sağlık kuruluşu tarafından yönlendirilmişti. En sık yönlendirilme nedeni izole tiroid stimulan hormon (TSH) yüksekliği idi. Hastaların %56'sı başvuruda asemptomatikti ve bunların %75'inin tiroid fonksiyon testleri normal olarak saptandı. Son tanılarına göre değerlendirildiğinde hastaların %64'ünün normal/sağlıklı olduğu, %30'unun Hashimoto tiroiditi, %3'ünün tiroid nodülü, %2'sinin Graves hastalığı tanısı aldığı, 5 hastanın (%1) ise izole TSH yüksekliğinin obeziteye ikincil olduğu saptandı.

Sonuç: Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanan çocuklarda ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile hastaların değerlendirilmesi ve ölçümlerin güvenilir, standardize edilmiş ve duyarlı yöntemler ile yinelenmesi doğru taniya ulaşmak için oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, tiroid fonksiyon testleri, Hashimoto tiroiditi

ABSTRACT

Objective: Thyroid function tests are among the most frequently implemented laboratory tests in primary, and secondary healthcare institutions. The aim of the present study was to investigate the demographic and clinical characteristics and final diagnosis of children referred by primary and secondary healthcare institutions with the suspicion of an abnormality in thyroid function test and/or with the initial diagnosis of specific thyroid disease.

Method: A total of two hundred eighty-nine pediatric patients, aged between 4 and 18 years admitted to the outpatient clinics of Behçet Uz Children's Health and Diseases Hospital between January 2018 and January 2020, were included in the study. The patient data were obtained retrospectively from the hospital records.

Results: A total of 66% of the patients who were included in the study were female with a median age of 12 years (8.7-14.4), while 64% of them were pubertal; and 78% of the cases were referred by secondary healthcare institutions. The most common reason for referral was isolated elevation of thyroid stimulating hormone (TSH). A total of 56% of the patients were asymptomatic at the time of admission, and thyroid function test results of 75% of them were within normal limits. When evaluated according to their final diagnoses, the children were normal/healthy (64%), diagnosed with Hashimoto thyroiditis (30%), nodular thyroid disease (3%), Graves disease (2%) and isolated increase of TSH was related to obesity in 5 patients (1%).

Conclusion: It is essential to evaluate children with abnormal thyroid function test results with detailed history and physical examination. Besides, the thyroid function tests should be performed with reliable and sensitive methods in standardized laboratories to reach the correct diagnosis in these children.

Keywords: Child, thyroid function tests, Hashimoto thyroiditis

Received/Geliş: 11.06.2020
Accepted/Kabul: 02.09.2020
Published Online: 22.12.2020

Elif Çelik
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Aydın - Türkiye
✉ gencelif80@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-0298-4088

A. Anık 0000-0002-0673-3403
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Aydın, Türkiye



GİRİŞ

Tiroid hormonları, çocuk ve ergenlerde normal büyüme-gelişmeye ek olarak özellikle nörolojik ve psikolojik gelişimin kritik belirleyicileridir. Ayrıca vücut ısısının regülasyonu, lipit, karbonhidrat, enerji metabolizması ve metabolik denge gibi önemli fizyolojik olaylarda da aktif olarak rol alırlar ⁽¹⁾.

Tiroid fonksiyon testleri (TFT) birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarında sık olarak başvuru laboratuvar incelemeleri arasında yer alır ⁽¹⁾. Bunun nedeni tiroid hastalıklarında görülebilen halsizlik, çarpıntı, uyku sorunları gibi bulguların çoğunlukla genel semptomlar olması ve bu semptomlarla gelen hastalarda tiroid hastalığını dışlayabilmektir. Ayrıca saç dökülmesi, yorgunluk, çarpıntı, obezite gibi sağlık sorunlarında da akla tiroid hastalıkları gelmekte ve bu yönde tetkikler istenmektedir. Bu amaçla en sık yapılan testler serum tiroid stimulan hormon (TSH), serbest triiyodotironin (sT3) ve serbest tetraiyodotironin (sT4) düzeylerinin ölçümüdür.

Çocukluk döneminde tiroid hastalıkları geniş bir yelpazede görülmektedir. Bu dönemde hipotiroidi en sık görülen endokrinolojik hastalıklardan biridir ve yaklaşık olarak %0,15 oranında görülür ⁽²⁾. Bu dönemdeki hipotiroidinin en sık nedeni ise Hashimoto tiroiditidir (kronik otoimmün tiroidit) ⁽³⁾. Kızlarda iki kat daha sık görülen bu hastalıkta tiroid bezinde lenfositik infiltrasyon sonucu guatr, sertlik ve düzensizlik görülür ⁽⁴⁾. Çocuk ve ergenlerde hipertiroidi ve tirotoksikozun en sık nedeni olan Graves hastalığı çok daha nadir görülür (%0,02) ⁽⁵⁾. Tiroid nodülleri de erişkin popülasyon ile karşılaştırıldığında daha nadir görülmekle birlikte (%1-2), malign olma olasılığı erişkinlerden daha yüksektir ⁽⁶⁾.

Tiroid fonksiyonlarıyla obezite arasında doğrudan bir ilişki olmasa da obez çocuklarda TSH yükseklüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır ^(7,8). Obezitede düzeyi artan ve TSH ile oldukça benzer sirkadiyen ritme sahip olan leptin'in hipotalamik tiroid serbestleştirici hormon (TRH) üretimini değiştirebileceği üzerinde en çok durulan hipotezlerden biridir ^(9,10).

Bu çalışmada, birinci ve ikinci basamak sağlık merkezlerinden, üçüncü basamak sağlık merkezi olan hastanemize, TFT'de bozukluk kuşkusu ve/veya

tiroid hastalığı ön tanısı ile yönlendirilen çocukların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin yanı sıra son tanılarının sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Grubu ve Antropometrik Değerlendirme

Çalışmaya Ocak 2018 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine birinci ve ikinci basamak sağlık merkezlerinden klinik kuşkusuyla ve/veya laboratuvar olarak TFT'de bozukluk olduğu düşünülerek yönlendirilmiş olan, yaşları 4-18 yıl arasında değişen toplam 295 çocuk dahil edildi. Öncesinde bilinen doğuştan veya edinsel tiroid ve genetik hastalık öyküsü, doğuştan kalp hastalığı, nörodejeneratif hastalık, immün yetmezlik ve diğer kronik hastalığı olanlar, TFT'yi etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü olanlar (amiodaron, kortikosteroid, lityum, antikonvülzan, iyodürler vb.) çalışmaya alınmadı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, yönlendiren sağlık merkezi ve yönlendirilme nedeni, yakınması, ailede tiroid hastalığı öyküsü, ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) ve bunların standart deviasyon skorları (SDS), guatr varlığı, puberte durumu, sT4, TSH, anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO), anti-tiroglobülin (anti-TG) ve tiroid ultrasonografisi (USG) sonuçları dosya kayıtlarından geriye dönük olarak elde edildi.

Boy ve ağırlık SDS değerleri, Neyzi ve ark. ⁽¹¹⁾ çalışmasında yer alan Türk çocuk popülasyonu verilerine göre "Child Metrics" programı kullanılarak hesaplandı ⁽¹²⁾. Vücut kitle indeksinin yaş ve cinsiyete göre 95. persentilin üzerinde olması obezite olarak tanımlandı.

Guatr varlığı palpasyon ile değerlendirildi ⁽¹³⁾. Ergenlik gelişiminin değerlendirmesinde Tanner evrelemesi kullanıldı ⁽⁷⁾. Erkeklerde testis hacminin ≥ 4 ml, kızlarda meme gelişiminin Tanner Evre 2 olması pubertal olarak kabul edildi.

Laboratuvar Yöntemleri

Hastaların tamamından ilk başvuru anında sT4 ve TSH düzeyleri hastanemizde yine çalışıldı. Hipertiroidi kuşkusu olan hastalarda ilave olarak sT3 düzeyine de bakıldı. Bu ölçümler otoanalizör kemilüminesan mikropartikül immünolojik (CMIA) yöntem ile yapıldı

(Abbott-, Architect i2000SR, Germany). TSH testi yüksek hassasiyete sahip 3. jenerasyon kitlelerle çalışıldı. sT3, sT4 ve TSH için alt ve üst sınır değerler sırasıyla 1,71-3,71 pg/ml, 0,7-1,48 ng/dl ve 0,35-4,94 mIU/ml idi.

Subklinik hipotiroidizm veya hipertiroidizm olan çocuklarda istenmiş olan tiroid otoantikör anti-TG ve anti-TPO sonuçları kaydedildi. Anti-TPO>5,6, anti-TG>4,11 ve TSH reseptörünü uyarıcı antikör (TRAB) >5 IU/l olması pozitif olarak kabul edildi.

Tanımlamalar

Serbest T4 ve TSH düzeyinin normal olması ötiroidi, sT4 düzeyi normal aralıkta iken TSH değerinin yüksek olması (>5 mIU/ml) subklinik hipotiroidi olarak kabul edildi. sT4 düşük iken TSH değeri yüksek olgular aşikâr hipotiroidi; sT4 ve sT3 değeri yüksek iken TSH değeri düşük olan olgular aşikâr hipertiroidi olarak kabul edildi. Tiroid otoantikörleri pozitif olan ve/veya tiroid USG'de parankim heterojenitesi olan olgular Hashimoto tiroiditi tanısı aldı ve 14. Hipertiroidi ile birlikte TRAB pozitifliği Graves hastalığı olarak kabul edildi. İzole TSH yüksekliği olan obez çocuklarda anti-TPO ve anti-TG'nin negatif ve tiroid USG'nin normal olması durumunda TSH yüksekliği obeziteye ikincil olarak kabul edildi. Çalışma öncesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastalardan onam alınmadı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS-21 paket programı kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi, histogram ve basıklık-çarpıklık görselleri ile test edildi. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için ortanca değer (25p-75p) şeklinde verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı, p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 295 hasta [195 kız (%66)] dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 12 yıldır (8,7-14,4) ve %64'ü pubertal idi. İki yüz otuz bir hasta (%78) ikinci basamak sağlık kuruluşu, 64 hasta (%22) birinci basamak sağlık kuruluşu tarafından yönlendirilmişti. En sık yönlendirilme nedeni izole TSH yüksekliği idi (%53). Bu hastalarının çoğunluğu ise asemptomatik (%56) idi. Hastaların %31'inin birinci derece akrabalarında tiroid hastalığı vardı. Fizik muayenede 61 hastada (%21) guatr saptandı. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri (n=295).

| | |
|-----------------------------|-------------------|
| Yaş (yıl) | 12 (8,7-14,4) |
| Cinsiyet (%) | |
| Kız | 195 (66) |
| Erkek | 100 (34) |
| Puberte (%) | |
| Prepubertal | 107 (36) |
| Pubertal | 188 (64) |
| Gönderen merkez (%) | |
| 1. basamak | 64 (22) |
| 2. basamak | 231 (78) |
| Gönderilme nedeni (%) | |
| İzole TSH yüksekliği | 156 (53) |
| Hipertiroidi | 26 (9) |
| Guatr | 24 (8) |
| İzole sT3 yüksekliği | 24 (8) |
| Hipotiroidi | 22 (8) |
| Tiroidit | 18 (6) |
| Nodül | 11 (4) |
| TSH düşüklüğü | 7 (2) |
| Ailede tiroid hastalığı | 7 (2) |
| Yakınma (%) | |
| Asemptomatik | 164 (56) |
| Boyunda şişlik | 32 (11) |
| Cilt sorunları | 23 (8) |
| Kilo alma | 23 (8) |
| Halsizlik | 16 (5) |
| Sinirlilik | 15 (5) |
| Diğer | 22 (7) |
| Ailede tiroid hastalığı (%) | 90 (31) |
| Ağırlık SDS | 0,24 (-0,75-1,41) |
| Boy SDS | 0,07 (-0,72-0,90) |
| VKİ SDS | 0,25 (-0,92-1,44) |
| Guatr (%) | 61 (21) |
| sT4 (ng/dL) | 0,97 (0,88-1,06) |
| TSH (mIU/mL) | 2,58 (1,51-4,46) |

SDS: Standart deviasyon skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon. Aritmetik veriler ortanca değer (25p-75p) olarak, kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

| | Normal saptanan (n=189) | Hashimoto tiroiditi (n=87) | Tiroid nodülü (n=8) | Graves hastalığı (n=6) | Obeziteye ikincil subklinik hipotiroidi (n=5) | p ^{a,b} |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------|------------------------|---|------------------|
| Yaş (yıl) | 11,0 (8,0-13,9) | 13,8 (10,8-15) | 9,7 (7,2-13,8) | 14,7 (7,5-15,5) | 13,6 (9,5-15,3) | <0,001* |
| Cinsiyet (%) | | | | | | <0,001* |
| Erkek | 79 (42) | 16 (18) | 4 (50) | 0 | 1 (20) | |
| Kız | 110 (58) | 71 (82) | 4 (50) | 6 (100) | 4 (80) | |
| Puberte (%) | | | | | | 0,001* |
| Prepubertal | 81 (43) | 19 (22) | 4 (50) | 2 (33) | 1 (20) | |
| Pubertal | 108 (57) | 68 (78) | 4 (50) | 4 (67) | 4 (80) | |
| Gönderen merkez (%) | | | | | | 0,01 |
| 1. basamak | 50 (26) | 11 (13) | 2 (25) | 0 | 1 (20) | |
| 2. basamak | 139 (74) | 76 (87) | 6 (75) | 6 (100) | 4 (80) | |
| Ailede tiroid hastalığı (%) | | | | | | 0,536 |
| Var | 56 (30) | 29 (33) | 2 (25) | 2 (33) | 1 (20) | |
| Yok | 133 (70) | 58 (67) | 6 (75) | 4 (67) | 4 (80) | |
| Ağırlık SDS | 0,21 (-0,78-1,35) | 0,28 (-0,77-1,5) | 0,41 (-0,32-1,13) | -0,70 (-1,4-0,60) | 2,63 (2,1-3,5) | 0,865 |
| Boy SDS | 0,02 (-0,73-0,87) | 0,1 (-0,77-0,79) | 0,99 (0,42-1,34) | -0,33 (-0,44--0,24) | 1,23 (0,38-1,83) | 0,553 |
| VKİ SDS | 0,17 (-0,93-1,37) | 0,45 (-0,97-1,52) | 0,04 (-0,59-0,43) | -0,64 (-1,19-0,88) | 2,18 (1,97-2,67) | 0,294 |
| Guatr (%) | | | | | | <0,001* |
| Var | 13 (7) | 40 (46) | 2 (25) | 5 (17) | 1 (20) | |
| Yok | 176 (93) | 47 (54) | 6 (75) | 1 (83) | 4 (80) | |
| sT4 (ng/dL) | 1,0 (0,92-1,07) | 0,90 (0,79-0,99) | 0,97 (0,87-1,08) | 2,32 (1,68-2,90) | 0,94 (0,84-1,06) | <0,001* |
| TSH (mIU/mL) | 2,3 (1,47-3,14) | 4,92 (1,98-11,44) | 1,63 (1,34-2,59) | 0,004 (0,001-1,73) | 5,1 (2,96-5,41) | <0,001* |

SDS: Standart deviasyon skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon. Aritmetik veriler ortanca değer (25p-75p) olarak, kategorik değişkenler n(%) olarak verilmiştir. ^a:Mann-Whitney U testi, ^b:ki-kare testi, *Hashimoto tiroiditi & Normal saptanan.

Tablo 3. Yönlendirilme nedenine göre tanı dağılımı.

| Yönlendirilme nedeni | Normal saptanan (n=189) | Hashimoto tiroiditi (n=87) | Tiroid nodülü (n=8) | Graves hastalığı (n=6) | Obeziteye ikincil subklinik hipotiroidi (n=5) | Toplam (n=295) |
|-------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------|------------------------|---|----------------|
| İzole TSH yüksekliği | 106 (68) | 45 (29) | 2 (1) | - | 3 (2) | 156 |
| Hipertiroidi | 18 (69) | 3 (12) | 1 (4) | 4 (15) | - | 26 |
| İzole sT3 yüksekliği | 24 (100) | - | - | - | - | 24 |
| Guatr | 12 (50) | 7 (30) | 2 (8) | 2 (8) | 1 (4) | 24 |
| Nodül | 7 (64) | 1 (9) | 3 (27) | - | - | 11 |
| TSH düşüklüğü | 6 (86) | 1 (14) | - | - | - | 7 |
| Ailede tiroid hastalığı | 3 (43) | 4 (57) | - | - | - | 7 |
| Diğer | 1 (5) | 17 (95) | - | - | - | 18 |

veriler n (%) olarak verilmiştir.

Hastanemize yönlendirilen hastalar son tanılarına göre incelendiğinde, hastaların %64'ünün normal/sağlıklı olduğu, %30'unun Hashimoto tiroiditi, %3'ünün tiroid nodülü, %2'sinin Graves hastalığı tanısı aldığı, subklinik hipotiroidisi olan 5 hastada (%1) ise obezite olduğu saptandı. Normal saptanan hastalar ile Hashimoto tiroiditi olan hastalar karşılaştırıldığında, Hashimoto tiroiditi olan çocukların yaşının daha büyük (13,8 ve 11,0 yıl, p<0,001), kız cinsi-

yetin (%82 ve %58, p<0,001) ve pubertal olma durumunun (%78 ve %57, p=0,001) daha fazla, sT4 düzeyinin daha düşük (0,9 ve 1,0 ng/dL, p<0,001), TSH düzeyinin daha yüksek (4,9 ve 2,3 mIU/mL, p<0,001) ve guatr saptanma durumunun daha fazla (sırasıyla %54 ve %7, p<0,001) olduğu saptandı. Her iki grup arasında boy, kilo ve VKİ SDS değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Hastaların en sık yönlendirilme nedeni izole TSH

yüksekliği (%53) ve hipertiroidi (%9) idi. Bunu birbirine eşit oranda izole sT3 yüksekliği ve guatr (%8); sonrasında ise tiroidit (%6), tiroid nodülü (%4), TSH düşüklüğü (%2) ve ailede tiroid hastalığı öyküsü (%2) takip ediyordu. İzole TSH yüksekliği nedeni ile gönderilen hastaların %68'i normal olarak saptanırken, %29'u Hashimoto tiroidit tanısı aldı. İzole sT3 yüksekliği nedeni ile yönlendirilen hastaların tamamı (%100) normal saptanırken, hipertiroidi nedeni ile gönderilenlerin %69'u normal saptandı (Tablo 3).

Çalışmadaki 164 hastanın (%56) başvuru anında herhangi bir yakınması yoktu. Bunun dışında yakınmalar arasında boyunda şişlik (%11), cilt sorunları (%8), kilo alma (%8) ve halsizlik (%5) geliyordu.

Hastaların yakınmalarına göre son tanı dağılımlarına bakıldığında, asemptomatik hastaların %75'i normal saptanırken, %21'inde Hashimoto tiroiditi, %2'sinde ise tiroid nodülü saptandı. Asemptomatik olan hiçbir hastada Graves hastalığı belirlenmedi. Terleme ve kilo kaybı yakınmaları olan toplam 13 hastanın tamamı ise normal olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, birinci ve ikinci basamak sağlık merkezlerinden izole TSH yüksekliği ve hipertiroidi nedeni ile yönlendirilen çocukların büyük çoğunluğunun ve izole sT3 yüksekliği nedeni ile yönlendirilen hastaların ise tamamının normal olduğu saptandı. Çalışmamızda en sık saptanan tanı ise Hashimoto tiroiditi idi. Hashimoto tiroiditi tanısını sırasıyla tiroid nodülü, Graves hastalığı ve obeziteye ikincil TSH yüksekliği tanıları takip ediyordu.

Tipik klinik bulguların varlığında TFT sonuçlarına göre hipertiroidi veya hipotiroidi tanısı koyabilmek kolaydır. Anormal veya atipik TFT'lerin yorumlanmasında bu testlerin klinik değerlendirme ile birlikte dikkatli bir şekilde ele alınması oldukça önemlidir ⁽¹⁵⁾. Ele alınması gereken durumların başında cihaz kalibrasyon hataları, serbest tiroid hormon ölçümlerinde indirekt yöntemlerin kullanılması ve bunların fiziksel koşullardan etkilenmesi gibi çeşitli analitik hatalar ile birlikte stres, soğuk, iyot alımı ve kan alınma zamanı gibi pek çok faktör bulunmaktadır. Bu nedenle test sonuçları yorumlanırken tüm bu faktörler göz önün-

de bulundurulmalı, yeni bir örnek alınıp hassas ölçümlerle doğrulanmalı ve hasta yine dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir ⁽¹⁶⁾.

Serum tiroid hormonlarının ölçümünde pek çok laboratuvar yöntemi kullanılmaktadır. Son yıllarda radyoimmün assay, immünometrik assay ve en son olarak da sıvı kromatografi-kütle spektrometri teknolojisindeki gelişmeler ile tiroid testlerinin duyarlılık, yinelenebilirlik ve özgüllüklerinde önemli iyileştirmeler sağlanmıştır ⁽¹⁷⁾. İmmün assay yöntemlerde TSH ile etkileşim önemli bir sorundur. TFT sonuçlarının %1 sıklıkta interferans sorunu taşıdığı tahmin edilmektedir ⁽¹⁸⁾. Heterofil antikorlar ve romatoid faktör gibi antikorlar TSH ile etkileşim göstererek TSH düzeyinin daha yüksek ölçülmesine neden olabilmektedir. Ayrıca biyotin, antistreptavidin ve antirutenyum antikorlar ve tiroid otoantikorları da TSH ile etkileşim göstererek sonuçları etkileyebilmektedir ⁽¹⁹⁾. Hastanemizde hassas ölçüm yapma özelliğine sahip olan üçüncü jenerasyon kitler ve hormon ölçümlerinde oldukça duyarlı bir immünometrik yöntem olan kemoluminometrik immün assay (CMIA) kullanılmaktadır. Bu yöntem etkileşimin en az olduğu immünometrik yöntem olarak bilinmektedir ⁽²⁰⁾. Klinik bulgular ile laboratuvar sonuçları arasında tutarsızlık olması durumunda etkileşim olabileceği akılda tutulmalıdır ⁽¹⁸⁾. İzole TSH yüksekliği veya hipertiroidi gibi nedenlerle yönlendirilen hastaların büyük bir kısmının hastanemizde bakılan kontrol TFT değerleri normal çıkmıştır. Bu durum bize yönlendiren merkezlerdeki test yöntemlerinin uygunsuzluğu veya yeterli hassasiyette olmaması gibi laboratuvar hatalarını veya etkileşime bağlı yalancı yüksekliği düşündürmüştür. Tüm bunlar dışında, laboratuvar ölçümü tamamlandıktan sonraki süreçte, sonucun raporlandığı dönemde de sehven yapılan hatalar da (birimin veya sonucun yanlış yazılması vb.) tiroid hormonlarının anormal raporlanmasına neden olabilmektedir ⁽²¹⁾. Ayrıca, birçok hastanın asemptomatik olması bu testlere yeterli endikasyon olmaksızın bakılmış olabileceğini de düşündürmüştür.

Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda TSH düzeyinin dalgalanma gösterebileceği bilinmektedir ⁽²²⁾. Aversa ve ark. ⁽²³⁾ idiyopatik hafif subklinik hipotiroidisi olan çocukların %41,1'inde TSH'nın spontan ola-

rak normale döndüğünü rapor etmişlerdir. Bu nedenle, her ne kadar tedavi endikasyonları tartışmalı olsa da subklinik hipotiroidisi olan kişilerde 1-3 ay sonra TFT kontrolü önerilmektedir⁽²⁴⁾. Çalışmamızdaki TSH düzeyinin normal saptanmasının bir nedeninin de bu dalgalanma olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada, kızlardaki sıklığının 2-9 kat arasında arttığını bildiren çalışmalarla uyumlu olacak şekilde, Hashimoto tiroiditi kızlarda 4,4 kat daha fazla olarak saptandı^(25,26). Kızlardaki sıklığın nedeni X kromozomunun rolü, kadın cins steroidleri, genetik yatkınlık gibi durumlar ile açıklanmaya çalışılsa da tam olarak bilinmemektedir^(27,28). Hashimoto tiroiditinin sıklığı özellikle ergenlik döneminde artış göstermekte, 4 yaş altında ise oldukça nadir görülmektedir^(29,30). Bu çalışmada da Hashimoto tiroiditli hastaların %78'i pubertaldi ve ortanca yaşları literatürle uyumlu olarak 13,8 (10,8-15) yıldı.

Hashimoto tiroiditi olan çocuklar tanı anında sıklıkla asemptomatiktir. Tanı anında ötiroidi (% 52,1), hipotiroidi (%22,2) ve subklinik hipotiroidizm (%19,2) gibi farklı klinik tablolar saptanabilmektedir⁽³¹⁾.

Kara ve ark.⁽²⁵⁾ ve de Vries ve ark.⁽²⁹⁾ çalışmalarında, Hashimoto tiroiditi olan hastaların yaklaşık %20'sinde herhangi bir semptom olmadığını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda da asemptomatik hasta oranı yaklaşık %33 idi. Semptomu olan hastaların %66'sında yakınma olarak boyun şişliği olmasına rağmen, fizik muayenede %46'sında guatr saptanmıştı. Hashimoto tiroiditinde ailesel yatkınlık⁽³²⁾ olduğu iyi bilinse de çalışmamızdaki Hashimoto tiroiditi olan hastaların %33'ünde aile öyküsü vardı. Ailesinde Hashimoto tiroiditi öyküsü olan ancak asemptomatik olan çocuklarda rutin TFT ölçümü önerilmemektedir. Çalışmamızda, ailede tiroid hastalığı olması nedeni ile TFT bakılan hastaların %43'ünün normal saptanması bu bilgi ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Ancak, bu hastalarda Hashimoto tiroiditine eşlik edebilecek semptomlar sorgulanmalı ve fizik muayenede guatr varlığı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Bu çalışmada, hastaların %1'inde subklinik hipotiroidinin nedeninin obeziteye ikincil olduğu düşünülmüştür. Obezitede tiroid testlerinde çeşitli bozukluklar, en sık olarak da izole TSH yüksekliği görülmektedir⁽³³⁾. Total T4 ve fT4 düzeyi genellikle açlık ve aşırı

beslenme gibi durumlardan etkilenmediği için hafif TSH yüksekliği ve ılımlı fT3 artışı görülmektedir^(34,35). Ünüvar ve ark.⁽⁸⁾ obez çocuklarda izole TSH yüksekliğinin sıklığını %9,2 olarak bildirdikleri çalışmalarında, TSH ve VKİ-SDS arasında pozitif ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Obezitede görülen bu değişikliklerin primer bir tiroid hastalığından çok, vücudun daha fazla kilo alımını azaltmak için enerji harcamasını arttıran bir uyum süreciyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu çocuklarda tiroid hormonu tedavisi önerilmemekte ve kilonun normale getirilmesi ile TSH düzeyi de normale dönmektedir⁽³⁶⁾. Bu nedenle obez çocuklar değerlendirilirken izole TSH yüksekliğinin sık görüldüğü ve genellikle tedavi gerektirmediği akılda tutulmalıdır.

Bu çalışmada bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmanın geriye dönük tasarımı nedeni ile yönlendirilen merkezin bilgisine ulaşılamamıştır bu nedenle de ilgili laboratuvarın tiroid testlerini çalışma yöntemi ilgili bilgi edinilememiştir. Subklinik hipotiroidisi olan grupta idrar iyot düzeyine bakılamamış olması bir diğer kısıtlılıktır. Ayrıca biyotin gibi TFT ile etkileşim gösterebilecek ilaç-multivitamin kullanımı hakkında da bilgiye ulaşılamamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada (i) TFT bozukluğu nedeni ile yönlendirilen çocukların birçoğunda kontrol ölçümlerin normal sonuçlandığı, (ii) izole TSH yüksekliği belirlenen durumlarda tedavi kararı almadan önce ölçümlerin güvenilir, standardize edilmiş ve duyarlı yöntemler ile kesinlikle yinelenmesi gerektiği ve (iii) patoloji saptanan çocuklarda en sık tanının Hashimoto tiroiditi olduğu saptanmıştır.

Teşekkür

Çalışmanın yazım aşamasındaki katkıları nedeni ile Doç. Dr. Ahmet Anık'a teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onayı: T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (04.06.2020/97).

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Hasta Onamı: Geriye dönük çalışma olması nedeni ile alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: T.C. Aydın Adnan Menderes University Rectorate, Faculty of Medicine, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee approval was obtained (04.06.2020/97).

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: Not obtained due to retrospective design of the study.

KAYNAKLAR

1. Squire CR. Methods for the investigation of thyroid function. In: Hormone Assays in Biological Fluids. Springer. 2006;91-108. <https://doi.org/10.1385/1-59259-986-9:91>
2. AR S, Caroline GP Roberts, Paul W Iadenson. Hypothyroidism easily managed, but beware potential problems. *Inpharma Wkly.* 2004;3:1428. <https://doi.org/10.2165/00128413-200414280-00002>
3. Foley TP, Abbassi V, Copeland KC, Draznin MB. Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med.* 1994;330:466-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199402173300704>
4. Weetman A. Chronic autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, ed. Lippincott Williams & Wilkins. 8th. Philadelphia: Matoon; 2000. p. 721-31.
5. Dallas JS, Foley TP Jr, Lifshitz F. Hyperthyroidism. *Pediatric Endocrinology; A Clinical Guide.* 3rd. New York: Marcel Dekker; 1995.p. 401-14.
6. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *The Am J Med.* 1991;91(4):363-70. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90153-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90153-0)
7. Gülmez R, Demirel F, Emir S. Obez Çocuk ve Ergenlerde Obeziteye Eşlik Eden Endokrin ve Metabolik Bozukluklar ve İlişkili Faktörler. *Turkish J Pediatr Çocuk Dis.* 2015;9:104-12.
8. Ünüvar T, Anık A, Çatlı G, et al. Isolated hyperthyrotropinemia in childhood obesity and its relation with metabolic parameters. *J Endocrinol Invest.* 2014;37:799-804. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0100-y>
9. Ergüven M, Seher K, İşgüyen P, Yılmaz Ö, Sevük S, Yüksel E. Obez adolesanlarda metabolik sendrom ve obezite gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin araştırılması. *Turkish J Pediatr Dis.* 2008;2:26-36.
10. Mazcioglu MM, Yalcin BM, Ozturk A, Ustunbas HB, Kurtoglu S. Anthropometric risk factors for elevated blood pressure in adolescents in Turkey aged 11-17. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:2327-34. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1623-x>
11. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7:280-93. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2183>
12. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A comprehensive online calculator for pediatric endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9:182-4. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.4526>
13. WHO J, Consultation I, UNICEF. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programmes. Paper presented at: Joint WHO/UNICEF/ICCIDD Consultation 1993.
14. Dündar B, Boyacı A, Sangün Ö, Dündar N. Çocuk ve ergenlerde Hashimoto tiroiditi: klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş.* 2011;46:318-22. <https://doi.org/10.4274/tpa.358.1338>
15. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013;27:745-62. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.10.003>
16. Radetti G. Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. In: *Paediatric Thyroidology* Karger. 2014; 26:158-70. <https://doi.org/10.1159/000363162>
17. Spencer CA. Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. In: *Endotext* [Internet]. MDText. com, Inc.; 2017.
18. Razi S, Bhana S, Mrabeti S. Challenges in Interpreting Thyroid Stimulating Hormone Results in the Diagnosis of Thyroid Dysfunction. *Journal of Thyroid Research.* 2019;2019. <https://doi.org/10.1155/2019/4106816>
19. Favresse J, Burlacu M-C, Maiter D, Gruson D. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm. *Endocrine Reviews.* 2018;39:830-50. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00119>
20. MKGarg NM, Kumar KH. Laboratory Evaluation of Thyroid Functions: Dilemmas and Pitfalls. *Principles and Practices of Thyroid Gland Disorders.* 2017:22. https://doi.org/10.5005/jp/books/13094_4
21. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *CCLM.* 2006;44:750-9. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.123>
22. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1962-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3047>
23. Aversa T, Valenzise M, Corrias A, et al. Underlying Hashimoto's thyroiditis negatively affects the evolution of subclinical hypothyroidism in children irrespective of other concomitant risk factors. *Thyroid.* 2015;25:183-7. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0235>
24. Papaleontiou M, Cappola AR. Thyroid-stimulating hormone in the evaluation of subclinical hypothyroidism. *Jama.* 2016;316:1592-3. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9534>
25. Kara Ö. Hashimoto tiroiditli çocuk ve adolesanların tanı anındaki ve izlemdeki klinik ve laboratuvar özellikleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2019;72(3):314-9. <https://doi.org/10.4274/atfm.galenos.2019.18480>
26. Marković S, Kostić G, Igrutinović Z, Vuletić B. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.* 2008;136:262-6. <https://doi.org/10.2298/SARH0806262M>
27. Ozcelik T, Uz E, Akyerli CB, et al. Evidence from autoimmune thyroiditis of skewed X-chromosome inactivation in female predisposition to autoimmunity. *European Journal of Human Genetics.* 2006;14:791-7. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201614>

28. Ahmed SA, Young P, Penhale W. The effects of female sex steroids on the development of autoimmune thyroiditis in thymectomized and irradiated rats. *Clin Exp Immunol.* 1983;54:351.
29. De Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Archives of disease in childhood* 2009;94:33-7.
<https://doi.org/10.1136/adc.2007.134841>
30. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, et al. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid.* 2009;19:361-7.
<https://doi.org/10.1089/thy.2008.0239>
31. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, et al. Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence are mainly conditioned by patients' age. *Hormone research in paediatrics.* 2012;78:232-6.
<https://doi.org/10.1159/000343815>
32. Dayan CM, Gilbert H. Daniels. Chronic autoimmune thyroiditis NEJM. 1996;335:99-107.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199607113350206>
33. Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, Pyrzak B. Thyroid dysfunction in obese and overweight children. *Endokrynologia Polska.* 2017;68:54-60.
<https://doi.org/10.5603/EP.2017.0007>
34. Reinehr T, Isa A, De Sousa G, Dieffenbach R, Andler W. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Hormone Research in Paediatrics.* 2008;70:51-7.
<https://doi.org/10.1159/000129678>
35. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2006;91:3088-91.
<https://doi.org/10.1210/jc.2006-0095>
36. Eliakim A, Barzilai M, Wolach B, Nemet D. Should we treat elevated thyroid stimulating hormone levels in obese children and adolescents? *IJPO.* 2006;1:217-21.
<https://doi.org/10.1080/17477160600805006>