

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YENİ TANI ALMIŞ HASHİMOTO TİROİDİTLİ
HASTALARDA SERBEST VE BİYOYARARLANILABİLİR
VİTAMİN D DÜZEYLERİ

Kadriye Ece ÜNÜVAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2020-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YENİ TANI ALMIŞ HASHİMOTO TİROİDİTLİ
HASTALARDA SERBEST VE
BİYOYARARLANILABİLİR VİTAMİN D DÜZEYLERİ

Kadriye Ece ÜNÜVAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Sebahat ÖZDEM

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 3879 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2020-ANTALYA

TEŐEKKÜR

Bu tezi destekledikleri için Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne, tez çalışmasının konusunun belirlenmesi, deneysel çalışmaların yürütülmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazılması aşamalarında her zaman beni sabırla destekleyen ve hep araştırmaya iten sayın hocam Prof. Dr. Sebahat ÖZDEM'e, çok kısa bir sürede gerekli hasta sayısına ulaşmamı sağlayan sayın Doç. Dr. Nusret YILMAZ'a, değerli katkıları ve yönlendirmeleri için Dr. Öğr. Üyesi İkbal ÖZEN KÜÇÜKÇETİN ve Uzm. Dr. Melek KASAPOĞLU'na, bana karşı her zaman destekleyici ve yüreklendirici olduğu için sevgili Prof. Dr. Akın YEŐİLKAYA'ya,

Tezin örnek toplanması, saklanması ve deneylerin gerçekleştirilmesi sürecinde desteğini esirgemeyen ve aynı zamanda mesai arkadaşlarım olan Akdeniz Üniversitesi Merkez Laboratuvarı alışanlarına,

Son olarak; başta annem Gökçen BİLEN olmak üzere, uzağımdayken bile yanımda olan sevgilerini desteklerini kalbimin derinliklerinde hissettiğim aileme ve sevgili hayat arkadaşım Cihan AK'a teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Amaç: Hashimoto tiroiditi, en sık görülen otoimmün tiroid bozukluğudur. Hastalığın kökeni ve patogenezinin kesin mekanizmaları tam olarak anlaşılmasına rağmen, genetik yatkınlık ve çevresel etkilerin hastalık oluşumu, ilerlemesi ve şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda pek çok hastalığın etiyopatogenezinde D vitamini düşüklüğü bir neden olarak sunulmaktadır. Bu araştırmada, Hashimoto tiroiditi tanısı almış henüz tedaviye başlanmamış hastalarda total, serbest ve biyoyararlanılabilir 25(OH) vitamin D (25(OH)D) düzeyleri ölçülerek bu düzeylerin hastalık etiyopatogenezi ve hastalık şiddeti üzerindeki olası ilişkisi değerlendirilmek istenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya yeni tanı almış, 65 Hashimoto tiroiditli hasta (58 kadın ve 7 erkek, yaş ortalaması: 37.12 ± 7.77) ve 60 sağlıklı kontrol (54 kadın ve 6 erkek, yaş ortalaması: 35.77 ± 8.70) dahil edildi. Tüm çalışma grubundaki kişilerin serumlarında total 25(OH)D, D vitamini bağlayıcı globülin ve albümin düzeyleri ölçüldü. 25(OH)D'nin hesaplanmış serbest ve biyoyararlanılabilir düzeyleri, 25(OH)D'nin, D vitamini bağlayıcı globülin ve albümine bağlanma afinite sabiteleri kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: Hashimoto tiroiditi hastalarındaki ortalama total 25(OH)D düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırası ile $15,17 \pm 6,26$ ng/mL ve $24,12 \pm 10,16$ ng/mL, $p < 0,0001$). Hesaplanmış serbest ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeyleri de hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı (sırası ile $20,63 \pm 15,01$ pmol/l ve $40,73 \pm 23,06$ pmol/l, $p < 0,0001$, $8,39 \pm 6,22$ nmol/L ve $16.94 \pm 9,93$ nmol/L, $p < 0,0001$). Tüm gruptaki total ve 25(OH)D fraksiyonları ile FT4 düzeyleri arasında pozitif, tiroid antikoları arasında ise negatif korelasyonlar bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi hastalarında total, hesaplanmış ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeylerinin düşük olduğu ve bu düşüklüğün Hashimoto tiroiditi hastalığının etiyopatogenezinde ve hastalık şiddetinde rolü olabileceği düşünüldü.

ABSTRACT

Objective: Hashimoto thyroiditis is the most common autoimmune thyroiditis dysfunction. Even though the origins of the disease and the exact mechanism of pathogenesis is still not completely understood, genetic predisposition and environmental effects have been shown to be associated with disease development, progression, and severity. In recent years, low vitamin D has been set forth as a reason for the etiopathogenesis of many diseases. By measuring total, free and bioavailable 25OH vitamin D (25(OH)D) levels in patients newly diagnosed with Hashimoto's thyroiditis who have not yet started treatment, this study aimed to evaluate the possible relationship of these levels in disease etiopathogenesis and on disease severity.

Method: 65 Patients newly diagnosed with Hashimoto's thyroiditis (58 females and 7 males, age average: 37.12 ± 7.77) and 60 healthy control (54 females and 6 males, age average: 35.77 ± 8.70) were included to the study. Total serum 25(OH)D, vitamin D-binding globulin and albumin levels were measured in the sera of all individuals in the study group. Calculated and bioavailable levels of 25(OH)D were calculated using vitamin D binding globulin and albumin binding affinity constants of 25(OH)D.

Finding: The average total 25(OH)D levels in Hashimoto's thyroiditis patients were significantly lower than the control group (15.17 ± 6.26 ng/mL and 24.12 ± 10.16 ng/mL, $p = <0.0001$, respectively). Calculated free and bioavailable 25(OH)D levels were also significantly lower in the patient group than in the control group ($20,63 \pm 15,01$ pmol/l and $40,73 \pm 23,06$ pmol/l, $p < 0,0001$, $8,39 \pm 6,22$ nmol/L and $16.94 \pm 9,93$ nmol/L, $p < 0,0001$, respectively). Total and 25(OH)D fractions in the whole group were found to be in positive correlations with FT4 levels, whereas in negative correlations with thyroid antibodies.

Conclusion: In our study, it was thought that the total, calculated and bioavailable 25(OH)D levels in Hashimoto thyroiditis patients were low and this low level may have a role in the etiopathogenesis and on severity of Hashimoto thyroiditis.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Bezi Ve Fonksiyonları	2
2.2. Tiroid Hormon Sentezinin Basamakları	3
2.2.1. Tiroglobulin Sentezi	3
2.2.2. İyodürün tiroid dokusuna alınması ve konsantre edilmesi	3
2.2.3. İyodürün (I-) iyodine (I ₀) oksidasyonu	4
2.2.4. Tiroglobülünün iyodinasyonu (MIT ve DIT oluşumu)	4
2.2.5. Birleşme ((Coupling) T ₄ ve T ₃ oluşumu)	4
2.2.6. Sekresyon	5
2.3. Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Etkileri	7
2.3.1. Gen Transkripsiyonuna Etkileri	7
2.3.2. Solunumla ilgili Etkiler	8
2.3.3. Kardiyovasküler Etkiler	8
2.3.4. Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	9
2.3.5. Metabolizma Üzerine Etkileri	9
2.3.6. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri	10
2.4. Tiroid Fonksiyon Anomalilikleri	10
2.4.1. Hipertiroidizm	10
2.4.2. Hipotiroidizm	11
2.5. Vitamin D	23
2.5.1. D Vitamininin Yapısı ve Aktivasyonu	27

2.5.2. D Vitamininin Kanda Taşınması	33
2.5.3. Serbest ve Biyoyararlanılabilir D Vitamini	38
2.5.4. D Vitamininin Sistemik Etkileri	40
2.5.5. D Vitamini ve Hashimoto Tiroidit İlişkisi	44
3. GEREÇ ve YÖNTEM	46
3.1. Olguların Seçilmesi	46
3.2. Dışlama Kriterleri	46
3.3. Örneklerin Alınması ve Saklanması	47
3.4. İstatistiksel Analiz	52
4. BULGULAR	53
4.1. Genel istatistik hesaplamaları ile elde edilen bulgular	53
4.2. Total 25(OH)D düzeylerinin <10, 10-20 ve >20 ng/mL olarak üç gruba ayrılması ile yapılan istatistiğe ait bulgular	67
4.3. Hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeylerinin en düşük, orta ve en yüksek olmak üzere üç gruba ayrılması ile yapılan istatistiğe ait bulgular	70
4.4. Biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeylerinin en düşük, orta ve en yüksek olmak üzere üç gruba ayrılması ile yapılan istatistiğe ait bulgular	74
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	90
KAYNAKLAR	92
EKLER	116
ÖZGEÇMİŞ	120

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Bazı besinlerdeki D vitamini düzeyleri	29
Tablo 3.1.	TSH kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları	47
Tablo 3.2.	FT4 kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları	48
Tablo 3.3.	25(OH) Vitamin D kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.	48
Tablo 3.4.	CRP kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları	50
Tablo 3.5.	Albumin kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları	51
Tablo 4.1.	Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı	53
Tablo 4.2.	Gruplardaki tiroid otoantikör pozitiflik sayıları	55
Tablo 4.3.	Tüm gruptaki tiroid otoantikörleri ile korelasyonu olan parametreler ve p değerleri	66
Tablo 4.4.	Anti-TPO ve Anti-Tg pozitifliği olan hastalarda korelasyonu olan parametreler ve p değerleri	67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	T4, T3 ve rT3 'ün kimyasal yapısı	3
Şekil 2.2.	Tirozin ve iyodinden tiroid hormonlarının sentezi	5
Şekil 2.3.	CD4+ T hücre farklılaşması	15
Şekil 2.4.	Hashimoto tiroiditi patogenezi	18
Şekil 2.5.	Apoptozisde intrinsek ve ekstrinsek apoptotik yollar	19
Şekil 2.6.	Hashimoto tiroiditinde patogenezin olası basamakları	21
Şekil 2.7.	Sağlıklı yetişkin popülasyonda global vitamin D durumu	26
Şekil 2.8.	Vitamin D3 (kolekalsiferol)'ün temsili halkaları ve mevcut karbonlarının numaralandırılması	27
Şekil 2.9.	Vitamin D2, D3 ve öncü vitaminlerinin yapısı	28
Şekil 2.10.	Vitamin D metabolizması	31
Şekil 2.11.	D vitamini metabolizmasının önemli adımları	32
Şekil 2.12.	VDR'nin yapısı	36
Şekil 2.13.	D Vitamininin VDR üzerinden gen düzenlenmesine etki mekanizması	37
Şekil 2.14.	Total D vitamini ve fraksiyonlarının temsili gösterimi	39
Şekil 2.15.	D Vitamininin sentez ve hedef organları	40
Şekil 2.16.	Vitamin D, Ca ve PTH ilişkisi	41
Şekil 2.17.	D vitamininin immün sistem üstündeki etkileri	44

SİMGELER ve KISALTMALAR

1 α -OHase veya

1,25(OH)2D : 1,25 dihidroksikolekalsiferol

25(OH)D2 : 25-hidroksiergokalsiferol

25(OH)D3 : 25 hidroksikolekalsiferol

AFAF1 : Apoptotik Proteiaz Aktive Eden Faktör 1

Anti-TPO : Anti-Tiroid Peroksidaz

Anti-Tg : Anti-Tiroglobulin

APC : Antijen Sunan Hücre

ATP : Adenozin Tri Fosfat

BHR : B hücre Reseptörü

BID : Etki Alanı Ölüm Antagonisti

cAMP : Siklik Adenozin Mono Fosfat

CD4 : Cluster of Differentiation 4 Protein

CD8 : Cluster of Differentiation 8 Protein

CD40L : Cluster of Differentiation 40 Protein Ligandi

CTLA4 : Sitotoksik T Lenfosit Antijen 4

CYP24 : 24-hidroksilaz enzimi

CYP27A1 : 25-hidroksilaz enzimi

CYP27B1 : 25 hidroksivitamin D-1 – α hidroksilaz

D2	: Ergokalsiferol
D3	: Kolekalsiferol
DIT	: Diiyodotirozin
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent assay
Fas	: Ölüm Reseptörü
FasL	: Ölüm Reseptörü Ligandı
FGF23	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FT3	: Serbest T3
FT4	: Serbest T4
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GITR	: Glukokortikoid Kaynaklı TNF Reseptörü
GZMB	: Granzim- B
HT	: Hashimoto tiroiditi
IgG	: Immünoglobulin G
IL	: İnterlökin
INF-γ	: İnterferon-gama
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Mg	: Magnezyum
MHC-I ve II	: Major histocompatibility kompleks-I ve II
MIT	: Monoiyodotirozin

NIS	: Sodyum-İyodit Simporter
PFN	: Perforin
RXR	: Retinoid-X-Reseptör
SNPs	: Single Nucleotide Polymorphisms
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Hormon
t-BID	: Proteolitik olarak Aktive Edilmiş Etki Alanı Ölüm Antagonisti
Tg	: Tiroglobulin
Th	: T helper (yardımcı T) hücre
TNF-α	: Tumor Nekrozis Faktör α
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TR	: Tiroid Hormon Reseptörü
TRE	: Tiroid Yanıt Elementi
Treg	: T regulator (düzenleyici) hücre
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
T4	: Tiroksin/ Tetraiyodotironin
T3	: Triiyodotironin
VDBP/DBP	: D Vitamini Bağlayıcı Protein
VDR	: Vitamin D Reseptörü

1. GİRİŞ

Hashimoto tiroiditi (HT) en sık görülen otoimmün tiroid bozukluğudur. İntratiroidal lenfosittik infiltrasyon, subklinik veya aşikar hipotirodiye yol açabilen tiroid bezinin kademeli olarak yok edilmesi ile devam eder. Hastaların çoğunda dolaşımda tiroid peroksidaz ve/veya tiroglobuline yönelik antitiroid antikorlar bulunur. HT, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bir prevalansa sahiptir. Hastalığın köken ve patogenezinin kesin mekanizmaları tam olarak anlaşılmasına rağmen, genetik yatkınlık ve çevresel etkilerin hastalık oluşumu, ilerlemesi ve şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Primer olarak kalsiyum homeostazı ile ilgili olan D vitamini yağda eriyen bir sekosteroid prohormondur. Son yıllarda pek çok hastalığın etiopatogenezinde D vitamini düşüklüğü bir neden olarak sunulmaktadır. HT hastalarında da D vitamini düzeylerinin düşük olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir ancak düşük D vitamini düzeylerinin otoimmün hastalıkların bir sonucu olmak yerine hastalığın nedeni olduğunu ispatlayacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bireylerde D vitamini durumu, 25 hidroksi vitamin D düzeyleri ölçülerek saptanmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, steroid hormonlar için kullanılan serbest hormon hipotezinin vitamin D için de kullanılmasını gündeme getirmiştir. Bu hipoteze göre hormonun biyolojik olarak aktif fraksiyonunu yansıtan kısım, hormonun toplam konsantrasyonu değil serbest kısmıdır. Bu hipotezi temel alan çalışmalarda vitamin D düzeylerinin yeterli olup olmadığını göstermek için “bioyararlanılabilir D vitamini” düzeylerinin hesaplanmasının daha doğru bir indeks olabileceği ifade edilmiştir.

Bu araştırmada, yeni HT tanısı almış ve tedaviye henüz başlanmamış hastalarda serbest ve bioyararlanılabilir D vitamin düzeyleri ölçülerek, bu düzeylerin D vitamini eksikliğini daha iyi yansıtıp yansıtmayacağı ve/veya hastalık etyopatogenezi ve şiddeti ile olası ilişkisi değerlendirilmek istenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

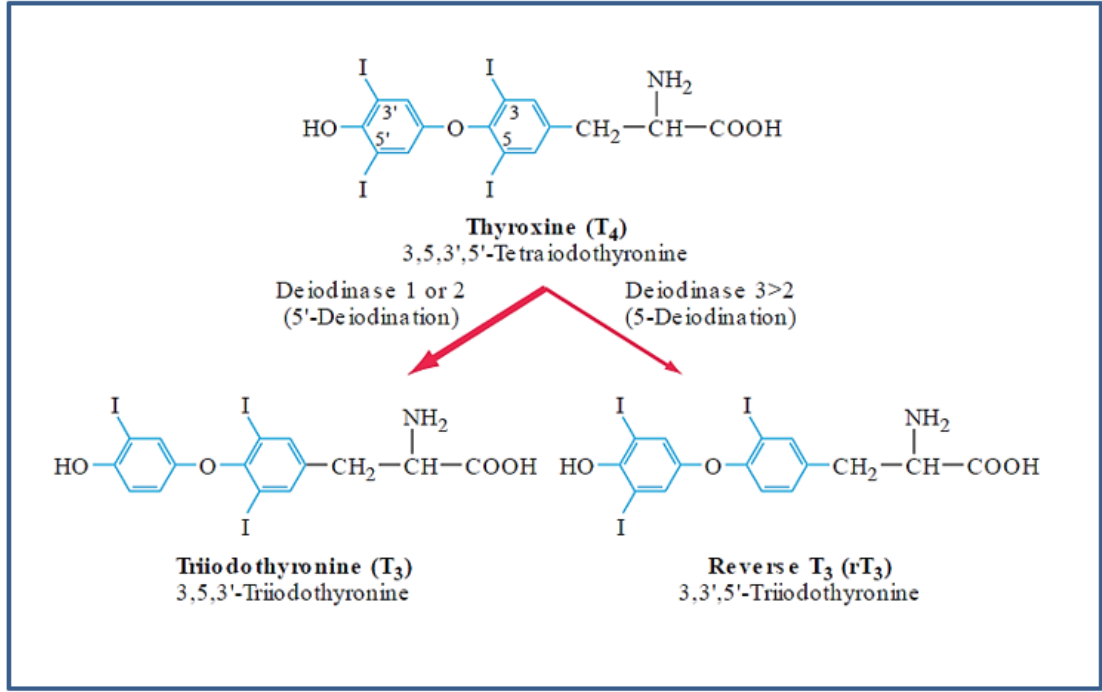
2.1. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları

Tiroid bezi artmış ya da azalmış fonksiyonları ile ilişkili bulgulara dayanılarak tanımlanan ilk endokrin bezdir. Faringeal kese ile ilgili endodermden gelişir. Bu bez iki eşit parçaya bölünerek boynun ön tarafından ve trakeanın her iki yanından aşağı uzanır. İsthmus ile bağlandığında iki lobdan oluşan bu endokrin bez papyona benzer (Rhoades ve Bell, 2017).

Erişkinlerde tiroid bezinin toplam ağırlığı 20'gr dır. Bezin histolojik yapısı incelendiğinde ise, hormon üreten tek katlı kübik epitel hücrelerin oluşturduğu 200- 300 µm çaplı sirküler foliküllerden meydana geldiği görülür. Folikül hücrelerinin lümene bakan apikal membranları çok sayıda mikrovilluslarla kaplanmıştır. Yeni sentezlenmiş olan hormon folikül lümeninde depolanır. Her folikül hücresinin tabanı ise bitişik hücrelere hem taban hem de tepeden bağlanan bir taban membranı ile kaplıdır (Berne ve ark., 2004). Folikül lümeni kolloid adı verilen proteinli, jel gibi yoğun bir madde içermektedir. Kolloid, tiroid hormonlarının depolanması için gerekli olan ve içinde yüksek miktarda tiroglobulin bulunduran sıvı bir bileşiktir. Yüksek viskozitesi tiroglobulinin yoğunluğu ile ilgilidir (Rhoades ve Bell, 2017).

Tiroid folikül hücrelerinin büyüüp farklılaşması ve tiroid hormonlarının sentezi için gerekli gen ekspresyonunu sağlayan 3 ana nükleer transkripsiyon faktörü tanımlanmıştır. Bunlar Tiroid Transkripsiyon Faktörü 1 ve 2 (TFF-1, TFF-2) ile Paired-box Gene 8 (Pax8)'dir (Lucci ve ark., 2015).

Tiroid hormonları bir glikoprotein olan tiroglobulin (Tg) molekülündeki tirozil kalıntıları üzerinde sentezlenir (Konukoğlu, 2016). Tiroid bezinin salgıladığı hormonlar iki iyodinlenmiş tirozin molekülünün bağlanması ile meydana gelen iyodotironinlerdir. Bu iyodotironinlerin yaklaşık %90'ı, 3,5,3',5'-tetraiyodotironin (tiroksin veya T4), %10'u 3,5,3'-triyodotironin (T3) ve %1'inden daha azı da 3,3',5'-triyodotironin (ters T3 veya rT3) olarak salgılanmaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. T₄, T₃ ve rT₃ 'ün kimyasal yapısı (Trotsenburg, 2006).

2.2. Tiroid Hormon Sentezinin Basamakları

Tiroid hormonlarının sentezi altı basamakta özetlenebilir;

2.2.1. Tiroglobulin Sentezi

5000 amino asit içeren Tg molekülü, bir glikoproteindir ve yapısında 115 tirozin amino asidi ve %10 oranında karbonhidrat içerir (Vasudevan ve Sreekumari, 2013). Tg'nin sentezi, tiroid folikül hücrelerindeki endoplazmik retikulumdaki ribozomlarda gerçekleştirilir, ardından golgi aparatında protein molekülüne karbonhidrat üniteleri eklenir. Sentezlenen Tg molekülleri gerektiğinde apikal membrandan folikül lümenine salgılanmak üzere veziküller şeklinde depolanır.

2.2.2. İyodürün Tiroid Dokusuna Alınması ve Konsantre Edilmesi

Besinlerle alınan iyot, iyodit (iyodür) halinde barsaklardan emilir. Dolaşımdaki iyoditin büyük bölümü böbreklerden atılır. Kalanın çoğu tiroid bezinde yoğunlaşır ve tiroid epitel hücrelerinin bazal membranında yerleşik sodyum-iyodit simporter (NIS) kotransport sistemi ile kimyasal ve elektriksel gradyente karşılık tiroid bezi içine aktif

olarak transportu sağlanır (Martin ve ark., 1985). NIS taşıyıcı sistemi, iki sodyum ve bir iyodür iyonunu aynı anda tiroid folikül hücresi içerisine taşır. Gradiyente karşı gerçekleştirilen bu taşıma işlemi sonrasında iyodür düzeyi açısından tiroid folikül hücresi / plazma oranı 30 olarak sabitlenir. İyot tutulması olarak adlandırılan bu durumda oksidatif fosforilasyon ile enerji üretimi gereklidir. NIS; 13 transmembran halkasıyla 643 aminoasitten oluşmuş bir plazma membran proteinidir. NIS gen ekspresyonu, iyot tarafından inhibe edilirken, Tiroid Stimulan Hormon (TSH) tarafından uyarılmaktadır (Okuyucu ve Alaçam, 2012).

2.2.3. İyodürün (I-) iyodine (Io) oksidasyonu

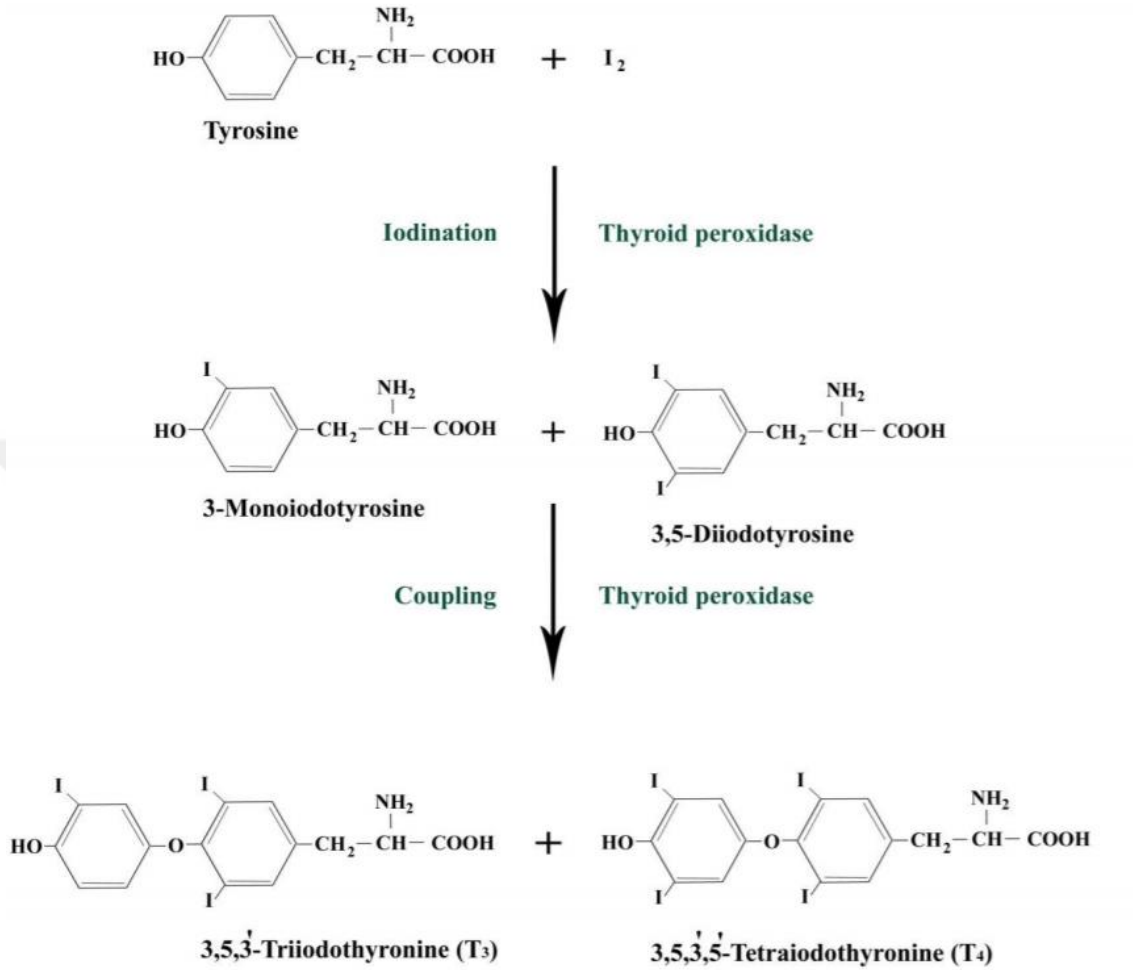
Bu basamakta tiroid folikül hücresi içine girmiş olan iyodür follikül hücresinin luminal yüzünde bulunan tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aracılığı ile iyodin haline oksitlenir. Tiroid dokusu, insan vücudunda iyodürü okside edebilen tek dokudur. TPO, sitokrom redüktaza benzeyen ve 'Hem grubu' içeren bir enzimdir (Nelson ve Cox, 2016).

2.2.4. Tiroglobülinin iyodinasyonu (MIT ve DIT oluşumu)

Organifikasyon adı da verilen dördüncü basamak, yine TPO enzimi katalizörlüğünde gerçekleşir, oksitlenerek iyodin haline gelen iyot yapısı Tg'nin yapısında bulunan tirozil kalıntılarındaki aromatik halkalara bağlanır (Nelson ve Cox, 2016). Tirozil kalıntısındaki aromatik halka yapısına bir iyot atomu bağlanması durumunda monoiyodotirozin (MIT), iki iyot atomu bağlanması ile de diiyodotirozin (DIT) oluşur.

2.2.5. Birleşme ((Coupling) T4 ve T3 oluşumu)

Hormonal olarak inaktif olan DIT ve MIT yapıları Tg molekülü içinde birleşerek (coupling) tiroid hormonlarını oluştururlar. İki DIT yapısı birleşerek T4, 1 MIT ve 1 DIT yapısının birleşmesi ise T3 oluşmasını sağlar (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Tirozin ve iyodinden tiroid hormonlarının sentezi (Miot ve ark., 2012).

2.2.6. Sekresyon

Sekresyonun gerçekleştiği son basamakta ise hormon sentezinin ardından tiroglobuline bağlı T₃ ve T₄'ün sekresyonu için Tg molekülünün proteolizisi gereklidir. Endositoz yardımıyla hücre içine alınan Tg molekülü endozomunun lizozomlarla birleşmesi ile fagolizozomu oluşturur. Fagolizozom içinde gerçekleşen yıkım sonrası ortaya çıkan ürünler T₃, T₄, DIT, MIT ve peptid parçalarıdır. Serbest MIT ve DIT kan dolaşımına verilmez ve folikül içerisindeki deiyodinaz enzimi ile iyotları koparılır. Koparılan iyotlar ise tiroid hormonları yapımında tekrar kullanılır (Hall, 2014).

Tiroid bezindeki iyodun yadsınamaz rolü nedeniyle, tiroid hormon sentezinin eksiksiz ve düzenli oluşunda mevcut iyot düzeyi önemlidir. Tiroid fonksiyonlarının aksamaması için

günlük önerilen iyot alımı miktarının; bebeklerde 90 µg/gün, 6-12 yaş çocuklarda 120 µg/gün, yetişkinlerde 150 µg/gün, gebelik ve süt verme durumunda ise 250 µg/gün olması önerilmektedir (Guerin ve DiMarco, 2019).

Tiroid hormon sentezi, hipotalamus tarafından salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)- hipofizden salgılanan TSH hormonlarının kontrolü altında gerçekleştirilir (Masters ve Simons, 1996). Hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezinden salgılanan hormonlar, negatif feed-back mekanizması ile kontrol altında tutulur (Brent, 1994). Dolaşımdaki T3 ve T4 hormonları, hipofiz bezinden TSH, hipotalamustan ise TRH salınımını azaltarak feed-back etki gösterirler. Kan dolaşımındaki T3 ve T4 düzeyinin düşmesi durumunda ise TRH ve TSH salınımında artış gözlenir.

Tirotropin (TSH); α ve β altbirimlerinden oluşmuş bir glikoproteindir. Biyolojik ve immunolojik özellikleri β alt birimine bağlıdır. Dopamin ve somatostatin ile inhibisyonu gerçekleşen TSH, hücre içine girdiğinde kendine özgü reseptöre bağlanarak adenilat siklaz ve bu enzimin etkisi ile de bazı protein kinaz enzimlerini aktif eder (Laker, 1996). Protein kinazlar aracılığı ile bazı proteinler fosforlanır böylelikle hücresel yanıt başlatılmış olur.

TSH; Tiroid hormon sentezinin her basamağını etkileyerek, T3 ve T4 hormonlarının sentezini stimüle eder. Bunun tam tersi olarak aşırı iyot bulunması durumunda tiroid hormonlarının sentezi inhibe olur.

Salınan T3 ve T4'ün neredeyse tamamına yakını kan dolaşımında proteinlerle bağlı olarak bulunur. Yaklaşık olarak T4'ün %70'i ve T3'ün %80'i non kovalent olarak tiroksin bağlayıcı globulin (TBG)'e bağlanır (Martin ve ark., 1985; Laker, 1996). TBG, karaciğerde üretilen ve salgılanan 54 kDa molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Tiroid hormonunun bağlanacağı tek bir bağlanma noktasına sahiptir, hormonların dokulara kolayca ulaşmasını sağlarken, aynı zamanda düşük moleküler ağırlığa sahip olan hormonların böbreklerden kaybını da engellemektedir. Geri kalan ve TBG'ye bağlanmamış olan T3 ve T4 hormonları ise transtiretin veya albümin proteinleri ile taşınır (Rhoades ve Bell, 2017). Hipofizden TSH çıkışını düzenleyen T3 ve T4 hormonları, proteinlere bağlı olmayıp kan dolaşımında serbest bulunan hormonlardır.

Total plazma T4'ünün sadece %0,03'ü, total plazma T3'ünün ise %0,3'ü serbest halde bulunmaktadır (bu serbest hormonlar sırasıyla serbest T4 (FT4) ve serbest T3 (FT3 olarak adlandırılır) (Berne ve ark., 2004).

Dolaşımda bulunan T3'ün yalnızca %20'si tiroid bezinde üretilirken, T4'ün tamamı tiroid bezi orijinelidir. T3'in büyük bir çoğunluğu karaciğer ve böbreklerde T4'ün deiyonizasyonunu sağlayan 5'-deiyodinaz enzimi aracılığı ile üretilmektedir. T3, hedef dokulardaki tiroid reseptörlerine T4'den daha büyük bir afiniteyle bağlandığı için, etkin form T3'dür. T3'ün etkinliğinin T4'den dört-beş kat daha fazla olması durumu, T4 hormonunun T3'ün bir pro-hormonu olduğuna işaret etmektedir (Berne ve ark., 2004; Glass ve Holloway, 1990; Rhoades ve Bell 2017).

Tiroid hormonları, karboksil, amino grupları ve iyodun uzaklaştırılma reaksiyonları ile metabolitlerine dönüştürülürler. Bu metabolitler, karaciğerde glukronik asit ve sülfatla konjuge edilerek safraya atılırlar. Safraya atılan tiroid hormon metabolitlerinin bir kısmı bağırsaktan geri emilim ile dolaşıma geçerken, bir kısmı da böbrekte glomerular filtrasyon sonrası idrar ile atılır (Konukoğlu, 2016).

2.3. Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Etkileri

Tiroid hormonları vücuttaki tüm hücreleri etkilemektedir.

2.3.1. Gen Transkripsiyonuna Etkileri

Tiroid hormonları hücre içine girip hücre çekirdeğinin ulaştığında, tiroid hormon reseptörü (TR) ile bağlanır. TR'ler yaklaşık 50 kDa molekül ağırlığına sahip bir protein molekülü olup, yapısal olarak steroid hormonların ve vitamin D'nin reseptörüne benzemektedir. İnsanda tiroid hormon reseptörleri, her biri üç izoformlu iki gen (TR α ve TR β) tarafından kodlanır (Gen izoformları TR α 1, TR α 2, TR α 3, TR β 1, TR β 2 ve TR β 3'dir) (Williams, 2000). Tiroid reseptörleri pek çok dokuda bulunur ve T3'e T4'ten çok daha yüksek afiniteye sahiptirler. TR α 1 gen izoformu, ağırlıklı olarak beyin, kalp ve iskelet kaslarında (Williams, 2000), TR β 1 ise, testisler hariç, pek çok farklı organda yaygın olarak eksprese edilmektedir (O'Shea ve ark., 2006).

Hormon-reseptör ikilisi DNA'da tiroid hormon yanıt elementleri (TRE)'ne bağlanır ve çok sayıda genin okunmasını uyarır ya da baskılar. Somatotroplarda büyüme hormonu için gen ekspresyonunu uyarması örneğinde olduğu gibi (Rhoades ve Bell, 2017; Caturegli ve ark., 2014).

2.3.2. Solunumla ilgili Etkiler

Tiroid hormonlarının, oksijen tüketimi ve ısı üretiminde artışa neden olduğu bilinmektedir. Bunun kesin nedeni bilinmemekle birlikte, hormonun hücre zarına bağlı Na-K-ATPaz etkinliğini uyarması ve buna bağlı olarak yüksek oranda ATP kullanımının metabolik hızı arttırmasının olası mekanizma olduğu düşünülmektedir. Tiroid hormonları, oksijen kullanımını arttırdıkları için azalan oksijen depolarını doldurmak amacı ile, dinlenme durumundaki solunum hızını, dakika ventilasyonunu, hiperkapni ve hipoksiye solunum cevaplarını arttırmaları. Oksijenin kullanımındaki artışa bağlı, kısmen hipoksi de görüldüğü için, indirekt olarak eritropoietin üretiminde artış da gözlemlenir. Bu artışa bağlı, az bir miktarda da olsa eritrosit yapımı indüklenir, böylelikle oksijen taşıma kapasitesi artar (Berne ve ark., 2004; Sözbilir ve Bayşu, 2008; Caturegli ve ark., 2014).

2.3.3. Kardiyovasküler Etkiler

Tiroid hormonlarının, doğrudan ve dolaylı olarak miyokardiyal kasılmanın gücünü ve hızını arttırıcı etkisi vardır. Bu etkiye bağlı olarak, sistolik kan basıncı ılımlı olarak artarken, diastolik kan basıncı ise azalır. Artmış metabolizma hızı ve oksijen kullanımı, bölgesel damar genişlemesine sebep olurken, kalbin dakika atım hacmi ile kasılma gücü de arttırılmış olur.

Normal tiroid hormon düzeyleri, kalple ilgili optimum performans için gereklidir. Hipertiroidi gibi durumlarda gözlenen artmış tiroid hormon düzeyleri; genişlemiş nabız basıncı ve artmış atım hacmi nedeniyle, ileri yaşlarda kalbin, artmış oksijen talebini karşılayamamasına bağlı olarak koroner yetmezlik tablosunun ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Hall, 2014).

Azalmış tiroid hormon seviyelerinde ise; atım hacmi, sol ventrikuler ejeksiyon oranı, kalp debisi ve kalp fonksiyonları yavaşlamaktadır.

Tiroid hormonlarının fazlalığında iskelet kaslarında, glikojenez ve glikolizin artışı gözlenir. Bunun sonucunda da glikojen ve kreatinin fosfat konsantrasyonları azalır. İskelet kaslarının normal fonksiyonları için tiroid hormonlarının uygun miktarlarda olması gerekir. Enerji düzenlenmesi açısından yeterli ve ideal miktar önemlidir (Berne ve ark., 2004; Caturegli ve ark., 2014).

2.3.4. Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Anne karnındaki son 6 ay ve doğumdan sonra ki 6 aylık süre insan beyninin gelişmesinin en aktif olduğu dönemleridir. Tiroid hormonları, sinir hücresinin gelişimini tamamlaması ve hücre bölünmesinin zamanlamasında gereklidir. Bu hormonların prenatal ve postnatal dönemlerde eksikliklerinin olması durumunda, beynin farklılaşması ve gelişmesinde yetersizlikler gözlenmektedir (Caturegli ve ark., 2014; Marieb ve Hoehn, 2017).

Tiroid hormonlarının, merkezi sinir sisteminin farklılaşması üzerine etkilerini, nasıl oluşturduğu ile ilgili mekanizmalar henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda sinir hücresi replikasyonunu durdurduğu, sinir hücre büyümesi ile dendritik dallanmayı arttırarak aksonların miyelinleşme hızını da yükselttiği gösterilmiştir. Bu konudaki görüşler, tiroid hormonu ile bağlı TR'lerinin, DNA'da ki tiroid hormon yanıt elementlerine bağlandığında, bazı enzimlerin salgılanmasında görülen artma ya da azalmanın, bu etkilerden sorumlu olduğu yönündedir (Berne ve ark., 2004; Rhoades ve Bell, 2017).

2.3.5. Metabolizma Üzerine Etkileri

Tiroid hormonlarının etkisinde ortaya çıkan metabolik hızın artışı ile birlikte artan enerji ihtiyacının karşılanması için, vücutta bulunan karbonhidrat, lipid ve proteinlerin yıkımında artış gözlenir. Buna bağlı olarak eğer bireyde yeterli beslenme söz konusu değil ise kilo kaybı ortaya çıkar. Tiroid hormonları lipolizi aktive ederek yağ asitlerinin salınımını arttırır, plazma kolesterol düzeyini ise düşürürler (Sözbilir ve Bayşu, 2008). Plazma kolesterolündeki azalmanın, karaciğerdeki düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörü yapımını arttırmaları ve bunun sonucunda da, dolaşımdan kolesterolün hücre içerisine daha fazla alınmasına bağlı olarak ortaya çıktığı ifade edilmektedir (Hall, 2014; Caturegli ve ark., 2014).

2.3.6. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları, normal gastrointestinal sistem (GIS) hareketliliğini, tonusunu ve sindirim sıvılarının sekresyonunu arttırlar. Bu nedenle tiroid hormon eksikliği bulunan kişilerde, baskılanmış GIS motilitesi ve sekresyonuna bağlı olarak kabızlık durumu ile karşılaşmaktadır (Berne ve ark., 2004; Marieb ve Hoehn, 2017; Caturegli ve ark., 2014).

2.4. Tiroid Fonksiyon Anomalilikleri

Tiroid fonksiyon bozuklukları; artmış tiroid fonksiyonu durumunda görülen hipertiroidizm ve azalmış fonksiyon bozukluğu durumunda görülen hipotiroidizm olarak iki grupta incelenir.

2.4.1. Hipertiroidizm

Tirotoksikoz, aşırı tiroid hormon sentezi nedeniyle gözlemlenen biyokimyasal ve klinik bulgulara verilen genel bir tanı ismidir. En sık görülen tirotoksikoz nedenleri arasında; Graves Hastalığı, Toksik Nodüler veya Multinodüler Guatr (Plummer Hastalığı) bulunmaktadır (Laker, 1996).

Graves Hastalığı

Otoimmün nedenler sonucunda tiroid reseptörünü uyarıcı immunglobulinlerin oluşmasına bağlı olarak, ortaya çıkan bir hastalıktır. Tiroid reseptörü uyarıcı immunglobulinler, TSH ile aynı tiroid reseptörlerine bağlanırlar. Bu durumda adenilat siklaz aktive olur ve cAMP yapımı artar. Artmış cAMP; kolloidin endositozunda, Tg proteolizinde, T3 ve T4'ün kana salıverimesinde aracı rol oynar (Hall, 2014; Rhoades ve Bell, 2017). Bu uzun süreli uyarı, tiroid bezinde büyümeye yol açar, sonuç olarak toksik diffuz guatr ortaya çıkmış olur (Konukoğlu, 2016; Hutfless ve ark., 2011). Artmış tiroid hormonu salgısı sonucunda; artmış metabolik hız, kilo kaybı, terleme, ısı artışına dayanıksızlık, iştah artışı, çarpıntı, sinirlilik, kas güçsüzlüğü ve yorgunluk gibi klinik bulgular görülür (Berne ve ark., 2004; Sözbilir ve Bayşu, 2008; Vanderpump, 2011). Hastalarda göz arkasında hyaluronik asit ve adipogenez ile oluşan lipid birikimine bağlı olarak, göz küreleri dışarı doğru çıkabilir ve bu duruma eksoftalmus adı verilir (Gözel ve ark., 2014).

Laboratuvar bulgularında, kanda T3 ve T4 yüksek, TSH ise düşük olarak bulunur. TSH reseptörüne karşı antikor vardır, bu nedenle tiroid hormonlarının oluşturması gereken negatif feed-back mekanizması işlememekte ve tiroid hormonları fizyolojik durumlarda TSH salınımını inhibe edebilirler iken, Graves hastalığında bulunan TSH reseptör antikorlarını inhibe edemezler (Marieb ve Hoehn, 2017).

Toksik Nodüler veya Multinodüler Guatr

Graves hastalığından sonra en çok saptanan hipertiroidi nedeni, toksik nodüler guatr (Plummer Hastalığı) hastalığıdır (Uslu ve Erdi, 1999). İyot eksikliğinin fazla olduğu bölgelerde ve yaşa bağlı olarak prevalansı artış göstermektedir. TSH uyarısından bağımsız olarak, tiroid bezinde büyüme ve fonksiyon artışı sonucunda, tiroid hormonlarının fazla sentezlenmesi klinikte tirotoksikoz bulgularının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Klinik bulgular, serum tiroid hormon düzeylerinin yüksekliği ve tiroid bezinin ultrasonografik değerlendirilmesinde nodül varlığının gösterilmesi ile tanı konulur. Bu hastalarda TSH reseptör otoantikorları bulunmaz (Gözel ve ark., 2014). Yine bu hastalarda, Graves hastalığında gözlemlenen eksoflalmiye rastlanmaz.

2.4.2. Hipotiroidizm

Tiroid hormonlarının eksikliği, hipotiroidizm olarak adlandırılır ve genel olarak hipertiroidizmde gözlemlenen metabolik aktivitelerin ters yönlü işlemesine bağlı olarak oluşur. Tiroid hormonlarının DNA üzerine bağlanıp gen ekspresyonunu değiştirebilme özelliklerinden dolayı, eksiklikleri durumunda birçok dokuda, ciddi fonksiyon bozukluklarının ortaya çıkması söz konusudur (Rhoades ve Bell, 2017).

Dünya populasyonunun yaklaşık 1/3'ü, iyot eksikliği bulunan bölgelerde yaşamını devam ettirmektedir (Zimmerman, 2009). Günlük iyot tüketiminin 50µg dan daha az olduğu bölgelerde, genellikle endemik guatr karşımıza çıkarken, tüketimin 25µg'ın altına düştüğü bölgelerde ise konjenital hipotiroidizm (Kretenizm) daha sık bir şekilde görülür. Postnatal hayatın ilk birkaç ayında karşılaşılan hipotiroidizme Kretenizm adı verilir. Kretenizm, maternal ağır iyot eksikliğinde, tiroid bezi yokluğu veya gelişmemiş olması durumunda veya nadir olarak da tiroid hormon sentez veya deiyodinaz enzimlerinden birinin yokluğu durumunda ortaya çıkmaktadır. Tiroid hormonlarının sinir sistemi üzerindeki etkileri göz önüne alındığında kretinizmde; konuşma, hafıza gibi

fonksiyonlarda yavaşlama, vücut hareketlerinin hantallaşması beklenen bulgular arasındadır. İlk aylarda saptanıp tedavi edilmemiş hastalarda, daha sonra yapılan tedavi ile birçok fonksiyon düzelse de mental gerilik kalıcı olmaktadır (Sözbilir ve Bayşu, 2008; Glinöer ve Delange, 2000).

Yetişkinlik döneminde tiroid bezinin atrofisi; tümör ile bez dokusunun tahribi, tiroid bezine karşı gelişen otoimmün yanıt gibi nedenlerle görülebilmektedir. Bu durumda hastalarda miksödem adı verilen tablo ortaya çıkabilmektedir. Miksödem durumunda dokularda su ve tuz, bağ dokusunda ise mukoz sıvı toplanması söz konusu olmaktadır. Vücutta, şişkin bir görüntü vardır, düşüneme, karar verebilme ve idrak etme gibi durumları içeren mental sağlık etkilenebilmektedir (Rhoades ve Bell, 2017). Bu hastalarda kan trigliserid ve kolesterol düzeylerinde artış, metabolizma da ise yavaşlama gözlenmektedir. Aynı zamanda kalp atım hızı ve debisi de azalmaktadır. Metabolizmadaki değişikliklere bağlı olarak, hastalarda besin alımının artmamasına rağmen, kilo artışı gözlenmektedir (Sözbilir ve Bayşu, 2008).

Hashimoto Hastalığı (Hashimoto Tiroiditi)

Dr. Hakaru Hashimoto 1912 yılında, yıllar sonra otoimmün bir rahatsızlık olarak adlandırılan lenfositik tiroidit için dört kadın hastanın tiroid dokusunu histopatolojik olarak inceleyerek dokuların sertleşmiş ve fonksiyonlarını kaybetmiş olduğunu görüp eponim olacak bir makale yayınlamıştır (Caturegli ve ark., 2013, Akamizu ve ark., 2017). Dr. Hashimoto bu makalesinde, hastaların tiroid bezinde plazma hücreleri, fibrozis, lenfosit infiltrasyonu, parankimal atrofi ve bazı bölgelerde eozinofilik dejenerasyon olduğunu ifade etmiştir (Sawin, 2002; Hashimoto, 1912). Askenazi veya Hürtle hücreleri olarak da adlandırılan eozinofilik hücrelerde bol miktarda mitokondri bulunurken, foliküler alanların azalmış, kolloidin ise yok denecek kadar az olduğu gözlenmiştir (Caturegli ve ark., 2014).

Hashimoto tiroiditi (HT) ya da diğer bir adıyla kronik lenfositik tiroid veya otoimmün tiroid, kronik otoimmün tiroid hastalıklarının en sık görülenidir (Caturegli ve ark., 2013). Toplumda insidansı %2 olan Hashimoto tiroiditinin kadınlarda oranı, 1000'de 4 iken, erkeklerde bu oran 1000'de 1'dir (Kamel ve ark., 2014).

Hashimoto Tiroiditi Etyopatogenezi

Hastalıkla ilgili tüm etyopatogenez mekanizması çözülmüş olmamasına rağmen, genetik yatkınlık patogeneizde önemli oranda yer tutmaktadır. Genetik yatkınlığın etkisi, aile ve ikizler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Brix ve ark., 2000). Bu çalışmaların birinde monozigotik ikizlerde HT otoantikör prevalansı %80, dizigotik ikizlerde ise %40 olarak tespit edilmiştir (Brix ve ark., 2004). Danimarka'da yapılan bir çalışmada ise, monozigotik ikizlerden birinde HT varsa diğesinde de olma olasılığı %55, dizigotik ikizlerde ise bu oran sadece %3 olarak bulunmuştur (Brix ve ark., 2011). İkizler üzerinde yapılan çalışmalar, HT yatkınlığının %73'lük kısmından genetiğın sorumlu olduğunu göstermiştir (Wiersinga, 2018).

Genetik yatkınlığın yanısıra hastalığın patogenezinde endojen ve çevresel faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir. Bu faktörler, HT'ne yatkınlığın %20-30'luk kısmından sorumlu tutulmaktadır (Wiersinga, 2018).

Hastalık gelişimi için endojen faktörler arasında ağırlıklı olarak kadın cinsiyet, stres, gebelik ve fetal mikrokimerizim üzerinde durulurken, etkin çevresel faktörler içinde de; iyot alım miktarının artması, ilaçlar, enfeksiyonlar, (Chistiakov, 2005; Tanda, ve ark., 2009; Iddah ve Macharia, 2013) ve radyasyona maruz kalma bildirilmiştir (Pacini ve ark., 1998). Sigara kullanımının, ilginç olarak HT hastalığını azaltırken, diğeri bir otoimmün tiroid hastalığı olan Graves hastalığını ise şiddetlendirdiğine dair yayınlar bulunmaktadır. Sigaranın, HT'inde antikör seviyelerini azalttığı ve hipotiroidi gelişmesini hafiflettiği gösterilmiştir (Krassas ve Wiersinga, 2006; Onbaşı, 2018).

Yaygın bir hastalık olan Hashimoto tiroiditi, en sık 30-50 yaş aralığında olmak üzere, çocuklar da dahil her yaş grubunda görülebilmektedir. Kadınlarda, erkeklerden 10 kat daha fazla saptanmaktadır (Younger, 2017; Vanderpump, 2011; Hutfless ve ark., 2011). Cinsiyet hormonlarının immün sistem hücrelerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Khan ve Ahmed, 2016). Androjen ve progesteron negatif regülatör görevi üstlenirken, östrojen bunun tam tersi yönde pozitif regülasyon etkisi oluşturmaktadır. Otoantikör aracılıklı hastalıklarda, östrojen; östrojen reseptörü yardımıyla, genetik yatkınlığı olan

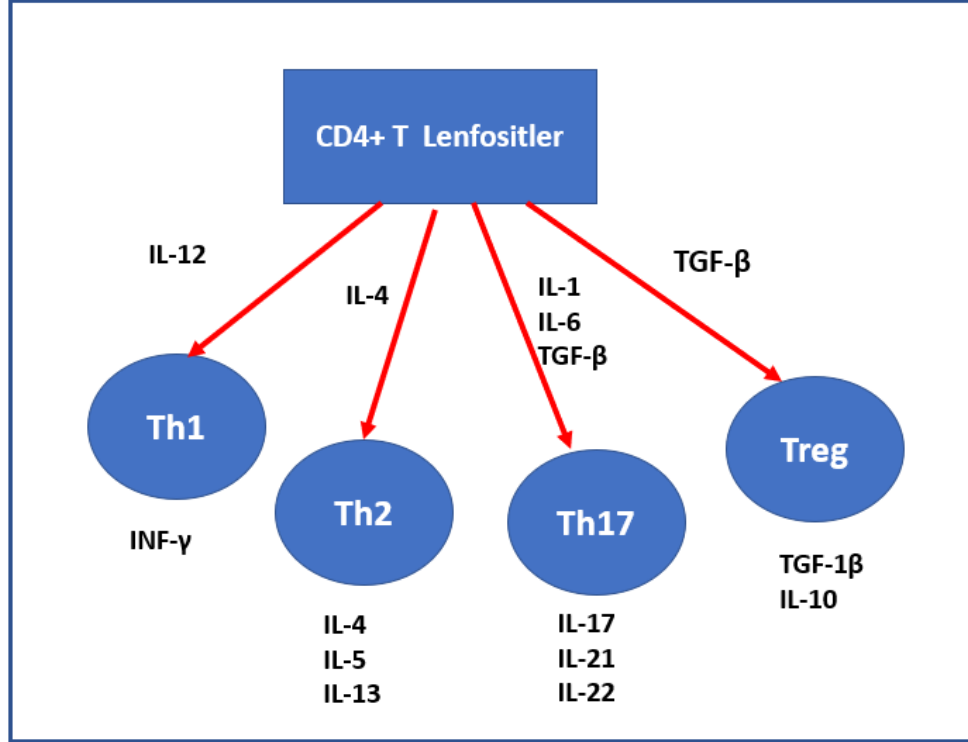
kadınlarda tip-1 interferon yanıtı ve CD4+ T helper hücrelerinin farklılaşması, otoreaktif B hücrelerinin hayatta kalması gibi immün sistem üzerinden riski arttırmaktadır. Cinsel dimorfizm, farklı otoimmün hastalıklarda risk ve gen ekspresyonunda belirgin farklılıklara neden olabilmekte ve X ile Y kromozomlarında hormonal olmayan faktörlerin, immün yanıtta önemli rolleri olduğu ifade edilmektedir (Hughes ve Choubey, 2014).

Östrojenin otoimmün hastalıklar üzerindeki etkileri, en belirgin şekilde, Sistemik Lupus Erythematosus denilen hastalıkta karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda lupus hayvan modellerinde dişilerin, erkeklerden daha erken yaşta, hastalığa yakalanıp daha genç öldüklerini göstermiştir. Dişilerde ooferektomi yapılmasının, hastalığın başlangıç süresini geciktirdiği, erkeklerde kısırlaştırmanın yapılmasının ise, hastalığa daha erken yaşta ve şiddetli yakalanmaya sebep olduğu gösterilmiştir (Shoenfeld ve ark., 2012).

Çevresel faktörler içerisinde en etkin rol oynayan etmen, iyot alım miktarı olarak karşımıza çıkmaktadır. İyodun etkisi birçok hayvan modeli ve epidemiyolojik çalışmalarda gözlemlenmiştir (Boukis ve ark., 1983; Ruwhof ve Draxhage, 2001). Düşük iyotlu Tg molekülüne oranla, daha immunojenik bir etkiye sahip olan yüksek iyotlu Tg molekülü antijen tutulumunu uyarmaktadır. Normalde her Tg molekülü yaklaşık 100 tirozin kalıntısı içerir ve bu kalıntıların sadece dördte biri iyot ile bağlı haldedir (Malthiery ve Lissitzky, 1987.) İyotun fazla olması direkt olarak, makrofaj, B ve T lenfositleri ile dentritik hücreleri aktive etmektedir. Buna bağlı olarak makrofaj miyeloperoksidaz aktivitesinde, dentritik hücrelerin gelişiminde ve dolaşımdaki T hücre sayısında olan artışla beraber, B lenfositlerin immunglobulin üretiminde de artmış gözlenmektedir (Allen ve ark., 1986).

Birçok otoimmün hastalık, otoreaktif T lenfositlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır (Ray ve ark., 2012; Wang ve ark., 2015; Yamamoto, 2004). T lenfositler; “cluster of differentiation 4 (CD4+)” yüzey antijeni içeren ve bağışıklık, savunma ve tümör gözetiminden sorumlu olan yardımcı T lenfosit hücreleri (Th) ve “cluster of differentiation 8 (CD8+)” antijeni içeren sitotoksik T lenfosit hücreleri olmak üzere iki ana grupta incelenirler. CD4+ T hücreleri, Th1 ve Th2 hücrelerinin yanı sıra, düzenleyici (Treg) ve süpresör T hücrelerine dönüşebilmektedir. T helper 1 (Th1) hücreleri, büyük

miktarlarda, gama-interferon (γ -INF) ve tümör nekrosiz faktör alfa (TNF- α) üreterek makrofajları aktive ederler. Bu aktivasyon hücre içi patojenlerin ortadan kaldırılmasında oldukça etkili olmaktadır. T helper 2 (Th2) hücreleri ise, interlökinlerin (IL-4, IL-5, IL-13 ve IL-25) ve IgE'nin üretiminden sorumlu olup, parazitik bağırsak enfeksiyonları ve alerjik inflamasyon yanıtları için gereklidirler (Cua ve ark., 2003; Park ve ark., 2005).



Şekil 2.3. CD4+ T hücre farklılaşması (Pyzik ve ark., 2015)

Th17 hücrelerinin, Th1 hücrelerine göre otoimmün hastalıkları indüklemeye daha etkili oldukları bilinmektedir (Ray ve ark., 2012; Wang ve ark., 2015; Yamamoto, 2004).

CD4+ T hücrelerden dördüncü bir grup olarak, eski adı supresör T hücre olan regülör (düzenleyici) T hücrelerinin (Treg) üretimi de gerçekleştirilir (Şekil 2.3). Düzenleyici T hücreleri, kendi antijenlerine karşı bağışıklık toleransında önemli bir role sahiptir ve bağışıklık sisteminde önemli bir homeostatik etki gösterirler (Shevach, 2004). Treg hücreleri timusta üretilir, yabancı ve kendi antijenlerini tanıyabilir ve yüksek düzeyde CD25 ekspresyonu ile karakterize edilir (Sakaguchi, 2005). Bu hücreler görünüşte

anerjiktir, IL-2'ye bağımlıdır ve sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4) ve glukokortikoid kaynaklı TNF reseptörü (GITR) eksprese ederler (Shevach, 2004; Sakaguchi, 2005).

CTLA-4, CD25 ve GITR, lenfosit aktivasyon markerleri olarak davranırlar. Ek olarak, timustaki TREG hücrelerinin gelişiminin Foxp3 tarafından düzenlendiği de gösterilmiştir (Fontenot ve Örudensek, 2005).

THA lenfositlerden kaynaklanan sirtakinler, hücre uyarılması, farklılaşması, büyümesi ve apoptozisinde rol alırlar ve normalde inflamasyon önleyici ve otoimmün tiroid hastalıklarının gelişmesini engelleyici görev yaparlar (Cogni ve ark., 2013). Ancak Hashimoto tiroiditinde, regulator T hücrelerindeki genetik defekt sonucunda hücrel immunitenin bozulması söz konusudur. Bu defekt sonucu regulator T lenfositleri, yardımcı T lenfositlerini suprese edemez. Aktive olmuş yardımcı T lenfositleri, hem B lenfositleri ile ilişkiye girer ve hem de birçok sitokin (INF- γ vb.) salgırlar (Onbaşı, 2018). Th2 hücreleri, tiroidite yol açan tiroid antijenlerine karşı antikor üreten B hücreleri ve plazma hücrelerinin aşırı uyarılmasına yol açarlar (Weetman ve McGregor, 1994).

Th1 ve Th2 hücreleri, sırasıyla γ -INF ve IL-4 üretir. Yapılan bir çalışmada daha yüksek γ -INF ve daha düşük IL-4 üretimi ile ilişkili olan γ -INF ve IL-4 gen polimorfizmlerinin, şiddetli HT'li hastalarda, hafif HT'li hastalara göre daha sık gözlendiği bildirmiştir (Nanba ve ark., 2009).

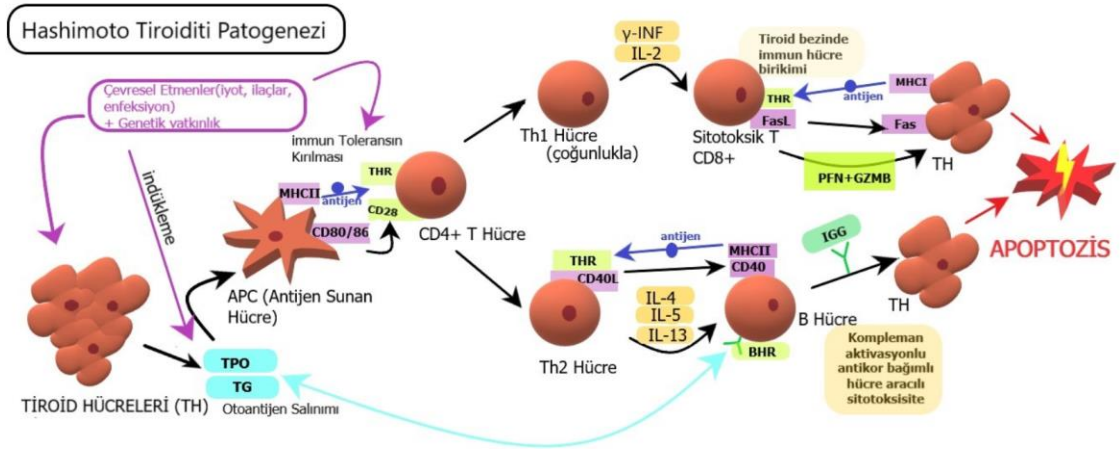
Th hücreleri aynı zamanda, tiroidin foliküler hücrelerini yok ederek tiroid dokusunu doğrudan etkileyen sitotoksik lenfositleri ve makrofajları da aktive ederler. HT'li hastalarda tiroid dokularında Th1 baskın hücrelerdir. Histopatolojik çalışmalarda, HT'li olgularda hem parankimde hem de lenfatik infiltrasyonlarda, kontrol gruplarına oranla daha fazla T hücresinin gözlendiğini belirtilmiştir. HT'de apoptotik tiroit dokusunda aynı zamanda, hasarlı tiroid folikülleri (piknotik çekirdekler, genişlemiş mitokondri ile yoğunlaşmış sitoplazma ve endoplazmik retikulum lümenleri içerirler) bulunduğu da gösterilmiştir. Mikroskopik gözlemler sitotoksik T hücrelerinin, tiroid foliküllerinin tahrip olduğu bölgelerde biriktiğini de ortaya koymuştur (Skowronek ve ark.,2013).

Hashimoto tanısı almış ancak tedaviye henüz başlanmamış çocuklarda yüksek oranda Th17 lenfosit hücresi olduğu bildirilmiştir. Bu da Th17 hücrelerinin hastalığın gelişimine katıldığını düşündürmüştür (Bossowski ve ark., 2012). Bir başka çalışmada ise HT'de, IL-17 konsantrasyonunun; tiroid kanseri, nodüler guatr ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Li ve ark., 2013). Yapılan histopatolojik incelemelerde ise IL-17 konsantrasyonu ile tiroid bezindeki stromal fibrozis arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu; IL-17 varlığının lokal inflamasyonu arttırdığı ve tiroit dokusunda fibroz ve atrofiye yol açtığına işaret ettiği şeklinde yorumlanmıştır. İyot fazlalığının, tiroid dokusunda Th17 hücre düzeyini arttırırken, Treg hücrelerinde ise azalmaya neden olduğu da yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (Duntas, 2015). Hashimoto tiroiditinde Th17 hücre sayısının neden arttığı sorusuna, cevap arayan başka bir çalışmada; hastaların kanında proinflamatuvar bir peptid olan leptin konsantrasyonunun arttığı gözlemlenmiş ve bu veriye bağlı olarak leptinin, T lenfositlerin Th17 yönünde proliferasyonunu indükleyebileceğini ifade etmişlerdir (Wang ve ark., 2013).

T helper hücrelerinin bağışıklık yanıtları arasındaki dengede meydana gelebilecek bir bozulma; Tg molekülüne karşı Th1 hücre aracılı otoimmün cevaba neden olmakta, bu durumda tiroid dokusunda hasar ve yıkımın oluşmasına bağlı olarak Hashimoto tiroiditi ile sonuçlanmaktadır (Ganesh ve ark., 2011).

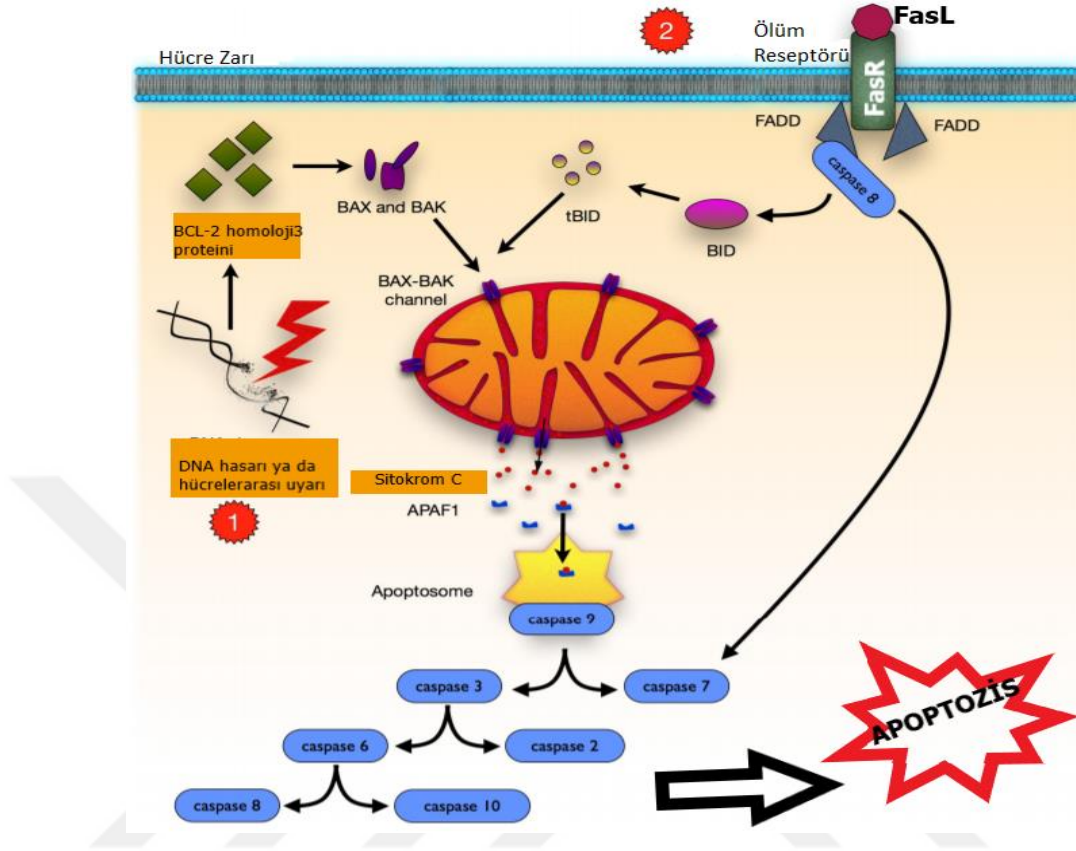
Şimdiye kadar bilinenlerle yola çıkarak Hashimoto tiroiditi patogenezi açıklamaya çalışırsak, olay muhtemelen şu şekilde gelişmektedir; tiroid bezine sızan antijen sunan hücre (APC)'ler herhangi bir tetikleyici etken nedeniyle (iyot, toksinler, enfeksiyöz ajanlar v.b.) indüklenmekte, APC'ler, T lenfosit ve B lenfositler ile etkileşime girebileceği lenf nodullerine göç ederek, burada meydana gelen etkileşimlerle Th1 üzerinden γ -INF, IL-2 ve Th2 üzerinden ise IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerin salgılanmasını sağlamaktadır. Salgılanan sitokinler, sitotoksik T hücrelerini aktif duruma getirip bu hücrelerden bir serin proteaz olan granzim B enziminin salınmasını gerçekleştirmekte, granzim B ise por yapısı oluşturan perforin yardımı ile ya da perforinsiz olarak endositoz yoluyla tiroid hücre zarına ulaşmaktadır. Bu durum sitotoksik T hücre tarafından hedef hücrede apoptozun hızlı bir şekilde indüksiyonu için

çok önemli bir aşama olarak kabul edilmektedir (Şekil 2.4) (Shi ve ark., 2005). Diğer taraftan Th2 hücrelerinden sentezlenen sitokinler, antikor sentezleyen B lenfositleri uyarmakta ve immünglobulinler salgılanmaktadır. Bu immünglobulinler kompleman aktivasyonlu-antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksitenin başlamasına neden olmaktadır. Bunun yanısıra ekstratiroidal lenfoid dokulardan da immunoglobulinlerin üretimi gerçekleşmekte ve bu immünglobulinler kolayca hücre zarından geçerek sinyal iletiminde görev almaktadırlar (Tezuka ve Ohteki, 2019). Bu sinyal iletimi ile tiroid spesifik proteinlerin salınımı başlamakta ve salınan bu proteinler APC üzerinde yüzey otoantijenleri olarak görev yapmaktadır (Santos ve ark., 2015). Bunlara bağlı olarak, B lenfositlerden aynı zamanda tiroid otoantikörleri de sentezlenmeye başlamaktadır. Tüm bunların ardından tiroid foliküler hücrelerinde apoptosis olayı gerçekleşmektedir.



Şekil 2.4. Hashimoto tiroiditi patogenezi (APC: Antijen sunan hücre, TPO: Tiroid Peroksidaz, Tg: Tiroglobulin, MHC I-II: Majör histokompatibilite kompleksi 1 ve 2, THR: Tiroid Hücre Reseptörü, CD80/86: Cluster of Differentiation 80/86 proteinleri, CD28: Cluster of Differentiation 28 proteini, Th1: T helper 1, Th2: T helper 2, IL-2, 4, 5, 13: İnterlökin-2, 4, 5, 13, γ -INF: İnterferon gama, CD40: Cluster of differentiation 40 proteini, CD40L: Cluster of differentiation 40 protein Ligandı, BHR: B hücre reseptörü, IGG: Immünglobulin G, PFN: Perforin, GZMB: Granzim B)

Genel olarak apoptozun gerçekleşmesinde, intrinsek ve ekstrinsek olarak adlandırılan yollar kullanılmaktadır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Apoptozisde intrinsek ve ekstrinsek apoptotik yollar (Glowacki ve ark., 2013)

1) İntrensek yol: DNA hasarı da dahil olmak üzere çok sayıda intrinsek uyarın, BCL-2 homoloji 3 proteinini (BH3-only) aktive eder, bu da BCL-2 ilişkili X proteini (BAX) ve BCL-2 antagonisti (BAK)'nin aktivasyonuna yol açar. Bu aktivasyon, mitokondri dış membranında BAX-BAK kanallarını oluşturur ve membranlar arası boşluğa, proapoptotik faktör olarak sitokrom c salınmasını ve apoptotik proteaz aktive eden faktör 1 (APAF1)'in indüksiyonunu gerçekleştirir. Böylece apoptozom oluşur, kaspaz 9 ve diğer efektör (kaspaz 2, kaspaz 3, kaspaz 6-8, kaspaz 10) kaspazlar aktive olarak sonunda apoptoza yol açarlar.

2) Ekstrinsek yol: Bu yolda ilk adım, 45 kDa ağırlığında TNF ailesine ait bir tip1 membran proteini olan ölüm reseptörü (Fas (CD95)) ve ölüm reseptörü ligantının bağlantısıdır ki, bu da FAS ile ilişkili ölüm domain proteini (FADD) ve daha sonra kaspaz 8 gibi adaptör moleküllerin, olaya katılması ile devam eder. Kaspaz 8 bir taraftan, kaspaz 3 ve kaspaz 7'nin doğrudan bölünmesini sağlayarak onların aktive

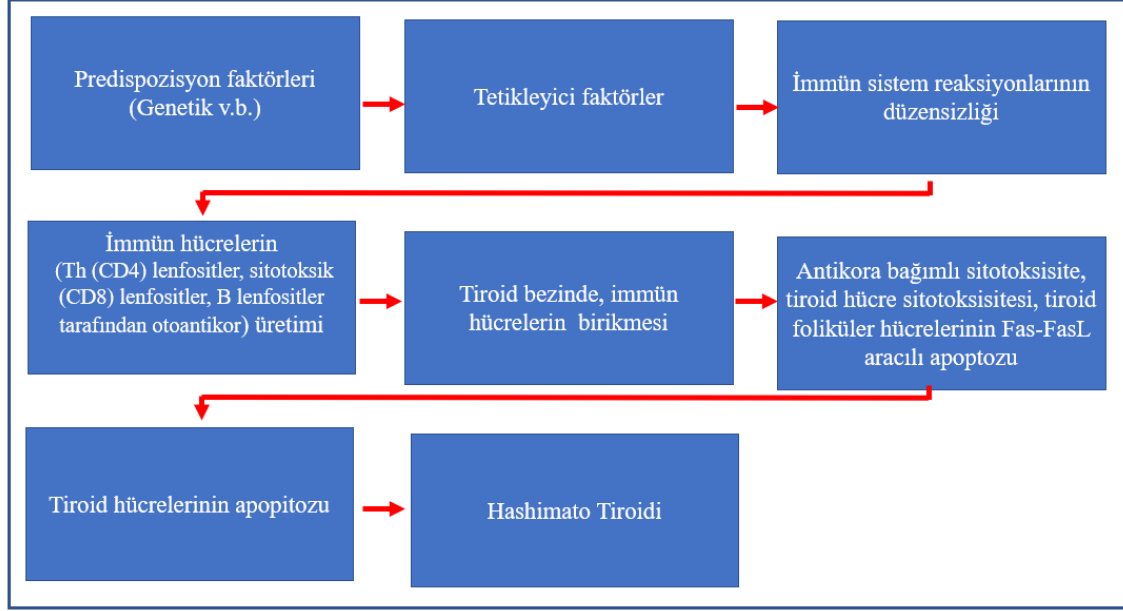
olmasını sağlarken, diğer taraftan da proteolitik olarak, BH3-only proteini ile etkileşen etki alanı ölüm agonistini (BID) aktive etmektedir. Proteolitik olarak aktive edilmiş BID (tBID), BAX-BAK kanalları aracılığı ile mitokondriyal membran geçirgenliğini arttırmaktadır. Bu şekilde intrensek ve ekstrensek apoptotik yollar arasında bağlantı oluşturulmaktadır (Glowacki ve ark., 2013).

Hashimoto tiroiditi vakalarında, tiroid dokusunda ölüm reseptörü (Fas (CD95)) ve ölüm reseptörü ligand (FasL (CD95L)) ifadelerinin hasta olmayanlara göre çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tiroidit olan örnekler apoptozun pozitif efektörleri kaspaz 3 ve 8'in yanı sıra, BAX ve BAK'ın ekspresyonu, kontrollere kıyasla nispeten yüksek tespit edilmiştir. Bu ekspresyon paterni, Hashimoto tiroiditinde, tiroit hücre kaybının altında yatan mekanizma olarak, gelişmiş apoptozu desteklemektedir. Çok kısa bir şekilde özetlenecek olursa bir Th1 hastalığı olan Hashimoto tiroiditinde, γ -INF, kaspazların ekspresyonunu arttırarak, hücreleri FAS aracılı apoptoza duyarlı hale getirmekte ve hastalığın patolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (Iddah ve Macharia, 2013).

HT hasta serumlarında, %90 oranında anti-TPO, %80'inde ise anti-Tg antikoru pozitif olarak saptanmaktadır (Erbaş ve Dağdelen, 2004 ; Mincer ve Jialal, 2019; McLachlan, 2004). Hastalarda tespit edilen bu antikor (anti-TPO ve anti-Tg) titreleri ile, plazma hücre immunoglobulinleri arasında pozitif korelasyon olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (Pyzik ve ark., 2015). Anti-TPO antikoru esas olarak IgG1 ve IgG4 alt sınıflarından oluşmaktadır. Hashimoto tiroiditinde tespit edilen antitiroid antikoru, uygun bir IgG alt sınıfında bulunuyor iseler, bu durumda kompleman sabitleme yeteneğine de sahip olmaktadır. Buna bağlı olarak gelişen komplemana bağımlı antikor aracılı sitotoksiste, T hücreleri ve sitokin aracılı apoptoza kıyasla tiroid dokusunda daha fazla hasara yol açmaktadır (Iddah ve Macharia, 2013; Pyzik ve ark., 2015).

Hashimoto tiroidit hastalarında az miktarda (%15 oranında) sodyum-iyot simporter (NIS)'a karşı gelişen otoantikorlar da bulunur. Bu antikoru etkinliği sebebiyle foliküler hücrelere iyot transportunda bir bozulma olduğu ifade edilmiştir (Berne ve ark., 2004).

Hashimoto tiroiditinde T hücreler aracılı sitotoksosite ile başlayan ve apoptotik süreçler ile devam eden otoimmün yanıt sonunda tiroid bezindeki yıkım, nihai bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Hashimoto tiroiditinde patogenezin olası basamakları (Machala ve ark., 2019).

Hashimoto Tiroiditinde Klinik Tanı

Hashimoto tiroidit hastalarında erken dönemde, genellikle hastalığa özgül olmayan ve akla doğrudan tiroid sorununu getirmeyecek kabızlık, cilt kuruluğu ve yorgunluk gibi semptomlar gözlenir (Binay ve Simsek, 2016).

Bunun yanısıra;

- Soğuk intoleransı
- Seste kalınlaşma ve boğazda bası hissi
- Terlemede azalma
- Hareketlerde yavaşlama
- Yüzde ve özellikle göz çevresinde ödem
- Menstrual döngüde değişiklikler
- Depresyon ve psikiyatrik problemler

- Ekrem ağırları ile birlikte kas krampları
- Saçlarda ve kasların lateral kısımlarında seyrelme
- Dilde büyüme,

gibi belirtilere rastlanabilir.

Hashimoto Tiroiditi için Tanı Araçları

Hipotiroidi tanısında ilk istenecek laboratuvar tetkiki TSH düzeyi ölçümüdür. TSH yanında, FT4 ölçümünün yapılması, tarama amacıyla kullanılsa da asıl kullanılması gereken amaç, subklinik hipotiroidi ile aşikar hipotiroidinin ayırt edilmesi gereken durum olmalıdır. Subklinik hastalarda, TSH düzeyi yüksek, FT4 düzeyi ise normal sınırlarda saptanır. Serbest T3 düzeyleri, aşikar hipotiroidi de bile çoğunlukla normal sınırlarda seyrettiği için ayırıcı tanıda kullanılmamaktadır (Cappa ve ark., 2011). HT tanısının koyulmasında, istenecek temel laboratuvar tetkikleri ise, tiroid spesifik otoantikörlerinin (Anti-TPO ve Anti-Tg) ölçümüdür.

HT'de tiroid ultrasonografisi, tanı amaçlı değil ancak; tiroid bezinin büyüklüğünü, nodül varlığını ve malignite riskini saptamak amacıyla kullanılmaktadır (Caturegli ve ark., 2014).

Hashimoto Tiroidit Epidemiyolojisi

Hashimoto tiroiditin görülme sıklığı pratikte bilinmemektedir ancak sıklık kabaca Graves hastalığına eşittir (yılda 1000 nüfus başına 0,3-1,5 vaka civarındadır) (Gordin ve ark., 1979; Ling ve ark., 1969; Tunbridge ve ark., 1977).

Hastalık, kadınlarda erkeklere oranla 10 kat daha fazla görülmektedir. Özellikle 30- 50 yaş aralığında saptanmış olsalar da çocuklar da dahil olmak üzere herhangi bir yaş grubunda görülebilmektedir. Klinik olarak teşhis edilen hasta sayısından, çok daha fazla teşhis edilmemiş HT hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastalarda, orta derecede tiroid bezi büyüklüğü ve tiroid otoantikörleri pozitif olsa bile, hastaların HT'ni düşündürecek semptomları genellikle yoktur. Fizik muayene ile tiroid hastalığı düşünülmeyen toplulukların %10'unda Tg ve TPO antikörlerinin pozitif olduğu bildirilmiştir. Tunbridge ve ark'larının (Tunbridge ve ark., 1977) yaptığı çalışmada

kadınların %1.9-2.7'sinde geçirilmiş veya mevcut tirotoksikoz, %1.9'unda aşikar hipotiroidi, % 7.5'inde yüksek TSH düzeyleri, % 10.3'ünde TPO (mikrozomal antijen) antikorunun pozitifliği ve yaklaşık % 15.0'inde guatr olduğu belirtilmiş, erkeklerde ise tiroid anormalliklerinin 4-10 kat daha düşük olduğu ifade edilmiştir.

Carey ve ark'ları, ebeveynlerinde tiroid hastalığı öyküsü olan çocukların %24'ünde tiroid ile ilgili bir sorun olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çocukların %6.9'unda anormal tiroid, %9.3'ünde Tg antikor ve % 7.8'inde ise TPO antikor pozitifliği olduğunu göstermişlerdir (Carey ve ark., 1980). Gordin ve ark'ları, yetişkin Finliler üzerinde yaptıkları araştırmada, çalışmaya dahil edilenlerin %8'inde Tg ve %26'sında ise TPO antikorunun pozitif olduğunu tespit etmişlerdir. Bu kişilerin %30'unda TSH düzeylerinin yüksek olduğunu ve pozitif antikor titreleri ile yüksek TSH seviyeleri temelinde, çalışmaya katılanların %2-5'inde asemptomatik tiroidit bulunduğunu ifade etmişlerdir (Gordin ve ark., 1979). Yapılan çalışmalarda, tiroid bezinde fokal lenfosit toplanması (Yoshida ve ark., 1978) sıklıkla yüksek TSH sonuçları ile ilişkili bulunmuştur (Gordin ve ark., 1974). Bu bulgu, muhtemelen yüksek TSH düzeylerinin, tiroid hasarını temsil ettiği yönünde yorumlanmıştır. Tunbridge ve ark'ları, hem pozitif tiroid antikor hem de yüksek TSH düzeyleri olan kadınların hipotiroidi olma olasılığını % 5/yıl olarak hesaplamışlardır (Tunbridge ve ark., 1981).

HT, genel popülasyonda % 10-12 görülme oranı ile en yaygın otoimmün hastalıktır. İlerleyen yaşla birlikte HT prevalansında artış gözlenmektedir. HT, Afrikan-Amerikalılara göre beyazlarda ve Asyalılarda daha sık görülmektedir (Onbaşı, 2018). İyodun yeterli olduğu bölgelerde otoimmün hipotiroidi insidansı kadınlar için yaklaşık 350 vaka / 100.000 / yıl, erkekler için 60 vaka / 100.000 / yıl iken, iyot eksikliği olan bölgelerde bu oran yılda 100.000 kişi başına 44 kadın ve 12 erkektir (Wiersing, 2018). Dolayısı ile; dünya üzerinde iyot alınınının yeterli olduğu tüm ülkelerde, hipotiroidinin en yaygın nedeni HT'dir (Dana ve Ishwarlal, 2020).

2.5. Vitamin D

Vitaminler; vücudumuzun bir çok metabolik reaksiyonunda esansiyel rol oynayan, ancak vücudumuzda üretmediğimiz ve besin yoluyla almamız gereken yaşam için

zorunlu bileşiklerdir. Çözünürlüklerine göre yağda ve suda çözünen vitaminler olarak iki sınıfta incelenirler. Yağda çözünen vitaminler grubunun önemli bir üyesi de; D vitamini'dir.

D vitamininin bir vitamin olarak sınıflandırılması, 1920'li yıllara dayanır. Birleşik Krallıkta özellikle de, İskoçya'da 'İngiliz Hastalığı' adıyla (Hess, 1929) adlandırılan raşitizmin yaygınlığı nedeniyle, İngiliz doktor Edward Mellenby, halkın gündelik diyetini ve yaşam koşullarını incelemiştir. Dr. Mellenby hastalık insidansının en yüksek olduğu İskoçya bölgesinde, halkın yulaf ezmesi bakımından zengin bir diyet alışkanlığını sürdürdüğünü ve güneş ışığından kaçtıklarını tespit etmişti. Bunun üzerine Dr. Mellenby, aynı beslenme ve güneş ışığından uzak yaşam tarzını, kafeste tuttuğu köpeklerle uygulamış ve köpeklerde de raşitizmin geliştiğini gözlemlemiştir. Uzun çalışmalarının ardından Dr. Mellenby, diyete morina karaciğeri yağı eklediklerinde ve güneş ışığı maruziyetinde raşitizmin ortadan kalktığını keşfetti. Ancak Dr. Mellanby raşitizmin nedenini, vitamin A eksikliğine bağlamıştı (Mellanby, 1918). McCollum ve ark'ları, bu hipotezin doğruluğunu ispatlamak için, A vitaminince yoksun hale getirdikleri morina karaciğeri yağını verdikleri hayvanlarda, bu uygulamanın kseloftalmiyi tedavi etmezken, raşitizmi tedavi edebildiğini göstermişlerdir. Bu keşiften sonra raşitizmi tedavi eden bu yeni faktöre McCollum ve ark'ları tarafından, Vitamin D adı verilmiştir (McCollum ve ark., 1922).

D vitamini önceleri yağda çözünen bir vitamin olarak adlandırılırken, günümüzde kalsiyum/fosfat ve kemik minerilizasyonunu düzenlenmesinde paratiroid hormon (PTH) ile birlikte hareket ederek üstlendiği yadsınamaz rol nedeniyle, bir steroid hormon olarak kabul edilmektedir (Kivity ve ark., 2011). Bunun yanı sıra D vitamininin; hücre farklılaşmasını, hücre döngüsünün kontrolünü ve hücre fonksiyonunda yer alan bazı genleri (insan genomunun yaklaşık %3'ünü) düzenlediği, iskelet dışı sistemlerde immün sistem ve kardiyovasküler sistem ile yağ ve kas dokusu üzerinde pleiotropik etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Caprio ve ark., 2017). Ayrıca birçok otoimmün hastalık ve bazı kanserlerin önlenmesinde D vitamininin gerekli olduğu ifade edilmiştir (Hollick, 2004).

İnsan vücuduna D vitaminin sağlanması, deride güneş ışığına maruz kalma sonucu sentezi ile veya besinlerle almak olarak iki şekilde gerçekleşir. İnsanlar için besinle

alınan en önemli D vitamin kaynakları; balık, karaciğer, mantar ve yumurta sarısıdır. Diyetle hem D2 hem de D3 alınabilmekte ve alınan bu D vitaminleri barsaklarda şilomikronlar içerisinde paketlenerek lenf sistemi aracılığı ile venöz dolaşıma katılırlar (Wacker ve Hollick, 2013).

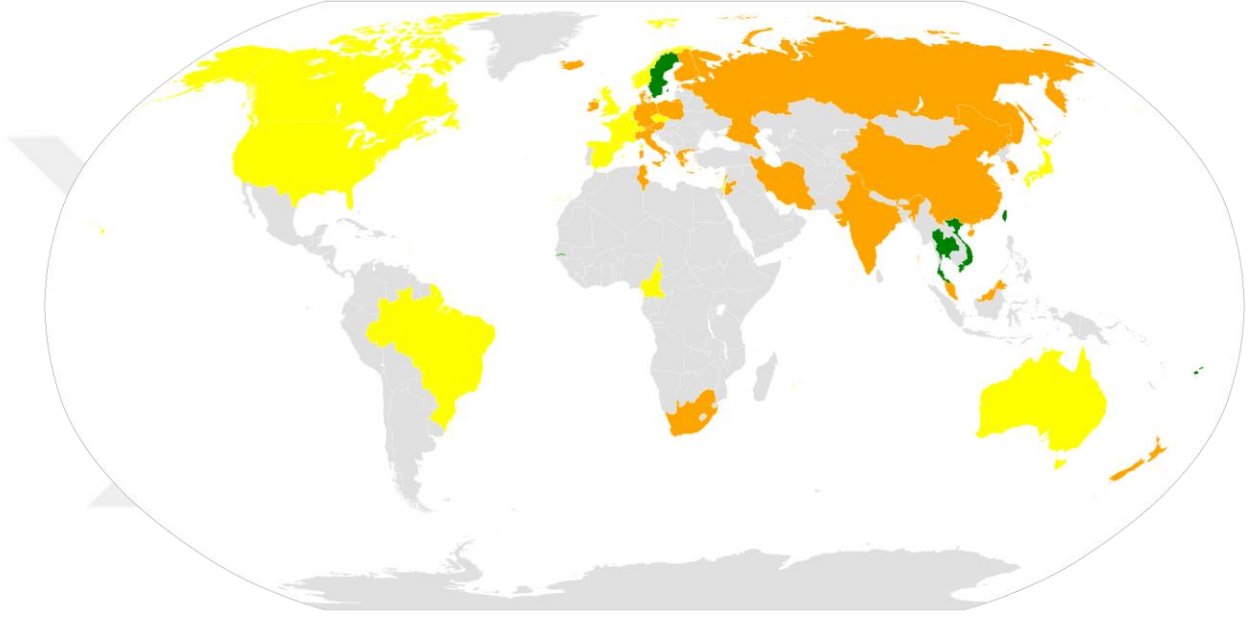
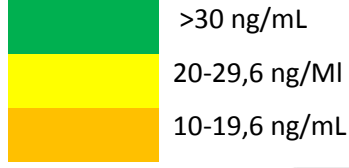
Vücuttaki D vitamin düzeyini, sadece besinler ile yükseltmeye çalışmak ve güneş ışığından sürekli kaçınmanın, günümüzde global bir sorun haline gelen vitamin D eksikliğini önleyemediğini yapılan çalışmalar göstermiştir (Lu ve ark., 2007).

Vitamin D hipovitaminozu için, kanıt bazlı bir konsantrasyon belirlenmesine ihtiyaç olmasına rağmen günümüzde, <12mg/mL (30 nmol/L) 25(OH)D düzeyleri, raşitizm/osteomalazi riskinin artmasıyla ilişkili olarak düşünülmekte, 20-50 ng/ml (50-125 nmol/L) arasındaki 25 (OH) D konsantrasyonları ise iskelet sağlığı için güvenli ve yeterli olarak ifade edilmektedir (Sempos ve ark., 2018).

Erişkinlerde PTH yükselmesine neden olmayacak 25(OH)D düzeyi olan 30 ng/ml'nin, eşik değeri olarak alınmasını öneren ciddi sayıda araştırmacı bulunmaktadır (Binkley ve ark., 2010; Kuchuk ve ark., 2009).

Kandaki D vitamin düzeyinin 10 ng/ml'nin altında olması ciddi eksiklik, 150 ng/ml'nin üzerinde olması durumu ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir (Erdoğan ark., 2018).

Dünyada 1 milyara yakın kişide D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir (Şekil 2.7) (Hosseini ve Hollick, 2013). İngilterede 2010 yılında yapılan bir çalışmada, kış ve bahar döneminde takip edilen yetişkin nüfusun %16'sında, ciddi vitamin D eksikliği, %50'sinden fazlasında ise vitamin D yetersizliği saptanmıştır (Pearce ve Cheetham, 2010). İran, Lübnan, Ürdün ve Türkiye'nin de içinde bulunduğu bir grup araştırmada özellikle kadın cinsiyette, giyim şekline bağlı olduğu düşünülen ciddi düşük 25(OH) vitamin D sonuçları ile karşılaşılmıştır (Lips, 2007).



Şekil 2.7. Sağlıklı yetişkin popülasyonda global vitamin D durumu (Wahl ve ark., 2012).

71 araştırmanın dahil edildiği sistematik bir derleme, kapalı alanda çalışanların, D vitamini düzeylerinin açık alanda çalışanlara oranla, anlamlı derecede düşük (sırası ile, $16,24 \pm 13,3$ ile $26,68 \pm 16,7$ ng/mL) olduğunu göstermiştir (Sowah ve ark., 2017).

Türkiye’de yapılan çalışmalar yeterli sayıya ulaşmış olmasa da şimdiye kadar elde edilen verilere göre, vitamin D eksikliğinin yaygın olduğu söylenebilir. Menapoz öncesi (14-44 yaş aralığında) 48 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, giyim şekillerine göre 3 gruba ayrılan kadınlardaki D vitamini eksikliği, vücudun kapalılığı ile orantılı olarak %40 ile %60 oranında düşük tespit edilmiştir (Alagöl ve ark., 2000).

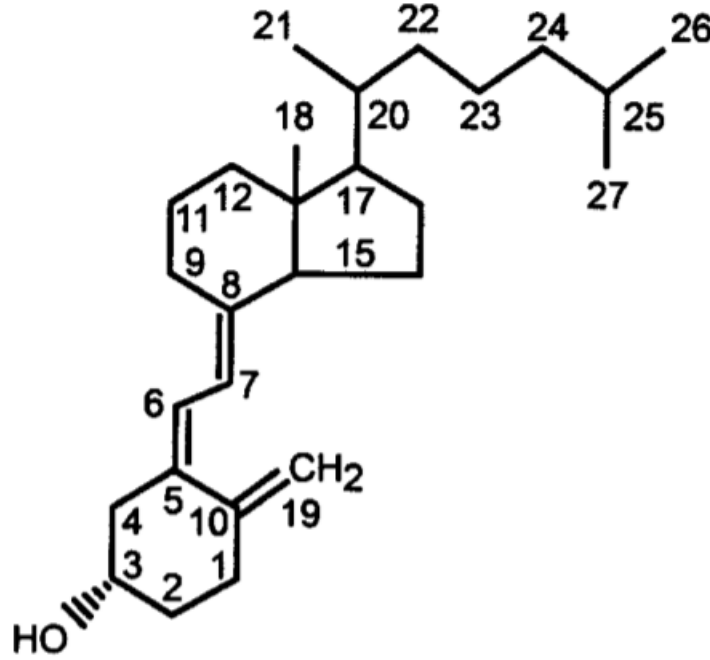
Hekimsoy ve ark.’ları Ege bölgesinde yaşayan 20 yaş üstü 391 katılımcının D vitamini düzeylerini kış mevsiminde incelemişler ve vitamin D düzey ortalamasını $16,90 \pm 13,09$

ng/ml olarak bulmuşlardır. Araştırmacılar, katılımcıların vitamin D düzeylerinin, %74,90'ında <20 ng/ml, %13,80'inde 20-30 ng/ml ve sadece %11,30'unda ise >30 ng/ml olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada kadın hastalardaki eksiklik oranı %78,7 olarak bulunurken, erkeklerde bu oran %66,4 olarak saptanmıştır (Hekimsoy ve ark., 2010).

2013 yılında yayımlanan bir çalışmada ise, İstanbul'da, bir hastaneye başvuran 2488 hastada, değerlendirilen vitamin D yetersizliğinin %66, eksikliğin ise %24 olduğu gösterilmiştir (Ciğerli ve ark., 2013).

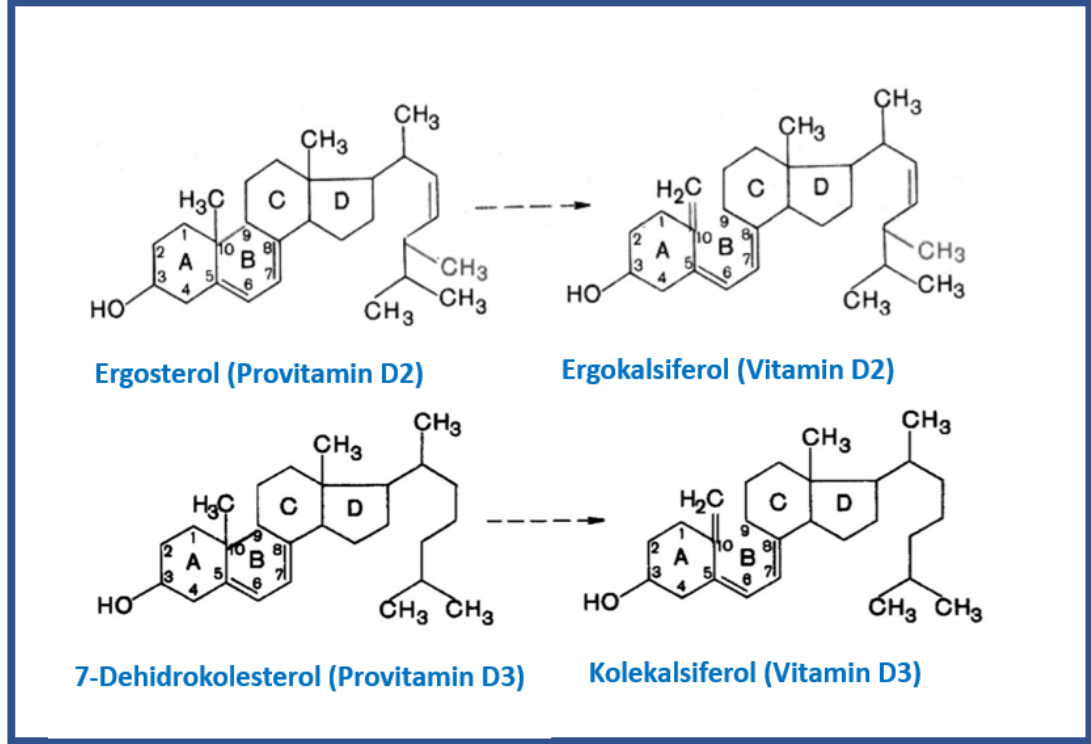
2.5.1. D Vitamininin Yapısı ve Aktivasyonu

D vitamini; A, B, C ve D olarak adlandırılan ve B halkası açık olan 4 halka ve 27 karbon atomuna sahip, yağda çözünebilir bir sterol vitamin/hormondur. B halkasında 5-6 ve 7-8 numaralı karbon atomları arasında çift bağ bulunur (Şekil 2.8) (Deluca, 2004).



Şekil 2.8. Vitamin D3 (kolekalsiferol)'ün temsili halkaları ve mevcut karbonlarının numaralandırılması (Deluca, 2004).

Vitamin D'nin; D1(lumisterollu ergokalsiferol), D 2(ergokalsiferol), D3 (kolekalsiferol), D4 (22-dihidroergokalsiferol) ve D5(sitokalsiferol) olmak üzere 5 farklı formu mevcuttur. İnsan vücudu için iki formu; kolekalsiferol ve ergokalsiferol önemlidir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9: Vitamin D2, D3 ve öncü vitaminlerinin yapısı (Holick,1983).

- Ergokalsiferol(D2); 25(OH)D2 olarak da bilinir. Vücutta sentezlenmeyen ve diyetle alınan genellikle süt, yumurta sarısı, mantar ve brokoli gibi besinlerde bulunan vitamin D çeşididir (Tablo 2.1).
- Kolekalsiferol (D3) ise; 25(OH)D3 olarak da adlandırılır. Kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterolden, deride sentezlenir aynı zamanda birçok balıkta ve balık karaciğerinde de bulunur (Buğrul, 2011).

Tablo 2.1. Bazı besinlerdeki D vitamini düzeyleri (Shelley ve ark., 2000)

	D vitamini içeriği (IU/100 gr)		D vitamini içeriği (IU/100 gr)
Hayvansal gıdalar		Balıklar	
Biftek	13	Sardalya	1500
Karaciğer	20-40	Somon	220-440
Anne sütü	0-10	Karides	150
İnek Sütü	0.3-4	Uskumru	120
Tereyağı	35		
Peynir	12	Bitkisel Gıdalar	
Kaymak	50	Pancar	0.2
Yumurta sarısı	25	Lahana	0.2

Kolekalsiferol ile ergokalsiferol arasında etki mekanizması açısından bir fark olmayıp, insan vücudunda sentezlenme ya da sentezlenememelerine göre ayrılırlar.

Yapılan bilimsel çalışmalar yaş ilerledikçe, derideki vitamin D sentezinde kullanılan 7-dehidrokolesterolün azaldığını, ancak bu azalmanın, güneşte kalma süresinin arttırılması ile önlenebileceğini göstermiştir (Yumrutepe, 2011; Riancho ve ark., 1987).

Normalde insan vücudunda, D vitamininin %90-95'i güneş ışınları yardımıyla sentezlenmektedir. Bu sentezin miktarı; ülkenin bulunduğu enleme, mevsimlere, güneş ışınlarının geliş açısına ve giyim şekline göre değişiklik gösterir (Ataş ve ark., 2008).

1928 yılında kimya dalında Nobel ödülü almış olan, Alman bilim adamı Adolf Otto Reinhold Windaus ve arkadaşları 1932 yılında yaptıkları çalışma ile, güneşten gelen UV ışınlarının, deride 7-dehidrokolesterol'ün kolekalsiferole dönüşümünü sağladığını ifade etmişlerdir (Windaus ve ark.,1932).

Malphigi tabakasındaki 7-dehidroksikolesterol, 290-310 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınları yardımıyla kolekalsiferole dönüşmektedir (Kruse, 1995). UVışınları, D vitaminini inaktif formları olan lumisterol ve takisterole de dönüştürerek, fazla güneşlenme nedeniyle oluşabilecek vitamin D intoksikasyonunu da önlemiş olurlar (Bikle, 2009). Deride vitamin D sentezi için UV ışınları ile doğrudan temas gerekli olup, pencere camı ardında güneşlenmek durumunda vitamin D sentezi

gerçekleşmemektedir. Bunun nedeni 310 nm'den küçük dalga boyuna sahip UV ışınlarının camdan geçememeleridir (Kruse, 1995; Root, 1996).

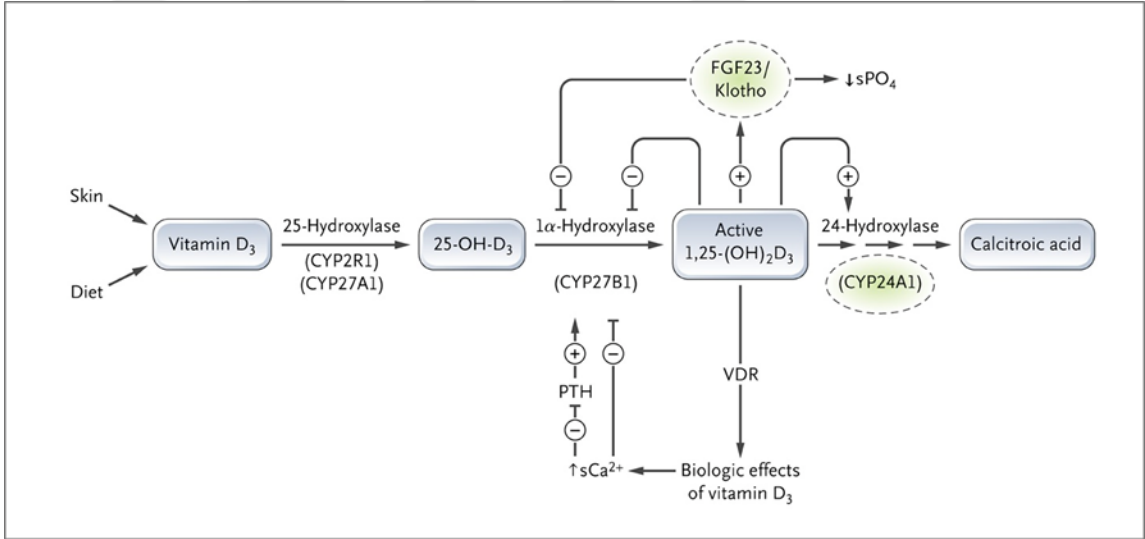
Vücutta D vitamini sentezi, kolesterolden endojen olarak sentezlenen prohormon 7-dehidrokolesterol'ün oluşumu ile başlamaktadır. D3 vitamini öncülü olan bu prohormon deride malpighi tabakasındaki sentezinin ardından, kan dolaşımına verilirler. Diyetle vücuda alınan vitamin D'ler, ince bağırsağın ileum kısmından emilerek, şilomikronların yapısında paketlenir ve lenfoidal yolla dolaşıma katılırlar (Ataş ve ark., 2008). Dolaşıma katılan vitamin D'nin büyük bir kısmının taşınması ise alfa-globulin yapılı bir protein olan vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ile gerçekleştirilir (Kochupillai, 2008).

VDBP yardımıyla karaciğere taşınan D₂ ve D₃ vitaminleri karaciğer hücresinin mitokondri ve mikrozoamlarında bir sitokrom p450 enzimi olan 25-hidroksilaz enzimi (CYP2, CYPA4, CYP2R1, CYP27A1) ile 25. pozisyonuna bir hidroksil grubu eklenerek genel adı ile 25 hidroksivitamin D (25(OH)D)'ye dönüşürler, bu yapınındiğer bir adı kalsidioldür. D₂ veya D₃ olmalarına göre sırasıyle 25(OH)D₂ (25-hidroksiergokalsiferol) veya 25(OH)D₃ (25-hidroksikolekalsiferol) olarak da isimlendirilebilirler. 25(OH)D'nin ömrü yaklaşık olarak 20 gündür ki bu nedenle kan dolaşımındaki D vitamininin en güvenilir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Davenport ve ark., 2004; Buğrul, 2011).

25(OH)D'nin büyük bir kısmı, dolaşımda VDBP'ine bağlanarak böbreklere ulaşır. Bir kısmı ise safra yoluyla ince bağırsaklara atılır ve enterohepatik yol ile geri emilerek karaciğere gelir (Root, 1996). Böbreklere ulaşan 25(OH)D, 1 α -hidroksilaz (CYP27B1) enzimi bakımından zengin olan proksimal tübüllerin mitokondrilerinde 1. pozisyonuna bir hidroksil grubu eklenerek tekrar hidroksillenir. Kökenine bağlı olarak 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25(OH)₂D₃ veya 1,25-dehidroksiergokalsiferol (1,25(OH)₂D₂) açığa çıkar ve bu son aktif bileşikler, genel olarak 1,25(OH)₂D veya kalsitriol olarak adlandırılır (Carling ve ark., 1998). 1,25(OH)₂D vitamininin yarılanma ömrü 3 ile 6 saat arasında olduğu için vitamin D durumunun belirlenmesinde kullanılmamaktadır.

Vitamin D sentezinde aktif rol alan iki enzim olan 25-hidroksilaz ve 1α -hidroksilaz'ın enzim aktiviteleri için magnezyum (Mg) iyonu gereklidir. Mg ayrıca, adenilat siklaz aktivitesini de artırarak siklik adenzin mono fosfatın (cAMP) oluşumunu da arttırmaktadır. Bir sekonder haberci molekülü olan cAMP, farklı fonksiyonları yanında vitamin D ile yakından ilişkili PTH hormonunun salgılanmasında ve etkisini göstermesinde de görev almaktadır (Vieth, 1999).

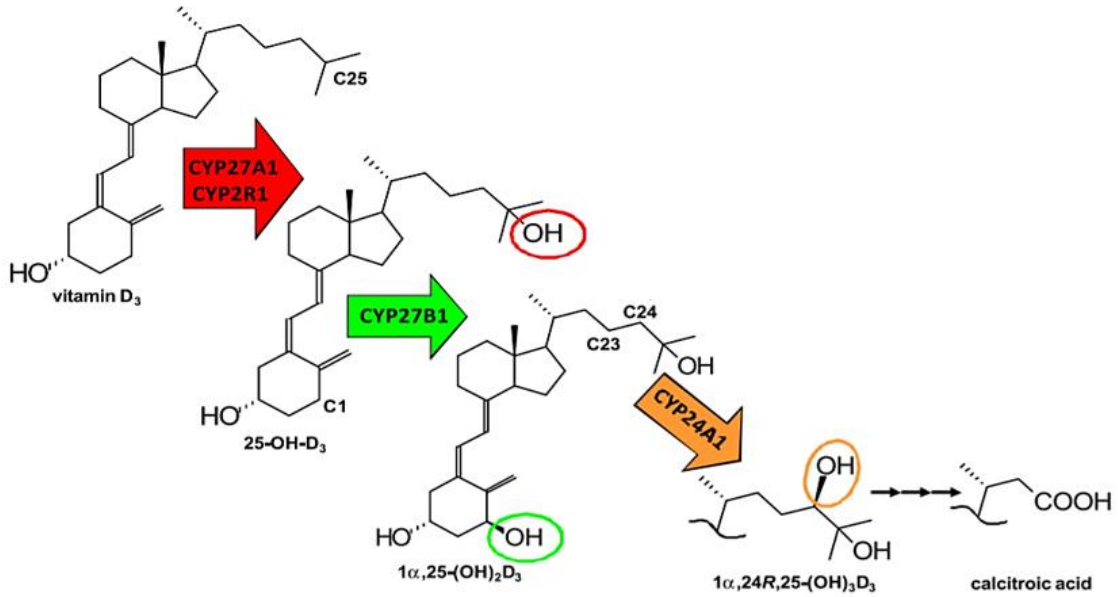
Bir hormon görevi yapan ve karaciğerde depolanan vitamin D, feed-back mekanizmaları ile kontrol altında tutulur. Bu feed-back sistemde en önemli rolü oynayan yapılar 1α -hidroksilaz, 24-hidroksilaz, kalsiyum, fosfor ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23)'dür (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Vitamin D metabolizması (Schlingmann ve ark., 2011).

Serum kalsiyum seviyesinin korunmasında, PTH'nın fizyolojik rolü önemlidir. Düşük serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri, doğrudan 1α -hidroksilaz enzimini aktifleştirerek aktif vitamin D sentezini arttırmaları (Türken, 2011). Ya da düşük kalsiyum ve fosfor düzeyleri, paratiroid bezlerinden PTH'nın salgılanmasını arttırmaları. PTH, böbrek tübüllerinde 1α -hidroksilaz enzimini uyararak, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezini artırır böylece, bağırsaktan kalsiyum emilimi ve normokalsemiyi korumak için iskelet sisteminden kalsiyum salınımı uyarılmış olur. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bunların ardından, PTH sentez ve salınımını da baskılar (Debb ve ark., 2007).

24-hidroksilaz enzimi, çoğu dokuda bulunur ve dokulardaki 1,25(OH)₂D vitamini bağlanarak onu inaktif hale getirir (Şekil 2.11). 1,25(OH)₂D miktarının yeterli düzeye ulaşması, 24-hidroksilaz enzimini aktive eder. İnaktif hale getirilen 1,25(OH)₂D'nin katabolizasyonu safra yolu ile gerçekleştirilir. Bunun yanısıra 1,25(OH)₂D'nin miktarının azalması ise, 24-hidroksilaz enzim aktivitesini azaltırken, 1 α -hidroksilaz aktivitesinin ise artması sağlanmış olur (Carling ve ark., 1998). 1,25(OH)₂D, 24-hidroksilaz (CYP24) enzimi ile aktif olmayan 1,24,25 D vitamini metabolize edilir. 1,25(OH)₂D seviyesi, sıkı bir şekilde feed-back inhibisyonla düzenlenir. 1,25(OH)₂D, hem renal 1-a-hidroksilaz enzimini inhibe eder hem de 24-hidroksilaz enzimini uyarır, böylece D vitamini düzeyleri sınırlı sınırlar içinde tutulur ve aşırı D vitamini aktivitesi / sinyalleşmesi önlenir.



Şekil 2.11. D vitamini metabolizmasının önemli adımları (Jones ve ark., 2012)

FGF-23; iskelet sisteminden salgılanarak, 1 α -hidroksilaz'ı baskılayan ve 24-hidroksilaz'ı aktive eden bir mekanizmaya sahiptir. FGF-23 aracılığı ile aktif D vitamini olan 1,25(OH)₂D'nin yapımı baskılanır ve inaktif formlarına dönüşümü artar (Shimada ve ark., 2004 ; Yumrutepe, 2011).

2.5.2. D Vitamininin Kanda Taşınması

Kan dolaşımındaki 25(OH)D'nin yaklaşık %88'i, 1,25(OH)2D'nin ise %85 gibi büyük çoğunluğu VDBP'ne, her ikisinde yaklaşık %12-15'i albümin proteinine bağlıdır. D vitamini metabolitlerinin çok az bir kısmı yaklaşık binde biri (%0,1) serbest formda bulunur (Kmie'c, ve ark., 2015).

Vitamin D Bağlayıcı Protein

Bir sterol hormon olarak görev yapan D vitaminin yaklaşık 37 adet metaboliti vardır. Ancak bu metabolitlerin çoğu inaktiftir ve bazı metabolitlerin biyolojik aktiviteleri henüz belirlenememiştir (Zempleni ve ark., 2008). Vitamin D'nin en aktif formu 1,25(OH)2D halidir.

D vitamini ve metabolitleri; yaklaşık 58kDa molekül ağırlığındaki VDBP ile, kan dolaşımında taşınırlar. VDBP, 1959 yılında albumin gen ailesinin bir üyesi olarak keşfedilmiş ve başlangıçta grup spesifik serum komponenti (Gc-globulin) olarak adlandırılmıştır. 1975 yılında Diager ve ark'nın yaptıkları araştırma ile bu proteinin vitamin D'yi bağladığının gösterilmesi, VDBP'i için bir kilometre taşı olmuştur (Bouillon ve ark., 2020).

VDBP mRNA ekspresyonu, birçok farklı dokuda rapor edilmiş olsa da plazmada bulunan VDBP'nin sadece karaciğerde sentezlendiği bilinmektedir. Kan dolaşımında 5-9 uM (300-500 ug/ml) oranında bulunan VDBP'nin yarılanma ömrü 2 gündür. Albuminle kıyasla inflamasyonda düzeyi değişmez veya çok az artar. VDBP, in-vivo tüm ekstrasellüler sıvı kompartmanlarında (beyin omurilik sıvısı, bronkoalveolar ve sinovyal sıvılar) bulunur (Delanghe ve ark., 2015).

D vitamini taşıyıcısı olmasına rağmen, dolaşımdaki VDBP'nin sadece %1-2'lik kısmı D vitamini ile bağlı durumdadır. Bu da VDBP'nin dolaşımda D vitamininden çok daha yüksek düzeylerde bulunduğu işaret etmektedir. Kanda bulunan transport proteinlerine bakıldığında, genellikle bu proteinlerin %50'lik kısımlarının ligantları ile bağlı olduğu görülmektedir, VDBP'nin bu taşıyıcı proteinlerden farklı olarak, çok düşük bir miktarının D vitaminini taşıyor olması, bu proteinin başka fonksiyonları olabileceğini de akla getirmektedir (Kew, 2019)

VDBP'nin D vitaminini taşıması yanında, G-aktin yapısını bağlama ve temizleme, G-aktine bağlı iken kemotaktik kofaktor olarak fonksiyonu ve makrofaj aktive edici faktör olarak etkileri de tanımlanmıştır (Kew, 2019).

VDBP, pekçok hücre yüzeyine (B ve T-lenfositler, testis hücreleri, plasental sitotrofoblastlar, pankreas asiner hücreleri, monositler, nötrofiller, böbrek proksimal tübül hücreleri v.b.) bağlanarak hücre ile etkileşime girebilmektedir. Aynı zamanda nötrofillerdeki spesifik granüller içerisinde de VDBP'lerin depolandığı ve fagositoz sırasında bu proteinlerin salınarak kullanıldığı da ifade edilmektedir (Kew, 2019).

İnsan VDBP'i 58 kDa ağırlığındadır, ancak proteinin glikozilasyonundaki farklılıklar protein büyüklüğünü değiştirebilmektedir. VDBP geni oldukça polimorfiktir ve elektroforetik özelliklerine göre 120'den fazla varyant VDBP alleli tanımlanmıştır (Cleve ve Constans, 1988; Bikle ve Christakos, 2020)

VDBP polimorfizmleri; osteoporoz, tip 1 ve 2 diabet, tiroid otoimmünitesi, inflamatuvar barsak hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi çok sayıda kronik hastalığa duyarlılık ve direnç ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu hastalıkların patofizyolojisinde VDBP'nin kesin rolü anlaşılamamıştır (Bouillon ve ark., 2020). VDBP polimorfizmleri nedeniyle oluşan farklı VDBP'lerin 1,25(OH)2D'ye affinitelerinde değişiklik gözlenebilmektedir. Dolaşımdaki vitamin D düzeyleri ile ilişkili 2 adet tek nükleotid polimorfizmi (SNPs; Single nucleotide polymorphisms) tanımlanmıştır bunlar; rs7041 (Asp416Glu) ve rs4588 (Thr420Lys)'dır (Chul-Cho ve ark., 2019). Powe ve ark.'ları serum VDBP düzeylerindeki değişimlerin büyük bir çoğunluğunun (%80'i) genetik varyantlarla açıklanabileceğini göstermişlerdir (Powe ve ark., 2013).

Yapılan çalışmalarda, rs7041 ve rs705117 tek nükleotid polimorfizmlerinin, plazma VDBP konsantrasyonlarını etkilediği gösterilmiştir (Moy ve ark., 2014). Powe ve ark., farklı VDBP fenotiplere sahip, Afrikan-Amerikalıların, Avrupalı-Amerikalılara göre anlamlı oranda düşük VDBP konsantrasyonlarına sahip olduklarını belirtmişlerdir (Powe ve ark., 2013).

Kandaki VDBP düzeyleri aynı kişide zaman içerisinde genellikle stabildir (Sonderman ve ark., 2012). Ancak plazmadaki VDBP'nin sentez yeri karaciğer olduğu için, bazı karaciğer hastalıklarında (karaciğer sirozu gibi), sentezin etkilenmesi nedeniyle (Lai ve ark., 2016) ve böbrek hastalıklarında (nefrotik sendrom gibi) ise protein kaybına bağlı olarak VDBP düzeylerinde azalma tespit edilebilmektedir (Speeckaert ve ark., 2006).

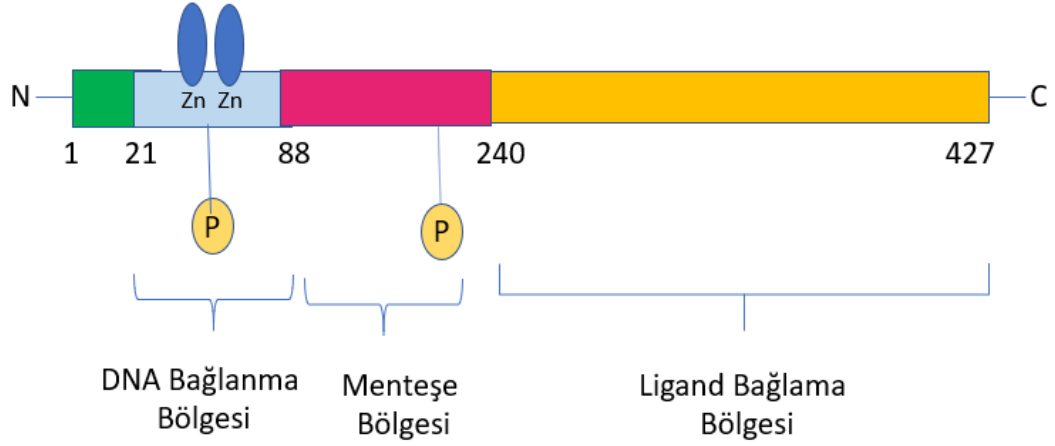
Karaciğerde VDBP sentezi, östrojen etkisi ile artmaktadır (Speeckaert ve ark., 2006). Dolayısıyla gebelik (Bouillon ve ark., 1981) ve östrojen tedavisinde (Møller ve ark., 2013) yüksek plazma VDBP konsantrasyonları ortaya çıkmaktadır.

Vitamin D Reseptörü (VDR)

D vitamini, kalsiyum homeostazi, hücre proliferasyonu ve birçok hedef dokuda hücre farklılaşması gibi çeşitli biyolojik eylemlerde rol oynar. D vitamininin bu biyolojik etkilerinin çoğunun, nükleer VDR aracılı olarak, hedef genlerin kontrol edilmesi yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir. VDR, nükleer hormon reseptörü süper ailesine aittir ve ligand ile indüklenabilir bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür (Kato, 2000).

VDR, tek bir gen tarafından kodlanır ve şimdiye kadar izoformu tanımlanmamıştır ve homeostatik süreçlerin düzenlenmesinde büyük rol oynadığı araştırmalar ile gösterilmiştir. 1,25(OH)₂D₃, VDR için ligand görevi görmektedir (Du ve ark., 2017). D vitamini, bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimini sağlayarak, bu yapıların plazma seviyelerini kontrol ettiği için, barsaklar VDR'nin bulunduğu temel dokularından biridir. D vitamininin fonksiyon gördüğü ve VDR'yi güçlü bir şekilde ifade eden diğer hedef organlar; kemik, böbrek, kas, paratiroid bezleri ve deridir (Keller ve Walter, 1997). Pankreas, plasenta, hipofiz, overler, testis, meme bezi ve kalp dokusunda da nispeten düşük ekspresyon seviyelerinde VDR saptanmıştır (Ohyama ve Shinki, 2016).

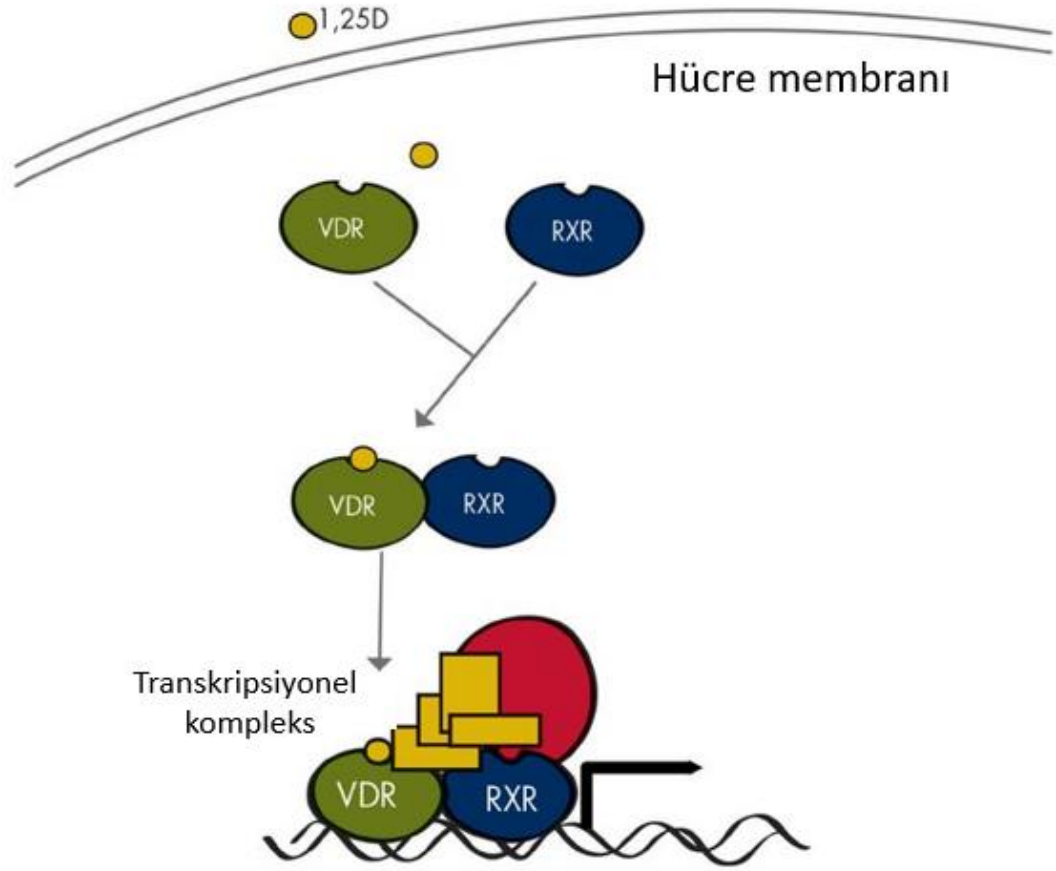
1974 yılında keşfedilen insan VDR geni, 12q13-14 kromozomunda lokalizedir. 427 aminoasitten oluşmuş 50 kDa' luk bir proteindir. VDR'nün yapısında, çift çinko parmak yapısı içeren DNA bağlantı noktası, ligand bağlantı noktası ve bu noktaları birleştiren menteşe bölgesi bulunur (Şekil 2.12) (De Luca, 2004).



Şekil 2.12. VDR'nin yapısı (Pike ve Meyer, 2010).

VDR'nin çinko-parmak ihtiva eden DNA bağlama bölgesi, östrojenler, androjenler ve glukokortikoidlerin yanı sıra tiroid hormonu, retinoid asit ve diğer lipofilik düzenleyiciler dahil olmak üzere steroid reseptör gen ailesinin tüm üyelerinde bulunmaktadır (Mangelsdorf ve ark., 1995; Mangelsdorf ve Evans, 1995).

Hedef hücre stoplazmasında VDR, 1,25(OH)₂ vitamin D'ye spesifik olarak bağlanır ve membranı geçerek hücre çekirdeğine ulaşır, daha sonra retinoid-X reseptörü ile bir heterodimer oluşturur. Bu kompleks, hedef gen promotörlerindeki, D vitamini duyarlı elemente (VDRE) bağlanır ve gen ekspresyonunu modüle eder (Şekil 2.13) (Pike ve ark., 2014; De Luca, 2004).



Şekil 2.13. D Vitamininin VDR üzerinden gen düzenlenmesine etki mekanizması.
VDR: Vitamin D Reseptörü, RXR: Retinoid-X Reseptörü

İnsan genomundaki yaklaşık 100-1250 genin direkt ve/veya indirekt olarak düzenlenmesinde VDR aktivasyonunun gerekli olduğu tahmin edilmektedir (Holick, 2008; Zhang ve ark., 2011). Şu ana kadar 291 gen ve yaklaşık 80 farklı metabolik yolak üzerinde VDR'nin etkisi ispatlanmıştır. Aktif D vitamini genomik olarak; osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein ve 24-hidroksilaz enziminin sentezini arttırırken, Proinflamatuvar etkileri olan IL-2 ve IL-12'nin sentezini sağlayan genlerin transkripsiyonunu ise azaltır (Holick, 2008; Zhang ve ark., 2011).

D vitamininin genomik etkileri yanında, serum membranındaki VDR reseptörlerine bağlanarak oluşturdukları non-genomik etkileri olduğu da gösterilmiştir (Hii ve Ferrante,

2016). Tüm dokularda, non-genomik etkilerin oluşmasını sağlayan hücre yüzey reseptörleri tespit edilmiştir. Bu reseptörlerin özellikle; bağırsak hücreleri, düz kas, kalp kası, pankreas beta hücreleri ve monositlerde aktif olarak çalıştığı gösterilmiştir. Non-genomik yolağın özellikle; tip I diabet, psöriazis, Crohn hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz gibi otoimmün zeminde oluşan hastalıklar yanında, kalp-damar hastalıkları ve bazı kanserlerin gelişimi ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (Hii ve Ferrante, 2016; Bringhurst ve ark., 2003).

VDR'nin antijen sunan makrofaj ve dendritik hücreler ile aktive olmuş T lenfositlerde gösterilmiş olması, D vitamininin immün sistem üzerinde regülatör etkileri olabileceğine işaret etmektedir (Antico ve ark., 2012; Arnson ve ark., 2007). Yukarıda bahsedilen immün sistem hücrelerinde, düzenlenmesi immün sinyallerle yapılan ve 25 hidroksi vitamin D'yi aktif form olan 1,25 dihidroksi vitamin D'ye dönüştüren 1- α -hidroksilaz enziminin varlığı da gösterilmiştir (Liu NQ ve ark., 2011).

2.5.3. Serbest ve Biyoyararlanılabilir D Vitamini

Dolaşımda bulunan D vitamininin büyük çoğunluğu, kanda kendisinden 20 kat daha fazla konsantrasyonda bulunan VDBP'ye (White ve Cooke, 2000), yaklaşık %12-15'lik kısmı albümine bağlı olarak dolaşırken, çok düşük bir miktarı yaklaşık %0,1'lik kısmı ise serbest formda bulunur (Chun ve ark., 2008).

25(OH)D'nin taşınmak için VDBP'ne bağlanma katsayısı $7 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ iken, albümine bağlanma katsayısı; $6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ 'dir, bu da VDBP'ye bağlanma afinitesinin albumin ile kıyaslanınca 1000 kat daha yüksek olduğu anlamına gelmektedir (Bikle ve ark., 1986). Her ne kadar albumine afinite daha düşük olsa da serumdaki albumin düzeyi DYP'den yaklaşık 130 kat daha fazladır. Bu fazlalığa bağlı olarak D vitamininin yaklaşık %12-15'lik kısmı albümine bağlı olarak taşınmaktadır (Chun ve ark., 2014).

Bir hormon veya bir vitamininin bir proteine bağlanarak taşınması o yapının dolaşımdaki konsantrasyonlarını stabilize etmek ve muhafaza etmek için gereklidir. D vitamininin VDBP'ye bağlanması bu açıdan önemlidir (Speeckaert ve ark., 2006).

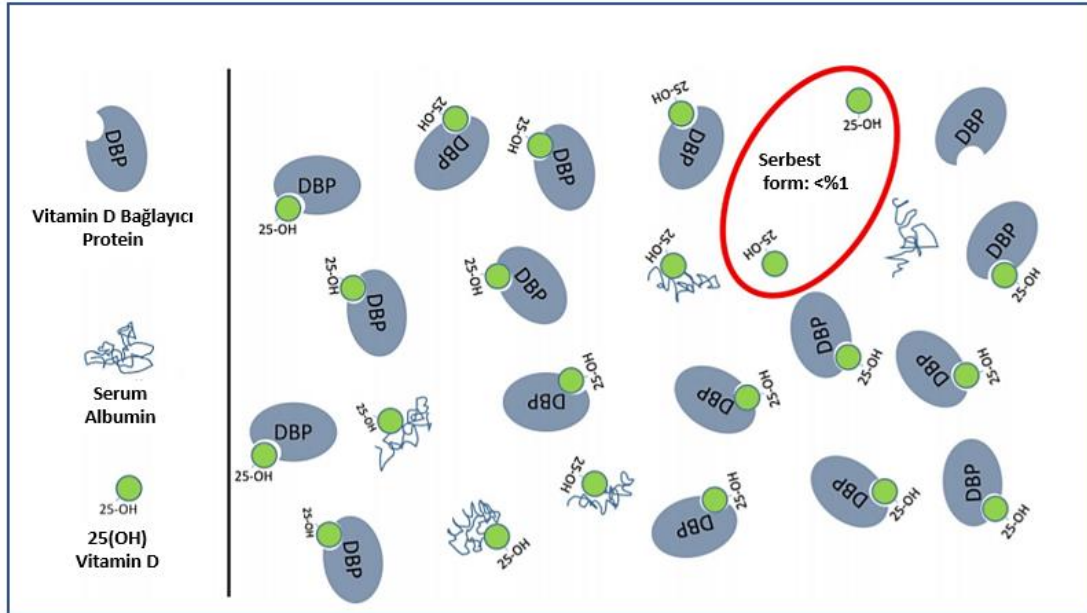
"Serbest hormon hipotezi", biyolojik olarak aktif metabolitin bağlanmamış veya serbest hormon olduğunu belirtir (Chun ve ark., 2014). D vitamini için serbest hormon

konsantrasyonu son derece düşüktür ve bu nedenle hem serbest hem de gevşek bir şekilde albümine bağlı olan kısmı ifade eden biyoyararlanılabilir D vitamini, biyolojik olarak aktif olan D vitamini olarak ifade edilir (Chun ve ark., 2014).

D vitaminleri oldukça lipofildir ve serbest formu rahatlıkla pasif difüzyonla hücre membranından geçebilmekte ve reseptörüne bağlanabilmektedir (Chun ve ark., 2014).

Serbest ve biyoyararlanılabilir 25(OH) Vitamin D Düzeylerinin Hesaplanması

Yapılan çalışmalarda, steroid hormonlardaki serbest kısmın hesaplanmasında kullanılan hesaplamalar temel alınarak, VDBP'e bağlı olmayan biyoyararlanılabilir vitamin D'nin hesaplanması için de formüller geliştirilmiştir. Bu formüller biyoyaralanabilir hormonu, hem serbest hem de albümin bağlı olan fraksiyon olarak, yani kan dolaşımında VDBP'ye bağlı olmayan fraksiyon olarak tanımlamaktadır (Şekil 2.14) (Powe ve ark., 2013).



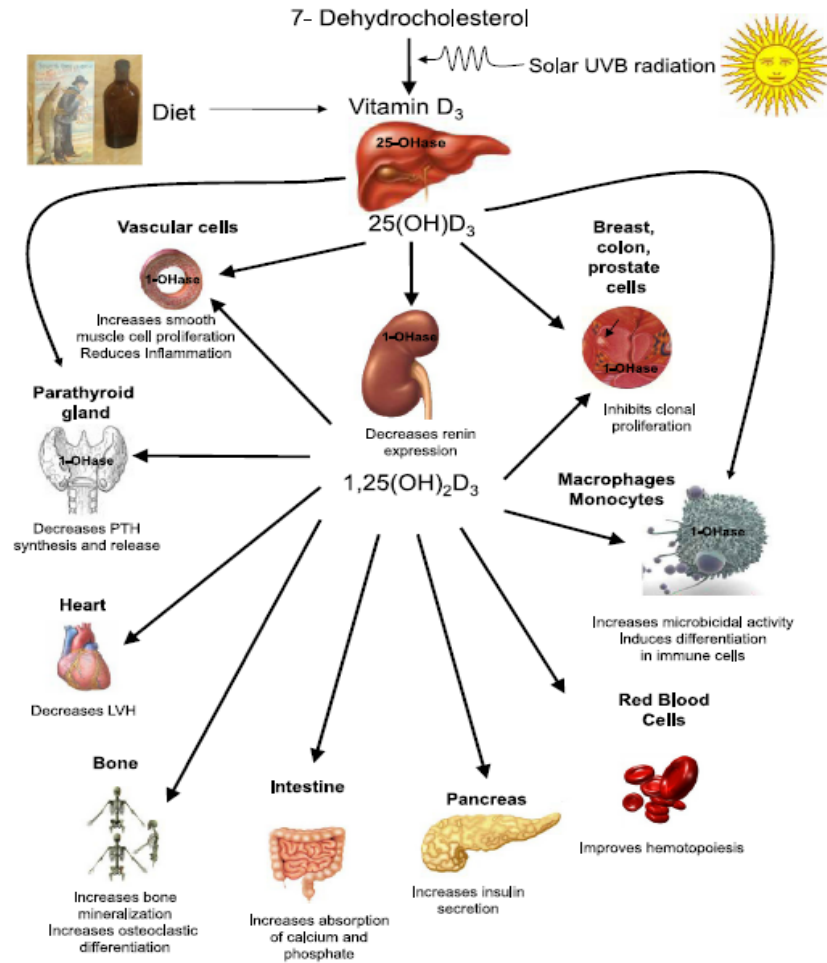
Şekil 2.14. Total D vitamini ve fraksiyonlarının temsili gösterimi (Tsuprykov, 2018)

Powe ve ark'larının geliştirdikleri matematiksel formül ile serumdaki albümin, VDBP ve toplam 25 (OH)D düzeyleri kullanılarak serbest 25(OH)D düzeyleri hesaplanmaktadır

(Powe ve ark., 2013). Tezin materyal metod kısmında biyoyararlanılabilir ve serbest vitamin D düzeylerinin hesaplanmasında kullanılan matematiksel formüller verilmiştir.

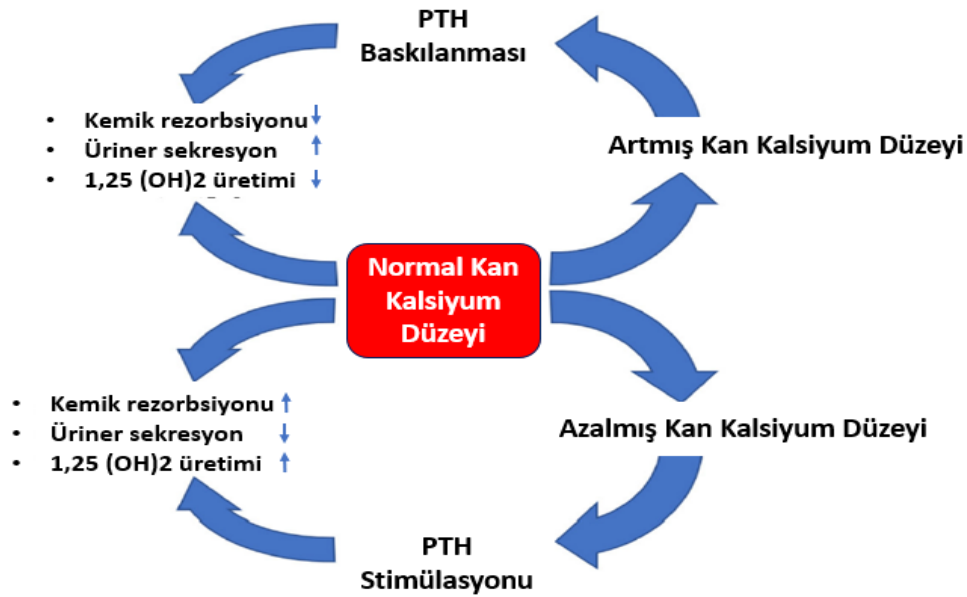
2.5.4. D Vitamininin Sistemik Etkileri

1,25(OH)₂D₃'nin hücresele düzeyde etkileri; hücresele proliferasyonda inhibisyon ve terminal farklılaşmasında indüksiyon, anjiyogenez ve renin üretiminde inhibisyon, insülin ve makrofaj üretiminin stimülasyonu gibi çok çeşitli regülasyonları içerir. Vitamin D, immün sistem, iskelet sistemi, endokrin sistem, sinir sistemi ve dolaşım sistemi başta olmak üzere pek çok sistemde, birçok görev üstlenmektedir (Şekil 2.15) (Chlebowski ve ark., 2008; Stolzenberg ve ark., 2009).



Şekil 2.15. D Vitamininin sentez ve hedef organları (José M. ve ark., 2009)

Diyet ile alınan kalsiyum normal koşullar altında serum kalsiyum konsantrasyonlarını desteklemek için kullanılmaktadır. Paratiroid bezlerde bulunan plazma kalsiyum konsantrasyonuna hassas olan kalsiyum algılayıcı proteinler; plazma seviyesindeki kalsiyum miktarının azaldığını tespit ettiklerinde, G proteine bağlanarak PTH salınımını aktive ederler. PTH, saniiyeler içerisinde osteoblastlara ve proksimal tübüllere ilerler ve proksimal tübüllerde 1α -hidroksilazın aktivitesinin artmasına neden olur (Tanaka ve ark., 1984; Brenza ve ark., 2000). Bu durumda PTH ve D vitamini sistemleri organizmanın ihtiyaçlarını karşılamak için kemikten kalsiyum mobilizasyonunu ve böbrekten ise reabsorbsiyonunu gerçekleştirirler. Tanımlanan bu durum iskeletten kalsiyum kaybına neden olur ve sonuçta diyetle alınan kalsiyum miktarı düşük olan kişilerde osteoporoza yol açabilir. Plazmadaki kalsiyum artışı ile, kalsiyum algılayıcı proteinler negatif feedback mekanizmaları kullanarak bu kaskadı durdururlar (Şekil 2.16). Plasma kalsiyum konsantrasyonunun fazla yükseldiği durumda ise tiroid bezinin C-hücrelerinden 32 aminoasitlik bir peptid olan ve kalsiyum mobilizasyonunu bloklayan kalsitonin salınımı başlar (De Luca, 2004).



Şekil 2.16. Vitamin D, Ca ve PTH ilişkisi (Owen ve Reilley, 2018)

Birçok çalışmada düşük kalsitriol düzeyleri, hipertansiyon, obezite, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği ve inme gibi patolojik olaylar ile ilişkilendirilmiştir (Brøndum ve ark., 2012a, 2013b; Wong ve ark., 2013; Cozzolino ve ark., 2011; Pittas ve ark., 2010; Jorde ve Grimnes, 2011).

Benzer şekilde, çeşitli kanser türleri ile de vitamin D eksikliği bazı araştırmalarda ilişkilendirilmiştir (Clinkspoor ve ark., 2013). Kanada'da yapılan bir çalışmada tiroidektomi öncesi vitamin D düzeyleri ölçülen hastalarda, D vitamini düşük olanların %75'inde tiroid malignitesi tespit edilirken, eksikliği bulunmayanlarda ise bu oran %37,5 olarak saptanmıştır (Roskies ve ark., 2012). 2013 yılında Sahin ve ark'ları tarafından yapılan başka bir çalışmada, papiller tiroid kanserli hastalarda, serum 25(OH)D düzeylerinde gözlenen eksiklik prevalansının, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu ifade edilmiştir (Sahin M. ve ark., 2013).

Vitamin D ve İmmün Sistem

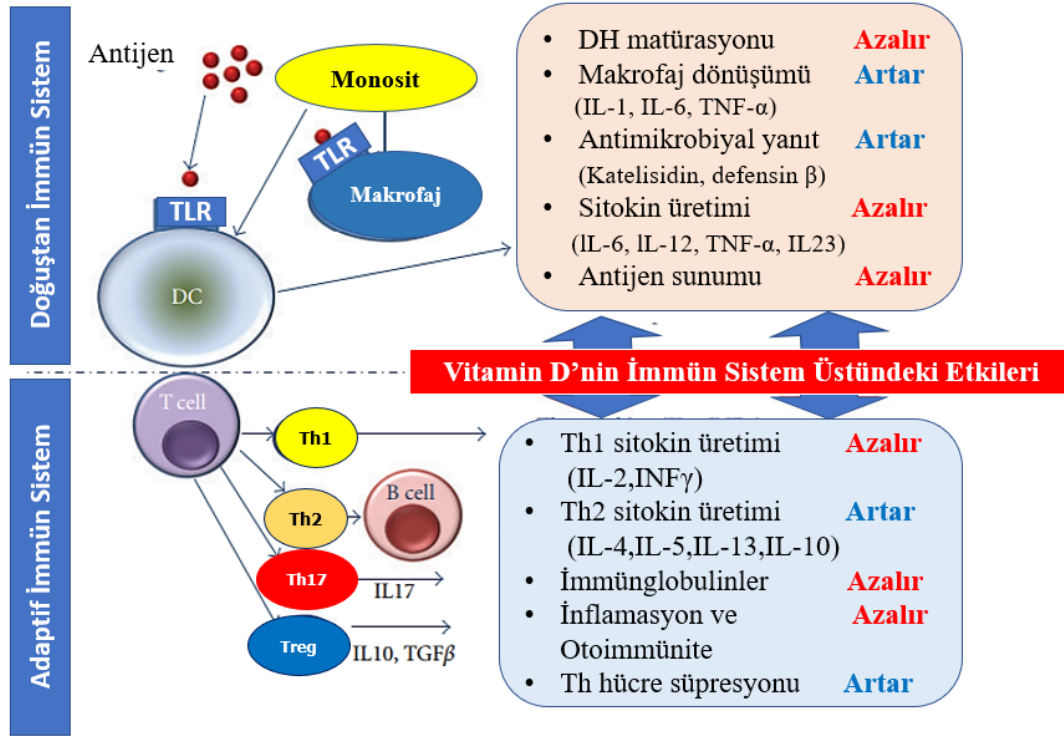
D vitamininin yakın zamanda tanımlanan ve klasik olmayan fonksiyonlarından bazıları, hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerindeki etkileri ve ayrıca toleransı koruma ve koruyucu bağışıklığı destekleme yeteneği ile sonuçlanan immünolojik etkileri içerir (Aranow, 2011). 1,25(OH)2D, APC yüzeyindeki MHC-II antigenleri ve ko-stimülator molekülleri inhibe eder, dendritik hücrelerin matürasyon ve diferansiyasyonunu, aktivasyonunu ve yaşam sürelerini önler ve bu hücrelerin antijen sunumlarını azaltır ve böylelikle T hücre aktivasyonunu da azaltılır. Üstelik, 1,25(OH)2D, özellikle IL-2 ve IL-23 (Th1 ve IL-17 üreten Th17 hücre farklılaşmasını sağlayan major sitokindir) üretimini inhibe ederek, dendritik hücre kaynaklı sitokin ekspresyonunu da düzenlenir. 1,25(OH)2D aynı zamanda IL-10 salgılanmasını da arttırmaktadır. D vitamini IL-10 yanında diğer anti-enflamatuar Th2 sitokinlerinin (IL-3, IL-4, IL-5) üretimini de teşvik etmektedir. Bu şekilde 1,25(OH)2D, dolaylı olarak Th1 ve Th17 hücrelerinin Th2 fenotipine kaymasına destek olmaktadır. T hücre subtipleri arasındaki değişimin sağlanması ile pro-inflamatuvar bağışıklık durumu, daha tolerejenik bağışıklık durumuna kaymaktadır (Baeke ve ark., 2010; Mathieu ve Adorini, 2002).

1,25(OH)2D, dendritik hücre modülasyonu aracılığıyla ve direkt olarak düzenleyici T hücresi (regülatör) hücre gelişimini destekler. Bunu Th1 hücre gelişimini engelleyerek yapar.

1,25(OH)2D, B hücre proliferasyonu ile birlikte plazma hücrelerine farklılaşmasını, immünglobulin salgılarını (IgG ve IgM), hafıza B hücresi üretimini inhibe ederken, aynı zamanda B hücresi apoptozunu da indüklemektedir (Bikle, 2009; Prietl ve ark., 2013; Baeke ve ark., 2010; Hewison, 2012).

Son olarak da makrofajlar, dendritik hücreler, T hücreler üzerinde VDR'lerin bulunduğu ve bu reseptörlerin vitamin D'nin immün sistem üzerinde de düzenleyici etkileri olduğuna işaret ettiği ifade edilmiştir (Kivity ve ark., 2011).

Kısaca özetlenecek olursa; 1,25(OH)2D'nin hem doğuştan hem de adaptif bağışıklık sistemini üzerinde modülatör etkileri bulunmakta ve özellikle adaptif sistemi baskılayarak, immün toleransın arttırılmasına olan katkısının, bazı otoimmün hastalıkların oluşumunu engelleme yönünde yararlı olabileceği düşünülmektedir (Şekil 2.17) (Bikle, 2009; Prietl ve ark., 2013).



Şekil 2.17. D vitamininin immün sistem üstündeki etkileri (Lang ve Samaras, 2012)

2.5.5. D Vitamini ve Hashimoto Tiroidit İlişkisi

D vitamini Hashimoto tiroiditi patogeneğinde önemli bir rol oynar. Çalışmalar VDR'ünde polimorfizmler nedeniyle meydana gelen değişimlerin Hashimoto tiroiditinin insidansını arttırdığını göstermiştir (Lin ve ark., 2006).

Tiroid hastalıkları ile ilgili olarak yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, D vitamini eksikliğinin bulunması durumunda, otoimmün tiroidit insidansının arttığına işaret etmektedir (Bizzaro ve Shoenfeld, 2015). D vitaminindeki çok ciddi eksikliklerde ise, tiroid hipofonksiyonlarının ortaya çıktığı gösterilmiştir (Bozkurt ve ark., 2013; Tamer ve ark., 2011; Kivity ve ark., 2011).

2014 yılında Kore'de yapılan 304 hastanın dahil edildiği çalışmada; 25 (OH)D3 düzeylerinin, anti-TPO varlığını etkileyen bağımsız bir faktörü olduğu ifade edilmiştir (Shin ve ark., 2014).

Th1 (INF- γ , IL-2) etkinliğini inhibe ederken bir yandan da Th2 (IL-4, IL-5) fenotipini teşvik etmesi nedeniyle D vitamini, HT'nin gelişiminde önemli olan sitokinlerin üretimini engellemekte rol oynamaktadır (Muscogiuri ve ark., 2015; Aranow, 2011). Deneysel çalışmalarda, kalsitriolün otoimmün inflamasyonu baskıladığı ve koruyucu özellik gösterdiği ifade edilmiştir (Ferreira ve ark., 2014). D vitamininin immünmodülatör etkisinin ortaya çıkması, kalsitriolün birçok analogunun farmasötik olarak geliştirilmesini ve bazı inflamatuvar hastalarda kullanımını sağlamıştır (Kivity ve ark., 2011; Mathieu ve Adorini, 2002).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olguların Seçilmesi

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi yetişkin endokrinoloji polikliniğine başvuran yaşları 18-50 yıl arasında değişen, ultrason bulguları tiroidit ile uyumlu ve/veya otoantikörleri pozitif olan, hipotiroidisi (TSH düzeyi yüksek, FT4 düzeyi ise düşük) bulunan yeni tanı almış ve tedaviye henüz başlanmamış hashimoto tiroiditli 65 hasta ile, aynı yaş ve cinsiyette hashimoto tiroidit hastalığı bulunmayan 60 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18-50 yaş arası erkek veya menopoz öncesi kadın,
- Hashimoto tiroiditi tanısı yeni konulmuş, hipotiroidisi olan ve henüz tedavi almamış hastalar.

3.2. Dışlama Kriterleri

- 50 yaş üstü hastalar
- Menopozda olan kadınlar
- Böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar,
- Tedavi uygulanan Diabetes mellitusu veya bozulmuş açlık glukozu olanlar,
- Kemik metabolizma bozukluğu olanlar veya bununla ilgili ilaç kullananlar,
- Primer hiperparatiroidisi olanlar,
- Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar,
- Hormon replasman tedavisi, anti epileptik ilaç (barbitürat, fenitoin) ve steroid alanlar,
- Malabsorpsiyonu olanlar,
- Gebelik ve laktasyon döneminde olanlar,
- Malignite hastaları.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarında; TSH, FT4, anti tiroglobulin ve anti tiroid peroksidaz düzeyleri, total 25 hidroksi vitamin D, D vitamini bağlayıcı protein, albümin, interlökin 2 ve CRP testleri çalışıldı.

Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından **TYL-2018-3879** numara ile kabul edilen çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından **karar no: 342 (tarih: 16.05.2018)** ile onaylanmıştır (**Ek-1**). Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve kontrol grubundan aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Bu aydınlatılmış onam formu **Ek-2**'de gösterilmiştir.

3.3. Örneklerin Alınması ve Saklanması

Yetişkin endokrinoloji polikliniğine başvuran ve Hashimoto tanısı almış hastalardan ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülerden jelli biyokimya tüplerine venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri +4°C'de 4000 rpm'de 4 dakika santrifüj edilerek, serumları ayrıldı ve bu serumlar alikuatlanarak analiz yapılıncaya kadar -80°C'de saklandı. Tüm katılımcılar 4 aylık (temmuz-ekim 2019) bir süre içerisinde çalışmaya dahil edildi.

TSH düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde kemilüminesans immünassay yöntemi ile Siemens Centaur XP cihazı ile ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany). Kitin sensitivitesi: 0,010 µIU/mL, linearite (ölçüm) sınırları: 0,01 – 150 µIU/mL ve kite ait recovery değeri (eklenen TSH miktarı: 20,69 µIU/mL): % 95,7 idi. Kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları (CV) Tablo 3.1'de gösterildi.

Tablo 3.1. TSH kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.

Ortalama kontrol düzeyi (µIU/mL)	İntra-assay CV (%)	İnter-assay CV (%)
5,65	2,44	3,44
18,98	2,41	2,05

FT4 düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde kemilüminesans immünassay yöntem ile Siemens Centaur XP cihazında ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany). Kitin sensitivitesi: 0,10 ng/dL, linearite (ölçüm) sınırları: 0,10 – 12,00 ng/dL idi.

Kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları (CV) Tablo 3.2'de gösterildi.

Tablo 3.2. FT4 kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.

Ortalama kontrol düzeyi (ng/dL)	İntra-assay CV (%)	İnter-assay CV (%)
0,47	4,69	4,59
1,08	2,31	1,95

Anti Tiroid Peroksidaz Antikor (Anti-TPO) Düzeyi Ölçümü: Serum örneklerinde solid faz yarışmalı kemilüminesans immünassay yöntemi ile Immulite 2000 XPi immünoassay analizöründe (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Almanya) ölçüldü. Anti tiroid peroksidaz antikor için analitik sensitivite 5,00 IU/mL, kite ait intra-assay CV: % 4,80, inter-assay CV: % 5,70 ve normal aralık 0-35 IU/mL idi.

Anti Tiroglobulin Antikor (Anti-Tg) Düzeyi Ölçümü: Serum örneklerinde solid faz yarışmalı kemilüminesans immünassay yöntemi ile Immulite 2000 XPi immünoassay analizöründe (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Almanya) ölçüldü. Anti tiroglobulin antikor için tespit sınırı 2,20 IU/mL, kite ait intra-assay CV: %3,20, inter-assay CV: %4,60 ve ölçüm aralığı ise 20-3000 IU/mL, referans aralığı: 0-40 IU/mL idi.

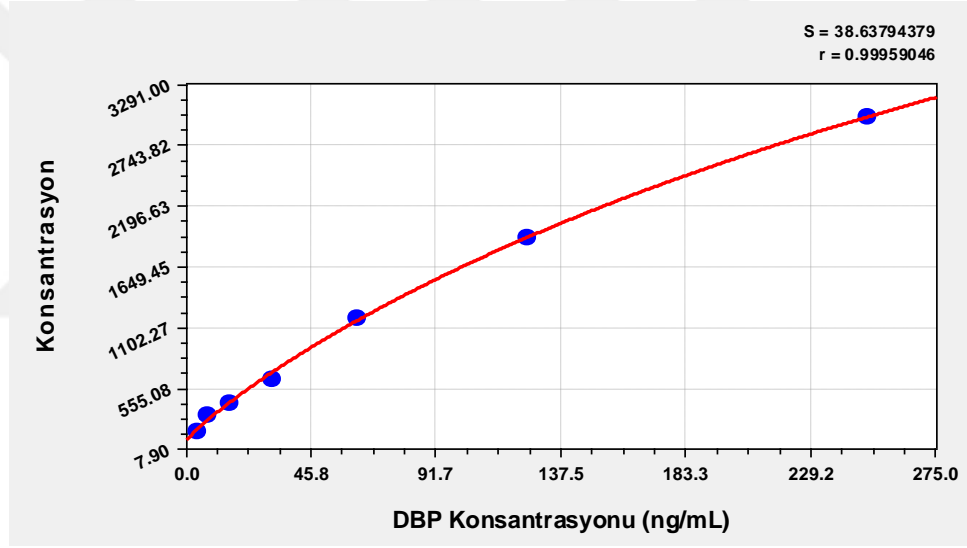
Total 25(OH) Vitamin D düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde kemilüminesans immünassay yöntemi ile Siemens Centaur XP cihazı ile ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany). Kitin sensitivitesi: 4,20 ng/mL, linearite (ölçüm) sınırları: 4,20–150,00 ng/mL ve kite ait recovery değeri (beklenen 25(OH) vitamin D düzeyi: 75,1 ng/mL, bulunan değer 72,9 ng/mL): %97 idi. Kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları (CV) Tablo 3.3’de gösterildi.

Tablo 3.3. 25(OH) Vitamin D kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.

Ortalama kontrol düzeyi (ng/mL)	İntra-assay CV (%)	İnter-assay CV (%)
17,20	5,3	9,9
46,10	3,9	6,1

Vitamin D Bağlayıcı (VDBP) Protein Düzeyi Ölçümü

Serum örneklerinde Elabscience marka kit (Elabscience Biotechnology Co., Ltd) kullanılarak ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı (Katolog no: E-EL-H1604). Kite ait intra-assay CV: %5,79 (kontrol değeri: 12,10 ng/mL) ve %4,15 (kontrol değeri: 91,12 ng/mL), inter-assay CV: %5,73 (kontrol değeri: 12,04 ng/mL) ve %5,41 (kontrol değeri: 95,55 ng/mL) idi. Kitin sensitivitesi: 2,35 ng/mL, linearite (ölçüm) sınırları: 3,91-250,00 ng/mL ve kite ait recovery değeri: %87-98 idi. Kit kullanılacağı zamana kadar buzdolabında 2-8°C’de saklandı.

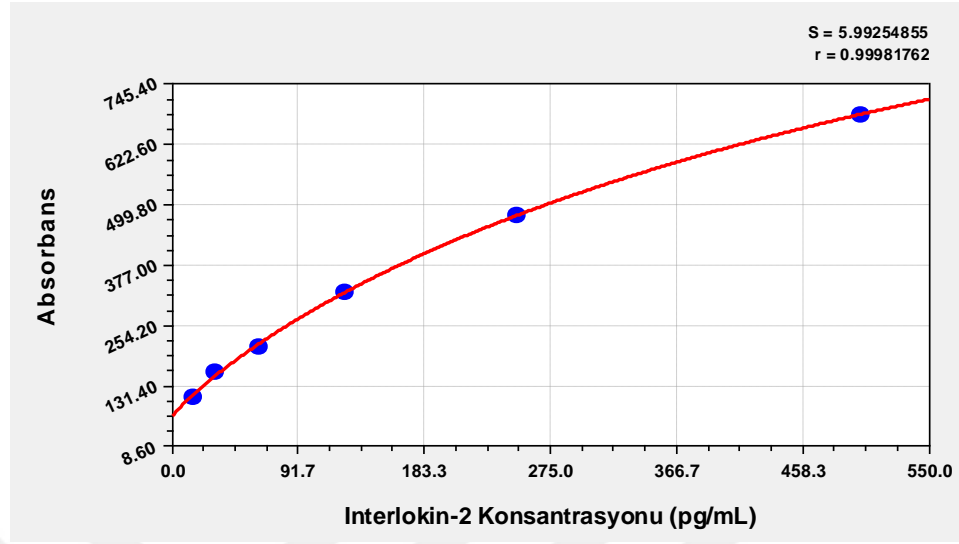


Şekil 3.1. Vitamin D Bağlayıcı (VDBP) Protein ELISA kiti standart grafiği.

İnterlökin 2 Düzeyi Ölçümü

Serum örneklerinde EIAab marka kit (EIAAB Science Inc, Wuhan, China) kullanılarak ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı (Katolog no: E0073h). Kite ait intra-assay CV: < % 4,90, inter-assay CV: <% 9,30 idi.

Kitin sensitivitesi: 10,00 pg/mL, linearite sınırları: 15,60-1000,00 pg/mL idi. Kit kullanılacağı zamana kadar 2-8°C’de saklandı.



Şekil 3.2. İnterlökün-2 ELISA kiti standart grafiği.

CRP düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde, lateksi artırılmış immünotürbidimetrik yöntem ile Siemens Advia 2400 biyokimya otoanalizörü ile ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany). Kullanılan kitin alt okuma limiti 0,003 mg/dL idi. Kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları Tablo 3.4’de gösterildi.

Tablo 3.4. CRP kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.

Ortalama kontrol düzeyi (mg/dL)	İntra-assay CV (%)	İnter-assay CV (%)	Toplam CV (%)
0,514	0,6	0,8	1,6
9,87	0,3	1,0	1,1

Albumin düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde, bromokrezol yeşili kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile Siemens Advia 2400 biyokimya otoanalizörü ile ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany). Kitin sensitivitesi: 1,00 g/dL, linearite sınırları: 1,00-6,00 g/dL idi. Kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları Tablo 3.5’de gösterildi.

Tablo 3.5. Albumin kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.

Ortalama kontrol düzeyi (g/dL)	İntra-assay CV (%)	İnter-assay CV (%)
2,30	1,8	0,6
3,60	0,8	0,6

Serbest ve biyoyararlanılabilir 25 (OH) Vitamin D3 düzeylerinin hesaplanması:

VDBP'e bağlı olmayan biyoyararlanılabilir vitamin D'nin hesaplanması Powe ve ark'larının geliştirdikleri formül kullanılarak yapıldı. Powe ve ark'ları, biyoyararlanabilir hormon fraksiyonunu hem albümine bağlı hem de serbest olan fraksiyonların toplamı olarak tanımlamışlardır (Powe ve ark., 2013).

Serbest 25 (OH) Vit D3 fraksiyonu; proteinlere bağlanma afinite sabiteleri kullanılarak hesaplandı.

Kalb = 25(OH) Vit D3'ün albümine bağlanma afinite sabiti = $6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$

KDBP = 25(OH) Vit D3'ün VDBP'e bağlanma afinite sabiti = $7 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$

Hesaplanmış serbest 25(OH) Vitamin D3

$$= \frac{\text{Total 25(OH)D}}{1 + (6 \times 10^5 \times [\text{Albumin}]) + (7 \times 10^8 \times [\text{DBP}])}$$

Biyoyararlanılabilir 25 OH Vitamin D3 Düzeyleri=

$(6 \times 10^5 \times [\text{Albumin}] + 1) \times \text{Hesaplanmış serbest 25 OH Vitamin D3}$

$[\text{Albumin}] = (\text{serum albumin g/L}) / 66.430 \text{ g/mol}$

$[\text{DBP}] = (\text{serum VDBP g/L}) / 58.000 \text{ g/mol}$

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için GraphPad Prism 5 ve SPSS for windows 11.0 istatistik paket programları kullanıldı. Veriler sayı, yüzde ve aritmetik ortalama \pm standart sapma (SD) şeklinde sunuldu. Parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında 'Independent Samples T' testi ile tek yönlü ANOVA, nonparametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında 'Mann-Whitney U' ile 'Kruskal-Wallis' testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkinin değerlendirilmesinde normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson, normal dağılıma uymayanlar için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin HT tanısındaki performanslarını değerlendirmek için "Receiver Operating Characteric" (ROC) analizi yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel İstatistik Hesaplamaları ile Elde Edilen Bulgular

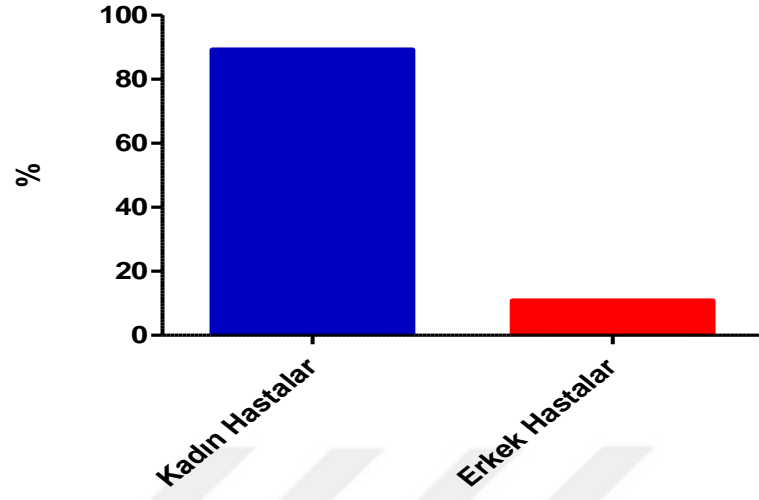
Hashimoto grubuna 58 kadın (K), 7 erkek (E) olmak üzere toplam 65 hasta alındı, bunların yaş ortalaması $37,12 \pm 7,77$ olarak hesaplandı. Kontrol grubu ise hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımına uygun olarak seçilmiş 54K ve 6E olmak üzere toplam 60 gönüllüden oluşturuldu. Kontrol grubunun yaş ortalaması $35,77 \pm 8,70$ idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı.

Gruplar	Cinsiyet		Toplam (n)	Yaş (Ortalama \pm SD)
	K	E		
Hashimoto Grubu	58	7	65	$37,12 \pm 7,77$
Kontrol Grubu	54	6	60	$35,77 \pm 8,70$

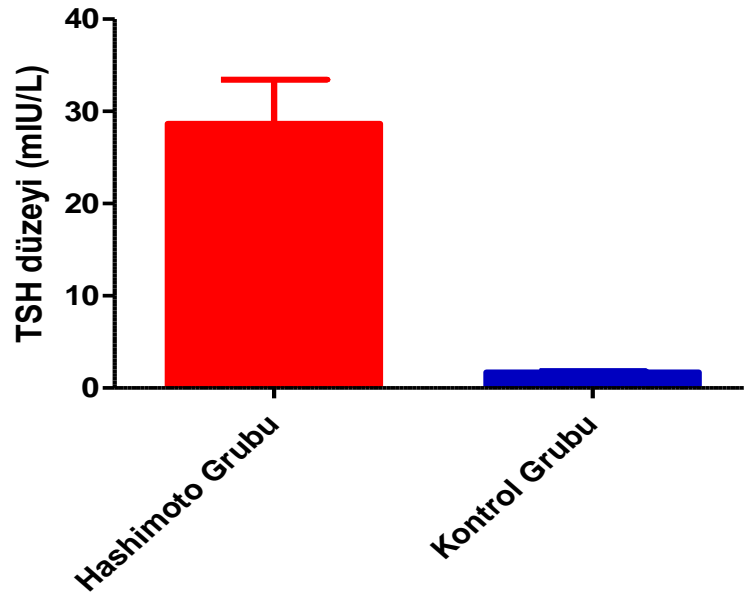
Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi ($p > 0,05$).

Hashimoto hasta grubundaki cinsiyet dağılımına baktığımızda kadın hasta sayısının yüzdelik birime çevrildiğinde %89,33 olduğu tespit edildi. Bu oran erkek grubundaki oran (%11,77) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,0001$) (Şekil 4.1).



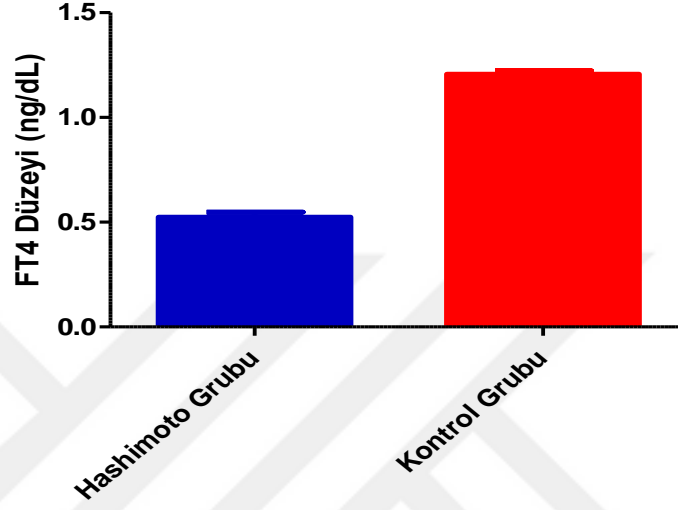
Şekil 4.1. Hashimoto hasta grubundaki cinsiyet dağılımı

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Hashimoto grubunda TSH düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı, yüksek bulundu (sırası ile $1,70 \pm 0,88$ mIU/L ve $28,69 \pm 38,38$ mIU/L, $p < 0,0001$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hashimoto ve kontrol gruplarında TSH düzeyleri (ortalama \pm SD).

Serbest T4 düzeyleri kontrol grubunda, Hashimoto grubu ile kıyaslanınca anlamlı olarak, yüksek bulundu (sırası ile $1,21\pm0,12$ ng/dL ve $0,53\pm0,19$ ng/dL, $p<0,0001$) (Şekil 4.3).



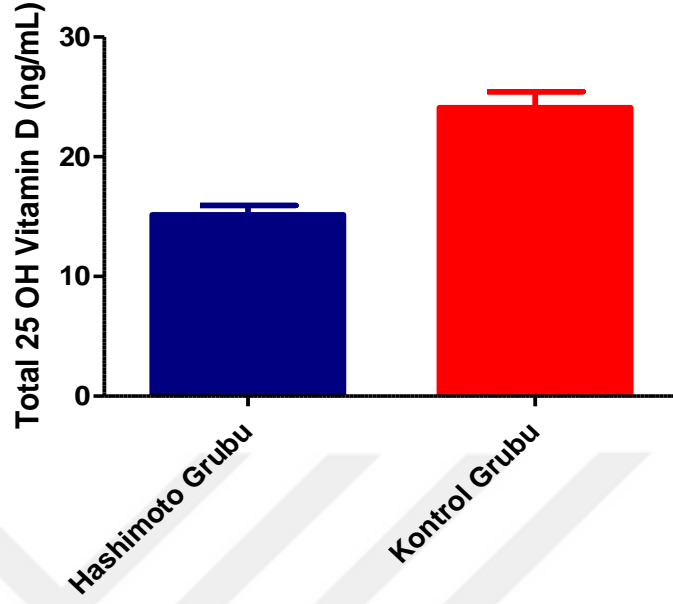
Şekil 4.3. Hashimoto ve kontrol gruplarında FT4 düzeyleri (ortalama±SD).

Tiroid antikorlarına bakıldığında kontrol grubunda pozitif antikor bulunmazken Hashimoto grubunda tüm hastalarda en az bir antikor düzeyi pozitif olarak saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Gruplardaki tiroid otoantikor pozitiflik sayıları.

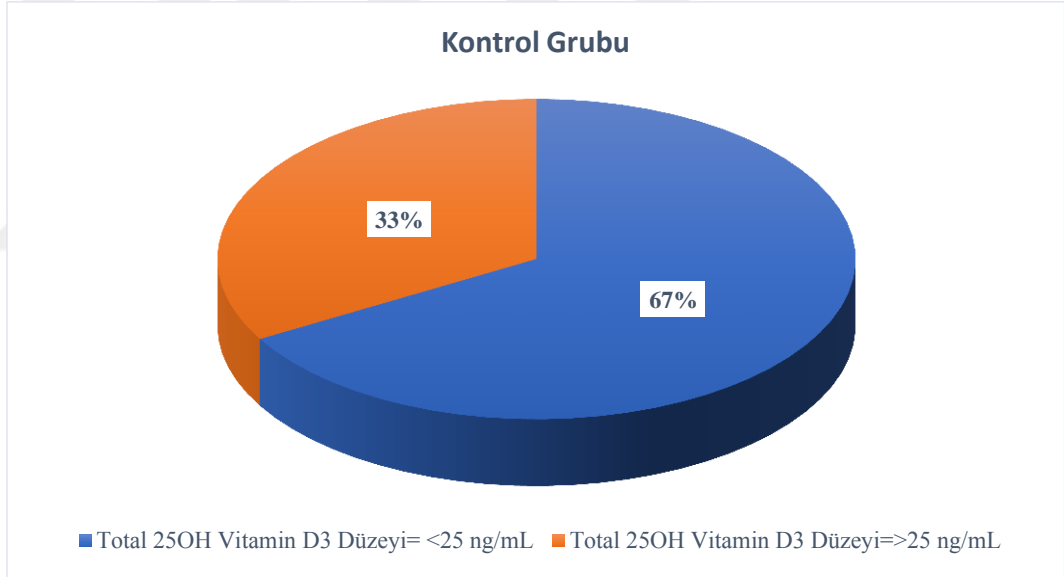
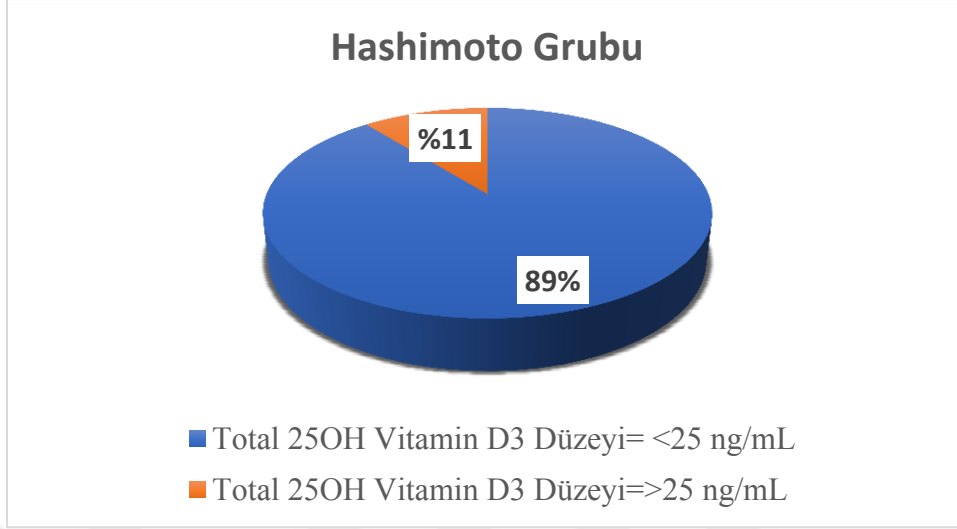
	Sadece Anti-Tg Pozitifliği (n)	Sadece Anti-TPO Pozitifliği (n)	Anti-Tg ve Anti-TPO Birlikte Pozitifliği (n)
Kontrol Grubu	0	0	0
Hashimoto Grubu	3	31	31

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Hashimoto grubu total 25(OH)D düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırası ile $15,17\pm6,26$ ng/mL ve $24,12\pm10,16$ ng/mL, $p<0,0001$) (Şekil 4.4).



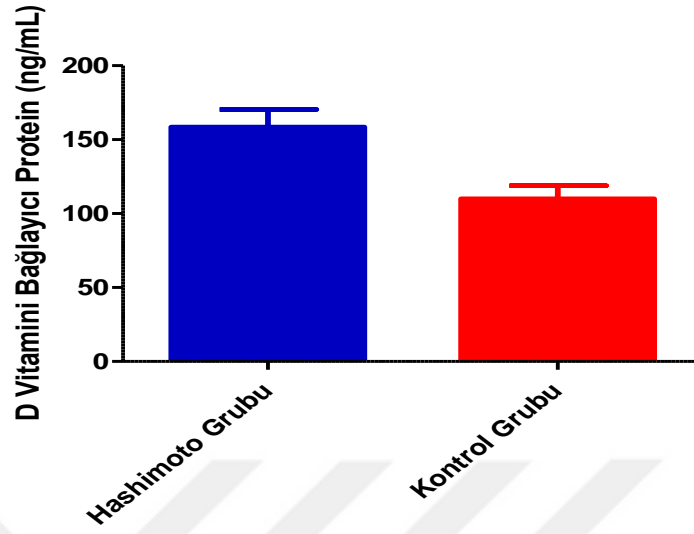
Şekil 4.4. Hashimoto grubu ile kontrol grubu total 25(OH)D düzeyleri (ortalama±SD).

Total 25 OH vitamin D cut-off değeri olarak 30 ng/mL alındığında hasta grubundan sadece 1 kişi (%1,5) bu değerin üstünde (30,19 ng/mL) değere sahipken, kontrol grubunda 8 kişinin (%13,3) düzeyi >30 (30,58-66,66 aralığında) ng/mL idi. Bu nedenle cut-off değeri 25 ng/mL alınarak dağılım tekrar değerlendirildiğinde Hashimoto grubundaki hastaların sadece %11 (n=7)'inde total 25 OH vitamin D düzeyi >25 ng/mL iken, %89 (n=58)'unda bu düzey 25 ng/mL'nin altında idi. Kontrol grubunda ise total 25 OH vitamin D düzeyinin >25 ng/mL olduğu kişi sayısı 20 olup bu sayıda tüm kontrol grubunun %33'ünü oluşturmaktaydı (Şekil 4.5).



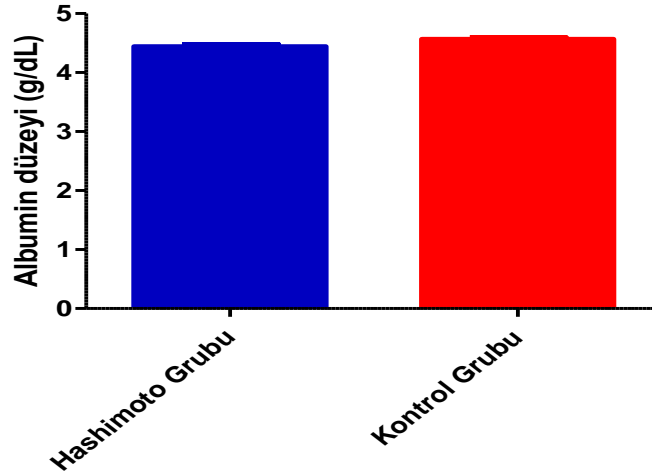
Şekil 4.5. Hashimoto ve kontrol gruplarında total 25OH vitamin D düzeylerinin cut-off değeri olarak 25 ng/mL alındığında bu değer altında ve üstündeki dağılımı.

Hashimoto grubu D vitamini bağlayıcı protein düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında, anlamlı olarak yüksek bulundu (sırası ile $158,60 \pm 95,86$ ng/mL ve $110,10 \pm 69,06$ ng/mL, $p=0,0016$) (Şekil 4.6).



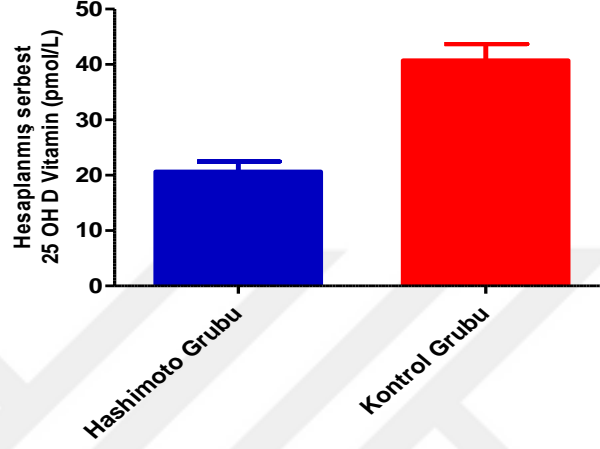
Şekil 4.6. Hashimoto grubu ile kontrol grubu D vitamini bağlayıcı protein düzeyleri (ortalama±SD).

Hashimoto grubu albumin düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu (sırası ile $4,44 \pm 0,31$ g/dL ve $4,57 \pm 0,22$ g/dL, $p=0,0011$) (Şekil 4.7).

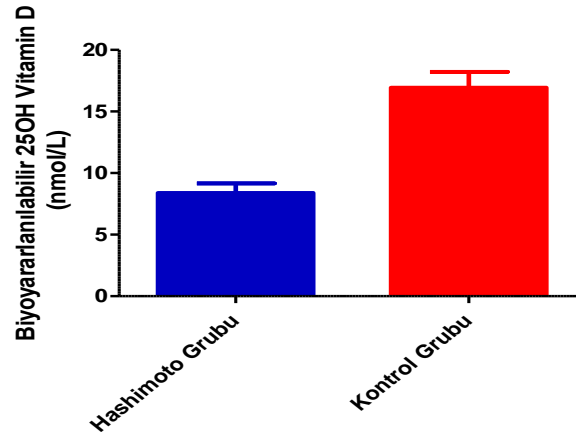


Şekil 4.7. Hashimoto grubu ile kontrol grubu albumin düzeyleri (ortalama).

Hashimoto grubu hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırası ile $20,63 \pm 15,01$ pmol/l ve $40,73 \pm 23,06$ pmol/l, $p < 0,0001$) (Şekil 4.8).

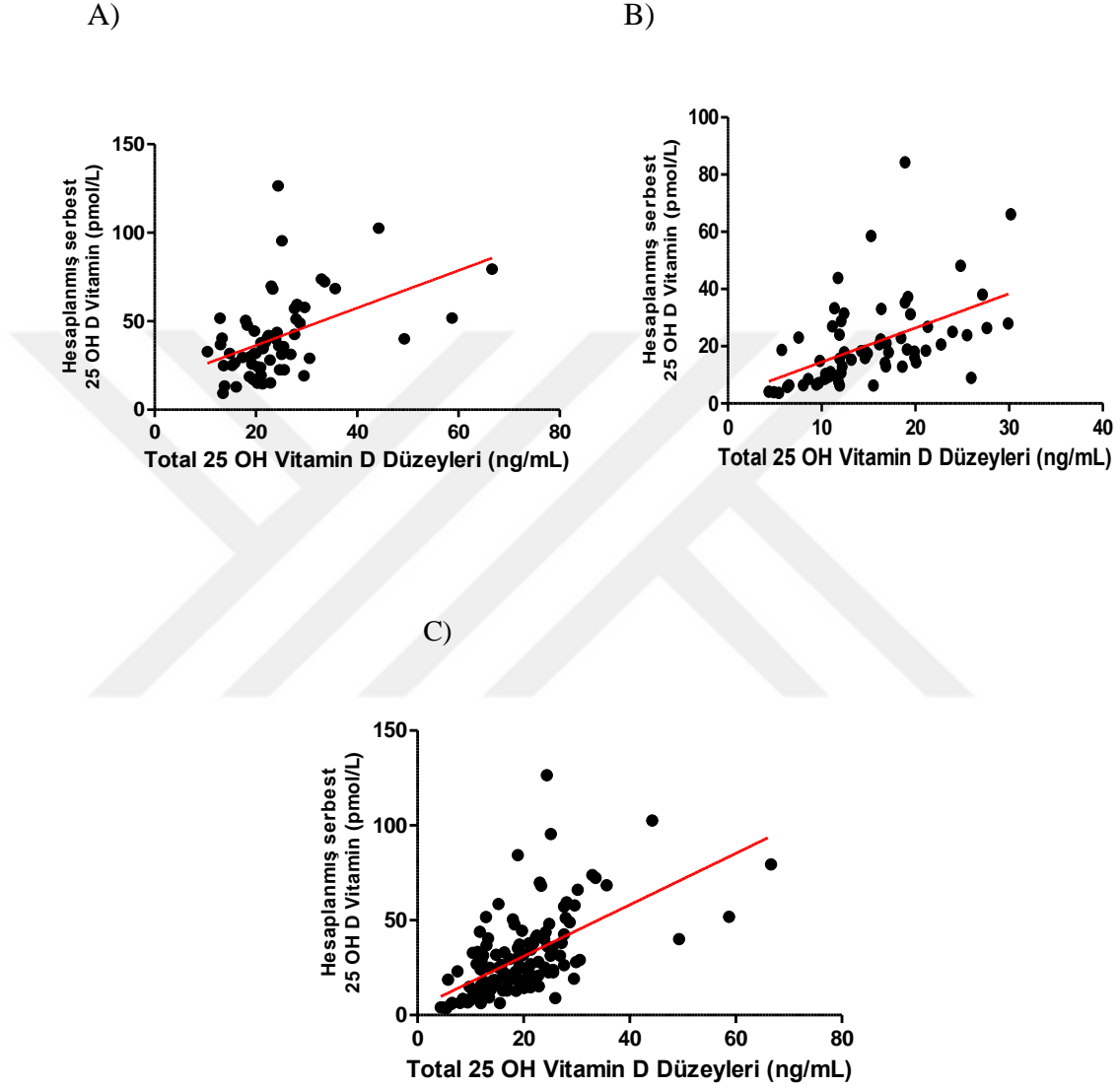


Şekil 4.8. Hashimoto grubu ile kontrol grubunun hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeyleri (ortalama \pm SD). Hashimoto grubu biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırası ile $8,39 \pm 6,22$ nmol/L ve $16,94 \pm 9,93$ nmol/L, $p < 0,0001$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Hashimoto grubu ile kontrol grubunun biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeyleri (ortalama \pm SD). Total 25(OH)D ile hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeyleri arasında (Hashimoto grubunda (A); $r = 0,498$, $p < 0,0001$, kontrol grubunda (B) $r = 0,466$, $p = 0,0002$ ve tüm

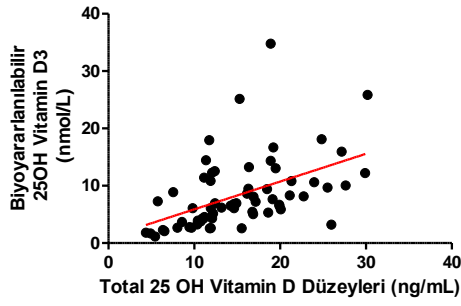
grupta (Hashimoto ve kontrol grubu dahil (C)): $r=0,59$, $p<0,0001$) orta dereceli pozitif korelasyonlar tespit edildi (Şekil 4.10).



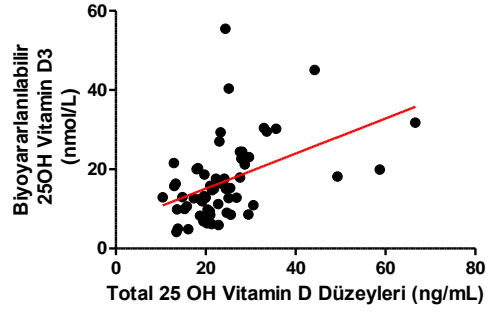
Şekil 4.10. Hashimoto (A), kontrol (B) ve tüm gruptaki (Hashimoto ve kontrol grubu dahil) (C), hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeyleri ile total 25(OH)D düzeyleri arasındaki korelasyon grafikleri.

Total 25(OH)D ile biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeyleri arasında (Hashimoto grubunda (A); $r=0,487$, $p<0,0001$, kontrol grubunda (B) $r=0,45$, $p=0,0003$ ve tüm grupta (Hashimoto ve kontrol grubu dahil (C)): $r=0,58$, $p<0,0001$) orta dereceli pozitif korelasyonlar tespit edildi (Şekil 4.11).

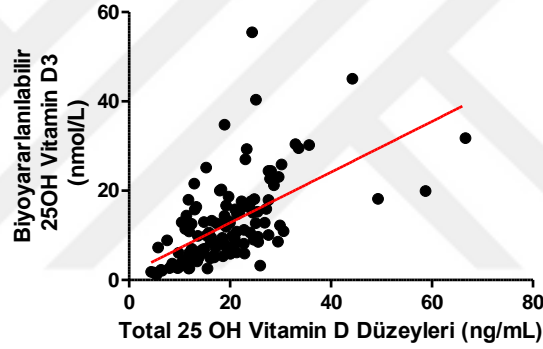
A)



B)



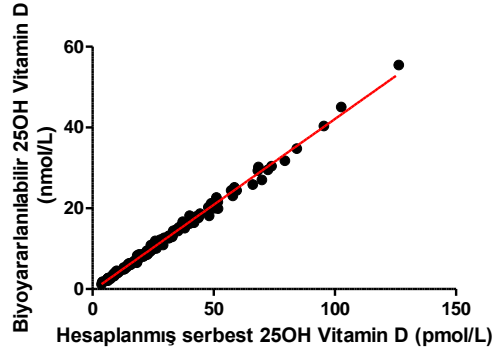
C)



Şekil 4.11. Hashimoto (A), kontrol (B) ve tüm gruptaki (Hashimoto ve kontrol grubu dahil) (C), biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeyleri ile total 25(OH)D düzeyleri arasındaki korelasyon grafikleri.

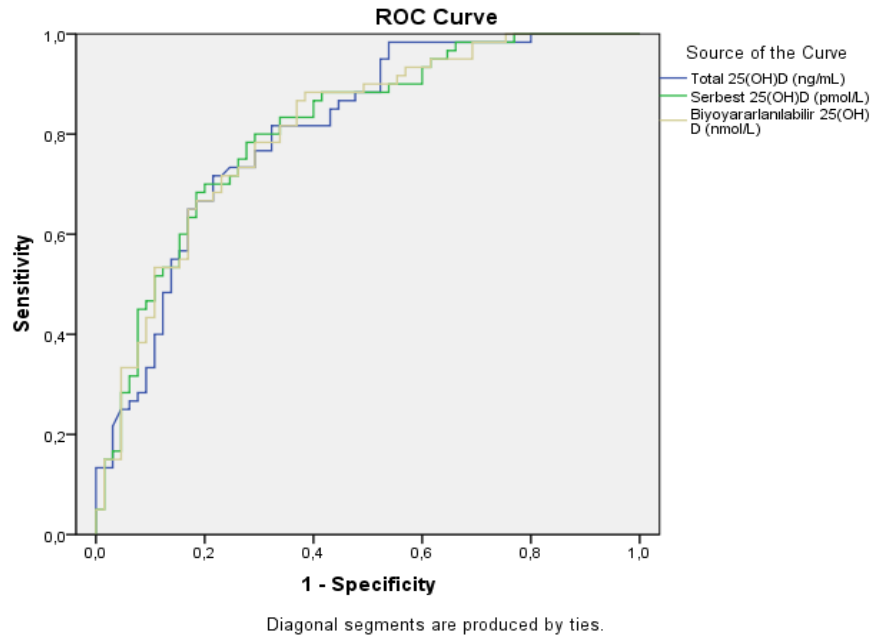
Total 25(OH)D ile biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeyleri arasında (Hashimoto grubunda (A); $r=0,487$, $p<0,0001$, kontrol grubunda (B) $r=0,45$, $p=0,0003$ ve tüm grupta (Hashimoto ve kontrol grubu dahil (C)): $r=0,58$, $p<0,0001$) orta dereceli pozitif korelasyonlar tespit edildi

Tüm grup biyoyararlanılabilir ve hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeyleri arasındaki yüksek düzeyde korelasyon tespit edildi ($r=0,9972$, $p<0,0001$) (Şekil 4.12).



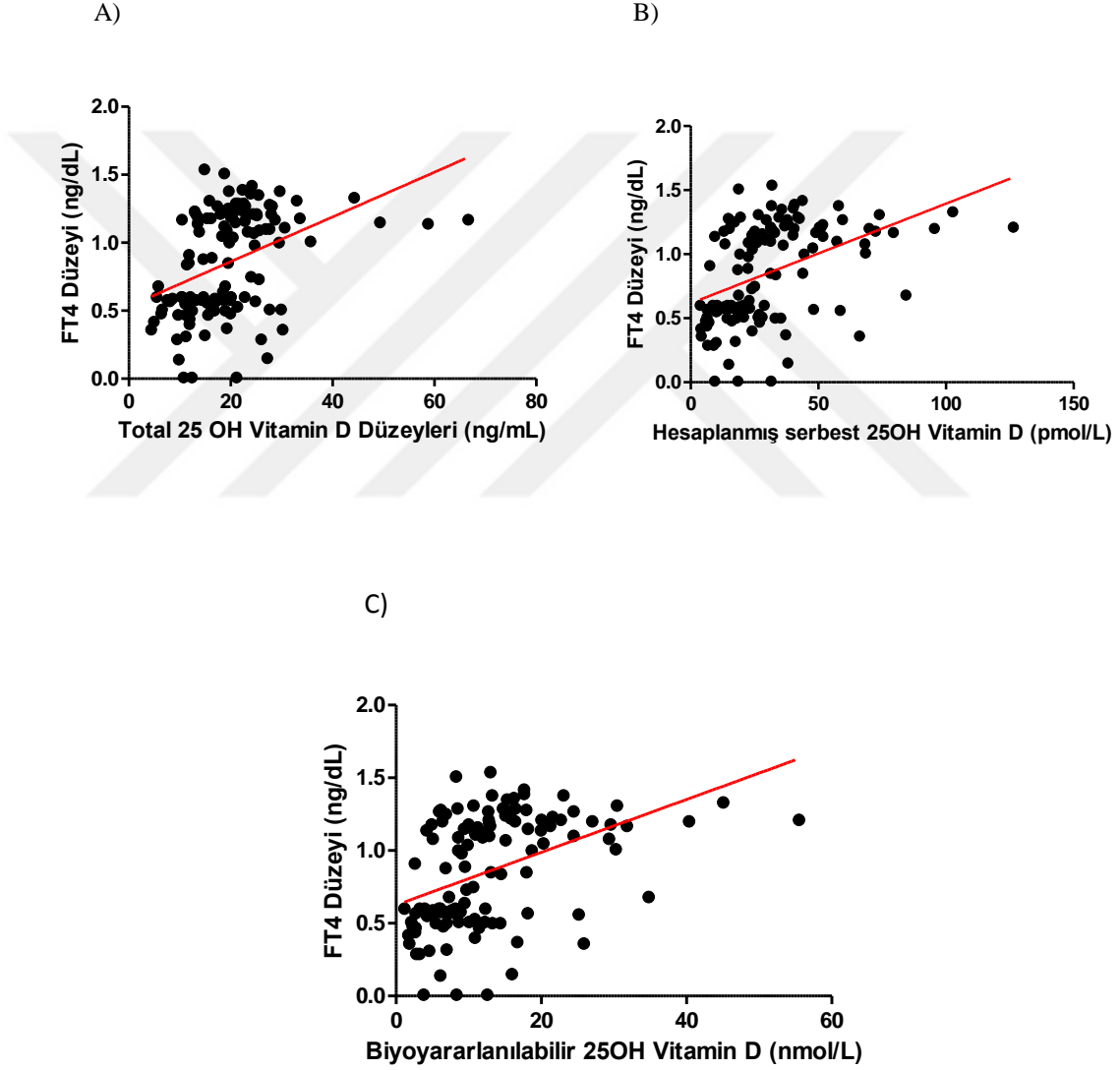
Şekil 4.12. Tüm grup biyoyararlanılabilir ve hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeyleri arasındaki korelasyonun grafiği

D vitaminlerinin farklı fraksiyonlarının HT tanısındaki yerini değerlendirmek için ROC (receiver-operating characteristic) eğrisi eğrileri analizi yapıldı. ROC eğrilerinin altında kalan alan (AUC); total 25(OH)D için: 0,806 (%95 CI:0,731- 0,882), hesaplanmış serbest 25(OH)D için: 0,811 (%95 CI: 0,735- 0,886) ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D için: 0,809 (%95 CI: 0,734- 0,884) olarak tespit edildi. Bu alanlar baz alındığında farklı D vitaminlerinin HT tanısındaki yerlerinin birbirlerinden istatistiksel olarak farklı olmadığı düşünüldü (Şekil 4.13).



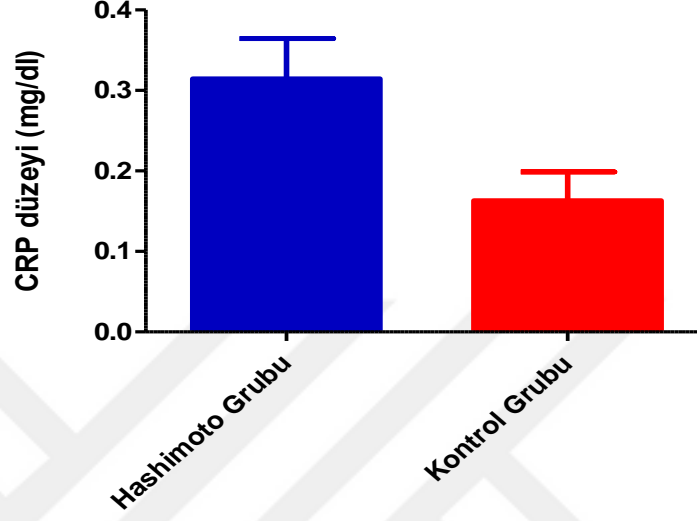
Şekil 4.13. Total, hesaplanmış serbest ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D vitaminlerinin HT tanısındaki yerlerinin değerlendirildiği ROC analiz grafiği

Hashimoto ve kontrol gruplarından oluşan tüm gruptaki total 25(OH)D ile FT4 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,4107$, $p<0,0001$) Benzer pozitif korelasyonlar hesaplanmış serbest ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D ile FT4 düzeyleri arasında da mevcuttu (sırası ile $r=0,45$, $p<0,0001$, $r=0,44$, $p<0,0001$) (Şekil 4.14).



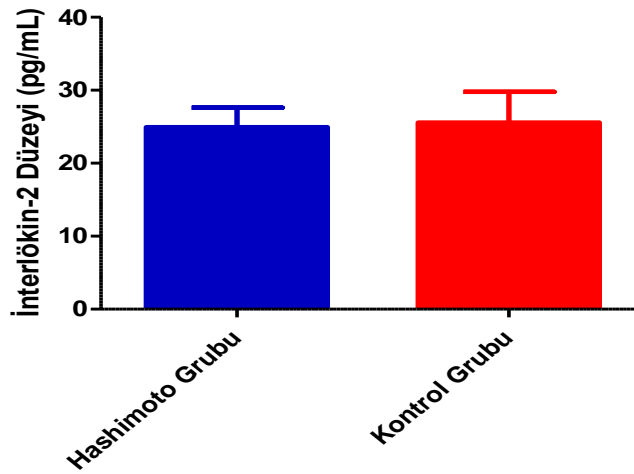
Şekil 4.14: Tüm gruptaki (Hashimoto ve kontrol grubu dahil), FT4 ile total 25(OH)D (Şekil 4.12.A), FT4 ile hesaplanmış serbest 25(OH)D (Şekil 4.12.B) ve FT4 ile biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeyleri (Şekil 4.12.C) arasındaki korelasyon grafikleri.

Hashimoto grubunda CRP düzeyleri, kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu (sırası ile $0,31\pm0,40$ mg/dL ve $0,16\pm0,28$ mg/dL, $p=0,017$) (Şekil 4.15).



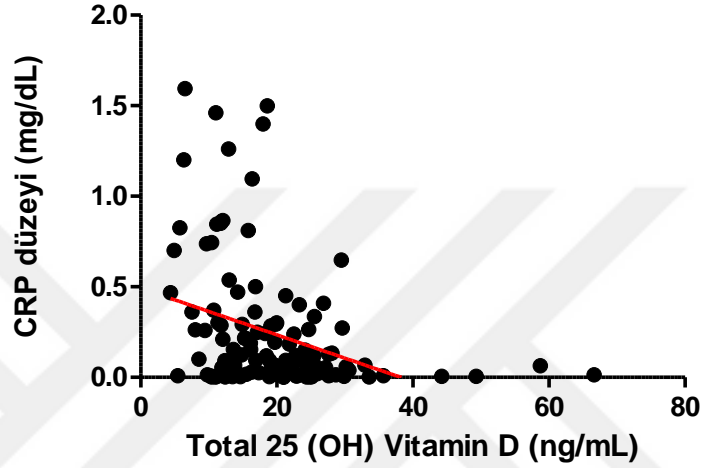
Şekil 4.15. Hashimoto grubu ile kontrol grubu CRP düzeyleri (ortalama±SD).

İnterlökin-2 düzeyleri değerlendirildiğinde Hashimoto ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırası ile $24,94\pm21,47$ pg/mL ve $25,57\pm32,56$ pg/mL, $p>0,05$) (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. Hashimoto grubu ile kontrol grubu interlökin-2 düzeyleri (ortalama±SD).

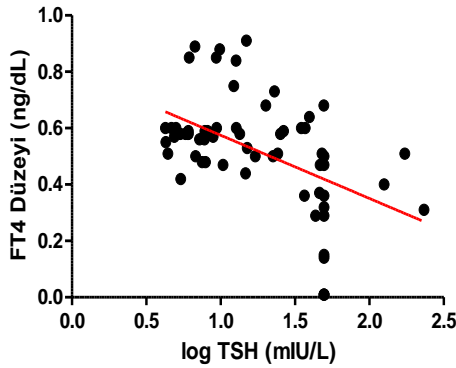
Tüm gruptaki total 25(OH)D ile CRP düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($r = -0,343$, $p < 0,0001$) (Şekil 4.17). D vitamini bağlayıcı protein ile FT4 ve CRP ile FT4 arasında ise negatif korelasyonlar bulundu (sırası ile; $r = -0,529$, $p < 0,0001$, $r = -0,314$, $p = 0,0003$, $r = -0,191$, $p = 0,03$).



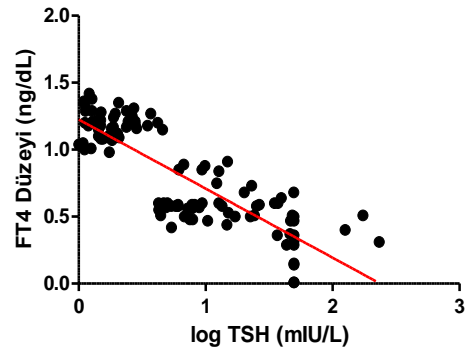
Şekil 4.17. Tüm gruptaki (Hashimoto ve kontrol grubu dahil), total 25(OH)D ile CRP arasındaki korelasyon grafiği.

Hashimoto grubunda, log TSH ve FT4 arasında orta ($r = -0,503$, $p < 0,0001$), tüm grup baz alındığında ise yüksek ($r = -0,854$, $p < 0,0001$) derecede negatif korelasyonlar tespit edildi (Şekil 4.18)

A)



B)



Şekil 4.18. Hashimoto (A) ve tüm gruptaki (Hashimoto ve kontrol grubu dahil) (B), log TSH ile FT4 arasındaki korelasyon grafikleri

Hesaplanmış serbest ve biyoyararlanılabilir 25OH vitamin D3 ile TSH ve CRP düzeyleri arasında düşük düzeyde negatif korelasyonlar tespit edildi (hesaplanmış serbest 25(OH)D ile TSH korelasyonu: $r=-0,185$, $p=0,03$, biyoyararlanılabilir 25(OH)D ile TSH korelasyonu: $r= -0,179$, $p=0,045$, hesaplanmış serbest 25(OH)D ile CRP korelasyonu: $r=-0,215$, $p=0,015$, biyoyararlanılabilir 25(OH)D ile CRP korelasyonu: $r= -0,216$, $p=0,015$).

Anti-TPO düzeyleri ile total 25(OH)D, hesaplanmış serbest 25(OH)D, biyoyararlanılabilir 25(OH)D ve FT4 düzeyleri arasında negatif, Anti-TPO ile TSH ve anti-Tg düzeyleri arasında ise pozitif korelasyonlar tespit edildi. Anti Tiroglobulin düzeyi ile FT4 düzeyi arasında negatif, TSH düzeyi arasında ise pozitif korelasyon bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Tüm gruptaki tiroid otoantikorları ile korelasyonu olan parametreler ve p değerleri.

	Anti-Tg	Anti-TPO
TSH	0,199 ($p=0,025$)	0,440 ($p<0,0001$)
FT4	-0,444 ($p<0,0001$)	-0,709 ($p<0,0001$)
Anti-Tg		0,358 ($p<0,0001$)
Total 25(OH)D		-0,308 ($p=0,0005$)
Hesaplanmış serbest 25(OH)D		-0,293 ($p=0,0009$)
Biyoyararlanılabilir 25(OH)D		-0,296 ($p=0,0008$)

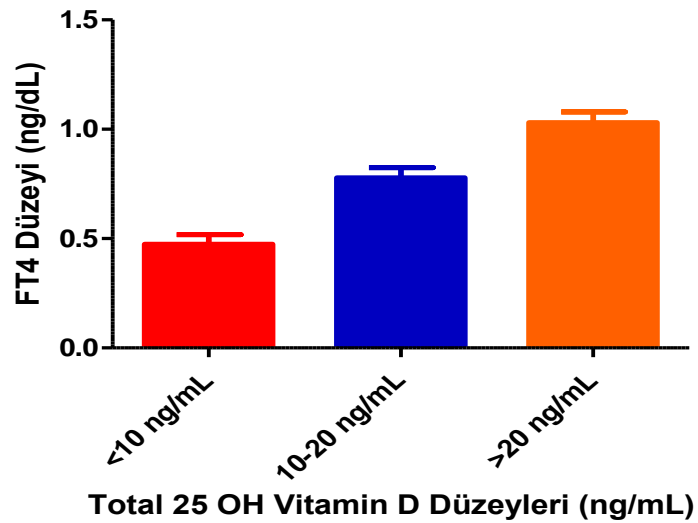
Anti-TPO ve Anti-Tg pozitifliği olan hastalarda CRP ve total 25(OH)D arasında negatif ($-0,423$ ($p=0,013$)) CRP ve IL-2 arasında pozitif korelasyon ($0,408$ ($p=0,017$)) saptandı.

Tablo 4.4: Anti-TPO ve Anti-Tg pozitifliği olan hastalarda korelasyonu olan parametreler ve p değerleri.

	CRP
Total 25(OH)D	-0,423 (p=0,013)
IL-2	0,408 (p=0,017)

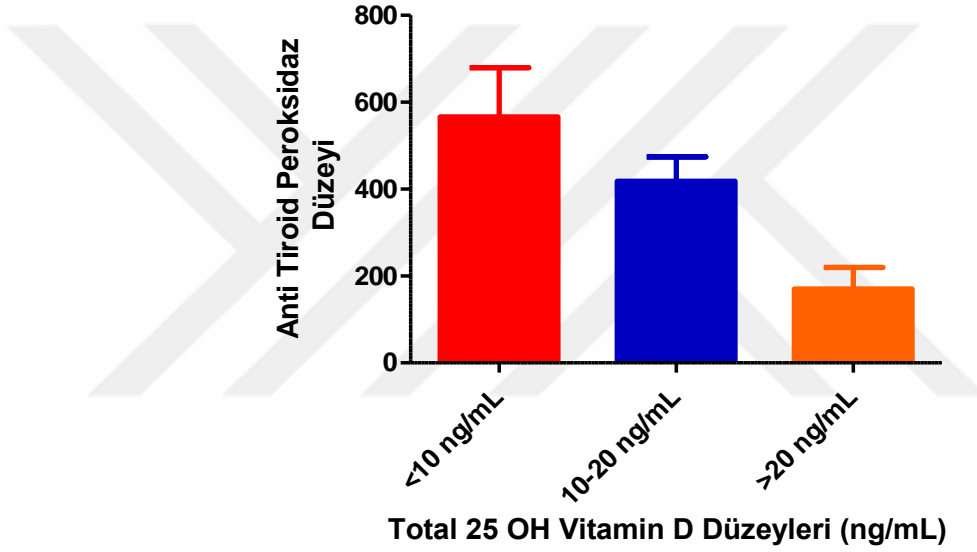
4.2. Total 25(OH)D Düzeylerinin <10, 10-20 ve >20 ng/mL Olarak Üç Gruba Ayrılması ile Yapılan İstatistiğe Ait Bulgular

Tüm gruptaki total 25(OH)D düzeyleri <10 (1. Grup) (n=12), 10-20 (2. Grup) (n=62) ve >20 ng/mL (3. Grup) (n=51) olarak üç gruba ayrıldığında, <10 ng/mL olan grupta FT4 düzeyleri en düşük, >20 ng/mL olan grupta ise en yüksek düzeydeydi. Total 25(OH)D düzeylerinin <10, 10-20 ve >20 ng/mL olduğu gruplardaki FT4 düzeyleri anlamlı olarak farklı bulundu (1-2. Grup; p=0,005, 1-3. Grup; p<0,0001, 2-3. Grup; p<0,0001) (Şekil 4.19).



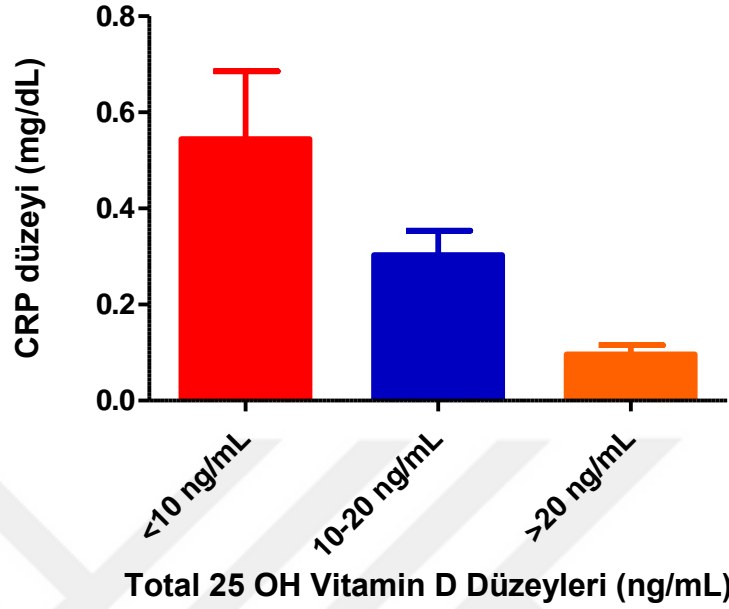
Şekil 4.19. Tüm gruptaki (Hashimoto ve kontrol grubu dahil) total 25(OH)D düzeylerine göre FT4 düzeylerinin dağılımı (ortalamada).

Tüm gruptaki total 25 OH Vitamin D3 düzeyleri <10 (1. Grup), 10-20 (2. Grup) ve >20 ng/mL (3. Grup) olarak üç gruba ayrıldığında, <10 ng/mL olan grupta anti tiroid peroksidaz düzeyleri, >20 ng/mL olan grupta ise en düşük düzeyde tespit edildi. Total 25 OH Vitamin D3 düzeylerinin <10, 10-20 ve >20 ng/mL olduğu gruplardaki anti tiroid peroksidaz düzeyleri 1-2. grup karşılaştırması hariç diğer gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu (1-2. Grup; p=0,28, 1-3. Grup; p=0,0011, 2-3. Grup; =0,0009) (Şekil 4.20).



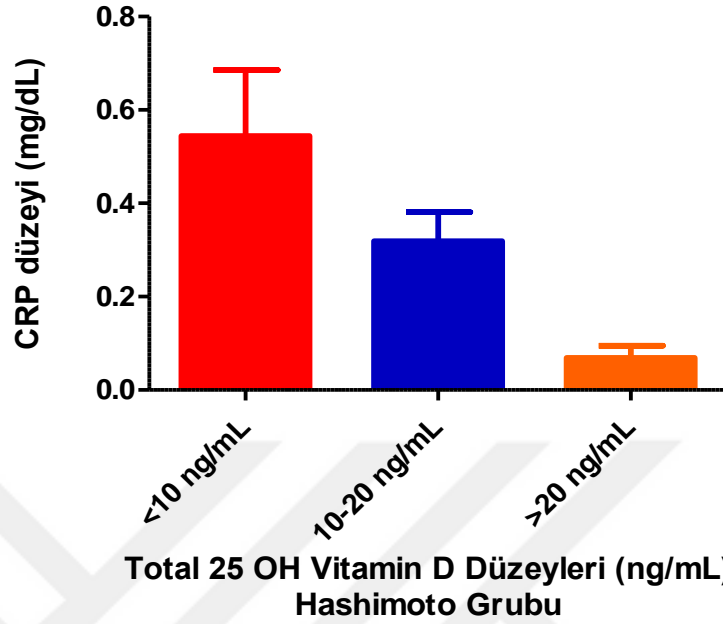
Şekil 4.20. Tüm gruptaki (Hashimoto ve kontrol grubu dahil) total 25 OH Vitamin D3 düzeylerine göre anti tiroid peroksidaz düzeylerinin dağılımı (ortalama±SD).

Tüm gruptaki total 25(OH)D düzeyleri <10 (1. Grup), 10-20 (2. Grup) ve >20 ng/mL (3. Grup) olarak üç gruba ayrıldığında, <10 ng/mL olan grupta CRP düzeyleri en yüksek, >20 ng/mL olan grupta ise en düşük düzeydeydi. Total 25(OH)D düzeylerinin <10, 10-20 ve >20 ng/mL olduğu gruplardaki CRP düzeyleri 1-2. grup karşılaştırması hariç diğer gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu (1-2. Grup; p=0,06, 1-3. Grup; p<0,0001, 2-3. Grup; p=0,0006) (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. Tüm gruptaki (Hashimoto ve kontrol grubu dahil) total 25(OH)D düzeylerine göre CRP düzeylerinin dağılımı (ortalama±SD).

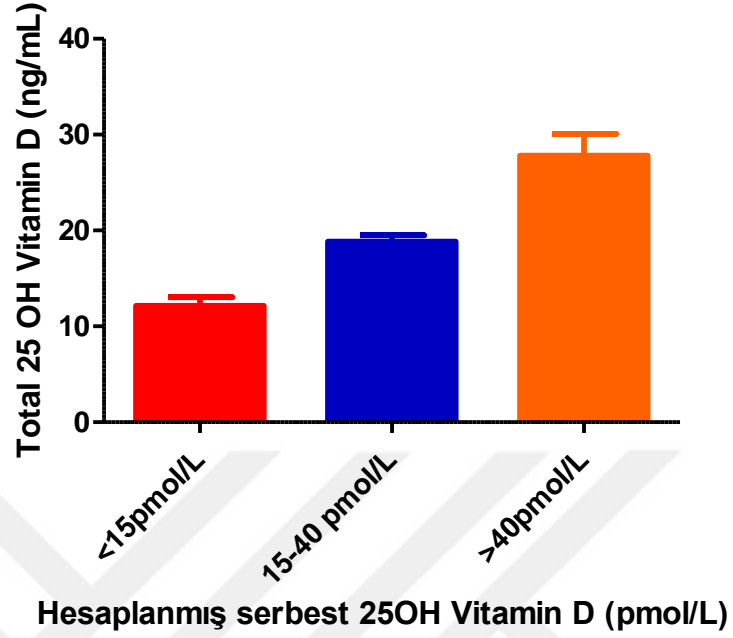
Benzer şekilde sadece Hashimoto grubuna dahil edilen hastaların total 25(OH)D düzeyleri <10, 10-20 ve >20 ng/mL olarak üç gruba ayrıldığında, <10 ng/mL olan grupta CRP düzeylerinin en yüksek, >20 ng/mL olan grupta ise en düşük düzeydeydi. Aynı zamanda total 25(OH)D düzeylerinin <10 ve 10-20 ng/mL olduğu gruplar ile, >20ng/mL olan gruptaki CRP düzeylerinin anlamlı olarak farklı olduğu tespit edildi (sırası ile $p=0,003$ ve $p=0,036$) (Şekil 4.22).



Şekil 4.22 Hashimoto grubunda total 25 OH Vitamin D3 düzeylerine göre CRP düzeyleri (ortalama±SD).

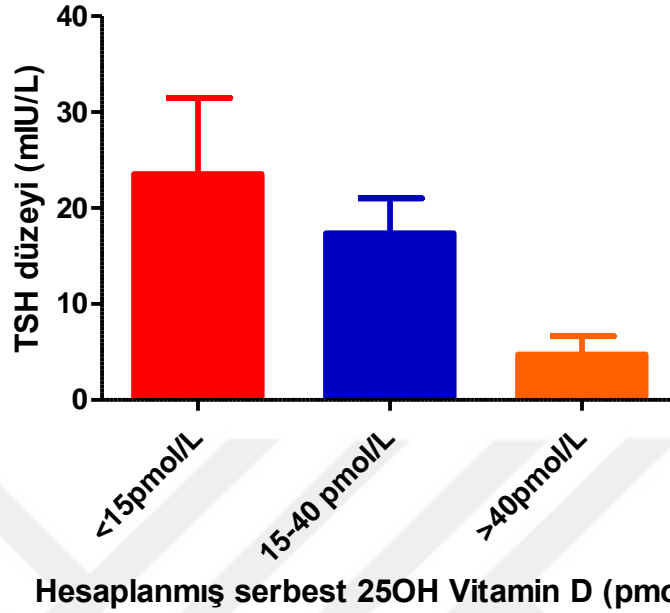
4.3. Hesaplanmış Serbest 25(OH)D Düzeylerinin En Düşük, Orta ve En Yüksek Olmak Üzere Üç Gruba Ayrılması ile Yapılan İstatistiğe Ait Bulgular

Tüm gruptaki hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeyleri <15 pmol/L (1. Grup) (n=30), 15-40 pmol/L (2. Grup) (n=64) ve >40 pmol/L (3. Grup) (n=31) olarak üç gruba ayrıldığında, hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeylerinin <15 pmol/L olduğu grupta; total 25(OH)D düzeyleri en düşük, >40 pmol/L olan grupta ise en yüksek olduğu görüldü. Hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeylerinin <15 (1. Grup), 20-40 (2. Grup) ve >40 pmol/L (3. Grup) olduğu gruplardaki total 25(OH)D düzeyleri tüm gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu (1-2. Grup; $p<0,0001$, 1-3. Grup; $p<0,0001$, 2-3. Grup; $p<0,0001$) (Şekil 4.23).



Şekil 4.23. Tüm gruptaki (Hashimoto ve kontrol grubu dahil) hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeylerine göre total 25(OH)D düzeylerinin dağılımı (ortalama±SD)

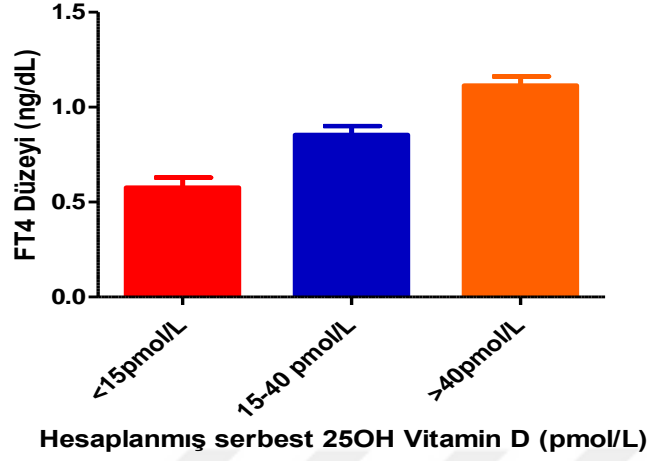
Tüm gruptaki hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeyleri <15 pmol/L (1. Grup), 15-40 pmol/L (2. Grup) ve >40 pmol/L (3. Grup) olarak üç gruba ayrıldığında, <15 pmol/L olan grupta TSH düzeyleri en yüksek, >40 pmol/L olan grupta ise en düşük düzeyde idi. Hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeylerinin <15, 20-40 ve >40 pmol/L olduğu gruplardaki TSH düzeyleri 1-2. Grup karşılaştırması hariç diğer gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu (1-2. Grup; p=0,41, 1-3. Grup; p=0,022, 2-3. Grup; p=0,021) (Şekil 4.23).



Şekil 4.24: Tüm gruptaki (Hashimoto ve kontrol grubu dahil) hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeylerine göre TSH düzeylerinin dağılımı (ortalama±SD)

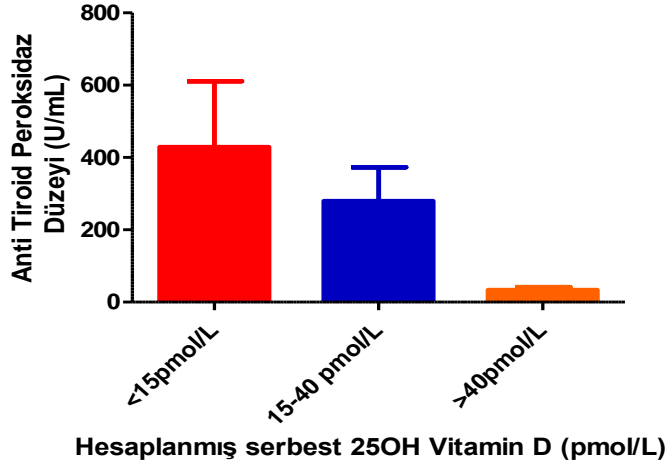
Benzer şekilde hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeylerinin <15 pmol/L olduğu grupta FT4 düzeyleri en düşük, >40 pmol/L olan grupta ise en yüksek olduğu görüldü. Hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeylerinin <15 (1. Grup), 20-40 (2. Grup) ve >40 pmol/L (3. Grup) olduğu gruplardaki FT4 düzeyleri tüm gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu (1-2. Grup; $p=0,0006$, 1-3. Grup; $p<0,0001$, 2-3. Grup; $p=0,0008$) (Şekil 4.25).

1. Grup (<15 pmol/L) FT4 düzeyleri: $0,58\pm0,29$, 2. Grup (15-40 pmol/L) FT4 düzeyleri: $0,85\pm0,38$ ve 3. Grup (>40 pmol/L) FT4 düzeyleri: $1,12\pm0,26$ ng/dL olarak tespit edildi.



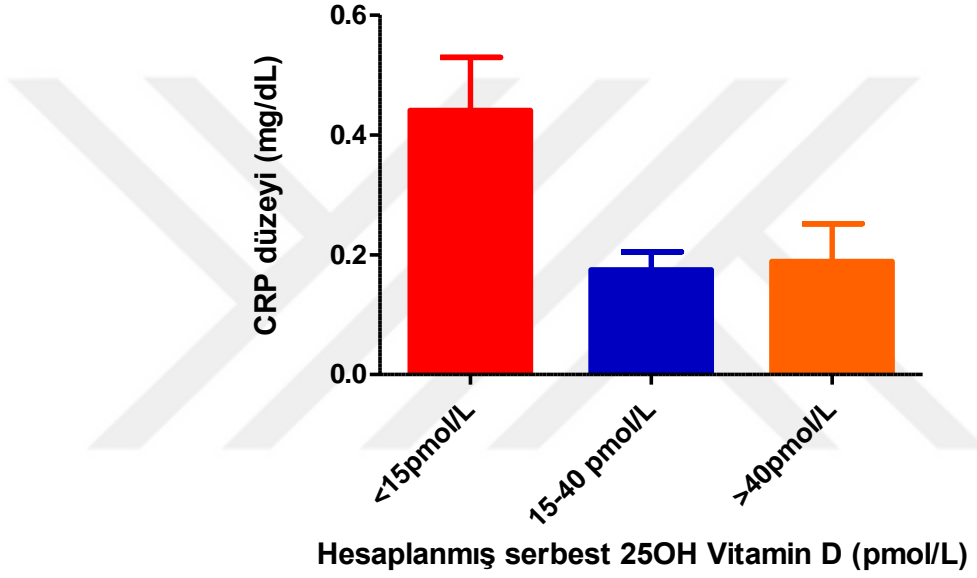
Şekil 4.25. Tüm gruptaki (Hashimoto ve kontrol grubu dahil) hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeylerine göre FT4 düzeylerinin dağılımı (ortalama±SD)

Hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeyleri <15 pmol/L olan grupta anti tiroid peroksidaz düzeyleri en yüksek, >40 pmol/L olan grupta ise en düşük düzeydeydi. Oluşturulan üç grup karşılaştırıldığında, 1-2. Grup karşılaştırması hariç diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulundu (1-2. Grup; $p=0,16$, 1-3. Grup; $p<0,0001$, 2-3. Grup; $p=0,0005$) (Şekil 4.26).



Şekil 4.26. Tüm gruptaki (Hashimoto ve kontrol grubu dahil) hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeylerine göre anti tiroid peroksidaz düzeylerinin dağılımı (ortalama±SD)

Hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeylerinin <15 pmol/L olduğu grupta CRP düzeylerinin en yüksek olduğu görüldü. Hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeylerinin <15 (1. Grup), 20-40 (2. Grup) ve >40 pmol/L (3. Grup) olduğu gruplardaki CRP düzeylerinin karşılaştırılmasında 2-3. gruplar hariç diğer tüm gruplar arasında anlamlı olarak fark bulundu (1-2. Grup; p=0,0006, 1-3. Grup; p=0,023, 2-3. Grup; p=0,819) (Şekil 4.27).

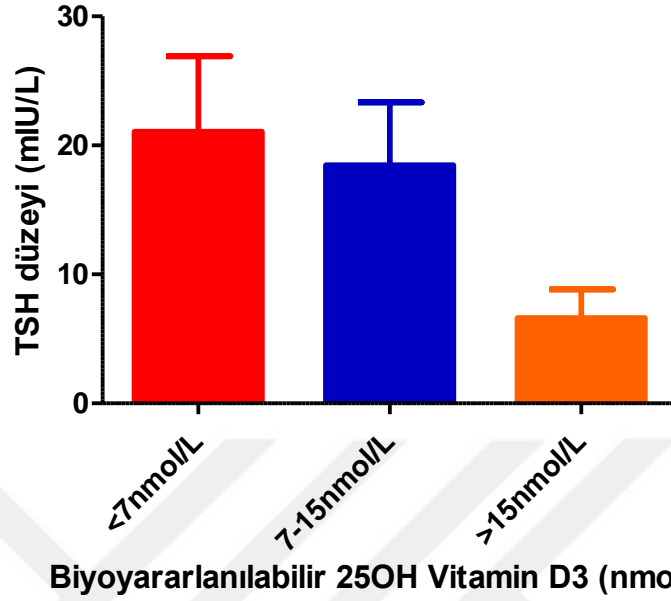


Şekil 4.27. Tüm gruptaki (Hashimoto ve kontrol grubu dahil) hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeylerine göre CRP düzeylerinin dağılımı (ortalama±SD)

4.4. Biyoyararlanılabilir 25(OH)D Düzeylerinin En Düşük, Orta ve En Yüksek Olmak Üzere Üç Gruba Ayrılması ile Yapılan İstatistiğe Ait Bulgular

Biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeylerinin <7 (1. Grup) (n=42), 7-15 (2. Grup) (n=45) ve >15 nmol/L (3. Grup) (n=38) olduğu gruplardaki TSH düzeylerinin karşılaştırılmasında 1-2. grup karşılaştırması hariç diğer gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu (1-2. Grup; p=0,7310, 1-3. Grup; p=0,03, 2-3. Grup; p=0,04) (Şekil 4.28).

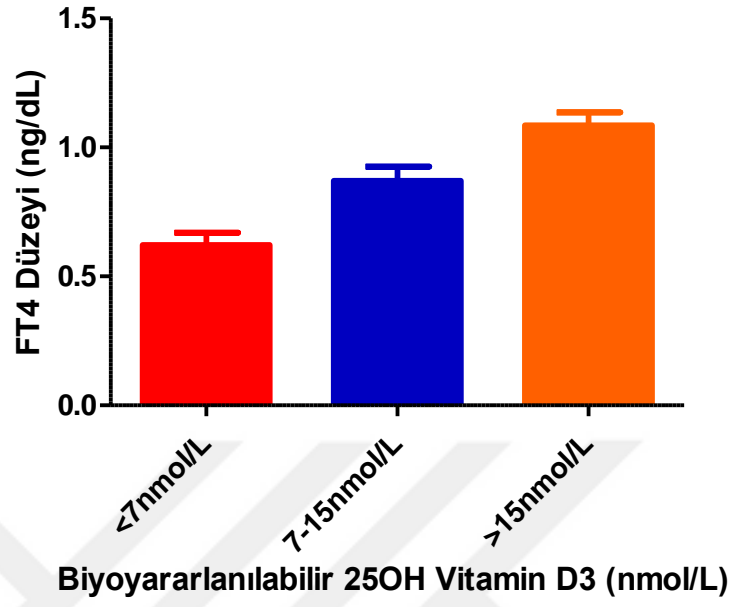
1. Grup (<7 nmol/L) TSH düzeyleri: 21,07±37,80, 2. Grup (7-15 nmol/L) TSH düzeyleri: 18,47±32,61 ve 3. Grup (>15 nmol/L) TSH düzeyleri:6,61±13,70 mIU/L olarak tespit edildi.



Şekil 4.28. Tüm gruptaki (Hashimoto ve kontrol grubu dahil) biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeylerine göre TSH düzeylerinin dağılımı (ortalama±SD).

Biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeylerinin <7 (1. Grup), 7-15 (2. Grup) ve >15 nmol/L (3. Grup) olduğu gruplardaki FT4 düzeylerinin karşılaştırılmasında tüm gruplar arasında anlamlı olarak fark bulundu (1-2. Grup; $p=0,001$, 1-3. Grup; $p<0,0001$, 2-3. Grup; $p=0,006$) (Şekil 4.29).

1. Grup (<7 nmol/L) FT4 düzeyleri: $0,62\pm0,31$, 2. Grup (7-15 nmol/L) FT4 düzeyleri: $0,87\pm0,37$ ve 3. Grup (>15 nmol/L) FT4 düzeyleri: $1,09\pm0,31$ ng/dL olarak tespit edildi.



Şekil 2.29. Tüm gruptaki (Hashimoto ve kontrol grubu dahil) biyoyarlanılabilir 25(OH)D düzeylerine göre FT4 düzeylerinin dağılımı (ortalama±SD).

5. TARTIŞMA

D vitamininin, kemik ve mineral metabolizması, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, immünolojik sistem, kardiyovasküler sistem, kas metabolizması ve gücü, hücrel proliferasyon ve farklılaşma ile hücrelerin hayatta kalmasında (kansere gibi bozukluklarda) görev alan yüzlerce genin düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir (Schwartz ve ark., 2014). Bu nedenle D vitamini, metabolizmamızda pek çok fonksiyon ve doku ile ilişkilendirilmektedir. Mevcut çalışmamızda yeni tanı almış ve henüz tedaviye başlanmamış HT hastalarının total 25(OH)D, hesaplanmış serbest ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeyleri ile TSH, FT4, anti-Tg, anti-TPO, IL-2 ve CRP düzeyleri arasındaki ilişki ve vitamin D fraksiyonlarının HT tanısındaki yeri değerlendirildi.

Çalışmamızda, kadınlardaki HT görülme oranının, erkeklere oranla 8 kat daha yüksek olduğu tespit edildi (sırası ile %89,33 ve %11,77 ve $p<0,0001$). Bu bulgumuz HT konusunda yapılan önceki çalışmalarla uyumlu idi ve bu çalışmalarda HT'nin kadın/erkek görülme oranı yaklaşık 8-10 olarak ifade edilmişti (Eranga ve Neelakanthi, 2010). Çalışmaya dahil edilen kadınların premenopozal dönemde olması nedeniyle, HT patogenezinde östrojenin katkısının önemli olduğu düşünülmektedir. Cinsel dimorfizm, birçok otoimmün hastalığın oluşma riski ve/veya ifadesinde önemli bir belirleyici olarak gösterilmektedir. Hastalıkların görünmesindeki cinsiyet etkisinin, seks steroidleri tarafından yapılan immün-modülasyona ve X/Y kromozomları üzerindeki genler tarafından kodlanan ve hormonal olmayan faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabildiği düşünülmektedir (Hughes ve Choubey, 2014). Östrojenin, genetik olarak yatkın kadınlarda tip 1 interferon yanıtı ve CD4⁺ T farklılaşması da dahil olmak üzere anahtar immün yollar üzerinden otoimmün hastalık riskini arttırdığı ifade edilmiştir (Hughes ve Choubey, 2014). Çalışmamızdaki HT grubunun yaş ortalaması; $37,12\pm 7,77$ olarak tespit edildi, bu bulgumuzda HT'nin özellikle 30-50 yaş aralığında sık bir şekilde görüldüğünü ifade eden araştırmacıların sonuçları ile uyumlu idi (Sakiyama, 1993). Mevcut çalışmamızda HT hasta grubu total 25(OH)D düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırası ile $15,17\pm 6,26$ ng/mL ve $24,12\pm 10,16$ ng/mL, $p<0,0001$). Hashimoto grubundaki hastaların sadece

birinde total 25(OH)D, 30,18 ng/mL bulunurken, diğer tüm hastaların değerleri <30 ng/ml idi. Yine hastaların sadece %11 (n=7)'inde total 25(OH)D >25 ng/mL olarak bulunurken, %89 (n=58)'unda bu düzey 25 ng/mL'nin altında idi. Kontrol grubunda ise total 25(OH)D düzeyinin >30ng/mL olduğu 8 kişi (%13,3), >25 ng/mL olduğu kişi sayısı ise 20 (%33) idi. Bu verimiz tiroid hastalıkları ile ilgili olarak yapılan araştırmalardan ve 2015 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasından elde edilen veriler ile uyumlu görünmekte ve HT hastalarında total 25(OH)D vitamini düzeylerinin kontrol grupları ile kıyaslandığında düşük olduğunu ifade etmektedir (Bizzaro ve Shoenfeld 2015; Bozkurt ve ark., 2013; Tamer ve ark., 2011; Kivity ve ark., 2011; Bellastella ve ark., 2015; Wang ve ark., 2015).

Meta-analiz çalışmasında serum 25(OH)D düzeyinin otoimmün tiroidit gelişmesi üzerinde etkisi olup olmayacağı değerlendirilmiş ve D vitamini düşük kişilerde otoimmün tiroidit gelişme olasılığının 2,9 kat daha fazla olduğu hesaplanmıştır (OR =2.99, %95 CI: 1.88-4.74) (Wang ve ark., 2015).

İran'da, Mansournia ve ark'ları tarafından yapılan araştırmada ise, serum 25(OH)D düzeylerinde 5 ng/mL'lik artışın olması durumunda, HT'inin ortaya çıkma riskinin % 19 oranında azaldığı belirtilmiştir (Mansournia ve ark., 2014).

Dolaşımdaki 25(OH)D'nin büyük çoğunluğu (%85-90), VDBP'ye sıkıca, %10-15'lik kısmı albümine gevşek bir şekilde bağlanır ve %1'inden az kısmı ise serbest formda bulunur (Bikle, 1985). Albumine bağlı olan vitamin D, çok kolay bir şekilde proteinden ayrılıp serbest forma geçebilir ve fonksiyon gösterebilir. Serbest hormon hipotezi, taşıyıcı proteinlerine bağlı olarak kanda dolaşan hormonların değil, sadece bağlı olmayan fraksiyonunun (serbest fraksiyon) hücrelere girebileceğini ve biyolojik etkilerini oluşturabileceğini varsaymaktadır (Bikle ve Schwartz, 2019).

Çalışmamızda HT grubunda total 25(OH)D yanında, hesaplanmış serbest (sırası ile; 20,63±15,01 pmol/L ve 40,73±23,06 pmol/L, p<0,0001) ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeylerinin (sırası ile; 8,39±6,22 nmol/L ve 16,94±9,93 nmol/L, p<0,0001)'de kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunduğu tespit edildi. HT grubunda, serbest ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D parametrelerinin ikisinin de sonuçları kontrol grubundan

yaklaşık %50 oranında düşük saptanırken, total 25(OH)D düzeylerindeki düşüklük yaklaşık %37,5 idi. Bu bulgumuz, HT ve kontrol kıyaslamasında özellikle biyoyararlanılabilir ve hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeylerinde, total 25(OH)D'ye göre daha fazla düşme olduğuna işaret etmektedir. Hesaplamalarımız bu azalmanın nedeni olarak, dolaşımdaki D vitamininin, düzeyi artmış olan VDBP'ne daha fazla bağlanmasını işaret etmiştir.

Çalışmamızda aynı zamanda HT, kontrol ve tüm grupta (Hashimoto ve kontrol grubu dahil) total 25(OH)D ile hesaplanmış serbest ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeyleri arasında, benzer şekilde orta seviyeli pozitif korelasyonlar saptandı. Yaptığımız literatür taramasında bazı çalışmalarda total ve serbest D vitamini fraksiyonları arasında güçlü pozitif ($r \geq 0,80$) bir korelasyon olduğu ifade edilirken, bazılarında ise bizim sonucumuz ile uyumlu olarak orta derecede ($r=0,53$ veya $r=0,56$) korelasyonlar olduğu bildirilmişti. Bu farklılığın VDBP ölçümünde kullanılan ELISA kitlerindeki antikor yapısının monoklonal veya poliklonal kaynaklı olmasına bağlı olduğu ve poliklonal antikor kullanılan kitlerdeki hesaplamaların daha yüksek korelasyonla gerçekleştiği ifade edilmiştir (Nielson ve ark., 2016). Çalışmamızda Elabscience marka VDBP ELISA kiti kullanıldı ve bu kit monoklonal kaynaklı antikor içeriyordu. Dolayısı ile tespit ettiğimiz orta dereceli korelasyonun nedeni olarak, ELISA kitinde kullanılan bu monoklonal antikorların olabileceği düşünüldü. Serbest ve biyoyararlanılabilir D vitamini fraksiyonları arasında ise beklenildiği gibi çok güçlü pozitif bir ilişki tespit edildi ($r=0,9972$, $p<0,0001$).

D vitamini durumunun değerlendirilmesinde genel yaklaşım, kandaki 25(OH)D düzeylerinin ölçülmesidir (Bikle ve ark., 2017). Yukarıda, dolaşımdaki 25(OH)D'nin büyük bir çoğunluğu VDBP'ne, az bir kısmı ise albümine olmak üzere neredeyse tamamının bağlı formda dolaştığını, normal bireylerde vitaminin çok düşük miktarlarının serbest formda bulunduğunu belirtmiştik. Bu bilgiler dahilinde VDBP düzeylerini veya 25(OH)D'ye bağlanmasını değiştiren koşullar, vitaminin serbest miktarı ile toplam vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkiyi değiştirebilecektir. Buna bağlı olarak D vitamini durumunun göstergesi olarak sadece total 25(OH)D düzeylerinin ölçülmesi;

karaciğer hastalıklarında, hamilelikte veya VDBP gen polimorfizminin olduğu kişilerde yanıtıcı sonuçlar oluşturabilecektir (Bikle ve Schwartz, 2019).

Büyük miktarda biyokimyasal, hücrel ve fizyolojik veri, serbest hormon hipotezini güçlü bir şekilde desteklemektedir. Bu hipotez özellikle cinsiyet ile tiroid hormonlarının in-vivo aktivitesinin değerlendirilmesinde, serbest hormon konsantrasyonlarına bakılmasını rutin klinik laboratuvar uygulaması haline getirmiştir (Schwartz ve ark., 2014). Çalışmamızda total 25(OH)D ve matematiksel hesaplamalar ile elde ettiğimiz farklı vitamin D fraksiyonlarının HT tanısındaki olası yerini değerlendirmek için ROC eğrileri analizi de yapıldı. ROC eğrilerinin altında kalan alan (AUC); total 25(OH)D için (AUC); 0,806 (%95 CI:0,731- 0,882), hesaplanmış serbest 25(OH)D için: 0,811 (%95 CI: 0,735- 0,886) ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D için: 0,809 (%95 CI: 0,734- 0,884) olarak tespit edildi. Farklı D vitamini fraksiyonlarının eğri altındaki alan ve güven aralığı değerleri birbirine çok yakın olduğu için, en iyi tanı değeri açısından herhangi birinin diğerine üstün olmadığı düşünüldü.

Sistemik bir hastalık bulunmadıkça normal bir TSH konsantrasyonu, primer hipotiroidi ve hipertiroidi durumunu dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir (Abu-Helalah ve ark., 2010). Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Hashimoto grubunda TSH düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı, yüksek (sırası ile $1,70 \pm 0,88$ mIU/L ve $28,69 \pm 38,38$ mIU/L, $p < 0,0001$), serbest T4 düzeyleri ise (sırası ile $1,21 \pm 0,12$ ng/dL ve $0,53 \pm 0,19$ ng/dL, $p < 0,0001$) anlamlı olarak düşük tespit edildi. Bu bulgularımız, çalışmamıza dahil olan tüm HT hastalarının aşikar hipotiroidi tablosunda olduklarını kanıtladı. Klinik olarak HT hastaları: ötiroidi, subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidi olmak üzere üç grupta incelenmekte ve hastaların büyük kısmı subklinik olarak saptanmaktadır. Subklinik hipotiroidinin yetişkin popülasyonun %4-20'sinde ortaya çıktığı ifade edilmektedir (Hollowell ve ark., 2002). Ortalama olarak, subklinik hipotiroidi hastalarının %2-28'inin yaş, cinsiyet ve anti-tiroid antikörlerinin varlığına bağlı olarak aşikar (açık) hipotiroidizme ilerlediği ifade edilmiştir (Shareif, 2019). Başlangıçtaki TSH konsantrasyonunun, aşikar hipotiroidizme ilerleme ile ilişkili en önemli faktör olduğu bilinmektedir. TSH düzeyinin artması, aşikar hipotiroidiye dönme şansını arttırmaktadır. Birkaç çalışmada HT'nin şiddeti veya TSH ile total 25(OH)D

düzeyleleri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu ve bunun da düşük D vitamini durumu ile progresif tiroisit hasarı arasındaki ilişkiyi gösterdiği belirtilmiştir (Mansournia ve ark., 2014; Barchetta ve ark., 2015).

Benzer bir diğer çalışmada yaş, cinsiyet ve vücut kütle indeksi ayarlamasından sonra serum 25(OH)D düzeyleri ile HT arasında anlamlı negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (Mansournia ve ark., 2014). Bir başka çalışmada ise serum 25(OH)D düzeylerinin <25 nmol / L (10 ng/mL) olduğu ötiroid erişkinlerde; cinsiyet, yaş ve örneğin alındığı mevsime göre ayarlama yapıldıktan sonra TSH düzeylerinin daha yüksek olduğu ifade edilmişti (Barchetta ve ark., 2015). Çalışmamızda tüm grup hesaplanmış serbest ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeyleri ile TSH arasında negatif düşük düzeyde korelasyon (sırası ile: $r=-0,185$, $p=0,03$, $r=-0,179$, $p=0,045$) saptandı. Aynı zamanda serbest ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeyleri en düşük, orta ve en yüksek olarak üç bölüme ayrıldığında TSH'nın, her iki D vitamini fraksiyonundaki en düşük düzeyleri içeren grupta en yüksek düzeylerde olduğu tespit edildi. Bu bulgumuz, aktif olan D vitamini düzeylerindeki azalmanın TSH düzeylerinde artma ile yanıt bulabileceğini ifade etmektedir.

Aşık ar hipotiroidiye ilerleme sırasında, tiroid otoantikör pozitifliği de TSH'yı desteklemektedir. Çalışmamızda HT hastalarında tespit edilen TSH yüksekliği yanında, TSH ile anti-Tg ve anti-TPO düzeyleri arasında da pozitif korelasyonlar saptandı.

Bulgularımız, tüm hastalarımızın aşık ar hipotiroidi tablosunda olduğunu diğer bir deyişle, tiroid bezindeki hasarın anlamlı bir şekilde artmış olduğunu ifade etmektedir. HT'nin yetişkin genel populasyondaki prevalansının; ırk ve etnik kökene bağılı olarak %4-9.5 oranında olduğu belirtilmiştir (Lombardi ve ark., 1999). Dört ay gibi kısa bir sürede yeni tanı almış aşık ar hipotiroidisi bulunan 65 HT hastasını çalışmaya almış olmamız, aslında HT prevalansının daha sık olabileceğini işaret etmektedir.

Sağlıklı bireylerde homeostatik mekanizmalar, dolaşımdaki TSH ve T4 konsantrasyonlarının sıkı bir şekilde düzenlenmesini sağlar. Buda yine sağlıklı bireylerde tekrarlanan TSH ve T4 ölçüm sonuçlarının, bir popülasyondaki bireyler arası varyasyondan daha dar bir aralıkta olmasına neden olur. Dolayısı ile bu veri, her kişinin

hipotalamo- hipofizer-tiroid (HPT) aks fonksiyonu için benzersiz bir ayar noktasına sahip olduğu kavramına işaret eder. HPT ayar noktası; kısmen, tiroid foliküler hücrelerinin, TSH stimülasyonuna duyarlılığı ve TRH nöronları ile tirotropların tiroid hormonunun feed-back etkisine duyarlılığını yansıtır (Hadlow ve ark., 2013).

Sağlıklı kişilerde, serum tiroid hormonları ile TSH arasında, ters logaritmik lineer bir ilişki vardır, yani serum tiroid hormonlarındaki çok küçük değişiklikler bile TSH'de büyük oynamalara yol açabilmektedir. Çalışmamızda HT grubunda, log TSH ve FT4 arasında orta ($r=-0.503$, $p<0.0001$), tüm grup baz alındığında ise yüksek ($r=-0,854$, $p<0,0001$) derecede negatif korelasyonlar tespit edildi. Tüm ve HT grupları arasındaki bu farklılığın, hastalarımızdaki aşikar hipotiroidiye bağlı değişen hormonal düzeylere bağlı olabileceği düşünüldü.

Yukarıda da belirttiğimiz gibi, HT grubunda FT4 düzeyleri anlamlı olarak düşük tespit edilmişti ve FT4 değerleri aşikar hipotiroidi düzeylerini ifade ediyordu. HT grubunda FT4, anti-Tg ile negatif yönlü ilişkili ($r=-0.472$, $p<0,0001$) bulundu. Tüm grup verileri baz alındığında FT4, anti-Tg ($r=-0.444$, $p<0,0001$), anti-TPO ($r=-0.709$, $p<0,0001$), VDBP ($r=-0.314$, $p<0,0001$) ve CRP ($r=-0.191$, $p= 0,033$) düzeyleri arasında anlamlı negatif, total 25(OH)D ($r=0.411$, $p<0,0001$), hesaplanmış serbest 25(OH)D ($r=0.446$, $p<0,0001$), biyoyararlanılabilir 25(OH)D ($r=0.443$, $p<0,0001$) düzeyleri arasında ise pozitif korelasyonlar tespit edildi. D vitamini HT ilişkisini değerlendiren çalışmalarda daha çok TSH göz önüne alınmıştır. Tiroid hormonları ile D vitamin korelasyonlarından büyük bir olasılıkla korelasyon bulunmadığından bahsedilmemiştir. Görebildiğimiz kadarı ile bu konuda Sinha ve ark'ları T3 ($r=0.554$, $p<0,0001$) ve TSH ($r=-0.567$, $p<0,0001$) ile total 25(OH)D düzeyleri arasında benzer şekilde pozitif korelasyon tespit ettiklerini bildirmişlerdir (Sinha ve ark., 2019). FT4 ile ilişkili olarak, tüm grupta total 25(OH)D düzeyleri <10 (1. Grup), 10-20 (2. Grup) ve >20 ng/mL (3. Grup) olarak üç gruba ayrıldığında, >20 ng/mL olan grupta FT4 düzeyleri en yüksek, <10 ng/mL olan grupta ise en düşük düzeyde bulundu. Benzer şekilde serbest ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeyleri en düşük, orta ve en yüksek olarak üç bölüme ayrıldığında FT4'ün, her iki D vitamini fraksiyonundaki en yüksek düzeyleri içeren kısımda (serbest 25(OH)D için >40 pmol/L ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D için >15 nmol/L) en yüksek

düzeyleerde olduğu tespit edildi. Bu bulgularımız FT4'ün, inflamasyon varlığında negatif etkilenirken, total ve diğer D vitamini fraksiyonlarının yüksekliği ile pozitif etkilendiğine işaret etmektedir.

Anti-TPO antikorları; HT hastalarının %90-95'inde, Graves hastalarının %80'ninde ve otoimmün tiroiditi olmayan hastaların ise %10-15'inde tespit edilmektedir (de Carvalho ve ark., 2013). HT olup aşikar hipotiroidisi olan hastalarda anti-TPO pozitifliği çok yüksektir (>% 95) (de Carvalho ve ark., 2013), subklinik hastaların ise sadece yaklaşık %50'sinde tiroid antikorları saptanmaktadır (Collet ve ark., 2014). Çalışmamızdaki HT hastalarının da %95,4'ünde anti-TPO pozitifliği mevcuttu. Hastaların sadece %4,6'sında anti-Tg, %47,7'sinde sadece anti-TPO ve %47,7'sinde hem anti-Tg hem de anti-TPO pozitifliği saptandı. Bu verilerimiz de HT otoantikorlarının oranlarını gösteren diğer çalışmalar ile benzerdi (Liontiris ve ark., 2017; Mincer ve Jialal, 2019; Vanderpump, 2011; Akamizu ve ark., 2017; Cappa ve ark., 2011).

Yapılan çalışmalarda anti-Tg antikorlarının, antijen sunan hücreler (APC'ler)'in otoantijen alımını artırarak Th1 / Th2 yanıtını arttırdığı ifade edilmiştir. Ayrıca, anti-TPO düzeyleri ile TNF- α ve IFN- γ üretimi arasında korelasyon olduğu ifade edilmiş ve bu bulgu, yakın zamanlarda yapılan ve anti-TPO antikorunun; IFN- γ , TNF- α ve IL-6 dahil sitokin üretimini desteklediğini gösteren bir çalışma ile doğrulanmıştır (Chahardoli ve ark., 2019). Anti-TPO'nun, komplemanı fiksleyerek ve doğrudan sitotoksikite ile tiroid hücrelerine zarar verdiği için, diğer otoantikorlar ile kıyaslanınca patojenik olma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca anti-TPO'nun, tiroid disfonksiyonunun subklinik durumunda bile lenfositik infiltrasyonu yansıtabileceği ifade edilmiştir (McLachlan, Rapoport, 2007; Swain, ve ark., 2005; Ghoraishian ve ark., 2006). Serum anti-TPO ve anti-Tg antikor titreleri, tiroidde artmış inflamatuvar reaksiyon ve hipotiroidizm gelişimi ile pozitif korelasyon göstermiştir (Chahardoli ve ark., 2019). Çalışmamızda, hem anti-TPO hem de anti-Tg pozitifliği olan hastalarda IL-2 ile CRP düzeyleri arasında anlamlı pozitif ($r=0,408$, $p=0,017$) bir korelasyon tespit edildi. Bu bulgu, çift otoantikor pozitifliği olan HT hastalarında inflamasyonun daha yüksek olabileceği şeklinde yorumlandı.

Aktif D vitamini, IL-2, IFN- γ ve TNF gibi sitokinlerin üretimini azaltarak Th1'in proliferasyonunu önlemekte ve T hücre yanıtını düzenlemektedir (Cantorna ve ark., 2004; Li ve ark., 2006; Deluca ve Cantorna, 2001).

Kore'de Shin ve ark'ları tarafından yapılan çalışmada otoimmün tiroiditli hastalarda D vitamini ve anti-TPO arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (Shin ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda da tüm grup baz alındığında total, hesaplanmış serbest ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeyleri ile anti-TPO arasında anlamlı negatif korelasyonlar saptandı (sırası ile; $r=-0,308$, $p=0.001$, $r=-0,293$, $p=0.001$ ve $r=-0,296$, $p=0.001$).

Yakın tarihli bir çalışmada, HT'li ötiroid hastalarda düşük serum 25(OH)D düzeyleri (30 ng/mL) ile anti-TPO düzeylerinin ile ters korele olduğu ve hastalara 4 ay boyunca, 1200-4000 IU/gün olacak şekilde oral D3 vitamini (kolekalsiferol) takviyesi yapıldıktan sonra serum anti-TPO düzeylerinde önemli bir azalma olduğu belirtilmiştir (Mazokopakis ve ark., 2015).

Çalışmamızda VDBP düzeyleri hasta grubunda, kontrolden anlamlı olarak yüksek tespit edildi (sırası ile $158,60\pm95,86$ ng/mL ve $110,10\pm69,06$ ng/mL, $p=0,0016$). Literatürde VDBP polimorfizmleri ve otoimmün tiroidit ile ilgili birçok makale mevcut olmasına rağmen, HT'de serum VDBP düzeylerini içeren bir çalışmaya rastlayamadık. VDBP nakavt farelerde, VDBP'nin fizyolojik rolü çalışılmış ve bu farelerde D vitamini metabolitlerinin tümünün muhtemelen albümin seviyeleri normal olduğu için serbest ve/veya biyoyararlanılabilir D vitamini olarak etki gösterdiği ifade edilmiştir. Bu farelerde, dolaşımdaki 25(OH)D düzeylerinde, idrardaki D vitamini metabolit kaybına bağlı olarak, önemli miktarda düşüklük olduğu ancak düşük D vitamini düzeylerine rağmen bu farelerde raşitizm gelişmediği tespit edilmiştir. Bu ve benzer sonuçlar, serbest 25(OH)D fraksiyonunun biyolojik fonksiyonlar için önemini ve VDBP'nin dolaşımdaki D vitamin için bir depo (rezervuar) olarak rolünü göstermektedir (Safadi ve ark., 1999). Ancak kan dolaşımdaki VDBP, D vitaminini taşımasının yanında anti-inflamatuvar ve immunomodülatör işlevleri olan, multi- fonksiyonlu bir glikoprotein olarak değerlendirilmektedir. İmmünomodülatör etkilerini makrofaj aktivasyonu ve

C5a'dan derive peptitlerin kemotaktik aktivitesini arttırarak yaptığı düşünölmektedir (Yamamoto ve Homma, 1991; Binder ve ark., 1999).

Yine nekrotik hücrelerden salınan ekstrasellöler G-aktin'in temizlenmesinde de VDBP'inin temizleyici (çöpçü) protein olarak görevinin bulunduğu ifade edilmektedir (Adams ve Hewison, 2008). Çalışmamızda saptadığımız VDBP düzeylerindeki yüksekliğin, HT durumunda ortaya çıkan düşük seviyeli kronik inflamasyonun özellikle karaciğerde IL-6 aracılı VDBP düzeylerini arttırmasına (Guha ve ark., 1995) ve/veya HT'de, VDBP'nin anti-inflamatuvar ve immunomodölatör yanıtlarının ortaya çıkabilmesini sağlamak amacıyla gerçekleşebileceği düşünöldü.

Serum albumin düzeyleri, HT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (sırası ile sırası ile 4,44±0,31 g/dL ve 4,57±0,22 g/dL, p=0,0011). Serum albumin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olsa da referans sınırlar içerisinde bulunuyordu. Bu da HT'de albumin düzeylerinde çok düşük seviyelerde değişimin meydana geldiğine işaret etmektedir. Yanai ve ark'ları subakut tiroiditte albumin düzeylerinin Graves hastalarından daha düşük olduğunu ve bununda subakut tiroiditte daha güçlü bir inflamasyon olmasına bağlamışlardır (Yanai ve ark., 2019). Önceki çalışmalar HT'nin tiroid bezinin lenfositik iltihabı olduğunu, belirgin bir inflamatuvar yük ile karakterize olduğunu ifade etmişlerdir (Tuzcu ve ark., 2005; Hammerstad ve ark., 2013).

Ancak subakut tiroidit HT'ye göre daha hızlı bir şekilde ortaya çıkmakta ve inflamasyon durumu HT'ye daha ağır bir formda gerçekleşmektedir. Dolayısı ile HT temelde, tiroid dokusunda hasarın ortaya çıktığı düşük seviyeli kronik bir inflamasyon durumudur ve mevcut (düşük düzeyli de olsa) inflamasyon, bir negatif akut faz proteini olan albumini düşük düzeyde de olsa etkiliyor olabilir.

Çalışmamızda bir inflamasyon göstergesi olan CRP düzeyleri de kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek tespit edildi (sırası ile 0,31±0,40 mg/dL ve 0,16±0,28 mg/dL, p=0.017). Hastalara ait alt ve üst CRP değerleri 0,002-1,594 mg/dL idi, ortalama değerlerine baktığımızda bu değerlerin referans sınırları (<0,50 mg/dL) içerisinde kaldığı göröldü. Christ-Crain ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada, çalışmamız ile uyumlu

olarak, CRP seviyelerinin subklinik ve açık hipotiroidizm gruplarının her ikisinde de kontrole göre önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir (Christ-Crain ve ark., 2003).

Çalışmamızda total 25(OH)D düzeyleri ile CRP arasında anlamlı negatif korelasyon ($r=-0,385$, $p=0,002$) saptandı. Bu bulgumuz, in-vivo ve in-vitro çalışmalarda inflamasyon parametreleri (TNF- α , IL-6 ve CRP) ile D vitamini arasında gösterilen negatif korelasyonları desteklemektedir (van Etten ve Mathieu, 2005; Correale ve ark., 2009; Mülkler ve ark., 1992; Liu ve ark., 2008).

Hem HT hem de tüm gruptaki total 25(OH)D düzeyleri <10 (1. Grup), 10-20 (2. Grup) ve >20 ng/mL (3. Grup) olarak üç gruba ayrıldığında, <10 ng/mL olan grupta CRP düzeyleri en yüksek, >20 ng/mL olan grupta ise en düşük düzeydeydi. Total 25(OH)D düzeylerinin <10, 10-20 ve >20 ng/mL olduğu gruplardaki CRP düzeyleri 1-2. Grup karşılaştırması hariç diğer gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu (1-2. Grup; $p=0,06$, 1-3. Grup; $p<0,0001$, 2-3. Grup; $p=0,0006$). Aynı zamanda hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeyleri en düşük, orta ve en yüksek olarak üç bölüme ayrıldığında Cura'nın, bu D vitamini fraksiyonunun en düşük düzeyleri içeren kısımda en yüksek düzeyde olduğu görüldü. Bu bulgumuz vitamin D düzeylerinin hangi fraksiyonda olursa olsun inflamasyonu negatif yönde etkilediğine işaret etmektedir.

Bu çalışmada HT hastalarında kontrollere kıyasla görülen CRP, VDBP düzeylerindeki artış ve albumin düzeylerindeki azalma tanı sırasında da devam eden hafif düzeyli kronik inflamasyonun neticesi olarak ve CRP ile albüminde görülen değişimin referans sınırlarını geçmemesi ise, tanı anında inflamasyonun şiddetinin düşük olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmadaki diğer bir parametremiz olan IL-2 düzeyleri değerlendirildiğinde, HT ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi, hem anti-Tg hem de anti-TPO'su pozitif hastalarda IL-2 ile CRP arasında pozitif korelasyon saptadık. Bu bulgularımız değerlendirildiğinde; HT'de aşikar hipotiroidi gelişimi için sürecin çok fazla ilerlemiş olması ve tiroid dokusunda foliküler hücre harabiyetinin büyük ölçüde gerçekleşmiş olması gerekir, dolayısı ile bu uzun

süreçte farklı sitokinlerin tiroiditin farklı aşamalarında ve/veya otoantikör pozitifliğine bağlı olarak etkin olabileceği düşünöldü.

Serbest 25(OH)D düzeylerini hesaplamak için serum VDBP düzeylerine ihtiyaç olduğunu yukarıda belirtmiştik. Dolayısıyla serum VDBP düzeylerinin değışmesine neden olan durumlarda (Lai ve ark., 2015; Speeckaert ve ark., 2006) ve VDBP (Moy ve ark., 2014) gen polimorfizmlerinin bulunması, matematiksel olarak hesaplanmış serbest ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeylerinin etkilenmesine neden olabilmektedir. Bu bilgiye bağlı olarak hesaplanmış serbest D vitamini düzeylerinin her zaman ölçölen gerçek seviyeleri mükemmel bir şekilde yansıtamayabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Yakın zamanda, serbest 25(OH)D'yi direk olarak ölçen bir ELISA kit piyasaya sürölmüştür, böylece hesaplanmış serbest 25(OH)D sonuçlarında, serum VDBP konsantrasyonu kaynaklı hataların ortadan kaldırılabilceği ileri sürölmektedir. Projenin başında dışlanma kriterleri oluşturulurken VDBP düzeylerinde değışiklik oluşturabilecek durumlar göz önüne alınmış olmasına rağmen VDBP polimorfizmleri ile ilgili analizler yapılamamıştır. Bu nedenle projeye dahil edilen kişilerde herhangi bir polimorfizmin var olması durumunda VDBP'nin düzey ve metabolizmasında oluşabilecek değışiklikler çalışmamızda değerlendirilememiştir.

Son zamanlarda, birçok çalışma düşük D vitamini düzeylerinin Graves hastalığı ve HT'ine katkıda bulunduğunu ve tedavide (anti-tiroid ilaçları veya tiroid hormonununa ek olarak) D vitamini verilmesinin, otoimmün reaksiyonu baskılayarak ve tiroid otoantikörlerinin serum seviyelerini azaltarak otoimmün tiroid hastalığının tedavisine katkıda bulunabileceğini göstermiştir (De Remigis ve ark., 2013). Mevcut çalışmamızda total 25(OH)D ve fraksiyonlarının otoimmün bir hastalık olan HT'de düşük olduğunu desteklemiştir. Bazı yazarlar ise D vitamini eksikliğinin otoimmün tiroidit riskini artırmadığını veya erken evre otoimmün tiroidit ile ilişkili olmadığını öne sürmüşlerdir (Wang ve ark., 2015). Çalışmamızda aşikar hipotiroiditi bulunan HT hastaları değerlendirilmiş olup vitamin D ve fraksiyonlarının hastalığın etyopatogeneğinde ve hastalık şiddetinde rolü olabileceği düşünölmüştür. Total 25(OH)D ile HT veya otoimmün tiroidit ilişkisi birçok çalışma ile gösterilmiş olsa da hesaplanmış serbest ve biyoyararlanılabilir 25(OH)D ile HT ilişkisi mevcut çalışmamız ile gösterilmiştir.

Çalışmamızın limitasyonları;

1. Çalışmanın kesitsel tasarımı nedeniyle, nedensellik ve sonuç çıkarma konusunda yetersiz olabilmesi,
2. Çalışmada VDBP polimorfizmlerine bakılmamış olması,
3. Serbest D vitamini düzeylerinin direkt olarak ticari bir kitle ölçülmemiş olması, olarak ifade edilebilir.

D vitamininin inflamasyon önleyici etkisi üzerinden HT oluşumunu engellediği ve şiddetini azalttığı ile ilgili tıbbi literatürde birçok yayın bulmak mümkündür. Ancak, bu etkinin D vitamininin aktif olan serbest ve biyoyararlanılabilir kısmı ile ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceğini anlayabilmek için, büyük hasta grupları barındıran, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, total 25(OH)D düzeylerini etkileyen tüm faktörlerin, dikkate alındığı koşullarda bile, total 25(OH)D değerlerindeki kişinin başka hastalıkları, genetik farklılıkları gibi nedenlerden kaynaklanacak olan varyasyonların çoğunu açıklamak pek mümkün değildir. Bir hastada karşılaşılan vitamin D yetersizliği kaynaklı klinik veya biyokimyasal etkileri, yalnızca total 25(OH)D konsantrasyonlarına göre değerlendirmek hatalı olabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi, bir vitaminin etkin düzeyi biyoyararlanılabilir vitamin kısmı ile orantılıdır. Bu çalışmada; total 25(OH)D'ye göre etkin D vitamini düzeylerini, daha iyi gösterdiği ifade edilen biyoyararlanılabilir ve serbest 25(OH)D düzeyleri belirlenerek, bu D vitamini fraksiyonlarının, Hashimoto tiroiditi ile ilişkisi incelenmek istendi. Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz veriler şunları içeriyordu:

1. HT grubunda TSH düzey"leri, istatistiksel olarak anlamlı, yüksek bulundu.
2. Serbest T4 düzeyleri HT grubunda anlamlı olarak düşük bulundu.
3. HT grubunda tüm hastalarda en az bir tiroid otoantikoru pozitif olarak saptandı.
4. HT grubunda VDBP düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı, yüksek bulundu.
5. HT hastalarında total 25(OH)D düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu.
6. HT hastalarında hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu.
7. HT hastalarında biyoyararlanılabilir 25(OH)D düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu.
8. HT hastalarında albumin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu.

9. HT hastalarında CRP düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu.
10. İnterlökin-2 düzeyleri HT ve kontrol grupları arasında farklı bulunmadı.
11. Yaptığımız literatür taramasında HT hastalarında, serbest ve bioyararlanılabilir vitamin D düzeylerini gösteren bir çalışma bulunamadı bu açıdan da çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağı düşünüldü.



KAYNAKLAR

Abu-Helalah M, Law MR, Bestwick JP, Monon JP, Wald NJ. A randomized double-blind crossover trial to investigate the efficacy of screening for adult hypothyroidism. *Journal of Medical Screening* 2010; 17(4):164-9.

Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:80-90.

Akamizu T, Amino N, De Groot LJ. Hashimoto's Thyroiditis. *Endotext* [Internet]. 2017.

Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23(3):173-7.

Allen EM, Apel MC, Braverman LE. The effect of iodide ingestion on the development of spontaneous lympholytic thyroiditis in the diabetesprone BB/W rat. *Endocrinology* 1986; 118:1977- 81.

Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):127-36.

Aranow C. Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med.* 2011 Aug; 59(6): 881–6.

Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 1137–42.

Ataş A, Çakmak A, Soran M, D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı Bakırköy Tıp Dergisi, Cilt 4, Sayı 1, 2008 / *Medical Journal of Bakırköy*, Volume 4, Number 1.

Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10:482–96.

Barchetta I, Baroni MG, Leonetti F. ve ark. TSH levels are associated with vitamin D status and seasonality in an adult population of euthyroid adults Clin Exp Med. 2015; 15: 389-96.

Bellastella G, Maiorino MI, Petrizzo M, De Bellis A, Capuano A, Esposito K, Giugliano. D Vitamin D and autoimmunity: what happens in autoimmune polyendocrine syndromes? J Endocrinol Invest. 2015;38(6); 629-33.

Berne RM, Lewy MN, Koeppen BM, Stanton BA. Physiology, Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği ve Güneş Tıp Kitabevleri, Fizyoloji, Güneş Tıp Kitabevleri. 2004, S:860-80.

Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action- addressing the skin as source and target. Nat Rev Endocrinol. 2020 Apr;16(4):234-52.

Bikle D, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. J Clin Endocrinol Metab. 1986; 63: 954–9.

Bikle D, Malmstroem S, Schwartz J. Current Controversies: Are Free Vitamin Metabolite Levels a More Accurate Assessment of Vitamin D Status than Total Levels? Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2017;46: 901–18.

Bikle D, Schwartz J. Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 May 28;10: 317.

Bikle D. Nonclassic action of vitamin D. The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism. 2009; 94: 26-34.

Binay C, Simsek E. Çocuk ve Adölesanlarda Hashimoto Tiroiditi Osmangazi Tıp Dergisi/Osmangazi Journal of Medicine. 2016;38 (2), 1-8.

Binder R, Kress A, Kan G ve ark. Neutrophil priming by cytokines and vitamin D binding protein: impact on C5a-mediated chemotaxis, degranulation and respiratory burst. *Mol Immunol.* 1999; 36:885-92.

Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 287-301.

Bizzaro G, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions. *Immunol Res.* 2015;.61: 46-52

Bossowski A, Moniuszko M, Id'zkowska E ve ark. "Evaluation of CD4+ CD161+ CD196+ and CD4+IL-17+ Th17 cells in the peripheral blood of young patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease," *Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism*, 2012; 18(3): 89–95.

Bouillon R, Assche FAV, Baelen HV, Heyns W, De Moor P. Influence of the Vitamin D-binding Protein on the Serum Concentration of 1,25-Dihydroxyvitamin D3: significance of the free 1,25-dihydroxyvitamin d3 concentration, *J Clin Invest.* 1981;67(3):589–96.

Bouillon R, Schuit F, Antonio L, Rastinejad F. Vitamin D Binding Protein: A Historic Overview. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; Jan 10; 10:910

Boukris MA, Koutras DA, Souvatzoglou A. Thyroid hormone and immunologic studies in endemic goitre. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 859- 62.

Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M, Delibasi T. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract* 2013;19: 479-84.

Brent GA. The Molecular Basis of Thyroid Hormone Action, *New England Journal of Medicine.*1994; 331:847-53.

Brenza HL, DeLuca HF. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3 1- hydroxylase gene expression by parathyroid hormone and 1,25- dihydroxyvitamin D3. Arch Biochem Biophys 2000;381:143–52

Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D. Williams Textbook of Endocrinology 10th edition. Philadelphia, Saunders Elsevier 2003; 1317-23.

Brix TH, Hegedüs L, Gardas A, Banga JP, Nielsen CH. Monozygotic twin pairs discordant for Hashimoto's thyroiditis share a high proportion of thyroid peroxidase autoantibodies to the immunodominant region A. Further evidence for genetic transmission of epitopic "fingerprints". Autoimmunity. 2011 May;44(3):188-94.

Brix TH, Kevin TH, Kyvik KO, Kegeus L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins, J Clin Endocrinol Metab. 2004; 85:536–9.

Brix, TH, Kyvik KO, Hegedus L. "A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins." J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(2): 536- 9.

Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies., Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Nov;32(11):2794-802.

Brøndum-Jacobsen P, Nordestgaard BG, Schnohr P, Benn M. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis., Ann Neurol. 2013 Jan;73(1):38-47.

Buğrul F. Süt çocukluğu dönemindeki bebeklerin annelerine verilen D vitamininin çocuklardaki D vitamini düzeyine etkisi. İstanbul Üniversitesi Çocuk sağlığı Enstitüsü, Uzmanlık tezi, 2011, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. E. Gülbin Gökçay).

Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. Am J Clin Nutr. 2004; 80:1717–20.

Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res*, 2011, 675-703.

Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord*. 2017 Mar;22(1):27-41.

Carey C, Skosey C, Pinnamaneni KM, Barsano CP, DeGroot LJ. Thyroid abnormalities in children of parents who have Graves' disease. Possible pre-Graves' disease. *Metabolism*. 1980; 29:369.

Carling T, Rastad J, Åkerström G, Westin G. Vitamin D Receptor (VDR) and Parathyroid Hormone Messenger Ribonucleic Acid Levels Correspond to Polymorphic VDR Alleles in Human Parathyroid Tumors *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.1998; 83(7):2255–9.

Carvalho G, Perez C, Ward L. The clinical use of thyroid function tests. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57:193–204.

Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama S. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid* 2013; 23:142–50.

Caturegli P, Remigis AD, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria, *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13:391–7.

Chahardoli R, Saboor-Yaraghi AA, Amouzegar A, Khalili D, Vakili AZ, Azizi F. Can Supplementation with Vitamin D Modify Thyroid Autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and Thyroid Profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Horm Metab Res*. 2019 May;51(5):296-301.

Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis *Journal of Autoimmune Diseases* 2005, 2:1.

Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T ve ark. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100:1581–91.

Cho M, Kim JH, Jung MH, Cho IA, Jo HC, Shin JK, Lee SA, Choi WJ, Lee JH. Analysis of vitamin D-binding protein (VDBP) gene polymorphisms in Korean women with and without endometriosis *Clin Exp Reprod Med* 2019;46(3):132-9.

Chun R.F, Adams JS, Hewison M. Back to the future: a new look at ‘old’ vitamin D, *J Endocrinol.* 2008 Aug; 198(2): 261–9.

Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol.* 2014 Apr 21; 5:151. doi: 10.3389/fphys.2014.00151. eCollection 2014.

Ciğerli O, Parıldar H, Unal AD, Tarcin O, Erdal R, Guvener Demirag N. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public Health Nutr.* 2013 Jul;16(7):1306-13.

Cleve, H, Constans J. The mutants of the vitamin-D binding protein: more than 120 variants of the GC/ DBP system. *Vox Sang.* 1988;54, 215–25.

Clinckspoor I, Verlinden L, Mathieu C, Bouillon R, Verstuyf A, Decallonne B. Vitamin D in thyroid tumorigenesis and development. *Prog Histochem Cytochem* 2013; 48: 65–98.

Cogni G, Chiovata L. An overview of the pathogenesis of thyroid autoimmunity. *Hormones* 2013;12(1):19-29.

Collet TH, Bauer DC, Cappola AR, Asvold BO, Weiler S, Vittinghoff E, Gussekloo J, Bremner A, den Elzen WP, Maciel RM, Vanderpump MP, Cornuz J, Dörr M, Wallaschofski H, Newman AB, Sgarbi JA, Razvi S, Völzke H, Walsh JP, Aujesky D, Rodondi N. Thyroid Studies Collaboration. Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism, and the risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Sep;99(9):3353-62.

Correale J, Ysrraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. 2009; 132:1146–60.

Cozzolino M, Bruschetta E, Stucchi A, Ronco C, Cusi D. Role of vitamin d receptor activators in cardio-renal syndromes. *Seminars in Nephrology*, 01 Jan 2012, 32(1):63-9.

Crain CM, Meier C, Guglielmetti M. Elevated C reactive protein and homocysteine values: Cardiovascular risk factors in hypothyroidism? Across-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2003; 166:379-86.

Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, Lucian L, To W, Kwan S, Churakova T, Zurawski S, Wiekowski M, Lira SA, Gorman D, Kastelein RA, Sedgwick JD. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003;421 (6924):744–8.

Dana LM, Ishwarlal J. Hashimoto Thyroiditis Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.

Davenport M, Uckun A, Calikoglu A. Pediatrician patterns of prescribing vitamin supplementation for infants: Do they contribute to rickets? *Pediatrics*. 2004;113: 179-80.

De Remigis P, Vianale L, De Remingis A, Napolitano G. Vitamin D and autoimmune thyroid disease (at): Preliminary results. *Thyroid*. 2013;23: A81–A82.

Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Reviews Cancer* 2007; 7: 684-700.

Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Behind the scenes of vitamin D binding protein: more than vitamin D binding. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2015; 29:773–8.

Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*. 2001; 15:2579–85.

DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec; 80(6 Suppl): 1689-96.

Du C, Yang S, Zhao X, Dong H. Pathogenic roles of alterations in vitamin D and vitamin D receptor in gastric tumorigenesis. *Oncotarget.* 2017 Apr 25; 8(17): 29474–86.

Duntas LH. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis. *Horm Metabol Research* 2015; 47:721-6.

El-Sharei J.H. Subclinical Hypothyroidism *Archives of Diabetes and Endocrine System* ISSN 2638-4981. 2019;(2):1, 22-5.

Eranga HS, Neelakanthi VIR. Profile of Hashimoto's Thyroiditis in Sri Lankans: Is There an Increased Risk of Ancillary Pathologies in Hashimoto's Thyroiditis? *SAGE-Hindawi Access to Research Journal of Thyroid Research.* 2010; Article ID 124264, pages:5.

Erbaş T, Dağdelen S. Hashimoto Tiroiditi. *Türkiye Klinikleri J Endocrin.* 2004;2(1):49-53.

Erdoğan MF ve ark., Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2018: 119-27.

Ferreira GB, Gysemans CA, Demengeot J, da Cunha JP, Vanherwegen AS, Overbergh L, Van Belle TL, Pauwels F, Verstuyf A, Korf H, Mathieu C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 promotes tolerogenic dendritic cells with functional migratory properties in NOD mice. *J Immunol.* 2014;192: 4210-20.

Fontenot JD, Rudensky AY A well-adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol.* 2005; 4:331–7.

Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS, Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res* 2011, 31: 721–31.

Ghoraishian SM, Moghaddam SHH, Afkhami-Ardekani M. Relationship between anti-thyroid peroxidase antibody and thyroid function test. *Iran J Immunol.* 2006; 3:146–9.

Glass CK, Holloway JM. Regulation of gene expression by the thyroid hormone receptor. *Biochim Biophys Acta.* 1990 Dec 11;1032(2-3):157-76.

Glinoeur D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid.* 2000; 10:871–87.

Glowacki S, Synowiec E, Blasiak J. The Role of Mitochondrial DNA Damage and Repair in the Resistance of BCR/ABL-Expressing Cells to Tyrosine Kinase Inhibitors, *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14:16348-64.

Gordin A, Maatela J, Miettinen A, Helenius T, Lamberg B-A. Serum thyrotrophin and circulating thyroglobulin and thyroid microsomal antibodies in a Finnish population. *Acta Endocrinol.* 1979;90:33.

Gordin A, Saarinen P, Pelkonen A, Lamberg B-A. Serum thyroglobulin and the response to thyrotropin releasing hormone in symptomless autoimmune thyroiditis and in borderline and overt hypothyroidism. *Acta Endocrinol.* 1974; 75:274.

Gözel N, Kılınç F, Demircan F. Unilateral Grave's Hastalığı: Olgu sunumu. *Fırat Tıp Derg/Firat Med J* 2014; 19(1): 46-8.

Guerin PPG, DiMarco NM. Review of Iodine Status of Women of Reproductive Age in the USA *Biol Trace Elem Res.* 2019; 188(1): 208–20.

Guha C, Osawa M, Werner PA, Galbraith RM, Paddock GV. Regulation of human Gc (vitamin D-binding) protein levels: hormonal and cytokine control of gene expression in vitro. *Hepatology* 1995; 21:1675–81.

Guyton AC, Hall J.E. *Textbook of Medical Physiology* Çeviren: Çavuşoğlu H. *Tıbbi Fizyoloji Cep Kitabı Nobel Tıp Kitapevi Ltd Şti., İstanbul, 2014; S:573-80.*

Hammerstad SS, Jahnsen FL, Tauriainen S, Hyöty H, Paulsen T, Norheim I ve ark. Inflammation and increased myxovirus resistance protein A expression in thyroid tissue in the early stages of Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2013; 23(3):334-41.

Hashimoto, H. Zur Kenntniss der lymphoatosen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatoa). *Langenbecks archiv fur klinische chirurgie*.1912; 97: 219-48.

Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T ve ark. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health*. 2010; 10:782.

Hess A. The history of rickets. In: *Rickets, Including Osteomalacia and Tetany* Lea & Febiger: Philadelphia, 1929; 22–37.

Hewison, M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin. Endocrinol*. 2012; 76: 315–25.

Hii CS, Ferrante A, The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients*. 2016 Mar 2;8(3):135.

Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr;87(4):1080-6.

Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981; 211: 590-3.

Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80 (suppl): 1678- 88.

Hossein NA, Holick MF. Vitamin D for health: A Global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013 July; 88(7):720–55.

Hughes G.C, Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone *Nature Reviews Rheumatology* volume 10, pages 2014;740–51.

Hutfless S, Matos P, Talor MV, Caturegli P, Rose NR. Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: E1466–7.

Iddah M.A, Macharia BN. *Autoimmune Thyroid Disorders.* Hindawi Publishing Corporation ISRN Endocrinology. 2013; Article ID 509764, pages:9.

Jones G1, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2012;523: 9–18.

Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res.* 2011 Oct;50(4):303-12.

Kamel AM, Mira MF, Mossallam GI, Ebid GTA, Radwan ER, Eldin NHA, Mamdouh M, Amin M, Badawy N, Bazaraa H, Ibrahim A, Salah N, Hansen J. "Lack of association of CTLA-4 +49A/G polymorphism with predisposition to type 1 diabetes in a cohort of Egyptian families." *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2014;15: 25-30.

Kato S. The Function of Vitamin D Receptor in Vitamin D Action. *The Journal of Biochemistry,* 2000;127(5): 717-22.

Keller H, Wahli W. In *Principles of Medical Biology,* 1997.

Kew RR. The Vitamin D Binding Protein and Inflammatory Injury: A Mediator or Sentinel of Tissue Damage? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jul 10; 10:470. doi: 10.3389/fendo.2019.00470.

Khan D, Ahmed AS. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2016 Jan 6; 6:635. doi: 10.3389/fimmu.2015.00635. eCollection. 2015.

Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapfl M et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 243-7.

Kmieć P, Sworczak K. Vitamin D in thyroid disorders. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2015; 123: 386–93.

Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res.* Mar; 2008;127:256-62.

Konukoğlu D. Sorularla Konu Anlatımlı Tıbbi Biyokimya, Hormonlar. Nobel Tip Kitapevi. 2016;380-8.

Krassas GE, Wiersinga W. Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens., *Society of the European Journal of Endocrinology* 2006; 777-80.

Kruse K. Endocrine Control of calcium and bone metabolism. In Brook CGD (ed), “Clinical Paediatric Endocrinology” 3th ed, Oxford: Blackwell Science Ltd. 1995;712-43.

Kuchuk NO, Pluijm SMF, Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P: Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.*2009; 94: 1244-50.

Lai JC, Dodge JL, Sen S, Covinsky K, Feng S. Functional decline in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation: Results from the functional assessment in liver transplantation (FrAILT) study. *Hepatology.* 2016 Feb;63(2):574-80.

Laker MF. *Clinical Chemistry For Medical Students*, Nobel&Güneş Kitapevi. 1996;199-209.

Lang PO, Samaras D. Aging adults and seasonal influenza: does the vitamin d status (h)arm the body? *J Aging Res.* 2012; 2012:806198.

Li D, Cai W, Gu R ve ark. “Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto’s thyroiditis in patients” *Clinical Immunology*, 2013;149(3): 411–20.

Li HS, Verginis P, Carayanniotis G. Maturation of dendritic cells by necrotic thyrocytes facilitates induction of experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol.* 2006; 144:467–74.

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.

Ling SM, Kaplan SA, Weitzman JJ, Reed GB, Costin G, Landing BH. Euthyroid goiters in children. Correlation of needle biopsy with other clinical and laboratory findings in chronic lymphocytic thyroiditis and simple goiter. *Pediatrics.* 1969; 44:695-9.

Liontiris MI, Mazokopakis EE. A Concise Review Of Hashimoto Thyroiditis (HT) And The Importance Of Iodine, Selenium, Vitamin D And Gluten On The Autoimmunity And Dietary Management Of HT Patients. Points That Need More Investigation, *Hell J Nucl Med.* 2017; 20(1): 51-6.

Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103:620-5.

Liu N, Nguyen L, Chun RF ve ark. Altered endocrine and autocrine metabolism of vitamin D in a mouse model of gastrointestinal inflammation. *Endocrinology.* 2008; 149:4799–808.

Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, Ouyang YB, Ouyang Y, Simmons CF, Equils O, Hewison M. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunol.* 2011 May 15;186(10):5968-74.

Lombardi F, Antonangeli L, Martino E ve ark. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 561–6.

Lu Z, Chen TC, Zhang A, Persons KS, Kohn N, Berkowitz R, Martinello S, Holick MF An evaluation of the vitamin D3 content in fish: Is the vitamin D content adequate to

satisfy the dietary requirement for vitamin D? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2007; 103 (3–5):642-4.

Lucci V, Di Palma T, Zannini M. Neuropilin-2 Is a Newly Identified Target of PAX8 in Thyroid Cells, Institute of Experimental Endocrinology and Oncology ‘G. Salvatore’- National Research Council, Naples, Italy *PLoS One*. 2015 Jun 1;10(6): e0128315.

Machała E, Redynk M, Iavorska I, Machała P. Hashimoto’s thyroiditis, *World Scientific News*. 2019;128(2) 302-14.

Malthiery Y. ve Lissitzky S. “Primary structure of human thyroglobulin deduced from the sequence of its 8448-base complementary DNA,” *European Journal of Biochemistry*. 1987;165(3): 491–8.

Mangelsdorf DJ, Evans RM. The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell*. 1995; Dec 15;83(6):841–50.

Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schutz G, Umesono K, Blumberg B, Kastner P, Mark M, Chambon P, Evans RM. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*. 1995; Dec 15;83(6):835–9.

Mansournia N, Mansournia MA, Saeedi S, Dehghan J. The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2014; 37:473–6.

Marieb EN, Hoehn K. *Anatomy&Physiology-Nobel Akademik Yayıncılık*. 2017; 533-7.

Martin DW, Mayes PA, Rodwell VW, Granner DK. *Harper’s Review of Biochemistry*. 20th ed. Lange Medical Publications ,1985; 530-36.

Masters PA, Simons RJ. Clinical use of sensitive assays of thyroid stimulating hormone. *J Gen Intern Med*. 1996 Feb;11(2) :115-27.

Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol. Med*. 2002; 8:174–79.

Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA, Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med.* 2015;18: 222-27.

McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922; 53:293–8.

McLachlan SM, Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid.* 2004; 14:510–20.

Mellanby T. The part played by an “accessory factor” in the production of experimental rickets. *J Physiol.* 1918; 52:11–14.

Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.

Møller UK, Streym S, Jensen LT, Mosekilde L, Schoenmakers I, Nigdikar S, Rejnmark L. Increased Plasma Concentrations of Vitamin D Metabolites and Vitamin D Binding Protein in Women Using Hormonal Contraceptives: A Cross-Sectional Study, *Nutrients* 2013, 5, 3470-80.

Moy KA, Mondul AM, Zhang H, Weinstein SJ, Wheeler W, Chung CC, Männistö S, Yu K, Chanock SJ, Albanes D. Genome-wide association study of circulating vitamin D-binding protein, *Am J Clin Nutr.* 2014 Jun;99(6):1424-31.

Muscogiuri G, Tirabassi G, Bizzaro G, Orio F, Paschou SA, Vryonidou A, Balercia G, Shoenfeld Y, Colao A. Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D?, *Eur J Clin Nutr.* 2015; Mar; 69(3):291-6.

Müller K, Haahr PM, Diamant M, Rieneck K, Kharazmi A, Bendtzen K. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine.* 1992; 4:506–12.

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 May;19(5):495-501.

Nelson DL, Cox MM; Lehninger Principles of Biochemistry, Çevirmen: Y. Murat Elçin. *Lehninger Biyokimyanın İlkeleri* 5. Basım, Palme Yayınevi 2016 S:892.

Nielson CM, Jones KS, Bouillon R. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group, Chun RF, Jacobs J, Wang Y, Hewison M, Adams JS, Swanson CM, Lee CG, Vanderschueren D, Pauwels S, Prentice A, Smith RD, Shi T, Gao Y, Zmuda JM, Lapidus J, Cauley JA, Schoenmakers I, Orwoll ES. Role of Assay Type in Determining Free 25-Hydroxyvitamin D Levels in Diverse Populations. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1695-6.

Ohyama Y, Shinki T. in *Handbook of Hormones*, 2016.

Okuyucu A, Alaçam H. Iodine Metabolism *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2012; 29: 277 – 9.

Onbaşı K. Otoimmunité ve Tiroid Türkiye Klinikleri *J Immun Allergy-Special Topics*. 2018;11(1):16-21.

O'Shea, PJ ve ark. Characterization of skeletal phenotypes of TRalpha1 and Trbeta mutant mice: implications for tissue thyroid status and T3 target gene expression. *Nucl Recept Signal*, 2006. 4: p. e011., Published online 2006 Jul 7.

Owen R, Reilly GC. In vitro Models of Bone Remodelling and Associated Disorders. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2018; 6:134.

Pacini F, Vorontsova T, Molinaro L ve ark. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout,” *The Lancet*, 1998;352 (9130): 763–6.

Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005;6(11):1133–41.

Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ*. 2010 Jan 11; 340: b5664.

Pike JW, Lee SM, Meyer MB. Regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in bone cells: exploiting new approaches and defining new mechanisms, *Bonekey Rep*. 2014; 3: 482. Published online 2014 Jan 8.

Pike JW, Meyer MB. The Vitamin D Receptor: New Paradigms for the Regulation of Gene Expression by 1,25-Dihydroxyvitamin D3. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 June; 39(2): 255–69.

Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women., *Diabetes Care*. 2010 Sep;33(9):2021-3.

Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, Tamez H, Zhang D, Bhan I, Karumanchi SA, Powe NR, Thadhani R. Vitamin D–Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans. *Engl J Med* 2013; 369:1991-2000.

Priehl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013, 5, 2502–21.

Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res*, 2015, 979167.

Ray S, Sonthalia N, Kundu S, Ganguly S. Autoimmune disorders: An overview of molecular and cellular basis in today's perspective. *J Clin Cell Immunol*. 2012; S10:1-12.

Rhoades RA, Bell DR, Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine (Medical Physiology (Rhoades)). 2017 S: 613-24.

Riancho JA, Macias JG, Del Arco C. ve ark. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1987; 42: 962– 6.

Root VA, Regulation of mineral homeostasis. In: Rudolph AM, Rudolph's Pediatrics, London. Appleton Lange. 1996;1837-49.

Roskies M, Dolev Y, Caglar D, Hier MP, Mlynarek A, Majdan A et al. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 41: 160–3.

Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. Endotext [Internet]., Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion, MDText.com, Inc.; 2000-. September 2, 2015.

Ruwhof C, Draxhage HA. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. *Thyroid*. 2001; 11: 427- 36.

Safadi FF, Thornton P, Magiera H, Hollis BW, Gentile M, Haddad JG ve ark. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J Clin Invest*. 1999; 103:239–51.

Sahin M, Uçan B, Giniş Z, Topaloğlu O, Güngüneş A, Bozkurt NC ve ark. Vitamin D3 levels and insulin resistance in papillary thyroid cancer patients. *Med Oncol*. 2013; 30: 589.

Sakaguchi S. Naturally arising FoxP3-expressing CD25+ CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol*. 2005; 6:343-52.

Sakiyama R. Thyroiditis: a clinical review. *Am Fam Physician*. 1993; 48:615–21.

Santos LR, Fonseca P, Soares P. Hashimoto's Thyroiditis In Adolescents US *Endocrinology*. 2015;11(2):85–8.

Sawin, CT, The Heritage of Dr. Hakaru Hashimoto (1881-1934). *Endocrine Journal*. 2002; 49:399-403.

Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, Wassmuth A. CYP24A1 Mutations in Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *New Engl. J. Med*. 2011; 365:410–21.

Schwartz JB, Lai J, Lizaola B, Kane L, Markova S, Weyland P, Terrault NA, Stotland N, Bikle D. A comparison of measured and calculated free 25(OH) vitamin D levels in clinical populations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 May;99(5):1631-7.

Sempos CT, Heijboer AC, Bikle D, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, DeLuca HF, Jones G, Munns CF, Bilezikian JP, Giustina A, Binkley N. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Oct;84(10):2194-207.

Shelley R, Robert P, Henry N et al. Nutritional rickets in African American breastfed infant. *J Pediatr* 2000; 137: 153-7.

Shevach EM. Regulatory/suppressor T cells in health and disease. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:2721–24.

Shi S, Bartold PM, Miura M, Seo BM, Robey PG, Gronthos S. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthod Craniofac Res*. 2005 Aug;8(3):191-9.

Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004; 19:429–35. 10.1359/JBMR.0301264.

Shin DY, Kim KJ, Kim D, Hwang S, Lee EJ. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase in autoimmune thyroiditis. *Yonsei Med J* 2014;55: 476-8.

Shoenfeld Y, Tincani A, Gershwin ME. Sex gender and autoimmunity, *Journal of Autoimmunity*. 2012; 38(2–3): J71-J73.

Sinha R, Bhushan I. The Study of Serum Calcium and 25-OH Vitamin D Levels in newly diagnosed hypothyroid patients. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861.2019;18 (6):18-21.

Skowronek IB, Szewczyk L, B, Rechberger BK, Korobowicz E, “The differences in T and B cell subsets in thyroid of children with Graves’ disease and Hashimoto’s thyroiditis,” *World Journal of Pediatrics*, 2013; 9(3): 245–50.

Sonderman JS, Munro HM, Blot WJ, Signorello LB. Reproducibility of Serum 25-Hydroxyvitamin D and Vitamin D-Binding Protein Levels Over Time in a Prospective Cohort Study of Black and White Adults, *Am J Epidemiol*. 2012 Oct 1; 176(7): 615–621. Published online 2012 Sep 13.

Sowah ve ark. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. *BMC Public Health* 2017; 17:519.

Sözbilir NB, Bayşu N, *Biyokimya, Güneş Tıp Kitabevleri*, 2008: S:348-51.

Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YEC. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clinica Chimica Acta*. 2006;372(1-2):33–42.

Stolzenberg-Solomon RZ, Hayes RB, Horst RL, Anderson KE, Hollis BW, Silverman DT. Serum vitamin D and risk of pancreatic cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Screening Trial. *Cancer Res*. 2009;69:1439–47.

Swain M, Swain T, Mohanty BK. Autoimmune thyroid disorders-An update., *Indian J Clin Biochem*. 2005 Jan;20(1):9-17.

Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2011;21: 891-896.

Tanaka Y, DeLuca HF. Rat renal 25-hydroxyvitamin D₃-1- and 24-hydroxylases: their in vivo regulation. *Am J Physiol* 1984;246:E168 –73.

Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Lombardi V, Mule ID, Liparulo L, Pariani N, Bartalena N. Thyroid Autoimmunity and Environment, *Horm Metab Res* 2009; 41(6): 436-42.

Tezuka H, Ohteki T. Regulation of IgA Production by Intestinal Dendritic Cells and Related Cells, *Front Immunol*. 2019 Aug 13;10:1891.doi: 10.3389/fimmu.2019.01891. eCollection 2019.

Trotsenburg PV. Early Development and the Thyroid Hormone State in Down Syndrome, University of Amsterdam, January 2006.

Tsuprykov O, Chen X, Hocher CF, Skoblo R, Lianghong Yin, Hocher B. Why should we measure free 25(OH) vitamin D? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Jun; 180:87-104.

Tunbridge WMG, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, Evered DC, Evans JG, Hall R, Smith P, Stephenson J, Young E. Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J*.1981; 282:258.

Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R ve ark. The spectrum of thyroid disease in a community. The Whickham Survey. *Clin Endocrinol*. 1977; 7:481.

Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J*. 2005; 52:89-94.

Türken M. Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitus hastalıklarının patogeneğinde D vitamini eksikliğinin rolünün araştırılması. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Uzmanlık tezi, 2011, Diyarbakır (Tez Danışmanı Prof. Dr. Leyla ÇOLPAN).

Uslu I, Erdi YT. Tiroid Glandı Hastalıklarının Değerlendirilmesinde Nükleer Tıp Tetkikleri, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Tiroid Hastalıkları Sempozyumu 15 Ekim 1999; 15-26 İstanbul.

Valdivielso JM, Cannata-Andía J, Coll B, Fernández E. A new role for vitamin D receptor activation in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297: 1502-9.

van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97:93–101.

Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011; 99:39-51.

Vasudevan DM, Sreekumari S, Vaidyanathan K. Textbook of Biochemistry for Medical Students, Jaypee Brothers Medical Publishers; 7th edition edition 2013 31 Aug: 634-9.

Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842–56.

Wacker M, Hollick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskkeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 2013; 5:111-48.

Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K ve ark. "A global representation of vitamin D status in healthy populations". *Archives of Osteoporosis.* 2012;7 (1–2): 155–72.

Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H, Xu Y. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients.* 2015 Apr 3;7(4):2485-98.

Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J Intern Med.* 2015; 278:369-95.

Wang S, Baidoo SE, Liu Y ve ark. "T cell-derived leptin contributes to increased frequency of T helper type 17 cells in female patients with Hashimoto's thyroiditis," *Clinical and Experimental Immunology,* 2013; 171(1): 63–68.

Weetman AP, McGregor AM. "Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding" *Endocrine Reviews,* 1994; 15(6): 788–830.

White P, Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2000;1: 320-7.

Wiersinga W M. *Thyroid Diseases, Hashimoto's Thyroiditis*, 2018; 205-247. First Online: 31 May 2018, Part of the Endocrinology book series.

Williams GR. Cloning and characterization of two novel thyroid hormone receptor beta isoforms. *Mol Cell Biol*, 2000. 20(22): 8329-42.

Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlinch G. Über das krystallisierte Vitamin D₂. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie Journals*.1932; 492: 226.

Wong YY, Flicker L, Yeap BB, McCaul KA, Hankey GJ, Norman PE., Is hypovitaminosis D associated with abdominal aortic aneurysm, and is there a dose-response relationship? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013 Jun;45(6):657-64.

Yamamoto K. Mechanisms of autoimmunity- Recent concept. *JMAJ*. 2004;47(9):403-6.

Yamamoto N, Homma S. Vitamin D₃ binding protein is a precursor for the macrophage-activating signal factor from lysophosphatidylcholine-treated lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:8539-8543

Yanai H, Hakoshima M, Katsuyama H. Clinical, Biochemical, Hematological, Endocrinological and Immunological Differences Between Graves' Disease Patients With and Without Thyroid Storm. *J Clin Med Res*. 2019 Jun;11(6):452-57.

Yoshida H, Amino N, Yagawa K, Uemura K, Satoh M, Miyai K, Kumahara Y. Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978; 46:859.

Younger, D.S *Hashimoto's Thyroiditis and Encephalopathy*. *World Journal of Neuroscience*. 2017; 7, 307-26.

Yumrutepe T. Evre 1-3 KOAH hastalarında D vitamini düzeyi ile solunum fonksiyonları, fiziksel performans ve denge arasındaki ilişki. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, 2011, Malatya (Danışman: Zeynep Ayfer Aytemur).

Zempleni, J. et al., Handbook of vitamins. 4th ed. CRC Press. New York. 2008. 608 p.

Zhang J, Chalmers MJ, Stayrook KR, Burris LL, Wang Y, Busby SA, Pascal BD, Garcia-Ordonez RD, Bruning JB, Istrate MA, Kojetin DJ, Dodge JA, Burris TP, Griffin PR. DNA binding alters coactivator interaction surfaces of the intact VDR-RXR complex. Nat Struct Mol Biol. 2011 May;18(5):556-63.

Zimmerman MB. Iodine deficiency. Endocr Rev. 2009; 30:376–408.



EKLER

Ek 1 Etik Kurul Onayı

**TIP FAKULTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2018**

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Sebahat ÖZDEM	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yeni Tanı Almış Hashimato Troiditli Hastalarda Serbest ve Biyoyararlanılabilir Vitamin D Düzeyleri	
DESTEKLEYİCİ	Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 342	Tarih: 16.05.2018
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Selahattin KUMRU
Üye (İznil)

Prof.Dr.Özgür BURSON
Üye

Doç.Dr.Banu NUR
Üye

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Bülent KARSLI
Üye

Doç.Dr.Özgür ÖZGE BAYSAL
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet TÜRKAY
Üye (İznil)

Prof.Dr. Arda TAŞTARĞIL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Dilaver İNAN
Üye

Prof.Dr.Veli YAZISIZ
Üye

Doç.Dr.Dijle KILINEN KORGUN
Üye

Dr. Onal HÜLÜR
Üye (İznil)

Turgut ALTUN
Üye

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye

Ek 2 Aydınlatılmış Onam Formu

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

Araştırmanın Adı: **Yeni Tanı Almış Hashimoto Tiroiditli Hastalarda Serbest ve Bioyararlanılabilir Vitamin D Düzeyleri**

- a. Araştırmanın İçeriği: Hashimoto hastalığı ve D vitamini
- b. Araştırmanın Amacı: Daha önce yapılan çalışmalarda, kanser, multipl skleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, metabolik sendrom ve diabetes mellitus gibi hastalıklarda vitamin D düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada vücudumuzda aktif olarak fonksiyon gören D vitamininin düzeyleri araştırılacaktır.
- c. Araştırmanın Nedeni:
 Bilimsel araştırma
 Tez çalışması
- d. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 18
- e. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 120
- f. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler:
Fizik muayene
Kan alınması

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Kan alınması sırasında sadece hafif bir acı hissedeceksiniz.

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar: Bu araştırma sonucunda hastaların ve kontrol grubunun aktif D vitamin düzeyleri ölçülecektir.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Prof. Dr. Sebahat zdem Telefon: 0505662903.

5. Zararların Karşılanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar görecek olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın Sebahat zdem tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, alışmayı Reddetme ve çalışmadan ekilme Hakkı, çalışmadan çıkarılma:

- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
 - b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
 - c. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan ekilebileceğimin bilincindeyim.
8. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

9. Gizlilik:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

10. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Kadriye Ece	Uyruğu	T.C.
Soyadı	ÜNÜVAR	Tel no	+905386493469 +96879012249
Doğum tarihi	22.11.1991	e-posta	ecee.07@gmail.com

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	Antalya Karatay Lisesi	2009
Lisans	Antalya Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2013
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Stajyer	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.	2 Ay (06.2012-08.2012)
Stajyer	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD. Laboratuvarı	6 Ay (09.2013- 02.2014)
Biyolog	Acıbadem Sağlık Grubu- Acıbadem Üniversitesi Atakent Eğitim ve	11 Ay (02.2014-01.2015)

	Araştırma Hastanesi Laboratuvarları	
Biyolog	Antalya Anadolu Hastanesi Merkez Laboratuvarı	8 Ay (02.2015- 10.2015)
Aplikasyon Uzmanı	Serkan Medikal	4 Yıl (10.2015- 10.2019)
Aplikasyon Uzmanı	New Source Medical Llc. (Sultanate Of Oman)	8 Ay- Hala (10.2019- Hala)

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	e-YDS 2017/4	32,5

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

Burslar-Ödüller:

Yayınlar ve Bildiriler:

- Özen Küçükçetin İ., Ünüvar K.E., Yücel S.G., Özdem S.S., Özdem S., "Protein C ve/veya S Ölçümü İstenen Hastalarda Preanalitik Bir Hata Olarak İlaç Kullanımı", Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği, Uluslararası Katılımlı Preanalitik Evre Sempozyumu, ESKİŞEHİR, TÜRKİYE, 23-24 Mart 2018, ss.66-66
- Özen Küçükçetin İ., Ünüvar K.E., Yücel S.G., Özdem S.S., Özdem S., "Hemogram Parametrelerinin Süreye ve Isıya Bağlı Değişimleri ", Uluslararası

Katılımlı Hematolojik Hastalıkların Tanı ve İzleminde Laboratuvar
Sempozyumu, DENİZLİ, TÜRKİYE, 5-7 Nisan 2018, ss.60-60

