

**T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**SUBKLİNİK VE AŞIKAR HASHİMOTO'YA SEKONDER HİPOTİROİDİLİ
OLGULARDA SERUM SİTOKİN (IL-2, IL-4, IL-12, IFN-GAMA) DÜZEYLERİNİN
L-TİROKSİN TEDAVİSİ SONRASI, DEĞİŞİKLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzman.Dr.Feyzullah GÜÇLÜ

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.Bilgin ÖZMEN**

**MANİSA
2008**

ÖNSÖZ

Günümüzde Hashimoto Tiroiditi tüm tiroit hastalıkları içinde en yaygın olanıdır. Klinik olarak, asemptomatik olgular ile belirgin miksödem arasında değişmektedir. Hastalığın patogenezinde sitokinlerin rolü tam olarak belli olmadığından halen üzerinde çalışmaların yapıldığı güncel araştırma konularındandır.

L-tiroksin tedavisinin, sitokinler üzerinde olan etkilerini değerlendirmek amacıyla bu konuyu seçtim.

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları yan dal ihtisasını ve tezimin hazırlanması sırasında bana destek olan; Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı, Sayın Doç.Dr.Bilgin ÖZMEN başta olmak üzere, Doç.Dr.Zeliha HEKİMSOY Doç.Dr.Cengiz KIRMAZ' a, tezimin endokrinolojik ve biyokimyasal parametrelerinin analizlerinin yapılmasında destek veren Sayın Doç.Dr.Fatma TANELİ' ye ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde görev yapan değerli hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sıcak sevgileri ve destekleri ile her zaman yanımda olan, kliniğimizdeki uzman ve asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Saygılarımla

Uzm.Dr.Feyzullah GÜÇLÜ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
ÖZET	IV
İNGİLİZCE ÖZET	V
1. GİRİŞ	1 - 3
1.1. Tiroiditlerin Sınıflandırılması	1
1.2. Hashimoto tiroiditi	2 - 3
2. GENEL BİLGİLER	4 - 17
2.1. Histolojik Özellikler	4 - 5
2.2. Patogenez	5 - 7
2.2.1. Apoptozis	7 - 10
2.2.1. A. Perforin aracılıklı apoptozis	8
2.2.1. B. Hücre ölüm reseptörü sinyali aracılıklı apoptozis	8 - 9
2.2.1. C. TRAIL aracılıklı apoptozis	10
2.2.2. Hashimoto tiroiditi patogenezinden sorumlu olan diğer faktörler	10
2.2.2.A. Sitokinler ve Hashimoto tiroiditi	11
2.3. Gebelik ve Hashimoto tiroiditi	11
2.4. Klinik	12 - 13
2.4.1. Hastalığın doğal gidişi	14
2.5. Hashimoto tiroiditi ve tiroid kanserleri	14 - 15
2.6. Tanı	15 - 16
2.7. Ayırıcı tanı	16 - 17
2.8. Tedavi	17 - 18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19 - 23
3.1. İstatistiksel Analizler	24
4. BULGULAR	25 - 31
5. TARTIŞMA	32 - 35
6. KAYNAKLAR	36 - 47

KISALTMALAR

Anti – TG	: Anti troglobulin antikor
Anti – TPO	: Anti peroksidaz antikor
FT₄	: Serbest Tiroksin
FT₃	: Serbest Triiodotironin
TSH	: Tiroid stimulan hormon
I	: İyod
IL	: İnterlökin
CD₄	: Helper
HLA	: Human lökosit antijen
IFN-γ	: İnterferon gama
MHC	: Major Histokompatibilite kompleks
TSH-r	: TSH reseptör
Th	: T helper
TNF-α	: Tümör nekroz faktör
TRAIL	: TNF aracılığı ile apoptozisi uyaran ligand
FasL	: Fas ligand
Na⁺	: Sodyum / iyon simporturu
VEGF	: Vasküler epitelial growth faktör
PI3	: Fosfatidilinozitol 3
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
T.Ö	: Tedavi öncesi
T.S	: Tedavi sonrası

ÖZET

Hashimoto tiroiditi, kronik otoimmün tiroiditlerdendir. Tiroid dokusunda otoimmün destriksiyona bağlı olarak, hipotirodizm gelişmektedir ve erişkinlerde hipotirodizmin en sık nedenidir. Hastalığın toplumda görülme sıklığı %2' dir. Hashimoto tiroiditi diffüz lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir.

Patogeneizde genetik ve çevresel faktörler sorumludur. HLA-DR3 ve HLA-DR5 geni ile kalımsal özellik gösterdiği düşünülmektedir. Çevresel olanlar ; iyot alımı, bakteriyel ve viral infeksiyonlar, sitokin tedavisi ve gebeliktir. İmmün patogeneizde, Th 1 antikor yoluyla oluşan sitotoksisite önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle; IL-12, TNF- α ve IFN- γ patogeneizde önemli bir yere sahiptir. TNF aracılığıyla oluşan apoptoziste patogeneizde önemli olan bir diğer faktördür.

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve Hashimoto hipotiroidi tanısı alan 65 olgu çalışmaya alındı. Hastaların tamamı kadın olup, yaş ortalamaları 40.32 ± 13.5 yıl ve yaş dağılımları 18 – 73 yıl idi. L-tiroxin ile 10-12 hafta tedavi sonucunda, ötiroidi sağlanan olgularda, serum TSH değerlerinde düşme ($p < 0.0001$) ve serum FT4 düzeylerinde saptanan artış istatistiksel yönden anlamlı ($p < 0.0001$) bulundu. Olgularda, anti-Tg ($p < 0.01$) ve anti-TPO ($p < 0,001$) düzeylerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Anti-TPO düzeyindeki azalma, anti-Tg düzeyine göre daha belirgindi. Çalışmamızda, tedavi sonrası IL-12 düzeylerindeki düşüş ($p < 0.001$) ise literatürde daha önce sadece bir çalışmada gösterilmiş, son derece anlamlı bir sonuç olarak yorumlanabilir. Çünkü Th 1 kaynaklı bir sitokindir. IFN- γ düzeyindeki düşüş ($p=0.276$) ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda, serum IL-2 ve IL-4 düzeylerine bakıldığında, değerlerinin Hashimoto hipotiroidili olgularda, tedavi sonrasında değişim olmamıştır.

SUMMARY

Hashimoto's thyroiditis is a chronic autoimmune thyroiditis. It is the most common cause of primary hypothyroidism in adolescent period, via autoimmune thyroid tissue destruction and affecting 2% of the population. This disease is characterized by extensive lymphocytic infiltration in thyroid tissue.

The pathogenesis of the Hashimoto's thyroiditis involves a complex interaction between genetic predisposing factors and environmental factors. Genetic factors are associated with HLA-DR3 and HLA-DR5. Environmental factors are iodine intake, bacterial and viral infections, cytokines therapy and pregnancy. Th1-mediated cytotoxic immune response is the major pathogenic feature of this disease. Thus, cytokines such as IL-12, TNF- α and IFN- γ are very important in the pathogenesis. On the other hand, apoptosis over TNF is other important pathogenic pathway.

Sixty five patients with Hashimoto's thyroiditis referred to Celal Bayar University Medical Faculty Endocrinology polyclinic were included in this study. All of the patients were female aged 18 to 73 (mean= 40.32 \pm 13.5) years. After a 10-12 weeks L-thyroxin therapy period, all of the patients were turn into euthyroidic state. There was a statistically significant decrease ($p < 0.0001$) in the levels of TSH and increase in the levels of FT4 ($p < 0.0001$) at the same time. Also, the levels of anti-Tg ($p < 0.019$) and anti-TPO ($p < 0,001$) were significantly lower than pre-treatment period. Decreasing of the anti- TPO levels is greater than anti-Tg levels. In the post-treatment period, a statistically significant decrease was shown ($p < 0.001$) for the IL-12 levels in our investigation and this case was announced only one published paper in the literature. This result was very important, because IL-12 was originated by Th-1 immune response. Decreasing of the IFN- γ levels was not statistically significant ($p = 0.276$). On the other hand, no changes were determined of the IL-2 and IL-4 levels.

1. GİRİŞ

Tiroiditler, tiroid bezinin farklı etiyolojik nedenlerine bağlı olarak oluşan ve farklı klinik tablolar ile kendini gösteren heterojen inflamatuvar hastalıklardır. Bu terim, iltihabi tiroid hastalıkları dışında, fibröz dokunun ve lenfosit infiltrasyonunun ön planda olduğu diğer bazı tiroid hastalıklarında da kullanılmaktadır. İster otoimmün, ister enfeksiyöz veya toksik nedenli olsun bütün tiroidit tiplerinde, tiroit follikülünün normal yapısı bozulur ve apoptozis sonucunda tiroid foliküler hücrelerinde ölüm gerçekleşir. Her bir tiroidit tipinin kendine özgü histolojik özelliği vardır. (1)

1.1. Tiroiditlerin Sınıflandırılması

Tiroiditlerin birçoğunda, hastalığın nedeni tam olarak bilinemediğinden, kesin ve doğru bir sınıflandırması yapılamamıştır. Ancak, genellikle kabul gören sınıflandırma şekli, hastalığın başlama hızı ve süresine göre; akut, subakut ve kronik olarak ayrılmasıdır. (1,2)

1. Akut Tiroiditler

2. Subakut Tiroiditler

- a.) Subakut granülatöz tiroidit (De Quervain tiroidit)
- b.) Subakut lenfositik tiroidit (Postpartum tiroidit)
- c.) Atipik tiroidit
- d.) Amiodoron ile oluşan tiroidit

3. Kronik Tiroiditler

- a.) Hashimoto tiroiditi (kronik lenfositik tiroidit, otoimmün tiroidit)
- b.) Riedel struma

1.2. Hashimoto tiroiditi

Hashimoto tiroiditi, kronik otoimmün tiroiditlerdendir. İlk defa, 1912 yılında Dr. Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmış ve "struma lenfomatoza" olarak isimlendirilmiştir. (3)

Hastalık, daha sonra kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son olarak da otoimmün tiroidit gibi isimler almıştır. Otoimmün hastalıkların uluslararası kabul edilen bir sınıflandırmasının olmaması nedeniyle, bazı araştırmacılar Hashimoto tiroiditi tanımını histolojik bir tanı olarak kabul ederler. Eğer sadece lenfosit infiltrasyonu varsa, lenfositik tiroidit adını verirken atrofi, tiroid hücrelerinde eozinofilik değişiklikler ve fibrozisde varsa Hashimoto tiroiditi olarak isimlendirmektedirler. (4)

Hashimoto tiroiditi, organ spesifik ve en sık görülen bir otoimmün hastalıktır. (5) Immünolojik testlerden Anti – tiroglobulin (Anti - Tg) ve anti – tiroid peroksidaz (Anti - TPO) antikörlerin yüksek titrede pozitif olması hastalığın tanısı için çoğu kez yardımcıdır. Tiroid dokusunda otoimmün destrüksiyona bağlı olarak hipotiroidizm gelişmektedir (6,7) ve erişkinlerdeki hipotiroidizmin en sık nedenidir. (8)

Hastalığın toplumda görülme sıklığı %2'dir. Hastalık kadınlarda erkeklere göre 5-7 kat daha sıktır, olguların %95'ini kadın hastalar oluşturmaktadır, (9,10) ve 40 – 65 yaşları arasında görülme sıklığında artış olur. (10)

Kronik otoimmün tiroiditlerin iki klinik formu vardır. Tiroid volümünün arttığı guatr formu ve tiroid dokusunda atrofinin izlendiği formdur. Guatr ile beraber izlenen form, bu grup içerisinde en sık olanıdır. (11) Her ikisi de serumda tiroid otoantikörlerinin çoğu kez pozitif olup çeşitli derecelerde tiroid disfonksiyonu ile karakterizedir. Sadece, guatr varlığı veya yokluğu açısından ayrılmaktadırlar. (12)

Dr. Amino ve arkadaşları, Hashimoto hastalığını klinik evresine göre 4 alt grupta toplamışlardır (13).

1. **Subklinik otoimmün tiroidit:** Hastalığın erken dönemi olup, tiroid antikörleri pozitifdir, tiroid bezi genellikle normaldir, guatr yoktur. Serum, serbest tiroksin (FT4), serbest triiodotironin (FT3) ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri normaldir.

2. **Kronik otoimmün tiroidit:** Hastalığın hafif şiddette olduğu dönemdir, antikorlar pozitifdir, hafif veya orta derecede guatr vardır ve parankim serttir. Klinik ötiroid, hipotiroid veya tirotoksik olabilir.
3. **Klasik Hashimoto hastalığı:** Hastalığın ileri evresidir. Antikorlar yüksek titrede pozitifdir, tiroid bezi büyük ve serttir. Hasta ötiroid, hipotiroid veya tirotoksikozda olabilir.
4. **Atrofik tiroidit:** Hastalığın son evresidir, antikorlardaki pozitiflik devam etmektedir, tiroid bezi atrofiktir, klinik hipotiroidiktir.

Dr. Davies ve Amino' nun önerdikleri diğer bir otoimmün tiroidit sınıflandırması ise (14):

Tip 1 Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı tip 1)

1 A Guatrlı

1 B Guatrsız

Klinik: Serum TSH düzeyleri normaldir ve hastalar ötiroidtir. Anti - Tg ve Anti - TPO antikorları yüksek titrede pozitifdir.

Tip 2 Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı tip 2)

2 A Guatrlı (Klasik Hashimoto hastalığı)

2 B Guatrsız (Primer miksödem, atrofik tiroidit)

Klinik, hipotiroidizm egemendir. Anti - Tg ve anti - TPO antikorları yüksektir. Bazı tip 2 B hastalarda, blokan tip TSH reseptör antikorları saptanabilmektedir.

2 C Geçici tiroidit aktivasyonu: Geçici destrüktif tirotoksikoz atağı ile başlar (FT3 ve FT4 hormonları yüksek) I ¹³¹ upteği düşüktür), daha sonra geçici hipotiroidizm görülmektedir, bu efrede Anti – Tg ve Anti - TPO antikorlar yüksek titrede pozitifdir.

Tip 3 Otoimmün tiroidit (Graves hastalığı)

3 A Hipertiroid Graves hastalığı

3 B Ötiroid Graves hastalığı

3 C Hipotiroid Graves hastalığı

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Histolojik Özellikler

Hashimoto tiroiditinde diffüz lenfosit infiltrasyonu, nadir germinal merkezler, az kolloid içeren hacmi küçülmüş tiroid follikülleri ve fibrozis izlenmektedir. (15,16) Tiroid bezi içindeki lenfositlerin dağılımında, eşit oranda T ve B hücrelerinden oluştuğu saptanmıştır. İnfiltrasyondaki T hücrelerinin çoğu, alfa / beta reseptörleri içermektedirler. (17,18) T hücrelerinden interferon, İnterlökin (IL) -2 ve Clusters of differentiation (CD) 25 salınımı artmıştır. (18) Ayrıca, tiroglobulin başlıyarak lenfosit sayısında da artış vardır. Foliküller küçük olmasına rağmen, her bir tiroid hücresi büyüktür ve granüller, pembe (oksifilik) sitoplazma içermektedirler. Bundan dolayı bu hücrelere, Hurthle veya Askanazy hücreleri adı verilmektedir. (19) Eğer hastanın serumunda, yüksek titrede tiroid antikorları varsa ve tiroid dokusunda sadece lenfosit infiltrasyonu saptanmışsa, Hashimoto tiroiditi tanısı konulabilir.

Hastalığın atrofik formunda ise, gland küçüktür ve lenfosit infiltrasyonu vardır. Ancak fibröz doku, tiroid parankiminin yerini almıştır. Guatrli tiroiditin, otoimmün harabiyeti sonucu, atrofik forma döndüğü düşünülmesine karşın, bazı çalışmalarda 20 yıl sonra bile guatrli formda, histolojik değişimin olmadığı gösterilmiştir. (20)

Hashimoto hastalığında; fibröz tiroidit, juvenil tiroidit, atrofik tiroidit ve fokal tiroidit gibi histolojik varyantlar olabilir. Fibröz tiroiditte, doku serttir ve fibröz doku ile kaplanmıştır, ancak fibrozis kapsül dışına çıkmaz. Juvenil tiroiditte ise, Askanazy hücrelerinin sayısı azdır. Hashimoto tiroiditinin fibröz varyantı, tüm olguların %10-13' ünü oluşturur ve sıklıkla yaşlı, semptomatik guatrli ve hipotiroidizmi olan hastalarda görülür. (21) Patolojik olarak tiroid glandın yapısı bozulmuştur ve belirgin foliküler atrofi, yoğun fibrozis ve belirgin squamöz metaplazi vardır ve bu durum riedel tiroiditi ile karıştırılmamalıdır. Riedel tiroiditinde, fibrozisin kapsül dışına uzandığı görülmektedir. Fibröz atrofi izlenen olgularda, idiopatik miksödem tablosu oluşmaktadır. (21) Fibroze bağlı oluşan parankim harabiyeti nedeniyle, tiroid epitel hücrelerinde hiperplastik değişimler olabilir ve lenfosit infiltrasyonu da, interstisyel alanda görülebilir. Folikülerde görülen atrofi ve oksifilik metaplazi fokaldır veya bazı vakalarda görülmemektedir. Fokal

tiroidit, lokal lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Atrofik varyantta ise, fibrozis ve lenfosit infiltrasyonu vardır. Hashimoto tiroiditindeki, immunolojik atak tipik olarak agresif ve destrüktiftir. (21)

2.2. Patogenez

Genetik ve çevresel faktörlerin tiroid glandındaki otoimmün patolojinin gelişmesinde önemli rolleri vardır. Çevresel faktörler arasında; fazla iyot alımı (22,23), bakteriyel ve viral infeksiyonlar (24,25), sitokin tedavisi (26) ve gebelik önemli rol oynar (27,28). Otoimmün olayın, tiroid antijenlerine, spesifik CD4 (helper) T lenfositlerinin aktivasyonu ile başladığına inanılmaktadır. (29) Bu hücrelerin aktive olmasında, moleküler benzerlik hipotezinin rolü olduğu düşünülmektedir. Buna göre, tiroid proteinine benzer bir protein içeren virus veya bakteri infeksiyonu sonrasında, çapraz reaksiyon oluşmakta ve spesifik T hücrelerini aktive etmektedir. Ancak, bugüne kadar bunu destekleyecek, yeterli kanıtlar elde edilememiştir. (30,31)

Çevresel faktörler içerisinde fazla iyot alımının önemli yeri vardır. Diyetle iyot alınımına bağlı oluşan tiroidit, epidemiyolojik çalışmalarda (32,33) ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir. (34,35) İyot, normal tiroid hormonogenezi için gerekli bir iyondur. İyot, tiroide karşı oluşan immüniteyi kolaylaştırabilmektedir ve bu olayı birkaç mekanizma ile açıklamak mümkündür. Yapılan çalışmalarda, iyot fazlalığında, tiroglobulin molekülünü direkt etkilediği, yeni epitoplara veya kritik epitoplara oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Yüksek orandaki, iodinize tiroglobulinin, düşük iodinize tiroglobuline göre, daha fazla immunojen etkide olduğu gösterilmiştir. (36,37) Bu nedenle, yüksek iodinize tiroglobulin molekülü, antijen sunan hücrelerin, antijen alımını kolaylaştırmaktadır. Makrofajlarda myeloperoksidaz aktivite, dendritik hücre matürasyonu, B ve T lenfosit artışı yanında, immunoglobulin salınımını da artırmaktadır. (38) Fazla miktardaki iyot, aynı zamanda TPO' ı da hızla okside ederek oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur. Tiroisit membranında ki bu radikaller hasara neden olarak, tiroisit nekrozuna yol açarlar. (39) Hayvan deneylerinde iyot eksikliğine bağlı olarak tiroid dokusunda otoimmünitede azalma, T hücrelerinde ve oto-antikör oluşumunda

azalma gösterilmiştir. (38) Tiroglobulin molekülünün daha düşük oranda iodinyasyonu, molekülü daha az antijenik kılmaktadır. (37)

Hashimoto tiroiditi olan ailelerde, hastalığın diğer aile bireylerinde görülme oranı %33 olarak bulunmuştur. (40) Danimarka’ da yapılan bir çalışmada, monozigotik ikizlerde Hashimoto tiroiditinin görülme oranı %38 iken , dizigotik ikizlerde ise, bu oranın %10 olduğu bildirilmiştir. (41) İngiltere’ de yapılan benzer bir çalışmada, monozigotik ikizlerde bu oranın %23-55 arasında olduğu belirtilmektedir. (42) Bu durum, otoimmün hipotez ile de açıklanmaktadır. Hastaların tiroid hücrelerinde, human lökosit antijen (HLA)-DR, HLA-DP ve HLA-DQ moleküllerinin bulunması ile bu hipotez ortaya atılmıştır. (43) Hashimoto tiroiditinin atrofik varyantının, HLA-DR3 geni ile; guatrli varyantının ise, HLA-DR5 geni ile kalıtsal özellik gösterdiği düşünülmektedir. (44) Bu moleküller CD4 T hücrelerine, antijen sunumu için gereklidir. T hücrelerinden salınan interferon-gamaında (IFN- γ), HLA klas II moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığı ve T hücrelerinin tekrar uyarılmasına neden olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hipotezde, T hücrelerinin başta nasıl aktive ettiği bilinmemektedir. Supresor T lenfosit disfonksiyonunun, bu olayın patogenezi için önemli olduğu ileri sürülmüştür. T hücrelerinin aktivasyonu için, HLA antijenleri dışında birçok stimüle edici moleküle de gerek olduğu bildirilmektedir. Tiroid hücrelerinde de, böyle moleküllerin bulunduğu (IL-1), IFN- γ v.b) gösterilmiştir. (45) Diğer taraftan, patolojinin, immün toleranstaki bozulmaya bağlı oluştuğu da düşünülmektedir. Bu durum, periferal toleranstaki bozukluğa bağlı, regülatuar T lenfosit aktivitesinde süpresyon ve major histokompatibilite kompleks (MHC) klas II moleküllerinde hatalı üretime neden olmaktadır. (46,47) CD4 T hücreleri, aktive olduktan sonra, B hücrelerini stimüle ederek, tiroid antikor salınımına neden olur. Tiroid otoantikorları, 3 esas antijene karşı oluşmaktadır. Bunlar, Tg, TPO ve TSH reseptörüdür (TSH-r). Özellikle Anti – TPO antikorları komplemanı fikse eder ve sitotoksik etkileri nedeniyle, hastalık patogenezinde daha önemli bir role sahiptir. (48,49)

Aktive olan CD4 T hücreleri; sitotoksik CD8 T hücreleri ve B hücrelerinin tiroid bezi içine girmesine neden olur. (50) CD8 hücrelerinin, tiroid folikül hücrelerini destrüksiyonu sonucunda yok etmesi, hipotiroidizmin esas mekanizması olarak kabul edilmektedir. (50) Yapılan çalışmalarda, antiTg ve anti-TPO antikorlarının da patogeneizde rolü olduğunu ortaya koymuştur. Anti - TPO antikorları, TPO enziminin aktivitesini inhibe ederek

hipotiroidiye neden olur. Ayrıca, T helper 1 (Th 1) antikor yoluyla oluşan sitotoksiste de gösterilmiştir. (48,49)

Yapılan kromozomal analizlerde, yaklaşık olarak 180 adet TPO klonu bulunmuştur. Özellikle, TPO molekülünün 110-129, 210-230, 420-439 ve 842-861 epitoplarının hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. (51,52) Son yıllarda yapılan çalışmalarda, TPO antikor titresinde artışa paralel olarak, T hücrelerinde ve sitotoksistede artış olduğu ve bunun sonucunda da tiroid folikül hücrelerinde hasar ve ölümün gerçekleştiği gösterilmiştir. (53) Patolojide, bu nedenle sitotoksik T hücreleri ve killer veya naturel killer hücreleri daha önemli rol oynayabilir. (53)

TSH blokan antikorları da TSH' in etkisini bloke ederek, hipotiroidizme neden olabilir. (54) TSH blokan antikorlarının, guatrli Hashimoto tiroiditinde %10, atrofik formunda ise %20 oranında pozitif bulunduğu gösterilmiştir. (54) Tiroid blokan antikorlar, zamanla kaybolabilir ve bu durumda hastanın kliniği ötiroidiye dönebilir. Söz konusu antikor, stimulan özellik kazanırsa hipertiroidi gelişebilir. Buna bağlı olarak da, hastalarda birbirini izleyen hiper ve hipotiroidi atakları görülebilir. L - tiroksin tedavisi sırasında, bu antikorların kendiliğinden kaybolduğu olgularda, tedavi kesildikten sonra sadece %40' unda ötiroidi devam etmiştir. Bu durum, tiroid antikorlarının, hipotiroidizme ancak %5-10 oranında katkısının olabileceğini düşündürmektedir. (55)

Sonuç olarak, Hashimoto tiroiditin de doku yıkımına neden olan basamakta, tiroid parankiminde çok sayıda T lenfosit birikimi olmaktadır. Doku destruksiyonuna neden olan faktörün, Th 1 aracılıklı mekanizma olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle de; IL-12, Tümör nekroz faktör (TNF)- α ve IFN- γ patogeneğinde önemli bir yere sahiptir. (56) Diğer taraftan yapılan hayvan deneylerinde, Th 1 yoluyla oluşan IL-12, TNF- α ve IFN- γ ' nın, Th 2 mekanizmayla oluşan IL-4 ve IL-10' a göre doku yıkımında daha büyük paya sahip olduğu da gösterilmiştir. (57)

2.2.1. Apoptozis:

Otoimmün tiroid hastalıklarında, immün sistemin, vücudun kendi dokularını tahrip etmesi temel bulgudur. Ancak, bunun nasıl olduğu, tam açıklığa kavuşmamıştır. Hangi killer hücrelerin bu atığı başlattığı da bilinmemektedir. Diğer ilginç bir durum da, birçok

otoimmün hastalıkta, doku destrüksiyonunun olduğu yerlerde killer hücrelerinin az sayıda bulunmasıdır. (58) Son yapılan çalışmalarda, immün sistemin bu patolojiden direkt sorumlu olmadığı, bunun yanı sıra hedef hücrelerin "apoptozis" denen programlı hücre ölümüne maruz kaldığı gösterilmiştir. Apoptozis aslında doğal bir olaydır ve istenmeyen hücrelerin yok edilmesine yarayan, vücudun normal bir mekanizmasıdır. (58) Ancak, otoimmün olaylarda, apoptozis hızlanmaktadır. Bunun en tipik örneği, Hashimoto tiroididir (59). Apoptoziste, sitotoksik T lenfositler iki yolla hücre ölümüne neden olmaktadır. Bunlardan bir tanesi, perforin aracılıklı yol ve diğeri ise hücre ölüm reseptörü sinyali yoludur [TNF ve Fas yolu]. (60,61) TNF aracılığı ile apoptozisi uyaran ligand (TRAIL) ve inflamatuvar sitokinler yoluyla da apoptozis oluşmaktadır. (62,63)

2.2.1.A. Perforin aracılıklı apoptozis:

Sitotoksik T, lenfositlerin sitoplazmik granüllerinde depolanmaktadır. Hedef hücre plazma membranında, ozmotik lizis yoluyla delikler açmaktadırlar. Granüllerde depolanan ve hedef hücre ile birleşmede salınımı artan Granizim B aracılığı ile kaspaz aktiviteyi arttırarak, apoptozise neden olur. (61,64)

2.2.1.B. Hücre ölüm reseptörü sinyali aracılıklı apoptozis:

Bu reseptör, hücre membranında bulunmaktadır ve sisteinden zengin yapıdadır. Diğeri transmembran proteinlerine bağlı olarak bulunmaktadır ve uyarılmasında iki yol vardır. Bunlardan bir tanesi TNF aracılığıyla, diğeri Fas aracılığıyla olmaktadır. (64,65) Apoptoziste rol oynayan en önemli mekanizmalardan bir tanesi de, Fas Ligand (Fas L) yoludur. Fas molekülüne CD95 / Apoprotein - 1 adı da verilir. (65) Fas ve onun ligandı olan FasL birleşmesi ile hücre ölümü oluşmaktadır. Bu durum, birçok fizyolojik ve patolojik olayda görülmektedir. Fas molekülü, tiroisit dışında birçok farklı hücre yüzeyinde de bulunmaktadır. (66,67) Eğer Fas molekülü, FasL ile birleşirse, IL-1 aracılığı ile apoptozise yol açmaktadır. Fas salınımının, inflamatuvar sitokinler tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. Bu sitokinler: IFN- γ ve IL-1 β ' dir. (68) FasL sadece immün sistemde aktive olmuş T hücrelerinde bulunmaktadır. Bu liganda sahip olan

hücreler, hem istenmeyen hücrelerin apopitozis yolu ile ölmesine neden olurken, hem de kendi aktivasyonlarını ayarlamaktadır, yani Fas ve FasL içeren T hücrelerde de apopitozisi hızlandırır. Göz, sinir sisteminde ve testislerde " FasL " saptanmıştır. Bu bölgelerde FasL' ı kullanarak, T hücrelerinin apopitozisini hızlandırarak immun ataktan kendilerini, korumaktadırlar. Apopitozis, normal tiroid bezinin histolojik kesitlerinde nadiren gözlenmektedir. Yapılan bir çalışmada (58), Fas molekülünün normal kişilerin tiroid hücresinde de bulunduğu gösterilmiştir. Ancak, hipotirodiye neden olan patolojik süreçlerde, apopitotik hücre ölümü hızlanmıştır (69,70) ve FasL Hashimoto tiroiditli hastaların tiroid hücrelerinde yüksek düzeyde bulunmuştur. Bu da anormal FasL salınımının, hücrede apopitozise gidişe yol açtığını düşündürmüştür. IL-1, eğer normal tiroid hücrelerine ilave edilirse, Fas salınımını attırır ve hücrelerin çoğunda apopitozisi başlattığı ve hücre ölümüne yol açtığı da gösterilmiştir. (71)

Apopitozis teorisiyle ilgili olarak, bazı çözüm bekleyen problemler vardır. Bunlardan birisi, laboratuvar koşullarında hücrelerin hızla ölmesi, bu alanda yapılacak olan çalışmaları kısıtlamaktadır. Oysa, Hashimoto tiroiditinde yavaş bir seyir vardır ve olay yıllarca sürebilir. Bu durum, vücutta Fas salınımının sıkı şekilde kontrol edilmesi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Patolojinin tam anlaşılması için, apopitozis mekanizmasının tam olarak netlik kazanmasına gerek vardır. Örneğin, daha önce fonksiyonu tam olarak bilinmeyen IL-1' in, bugün destrüktif olduğu gösterilmiştir. (72)

FasL, hem normal hem de Hashimoto tiroiditli olguların tiroid hücrelerinde bol miktarda olduğuna göre, IL-1 β ile oluşturulan Fas salınımı, tiroisit destriksiyonunun sınırlandırılmasında önemli ve kritik bir faktördür. IL-1 β , infiltre olan monosit ve makrofajlardan veya aktive olmuş endotel hücrelerinden salınmaktadır. (73) IL-1 direkt olarak tiroid hücreleri ile etkileşir ve infiltre olan T hücrelerinden bağımsız olarak tiroidin destrüksiyonuna neden olmaktadır. (71) Otoreaktif T hücreleri, tiroid bezini infiltre eden hücrelerin artmasına katkıda bulunuyorsa da, sitotoksik T hücrelerin tiroid destriksiyonunda, direkt olarak rol aldığına dair kanıtlar yoktur. Sitotoksik T lenfositlerin lokalizasyonu araştırıldığında, sadece birkaç T lenfositin lokalizasyonu belirlenmiştir. Oysa FasL salınımının, infiltre olan T hücrelerinde çok az , bunun yanında tiroisitlerde ise yüksek düzeyde olduğu bulunmuştur. (68) Bu olayın, antikörlerle oluşan sitotoksiste

tarafından ve başlangıçta oluşan doku hasarıyla ortaya çıkan yeni antijenlerle de, hızlandığı gösterilmiştir. (68)

2.2.1C. TRAIL aracılıklı apoptozis:

TRAIL, TNF ailesine ait olan, transmembran proteindir ve fonksiyon olarak Fas L' na benzer etki gösterirler. (74,75) Fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. T hücrelerinde sitotoksik etkisini; FasL, perforin veya TRAIL' i kullanarak yapmaktadırlar. (76) TRAIL' in bugün için tanımlanmış 4 reseptörü bulunmaktadır. TRAIL-R1 ve R2 reseptörleri apoptoziste, sitoplazmik hücre ölümünden sorumludur. (77,78) TRAIL-R3 ve R4 reseptörleri ise apoptozise karşı koruyucudur. (79) İnflamatuar sitokinlerle (IFN- γ , TNF- α ve IL-1 β), TRAIL-R1 ve R2 reseptörlerinin etkisini artırdığı düşünülmektedir. (80) Normal tiroisit hücresinde ve papiller karsinomlu olgularda da varlığı gösterilmiştir. (80)

2.2.2. Hashimoto tiroiditi patogenezinde sorumlu olan diğer faktörler:

Sodyum / iyon simportarı normal tiroid tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkilidir. Son yıllarda NIS karşı oluşan antikorların varlığı, otoimmün tiroid hastalıklarında gösterilmiştir. Bu antikorlar, tiroid folikülleri içine iyod transpotunu inhibe eder. (81) Hashimoto tiroiditi olan hastalarda NIS antikoruna saptanma oranı %15 olarak bildirilmiştir. (82)

Tiroid epitel hücreleri tarafından yapılan vasküler epitelial growth faktör (VEGF), Hashimoto hipotiroidik hastalarda, intratiroidal angiogeneziste önemli rol oynar. VEGF konsantrasyonları, Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidisi olan olgularda yüksek oranda bulunmaktadır. Hipotiroidisi olan Hashimoto hastalarında, VEGF ile TSH düzeyleri arasında doğru orantılı bir ilişki mevcuttur. Tedavi sonrasında, TSH düzeyindeki azalmaya paralel olarak VEGF serum düzeylerinde azalma ve buna bağlı olarak ta, intratiroidal vasküler alanda ve tiroid boyutunda küçülmeye yol açtığı gösterilmiştir. (83)

2.2.2.A Sitokinler ve Hashimoto tiroiditi:

Sitokinlerin bazıları tiroid hastalıklarında inflamatuvar ve immunomodülatuar rol oynamaktadırlar. (84) Hayvan deneylerinde ve insanlarda kanser tedavisi sırasında verilen IL-2 ve IFN- γ 'nın, tiroid dokusunda immunitiyi uyardığı gösterilmiştir. (85,86) IFN- γ , tiroid dokusundaki T lenfosit ve natural killer hücreler tarafından üretilmekte, tiroisit ve lenfositler üzerine etki göstermektedir, tiroisit yüzeyindeki, HLA klas I ve II salınımını arttırmaktadır. (87) Ayrıca, IFN- γ 'nın tiroisit hücre kültürlerinde, TPO ve tiroglobulin salınımında artışa yol açtığı (88,89), ayrıca tiroisitlerde morfolojik değişimlere de neden olduğu bildirilmiştir. (90)

TNF- α , monositler tarafından salınmaktadır ve tiroisitlerde sitotoksik etki göstermektedir. Tiroisit yüzeyinde HLA klas I salınımını artırır ve IFN- γ ile beraber HLA klas II salınımını uyarmaktadır. (87)

Lenfositlerden salınan IL-1 ve IL-6'nın Hashimoto tiroiditinin patogenezinde önemli bir rolü vardır. IL-1, T lenfositlerden lenfokin salınımını arttırmakta ve yukarıda belirtildiği gibi, Fas ligandının etkisini düzenlemektedir. IL-6 ise, B hücrelerini uyararak, Hashimoto tiroiditinin patogenezinde rol alır. (15)

2.3. Gebelik ve Hashimoto tiroiditi:

Geçici postpartum tiroiditinin tanımlanması önemli bir klinik antitedir, bu durumun oluşmasında immun patogeneze önemlidir. (91) Gebeliği takiben, immun toleransın kaybolması, hastalığın ortaya çıkması için kolaylaştırıcı bir faktördür. Ancak, söz konusu bu durum tek başına yeterli değildir. Bununla beraber, genetik faktörlerde hastalığın oluşumuna katkıda bulunmaktadır. (92) Gebelikte Hashimoto tiroiditi doğal seyri dışında klinik özellik göstermektedir. Örneğin gebelikte hastalık geçici postpartum tiroidite benzer olabileceği gibi, gebelikten hemen sonra veya gebelikten birkaç yıl sonra kalıcı hipotiroidiye neden olabilmektedir. (93) Özellikle, gebelik öncesi TPO antikoru pozitif olan olguların %30'unda gebeliği takip eden 3-6 aylarında geçici hipotiroidizm gözlenebilir. (94) Kalıcı hipotiroidizmin gelişme oranını ise, %30 olduğu belirtilmiştir. (95)

2.4 Klinik:

Hashimoto tiroiditli hastaların büyük bir kısmı asemptomatiktir. Çoğu kez, rutin fizik muayene veya ultrasonografik inceleme sırasında tanı alırlar. Klinik tablo, asemptomatik vakalardan miksödem tablosuna kadar değişkenlik gösterir. Fibröz formda seyreden formda, hastalar hipotiroidinin semptomları ile hekime müracaat eder. En sık karşılaşılan tablo, asemptomatik guatrı olan orta yaşlı bayanlardır. Hastalar genellikle, 40-65 yaşları arasında tanı almaktadır. (96) Ortalama tanı aldığı yaş kadınlarda 59, erkeklerde ise 58'dir. Hashimoto tiroiditli hastalarda, piramidal lob diffuz büyür, kıvamı sert ve yüzeysel irrregülerdir. %13 olguda özellikle yaşlılarda, yaygın fibrozis büyük ve sert bir guatra neden olur ve malign hastalık ile karıştırılabilir. (96) Çoğu olguda, tiroid bezi 40 gr' a kadar büyüme gösterebilir, bu durum tiroid bezin yaklaşık olarak normalin 2-3 katı kadar büyümesidir. Trakea, özafagus veya laringeal sinire baskı nadirdir, bölgesel lenf adenopati çoğu kez bulunmaz. Guatrın hızlı büyümesi özellikle fibröz varyantta olur, fakat bu bulgular lenfoma veya karsinoma şüphesini artırır. Tiroid bezi tek taraflı büyüme gösterebilir ve ötiroid bir hastada soliter nodül veya multinodüler guatrla karışabilir. Tiroid lojunda ağrı veya hassasiyet yoktur. Genellikle tiroid glandın büyümesi sessiz olur ve asemptomatiktir. Bazende De Quervain hastalığına benzer olarak, tiroid dokusunda oluşan hızlı büyüme veya hassasiyetle seyreder. Ancak, klinik De Quervain tiroiditindeki gibi şiddetli değildir. Hipotiroidizmin klinik bulguları, subklinik hipotiroidili olgularda nadiren de olsa olguların %20' sinde hipotiroidinin aşikar klinik bulguları ile karşımıza gelebilir. (97) Atrofik formda, tiroid dokusunun volümü çok küçüktür veya ileri derecede atroftir. Atrofi tiroid bezindeki otoimmün reaksiyonun sonucu olarak oluşur.

Hashimoto tiroiditli hastalarda, tiroid dokusunda destriksüyona bağlı olarak geçici tirotoksiköz %5 oranında izlenebilmekte ve Hashitoksikozis olarak isimlendirilir. (98) Bu dönemde, tiroid dokusunda palpasyonda hassasiyet yakınması olabilir, takiben hastalarda geçici hipotiroidi ve bunu ötiroid dönem izler.

Hashimoto tiroiditi, diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Yapılan çalışmalarda, MEN 2' li hastalarda %70, Turner sendromunda %50, Addison hastalığında %20 ve Down sendromunda ise %20 oranında hastalığın birliktelik gösterdiği bildirilmektedir. (99)

Son yıllarda, Hashimoto tiroiditi ile birlikte nadir görülen klinik tablolar da bildirilmiştir. Bu durumlar; bazı hastalarda tiroid bezinde amiloid birikiminin görülmesi, lenfositik interstisyel pnömoni varlığı veya ensefalopatidir. Hashimoto tiroiditili bazı hastalarda steroide cevap veren ensefalopati saptanmış ve oluşan bu klinik tablo Hashimoto ensefalopatisi olarak tanımlanmıştır. Bu hastaların kliniğinde, EEG anormalliğinin yanı sıra konvülsiyonlarda görülebilmektedir. BOS' ta protein konsantrasyonu (> 45 mg/dl) yüksek olarak bulunur ve bazı hastalarda immüoglobulin G sentezinde artış ve oligoklonal bant tespit edilmiştir. Yine bazı olgularda klinik durum ve tedaviden bağımsız olarak antitiroid antikörler ve immün kompleksler tespit edilebilir. (100)

Ayrıca, Hashimoto tiroiditi; hipogonadizm, diabetes mellitus, hipoparatiroidizm ve pernisiyöz anemi ile de birliktelik gösterebilir. Bu kombinasyona, "poliglandüler yetmezlik" sendromu denir. Poliglandüler yetmezlik sendromlarının 3 formu vardır, Tip 1 sendromda; hipoparatiroidizm, mukokutanöz kandidiyazis, Addison hastalığı ve nadiren hipotiroidi vardır. (101) Tip 2 sendrom, daha sık görülür ve familial diabetes mellitus, hipotiroidizm, adrenal yetmezlik ve nadiren gonadal ve hipofizer yetmezlik ile birliktelik gösterir. (87,102) Tip 3 sendrom, Addison hastalığı ve hipoparatiroidizm hiç görülmezken, tiroid patolojisi mutlaka vardır. Bu sendromun diğer komponentleri ise; pernisiyöz anemi, diabetes mellitus, gonadal yetmezlik, alopesi, çöliak, myastenia gravis ve sarkoidozdur. Ancak, insidansları tam olarak bilinmemektedir. (103) Bazı hastalarda tiroid patolojisinin Hashimoto tiroiditi ile başladığı ve zamanla riedel tiroiditine dönüşüm gösterdiği bildirilmiştir. Hashimoto tiroiditi ile beraber kas iskelet semptomları da beraber olabilir. Göğüs ağrısı, fibrozis ve romatoid artrit %25 vakada oluşabilir. Diğer organlarda, spesifik otoimmün hastalıklarla (vitiligo, Myastenia Gravis, trombositik purpura, alopesi, Sjörgen sendromu v.b) ve sistemik otoimmün hastalıklarla (romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozis, progresif sistemik skleroz v.b) birliktelik gösterebilmektedir. (87,104)

2.4.1. Hastalığın doğal gidişi:

Hashimoto tiroiditili olguların bazısında geçici hipotiroidi görülebilir, bu tablo tiroid dokusundaki destrüksiyonun yavaş olduğu durumda izlenir. (105) Dolayısıyla hastalığın progresyonu da oldukça yavaştır. Yaklaşık olarak, yılda % 4.3 kadın olgunun aşikar hipotiroidiye geçtiği bildirilmektedir. Erkeklerde ise, progresyonun 4-5 kat daha fazla olduğu, ancak kadınlarda 45 yaş üzerinde bu oranın artış gösterdiği saptanmıştır. (97) Ülkemizde de, iyot profilaksisinin başlamasıyla beraber olguların, subklinik hipotiroididen kısa sürede aşikar hipotiroidiye girdikleri gözlenmektedir. (106)

Hastalığın başlangıç döneminde anti-TPO antikor titrasyonu ne kadar yüksek ise, hastanın hipotiroidiye girmesi de o kadar kolay olmaktadır. (107) Serum TSH düzeyi 20 iu/l' den fazla ve anti tiroid antikor titrelerinin 1.100.000' den fazla saptanan olgularda, aşikar hipotiroidizm her yıl %25 oranında gelişmektedir. Serum TSH düzeyleri hafif yüksek saptanan olgularda, TSH düzeylerinin %10 olguda normale döndüğü ve tiroid antikorlarının negatifleştiği bildirilmiştir. (108) Geçici hipotiroidik olguların yaklaşık %25' inde, birkaç yıl içinde normal tiroid fonksiyonuna dönüş olabilir. Bu durum, tiroid stimule edici blokan antikorların azalmasına bağlıdır.

Son yıllarda sigara içenlerde, hipotiroidizm gelişme riskinin, içmeyenlere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Söz konusu bu durum, sigara içenlerde "tiosiyanat" düzeyinin fazlalığına bağlanmıştır. (109)

Literatürde, Graves' e bağlı hipertiroidizimli olguların, bir kısmına medikal bir kısmına da parsiel tiroidektomi uygulanarak klinik olarak ötiroidi sağlanmış ancak 10-15 yıl sonra hastaların % 10-20 sinde hipotiroidi geliştiği, bunuda Hashimoto tiroiditine sekonder olduğu bildirilmektedir. (107)

2.5. Hashimoto tiroiditi ve tiroid kanserleri:

Yapılan çalışmaların tamamında olmasa da, Hashimoto hastalığında, tiroid kanseri insidansında artış olduğuna dikkat çekilmektedir. (110) Hashimoto tiroiditi olan olgularda, tiroid kanseri gelişiminin fizyopatolojisi tam olarak bilinmemektedir. (111) Yapılan son çalışmalarda, Hashimoto tiroiditili olgularda tiroid kanseri görülme sıklığının, 3 kat fazla

olduğu gösterilmiştir. (112) İyi differansiye tiroid kanserlerinin patogenezinde, kronik inflamasyon zemininde artmış fosfotidilinozitol 3 (PI3) kinaz yolu aktivitesinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. (112) Bu nedenle, tiroid papiller kanser oluşumunda da Hashimoto tiroiditiinin risk faktörü olabileceği sonucuna varılmıştır. (113) Papiller tiroid kanserli olgularda, tiroid dokusu sert, nodüler ve çevre dokuya yapışiktır. Ses kısıklığı ise, laringeal invazyona bağlı gelişen geç bir bulgudur. Hastalarda hölgesel lenf adenopatiye de rastlamak mümkündür.

Tiroid lenfoması, Hashimoto tiroiditinde nadir, görülen ancak ciddi bir komplikasyondur. Japonya’ da yapılan bir çalışmada, 5592 Hashimoto tiroiditili kadında, 8 yıllık izlemde % 0.1 oranında tiroid lenfoması geliştiği bildirilmiştir. (114) Tiroid lenfoması daha çok yaşlı kadınlarda görülür, ortalama görülme yaşı 60 olup, hastalık çoğu kez tiroid bezinde sınırlıdır. (115) Esas semptom, tiroid bezinin hızlı büyümesidir. Histopatolojik olarak büyük B hücreli lenfoma ve diffüz B hücreli lenfoma en sık rastlanılan formlarıdır. (115) Radyoterapi ve kemoterapi ile 5 yıllık yaşam süresi %13-92 arasında değişmektedir. (116)

2.6. Tanı:

Hashimoto tiroiditiinin tanısında, hipotiroidizme özgü semptom ve bulgular çoğu kez yardımcı olmaktadır. Diffüz guatrı olan, anti - Tg ve anti – TPO otoantikörleri yüksek titrede pozitif saptanan olgularda tanı daha kolaydır. Hastalığın seyrinde; anti – TPO antikörleri yüksek titrede pozitif saptanan hastaların % 90’ ında, anti – Tg antikörleri ise, %70 – 80’ inde yüksek titrede pozitif olarak bulunmaktadır. (117) Hastalarda tiroid fonksiyon testleri (FT₃, FT₄, TSH) hastalığın tanısı için yeterli olmayabilir, bu durum hastaların klinik ve laboratuvar olarak ötiroidik olmasına bağlıdır. Primer hipotiroidizm ile atrofik guatrın beraber olduğu hastalar ise oldukça nadir görülür. (118) Tiroid otoantikörlerin pozitif saptanması, hastalığın tanısında önemlidir, ancak unutulmamalıdır ki %10 olguda hiçbir klinik tablo olmadan da pozitif olarak saptanabilmektedir. (87) Antikör pozitifliği olmadan latent veya overt hipotiroidili olgularda Hashimoto tiroiditi tanısını koymak çoğu kez histopatolojik olarak mümkün olmaktadır.

Otoimmün tiroid hastalıklarında, lenfosit infiltrasyonu ve doku mimarisindeki değişiklikler tiroid ekojenitesinin azalmasına, parankimal heterojeniteye neden olur. Bu durum ultrasonografik incelemede, psödonodüllerin hatalı nodül olarak yorumlanmasına yol açar. Bu durumda ayırıcı tanıda doppler ultrasonografi, psödonodül ile gerçek nodül arasındaki ayırıcı tanıya katkıda bulunur. Ultrasonografi ile gri skala histogram analizi, tiroid glandında azalan ekojenitenin kantitatif olarak ölçülmesine olanak sağlamaktadır. Gri skala histogramda, tiroid ekojenitesinin belirlenmesi boyun kasları ile karşılaştırarak yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, tiroid glandında hipoekojenitenin yaygınlığı, Anti-TPO antikor ve TSH düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. (119,120)

Hashimoto tiroiditinde sintigrafik bulgular ise çok değişken olabilir. Otoimmün reaksiyona bağlı, tiroid dokusunda güve yeniği manzarası görülebileceği gibi, diffüz, nodüler veya multinodüler görünüm tespit edilebilir. (121)

2.7. Ayırıcı tanı:

Hastalığın tirotoksik fazında, Graves hastalığı ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Hashimoto tiroiditinde klinik ve semptomlar genellikle 3 ayı geçmemektedir ve FT3 ve FT4 düzeylerinde ilerleyici artış görülmez. Graves hastalığında ise, FT3 ve FT4 düzeyleri ve hipertiroidi kliniğinde ilerleyici artışın yanı sıra, T_3 / T_4 oranı 20' nin üzerindedir ve tiroid sintigrafisinde iyod uptakeki yüksektir. TSH reseptör stimulan antikoruna çoğu kez pozitif saptanabilir ve hastalığa oftalmopati eşlik edebilir. (93)

Tiroid sintigrafisinde hiperaktif nodül saptandığı hastaların dışındaki nodüller guatrda, tiroid fonksiyon testleri genellikle normaldir ve hastalar nadiren klinik olarak hipotiroidik tipler. Tiroid otoantikorları negatif veya düşük titrededir. Sintigrafide güve yeniği görünümü veya düşük uptake izlenmez. Hashimoto tiroiditli olgularda tiroid parankiminde oluşan, fibröz bant ve yapışıklıklar otoimmün reaksiyona bağlıdır ve ultrasonografik incelemede psödonodül olarak tanımlanmaktadır. Gerçek tiroid nodüllerinden ayırımı için tiroid doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesine gerek vardır. (87)

Adölesan çağda artan hormon ihtiyacına bağlı tiroid dokusunda izlenen hiperplaziye adölesan guatr adı verilmektedir. Bu durumda da serum otoantikörlerinde değişim izlenmemektedir. (87,93)

Eğer hızlı büyüyen tiroid bezi, ses kısıklığı varsa tümör ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Hipotiroidizm yanında tiroid dokuda diffüz büyüme ve piramidal lobun tutulumu Hashimoto lehinedir. Şüpheli durumda, biyopsi tanı için yol göstericidir. (93)

Akut tiroiditlerde ağrı, hassasiyet, ateşin bulunmaması ve laboratuvar olarak lökositöz ve sedimantasyonun izlenmemesiyle ayrılmaktadır. Diğer tiroiditlerden ayırımında da Hashimoto tiroiditli olgularda, yüksek titrede ve kalıcı otoantikör pozitifliğinin olmasıdır. Aynı zamanda, Hashimoto tiroiditli olgularda, ailesel öyküde alınabilmektedir. Gerekli durumlarda tiroid ince iğne biopsisi yapılmasında ayırıcı tanı mümkündür. (87,93)

2.8. Tedavi:

Tiroid bezinin boyutunda artışın olmadığı, hastalığın asemptomatik seyrettiği ve serum TSH düzeyleri normal olan olgularda tedaviye gerek yoktur (otoimmün tiroidit Tip 1). Periyodik izlemi yapılması uygundur. Literatürde bazı çalışmalarda, bayan hastalarda infertilite durumunda ve doğurganlık çağında, gebelik istemi olanlarda tedavi yapılmasının gerekli olduğu bildirilmektedir. Bu durumdaki olgular için önerilen hedef TSH değeri; $<2.5 \text{ Uiu / ml}^{\prime}$ dir. Tiroid volümü büyük olan veya tiroid fonksiyon testlerinde hipotiroidizm saptanan vakalarda (otoimmün tiroidit Tip 2A), tiroid hormon replasman tedavisi gereklidir. (93) Subklinik hipotiroidili hastalarda, tiroid antikörleri yüksek titrede pozitif olup, izlemlerde TSH düzeyi giderek artış gösterir ve hipotiroidi semptomlarının varlığında da tiroid hormon replasman tedavisi gereklidir. (117) Tedavide, L-tiroksin replasmanı uygulanmaktadır. Ortalama günlük replasman dozu, $100-200 \mu\text{g} / \text{gün}^{\prime}$ dür (yaklaşık $2 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{gün}$). İlaç tedavisine, özellikle yaşlı ve koroner arter hastalığı bulunan olgularda, düşük dozdan başlanmalı ve takiben yavaş yavaş doz artışı yapılmalıdır. Yapılan bir çalışmada, 30 yaşın altındaki hipotiroidizm kliniği olan ve tiroid bezi boyutunda büyüme izlenen olgularda, geçici iyot uptekinde artışı olduğu ve bu hastalarda iyot alınımının azaltılması ile kendiliğinden hipotiroidi klinik ve laboratuvar verilerinde düzelme olduğu bildirilmiştir. (122) Tirotoksikoz tablosunda ise, spesifik

tedavi çoğu kez gerekmemektedir. Tirotoksik semptomları gidermek için, β adrenerjik antagonistlerin kullanılması çoğu kez yeterli olmaktadır. Steroid tedavisi ise, inflamatuvar durumda önerilebilmektedir ancak nadiren kullanılan bir tedavi seçeneğidir. (123) Hashimoto tiroiditinde ağrılı subakut form, nadir görülür ve steroid tedaviye iyi cevap vermektedir.

Cerrahi tedavi uygulaması, sadece bazı özel durumlarda gerekli olabilir. Hashimoto tiroiditi saptanan %10-20 olguda, tiroid dokusundaki destrüktif atakta tekrarlamaya ve hastalık süresinde uzamaya bağlı oluşan fibrozis nedeniyle tedaviye direnç olabilir. Bu durumda, cerrahi tedavi veya I ¹³¹ tedavisi önerilmektedir. (87) Cerrahi tedavi uygulamasını gerektirecek diğer durumlar ise, tiroid bezinin aşırı büyümesine bağlı olarak, çevre dokuya (trakea, özafagus) bası semptomları bulunan veya operasyona neden olacak düzeyde multinodüler guatrı veya tiroid kanseri saptanan olgulardır.

Evaluation
PDF Creator Plus 4.0

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Mayıs 2007 ve Mart 2008 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde Hashimoto hipotiroidi tanısı alan, randomize olarak seçilen 65 olgudan oluştu.

Hastaların tamamı kadın olup, yaş ortalamaları 40.32 ± 13.5 yıl ve yaş dağılımları 18 – 73 yıl idi. Çalışmaya alınan olguların belirlenmesinde; tiroid fonksiyon testlerinde serum TSH düzeyi normalin üzerinde (> 4 uIU / ml) saptanan olgularda, anti-Tg (> 115 IU/ml) ve anti-TPO (> 34 IU/ml) yüksekliğinin yanı sıra, yapılan tiroid ultrasonografik incelemede tiroid parankiminde ekojenitede azalma ve parankimi heterojen saptanan olgular Hashimoto hipotiroidisi olarak kabul edildi.

Hasta seçiminde dikkat edilen konular:

Çalışmaya alınan hastalara, araştırmanın amacı ve esasları belirtildikten sonra eşlik eden hastalıkları ve özgeçmişleri sorgulandı. Kullanmakta oldukları ilaçlar belirlendi, çalışmanın sonuçlarını etkileyecek ilaç kullanan olgular araştırma dışı bırakıldı.

Hasta seçimindeki dışlama kriterleri:

- Daha önceden Hashimoto tiroiditi tanısı alan ve / veya bir başka tiroid hastalığına bağlı tedavi gören,
- Nodüler guatr veya bir başka tiroid patolojisi nedeniyle, L-tiroksin tedavisi gören,
- Otoimmün bir hastalığı bulunanlar,
- Son iki ay içerisinde steroid veya immünosupresif tedavi kullanan,
- Ek endokrinolojik hastalığı bulunan (Cushing sendromu, Addison v.b),
- Akut koroner hastalığı,
- L-tiroksin tedavisinin etkinliğini bozacak ilaç kullanımı (kolestiramin, furasemid, coumadin, proton pompa inhibitörü v.b) olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Yöntem:

Hipotirodiye özgü yakınmaları bulunan veya rutin tetkikler sırasında rastlantısal olarak TSH (>4 uIU/ml) düzeyi ve Anti – Tg (> 115 IU/ml), Anti – TPO (>34 IU/ml) yüksekliği saptanan olgularda, fizik muayene ve yapılan tiroid USG verileri eşliğinde değerlendirilerek Hashimoto tiroiditine sekonder hipotiroidi tanısı alan olgular çalışmaya alındı.

Hashimoto tiroiditine sekonder hipotiroidi tanısı alan hastaların, tedavi öncesi serum TSH, FT3, FT4, anti - Tg, anti - TPO ile birlikte serum IL-2, IL-4, IL-12, IFN- γ düzeyleri değerlendirmek üzere kanları alındı, tiroid hormon tedavisi ile ötiroidi sağlandıktan sonra (TSH = 1 – 2 uIU/ ml), serum sitokin düzeylerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi amacıyla, serumlar ayrılarak -30 ⁰C’ de saklandı. Hipotiroidi tanısı alan olgulara L-tiroxin tedavisi sabah kahvaltıdan 20 – 30 dakika önce tek doz olarak tedaviye başlandı ve 2-3 haftalık kontrol vizitleriyle doz titrasyonu yapıldı. Kontrol vizitlerinde hastaların düzenli ilaç kullanıp kullanmadığı veya tedaviyi etkileyebilecek ilaç kullanımının olup olmadığı sorgulandı.

Hastaların, tiroid fonksiyon testleri ve serum sitokin düzeyleri, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında çalışılmıştır.

FT3, FT4, TSH, anti-Tg, anti-TPO konsantrasyonları; Immulite 2000 ticari kitleri (Siemens Medical Solutions Diagnostics Los Angeles, CA, USA) ile DPC Immulite 2000 Los Angeles, CA, USA otomatik analizörde, kemiluminesan immunometrik metodu kullanılarak çalışılmıştır.

IL-2, IL-4, IL-12, IFN- γ düzeyleri, Human Biosource Immunassay kit ile ELISA metodu ve BioSource Europe S.A.; Nivelles, Belgium kiti ile çalışılmıştır. Elisa absorbans değerlendirmeleri, 545 nm de ELISA mikro plate okuyucusunda (DNM - 9602

microplate reader, Proteny Medical Equipment Co., Ltd Nanjing, China) yapılmıştır.

TSH:

Üçüncü jenerasyon kitin sensitivitesi 0,004 µIU/mL olup, normal değeri: 0.4-4 uIU/ml'dir. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değerleri ; 0.016 µIU/mL konsantrasyonda %12.5, 0.32 µIU/mL konsantrasyonda %5.3, 1.3 µIU/mL konsantrasyonda %3.8, 3.3 µIU/mL konsantrasyonda %3.9, 7.3 µIU/mL konsantrasyonda %5.1, 19 µIU/mL konsantrasyonda %3.8, 39 µIU/mL konsantrasyonda %5.1 olarak saptanmıştır. Kitin inter assay korelasyon katsayısı değerleri: 0.016 µIU/mL konsantrasyonda %12.5, 0.32 µIU/mL konsantrasyonda %5.3, 1.3 µIU/mL konsantrasyonda %4.6, 3.3 µIU/mL konsantrasyonda %4.8, 7.3 µIU/mL konsantrasyonda %5.1, 19 µIU/mL konsantrasyonda %4.5 , 39 µIU/mL konsantrasyonda %6.4 olarak saptanmıştır.

FT3:

Kitin sensitivitesi 1.0 pg/mL olup, normal değeri: 1.5-4.7 pg/ml'dir. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değerleri; 2.5 pg/mL konsantrasyonda %8.4, 3.2 pg/mL konsantrasyonda %9.1, 3.8 pg/mL konsantrasyonda %9.0, 4.2 pg/mL konsantrasyonda %5.7, 5.7 pg/mL konsantrasyonda %5.4, 6.5 pg/mL konsantrasyonda %5.9, 13 pg/mL konsantrasyonda %4.3 olarak saptanmıştır. Kitin inter assay korelasyon katsayısı değerleri; 2.5 pg/mL konsantrasyonda %8.4, 3.2 pg/mL konsantrasyonda %9.1, 3.8 pg/mL konsantrasyonda %9.0, 4.2 pg/mL konsantrasyonda %5.7, 5.7 pg/mL konsantrasyonda %5.4, 6.5 pg/mL konsantrasyonda %5.9, 13 pg/mL konsantrasyonda %4.3 olarak saptanmıştır.

FT4:

Kitin sensitivitesi 0.3 ng/dL dir. Normal değeri: 0,8-1.9 ng/dl'dir Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değerleri; 0.67 ng/dL konsantrasyonda %7.5, 1.4 ng/dL konsantrasyonda %7.1, 2.1 ng/dL konsantrasyonda %4.8, 2.7 ng/dL konsantrasyonda %4.4, 3.5 ng/dL konsantrasyonda %5.1, 5.2 ng/dL konsantrasyonda %5.2 olarak saptanmıştır. Kitin inter assay korelasyon katsayısı değerleri; 0.67 ng/dL

konsantrasyonda %9.0, 1.4 ng/dL konsantrasyonda %6.4, 2.1 ng/dL konsantrasyonda %5.7, 2.7 ng/dL konsantrasyonda %4.8, 3.5 ng/dL konsantrasyonda %5.7, 5.2 ng/dL konsantrasyonda %7.7 olarak saptanmıştır.

Anti-Tg Ab:

Kitin sensitivitesi 2.2 IU/mL, normal değeri: 0-115 IU/ml arasında olup 115 IU/ml üzerindeki değerler pozitif kabul edilmektedir. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değerleri; 43 IU/mL konsantrasyonda %2.1, 92 IU/mL konsantrasyonda %2.9, 205 IU/mL konsantrasyonda %7.1, 324 IU/mL konsantrasyonda %13, 508 IU/mL konsantrasyonda %19, 736 IU/mL konsantrasyonda %29 olarak saptanmıştır. Kitin inter assay korelasyon katsayısı değerleri; 43 IU/mL konsantrasyonda %4.9, 92 IU/mL konsantrasyonda %3.2, 205 IU/mL konsantrasyonda %3.5, 324 IU/mL konsantrasyonda %4.0, 508 IU/mL konsantrasyonda %3.7, 736 IU/mL konsantrasyonda %3.9 olarak saptanmıştır.

Anti-TPO Ab:

Kitin sensitivitesi 5.0 IU/mL, normal değeri: 0-34 IU/ml arasında olup, 34 IU/ml üzerindeki değerler pozitif kabul edilmektedir. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değerleri; 46 IU/mL konsantrasyonda %2.4, 88 IU/mL konsantrasyonda %4.6, 177 IU/mL konsantrasyonda %13, 274 IU/mL konsantrasyonda %12, 458 IU/mL konsantrasyonda %22, 668 IU/mL konsantrasyonda %49 olarak saptanmıştır. Kitin inter assay korelasyon katsayısı değerleri; 46 IU/mL konsantrasyonda %5.2, 88 IU/mL konsantrasyonda %5.2, 177 IU/mL konsantrasyonda %7.4, 274 IU/mL konsantrasyonda %4.4, 458 IU/mL konsantrasyonda %4.8, 668 IU/mL konsantrasyonda %7.3 olarak saptanmıştır.

Serum sitokinleri (IL-2, IL-4, IL-12, IFN-gama); human Biosource Immunassay kit ile ELISA metodu kullanılarak. BioSource Europe S.A; Nivelles, Belgium kiti ile çalışılmıştır.

IL-2 :

Serum ve plazma örnekleri için beklenen değer < 7 pg/mL dir. Kitin hassasiyeti < 0.4 pg/ml. Intra assay CV 79.8 pg/mL %5.8, 254.2 pg/mL %7,5, 643,5 pg/mL de %4,5 olarak saptanmıştır. Inter assay precision 81,3 pg/mL de %8,9, 245,7 pg/mL de %8,2, 642,3 pg/mL'de %4,7 olarak saptanmıştır.

IFN- γ :

Serum örnekleri için beklenen değer: 0-5,6, ortalama 0,6 pg/mL'dir. Plazma için beklenen değer 0-15 pg/mL mean 2,5 pg/mL dir. Kitin hassasiyeti < 2 pg/ml. Intra assay CV 203,4 pg/mL %5.2, 381 pg/mL %5,5, 898,3 pg/mL de %6,9 olarak saptanmıştır. Inter assay precision 190,1 pg/mL de %6, 398,2 pg/mL de %6, 862,9 pg/mL'de %6,1 olarak saptanmıştır.

IL-4 :

Kitin hassasiyeti < 0.2 pg/ml. Serum normal değer : 3-5 pg/ml' dir. Intra assay CV 47,9 pg/mL %3, 119,3 pg/mL %2,9, 199,6 pg/mL de %3,1 olarak saptanmıştır. Inter assay precision 48,8 pg/mL de %3,9, 119,1 pg/mL de %4,4, 194,1 pg/mL'de %5,2 olarak saptanmıştır.

IL-12:

Serum örnekleri için beklenen değer 40,4-150 pg/mL arasında olup, ortalama değeri 74,9 pg/mL (SD 28,9). Plazma için değeri ise 37,4-140,9 pg/mL arasında, ortalama değeri 67,8 pg/mL (SD 27,5)' dir. Kitin hassasiyeti < 2 pg/ml. Intra assay CV 79,7 pg/mL %3,9, 189 pg/mL %3,9, 384,1pg/mL de % 1,8 olarak saptanmıştır. Inter assay precision 79,3 pg/mL de %3,9, 187,6 pg/mL de %2,9, 370,2 pg/mL'de %4 olarak saptanmıştır.

3.1. İstatiksel Analizler

Tüm istatiksel analizlerin hesaplanmasında, Statistical Package for the Social Sciences Version 10.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama değerlerin hesaplanması sonrasında, istatiksel analizin yapılmasında " paired samples T test " kullanıldı. Tüm veriler \pm SD olarak ifade edildi. P değerleri $< 0,05$ olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Evaluation Copy
PDF Creator Plus 4.0

4. BULGULAR

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyonları

OLGU	YAŞ (Yıl)	FT3	FT4	TSH	A/Tg	A/TPO	FT3	FT4	TSH	A/Tg	A/TPO
		(pg/ml) 1.5-4.7 *T.Ö	(ng/dl) 0.8-1.9 T.Ö	(uIU/ml) 0.4-4 T.Ö	(IU/ml) 0-115 T.Ö	(IU/ml) 0-34 T.Ö	**T.S	T.S	T.S	T.S	T.S
1.M.İ	37	2.7	1.8	6.7	20	60	2.50	1.37	1.67	20	10
2.R.Ö	49	2.20	0.80	7.11	1157	231.3	3.67	1.02	3.56	800	100
3.D.K	42	3.04	1.40	5.65	379.8	600	2.40	1.40	3.88	350	400
4.R.D	19	3.07	1.11	8.72	365	432.7	2.20	1.86	3.73	159	400
5.S.B	24	2.58	0.71	8.2	1509	600	2.90	1.58	1.24	1200	300
6.Ş.D	49	3.29	1.18	5.65	12.38	20	2.76	1.20	3.51	6	10
7.Y.Y	28	3.20	1.36	13.70	528.40	200	3.69	1.66	1.03	400	100
8.Z.Ç	23	3.38	1.15	4.72	157	250	3.4	1.2	2.9	20	10
9.S.T	65	1.22	0.41	80.21	556	400	1.30	1.56	1.53	400	200
10.G.H	48	1.9	0.5	18.4	323	193.4	1.80	1.08	3.08	264	100
11.C.Ç	35	2.45	0.97	3.87	597	11	2.7	1.60	1.33	26.60	13
12.A.G	62	2.60	0.77	5.93	296.70	139.50	1.46	1.25	0.67	108	129.9
13.S.O	52	2.52	1.17	16.18	710	6.70	3.69	1.66	1.03	20	10
14.F.Ö	36	3.23	1.37	6.39	24.08	243	1.25	1.44	3.47	20	100
15.D.D	25	2.82	1.11	5.83	188.90	200	2.98	1.39	0.23	484	5
16.A.Y	34	2.77	1.08	8.70	96.03	5.57	2.8	1.01	3.5	118	5
17.H.U	52	2.84	0.99	6.19	188.60	222.30	2.78	1.35	2.42	167	182.9
18.Z.E	48	3.73	1.18	5.29	54.01	23.42	2.92	1.35	2.65	47.99	20
19.H.B	40	3.04	1.04	4.64	10	5	1.40	1.50	1.80	20	10
20.D.D	63	2.69	0.90	12.51	36.07	30.06	2.85	1.24	1.01	20	10
21.P.Ü	19	3.10	1.19	7.80	35	30	1.18	1.43	2.15	20	17.80
22.B.Y	28	3.45	1.32	4.81	6.65	77.24	2.86	1.17	2.33	20	40
23.S.Ç	31	3.32	1.10	9.63	79.39	45	1.46	1.54	2.84	46.70	20.40

* T.Ö: Tedavi öncesi

** T.S: Tedavi sonrası

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyonları

OLGU	YAŞ (Yıl)	FT3	FT4	TSH	A/Tg	A/TPO	FT3	FT4	TSH	A/Tg	A/TPO
		(pg/ml) 1.5-4.7 T.Ö	(ng/dl) 0.8-1.9 T.Ö	(uIU/ml) 0.4-4 T.Ö	(IU/ml) 0-115 T.Ö	(IU/ml) 0-34 T.Ö	T.S	T.S	T.S	T.S	T.S
24.H.C	40	2.78	1.37	4.55	68	7.10	1.91	1.14	2.20	73.19	5.69
25.S.T	34	3.36	0.95	5.36	24.90	102.90	1.50	0.92	3.29	20	50
26.M.T	47	3.02	0.9	7.47	40	110	1.25	1.46	1.47	20	10
27.M.S	49	2.91	0.96	6.80	20	38	2.81	1.11	2.71	10	7.11
28.A.Ç	54	3.22	1.08	5.54	50	10	2.98	1.28	2.98	54.86	18.85
29.S.A	27	3.47	0.71	12.80	127	10	3.08	0.85	0.11	93	10
30.F.Ç	29	2.87	0.83	20.63	450	100	1.22	1.81	2.49	467	54.30
31.A.M	24	2.94	1.29	4.84	1667	95.20	3.69	1.35	2.91	1879	90
32.N.S	18	3.3	0.95	20.79	187	487	3.28	1.39	0.40	20	10
33.M.D	39	3.4	1.2	4.92	252	302	3.49	1.55	1.15	20	10
34.N.M	48	2.44	0.99	5.16	955.90	42.73	2.70	1.07	3.50	700	10
35.H.I	41	2.93	1.32	4.59	10	10.47	2.90	1.41	1.54	20	10
36.D.M	25	3.20	1.19	8.90	374	600	2.90	1.58	1.24	200	100
37.S.D	39	2.13	1.06	8.43	367.20	8.52	3.66	1.59	0.67	370	5
38.N.Ç	30	3.4	1.2	5.8	200	35	3.2	1.51	1.14	50	10
39.A.G	34	2.79	0.99	8.69	269.10	598.50	2.06	1.2	1.3	200	300
40.E.S	22	3.25	1.52	7.30	211.30	180	2.90	1.58	1.24	200	10
41.N.G	46	2.60	0.89	9.79	37.74	389.90	3.79	1.52	0.80	30	100
42.F.Y	51	0.26	0.07	100	10	600	3.80	1.48	0.20	8	400
43.A.A	73	3	1.09	5.09	240	600	2.5	0.98	2.33	200	150
44.S.A	47	2.88	0.94	7.37	536.70	1000	3.99	1.55	3.46	500	558
45.G.O	58	2.19	0.52	65.21	4000	600	4.10	1.71	0.56	3800	400
46.H.K	50	2.13	0.82	6.14	92.56	216.80	3.80	1.91	0.99	20	10
47.S.B	44	3.40	1.19	26.20	299.30	256.90	3.72	1.55	1.48	20	11.20

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyonları

OLGU	YAŞ (Yıl)	FT3	FT4	TSH	A/Tg	A/TPO	FT3	FT4	TSH	A/Tg	A/TPO
		(pg/ml) 1.5-4.7 T.Ö	(ng/dl) 0.8-1.9 T.Ö	(uIU/ml) 0.4-4 T.Ö	(IU/ml) 0-115 T.Ö	(IU/ml) 0-34 T.Ö	T.S	T.S	T.S	T.S	T.S
48.G.T	49	3.20	0.99	9.77	88	300	2.95	1.39	3.66	70	220
49.Ş.Y	51	2.89	1.03	8.07	28.84	10	3.69	1.66	1.03	20	5
50.F.D	28	3.35	1.41	8.30	28	46	4.08	1.08	0.99	20	10
51.Ş.B	30	2.88	0.89	7.57	20	1000	4.42	1.24	2.09	20	755
52.H.Ç	30	2.90	1.13	5.76	100	400	2.75	0.99	0.77	80	214
53.B.T	40	5.30	1.60	6.65	20	10	3.29	1.12	1.51	20	5
54.G.A	32	3.14	1.39	5.17	20	10	3.64	1.76	1.57	10	5
55.N.K	39	2.72	1.10	4.92	20	10	2.92	1.30	3.84	20	10
56.A.P	20	4.06	1.56	6.32	415	200	2.90	1.63	1.65	285	148
57.A.Ç	32	3.67	1.35	9.33	20	10	3.35	2.11	0.16	20	10
58.A.İ	48	3.19	0.96	5.23	3000	24.10	3.5	1.3	1.7	3000	17.2
59.R.K	58	3.28	1.01	16.80	20	1000	2.95	1.46	1.37	20	1000
60.N.G	43	2.00	0.9	4.65	15	140	2.33	1.12	1.62	14.23	139.8
61.S.G	43	3.69	1.13	14.2	964.2	325.2	3.67	1.53	1.97	213	283
62.A.S	41	1.58	0.68	5.68	827.5	293.6	4.26	1.48	1.37	600	200
63.S.D	64	2.48	1.02	7.50	135	268.3	4.05	1.41	1.35	120	205
64.A.A	73	2.9	0.9	5.18	3000	38.3	3.57	1.21	1.3	442	14
65.D.K	72	2.88	1.15	6.99	100	150	2.9	1.11	3.8	10	6.38

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum sitokin düzeyleri

OLGU	IL-2	IL-4	IL-12	IFN- γ	IL-2	IL-4	IL-12	IFN- γ
	(pg/ml) <7 T.Ö	(pg/ml) 3-5 T.Ö	(pg/ml) 40.4-150 T.Ö	(pg/ml) 0-5.6 T.Ö	T.S	T.S	T.S	T.S
1.M.İ	20.34	2.68	97.99	6.70	4.51	2.53	43,73	5.14
2.R.Ö	4.02	1.98	112.76	1.73	6.00	1.18	122.9	9.11
3.D.K	7.48	1.25	171.84	0.46	7.98	1.98	115	0.74
4.R.D	8.47	0.81	101.26	13.08	8.96	1.07	84.60	7.69
5.S.B	5.50	2.49	88.38	7.12	7.98	1.51	2.00	5.71
6.Ş.D	5.50	1.40	259.25	1.88	5.50	1.25	240.02	2.58
7.Y.Y	5.50	1.98	130.62	5.85	2.04	2.38	54.37	3.86
8.Z.Ç	50.51	1.51	118.77	6.84	44.57	2.31	129.77	10.39
9.S.T	0.06	0.63	96.45	3.72	3.52	2.64	93.19	4.57
10.G.H	6.99	1.69	175.62	3.58	3.52	1.83	203.78	4.71
11.C.Ç	3.52	0.96	65.71	6.84	6.00	1.58	57.98	11.24
12.A.G	14.90	2.64	80.85	5.99	17.37	2.79	71.03	9.25
13.S.O	2.04	1.21	116.03	4.85	1.05	2.20	47.85	3.15
14.F.Ö	6.00	0.92	70.35	6.27	5.50	1.47	64.51	3.15
15.D.D	10.45	1.73	120.49	17.39	6.00	2.20	152.26	0.60
16.A.Y	3.03	0.85	71.72	11.24	2.54	0.85	95.08	10.25
17.H.U	1.55	0.77	206.02	3.15	6.00	0.81	180.43	3.01
18.Z.E	2.54	1.83	219.76	5.00	4.02	1.18	167.89	4.57
19.H.B	6.00	2.12	228.86	2.58	4.51	1.25	47.33	3.29
20.D.D	7.48	0.92	270.59	20.74	6.49	1.29	49.91	10.81
21.P.Ü	0.43	1.43	121.69	3.01	7.98	1.40	139.55	2.58
22.B.Y	9.46	0.92	100.74	3.29	4.02	1.18	95.93	7.98
23.S.Ç	8.96	1.87	149.52	6.13	6.99	0.96	126.67	3.01
24.H.C	7.48	1.62	116.71	44.15	6.49	1.54	47.85	4.71
25.S.T	1.55	1.21	122.72	2.87	1.55	1.14	71.20	2.16
26.M.T	1.42	1.36	81.51	3.15	2.54	0.81	60.21	2.87

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum sitokin düzeyleri

OLGU	IL-2	IL-4	IL-12	IFN- γ	IL-2	IL-4	IL-12	IFN- γ
	(pg/ml) <7 T.Ö	(pg/ml) 3-5 T.Ö	(pg/ml) 40.4-150 T.Ö	(pg/ml) 0-5.6 T.Ö	T.S	T.S	T.S	T.S
27.M.S	9.46	1.47	189.01	6.56	4.51	1.07	92.50	2.44
28.A.Ç	0.56	1.18	79.28	3.72	11.44	2.05	49.91	6.41
29.S.A	15.89	1.83	169.78	4.57	9.95	1.69	126.50	4.15
30.F.Ç	11.44	0.85	127.02	0.60	3.03	0.99	139.38	3.29
31.AM	3.03	0.85	108.12	3.86	6.49	1.32	81.51	4.85
32.N.S	4.51	1.43	116.37	4.15	7.48	1.94	122.21	4.57
33.MD	26.77	1.76	121.35	4.29	10.45	1.51	33.94	7.83
34.NM	0.06	1.36	108.47	5.71	5.01	1.32	34.90	2.58
35.H.I	4.02	1.29	65.36	2.44	6.49	1.36	71.38	2.16
36.DM	7.48	1.18	127.02	11.24	6.99	3.81	42.52	8.40
37.S.D	16.88	1.65	69.14	5.42	16.88	1.03	106.92	5.28
38.N.Ç	1.55	1.40	121.01	4.85	18.86	1.65	122.04	
39.A.G	4.02	1.58	140.93	4.15	1.55	1.18	40.29	3.86
40.E.S	3.22	1.97	38.38	5.21	7.08	2.34	44.18	6.27
41.N.G	8.14	1.68	88.68	9.13	7.18	1.19	105.52	6.32
42.F.Y	9.40	0.99	27.35	12.79	8.34	1.77	107.45	4.36
43.A.A	5.34	0.26	124.67	12.36	11.72	3.19	128.73	7.25
44.S.A	4.86	2.50	191.23	4.36	10.17	0.83	74.75	8.02
45.G.O	8.43	1.02	169.75	6.83	7.76	0.99	306.35	5.81
46.H.K	5.73	0.99	131.83	6.74	7.27	1.44	41.28	5.30
47.S.B	4.28	2.25	69.33	5.64	7.27	5.03	64.30	6.06
48.G.T	5.44	1.44	52.50	5.13	5.05	0.01	48.05	6.49
49.Ş.Y	4.18	0.99	147.70	5.21	4.57	0.54	44.18	7.68
50.F.D	5.92	1.07	88.80	6.66	6.69	1.93	106.48	9.04
51.Ş.B	4.28	0.70	161.24	6.40	5.63	2.34	121.19	8.11
52.H.Ç	6.02	0.62	120.80	5.72	7.47	0.58	99.12	5.64

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum sitokin düzeyleri

OLGU	IL-2	IL-4	IL-12	IFN- γ	IL-2	IL-4	IL-12	IFN- γ
	(pg/ml) <7 T.Ö	(pg/ml) 3-5 T.Ö	(pg/ml) 40.4-150 T.Ö	(pg/ml) 0-5.6 T.Ö	T.S	T.S	T.S	T.S
53.B.T	6.21	0.54	141.50	9.64	4.86	0.91	150.02	9.72
54.G.A	5.53	1.48	148.28	10.40	5.25	0.83	126.61	7.93
55.N.K	4.38	2.46	77.85	8.53	3.89	3.03	95.45	7.59
56.A.P	2.93	1.28	80.17	5.13	2.73	2.13	85.01	7.42
57.A.Ç	5.53	3.03	78.43	10.06	3.41	0.79	74.95	5.72
58.A.İ	5.05	0.54	63.53	7.17	4.09	0.13	94.49	7.25
59.R.K	3.31	0.95	81.72	17.04	3.80	3.15	35.86	9.13
60.N.G	1.28	0.70	126.99	4.44	1.38	0.62	47.28	10.06
61.S.G	3.60	2.70	75.33	17.38	4.86	1.07	79.20	11.17
62.A.S	2.64	1.85	39.73	12.19	2.06	2.42	46.31	12.28
63.S.D	1.28	2.05	273.65	8.19	0.80	1.48	46.31	11.25
64.A.A	1.67	1.97	89.07	7.85	2.35	0.13	140.54	9.98
65.D.K	1.36	1.96	75.77	7.60	0.70	0.86	42.00	7.08

Tablo 3. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum tiroid hormonu ve serum sitokin düzeyi değişiklikleri

	Tedavi öncesi ortalama değer	Tedavi sonrası ortalama değer	P
FT3 (pg/ml (N: 1.5-4.7))	2.91 ± 0.68	2.93 ± 0.86	P = 0.953
FT4 (ng/dl (N: 0.8-1.9))	1.06 ± 0.29	1.39 ± 0.26	P < 0.0001
TSH (uIU/ml (N: 0.4-4))	11.68 ± 1.45	11.90 ± 1.08	P < 0.0001
Anti-Tg (IU/ml (N: 0-115))	397.79 ± 745.44	287.64 ± 643.42	P < 0.01
Anti-TPO (IU/ml (N: 0-34))	225.58 ± 256.38	119.72 ± 187.91	P < 0.0001
IL-2 (pg/ml (N: < 7 pg/ml))	6.57 ± 2.30	6.60 ± 2.45	P = 0.953
IL-4 (pg/ml (N: 3-5 pg/ml))	1.44 ± 0.64	1.57 ± 0.89	P = 0.313
IL-12 (pg/ml (N: 40.4-150 pg/ml))	120.05 ± 54.13	92.99 ± 52.42	P < 0.0001
IFN-γ (pg/ml (N: 0-5.6 pg/ml))	7.09 ± 6.1	6.30 ± 3.00	P = 0.276

5. TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditi, günümüzde tiroid bezinin sık rastlanılan otoimmün bir hastalıdır. Olgularda, genetik, çevresel ve immünolojik nedenler sonucunda, hipotiroidi sık görülmektedir.

Çalışmamızda, Hashimoto' ya sekonder hipotiroidi tanısı alan hastalarda, L-tiroksin replasman tedavisi uygulandıktan sonra hem klinik hem de laboratuvar olarak, ötiroidi sağlandı. Uygulanan tedavi ile olgularda, serum TSH değerlerindeki düşme ($p < 0.0001$) ve serum FT4 düzeylerinde saptanan artış istatistiksel yönden anlamlı ($p < 0.0001$) bulundu. Bu bulgu, hipotiroidili olgularda L-tiroksin yerine koyma tedavisi sonucunda beklenen bir durumdur. (124-126) Tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum anti-Tg ve anti-TPO düzeyleri karşılaştırıldığında, tedaviye bağlı olarak, hem anti-Tg ($p < 0.01$) hem de anti-TPO ($p < 0,001$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü. Anti-TPO düzeyindeki azalma, anti-Tg düzeyine göre daha belirgindi. Bu antikor düzeylerindeki azalmaya rağmen, tedavi sonrasında anti-Tg değeri normal referans değerine göre 2.5-3.0 kat ve anti-TPO ise, 3.0-3.5 kat yüksek olduğu izlendi. Bu alanda yapılan araştırmalarda, L-tiroksin tedavisine bağlı olarak, anti-tiroid antikorlarının her ikisinde de anlamlı düşme olduğu bildirilmektedir. (124,127) Yapılan çalışmada, klinik olarak, ötiroidik olan Hashimoto tiroidili olgularda bile, tedavi sonrasında bu oto-antikor düzeylerinde anlamlı azalmanın olduğunu ortaya koymuştur. (128) Bugünkü bilgilerimiz ışığında, Hashimoto tiroiditi zamanında oluşan hipotiroidi patogenezinde, anti-TPO düzeyinin daha önemli olduğu bilinmektedir. Anti-TPO pozitif hastalarda, hipotiroidizm gelişimi arasında pozitif korelasyon olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (129) Hashimoto tiroiditi olgularla, sağlıklı bireyleri kıyaslayan bir çalışmada ise, anti-TPO antikor düzeylerinin, Hashimoto tiroiditli olgularda istatistiksel düzeyde anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. (130) Bu çalışmada gösterildiği gibi anti-TPO yüksekliği saptanan olgularda, Th 1 kaynaklı sitokinlerde artış ile seyreden hücrel immün cevap sonucunda oluşan tiroisit hasarı ve apoptozisin izlendiği gösterilmiştir. Benzer olarak, yakın tarihli bir başka çalışmada da, bu bulgu desteklenmiştir. (131) Bu bilgiler ışığı altında, Th 1 tipinde sitokin paterni ile seyreden hücrel tipte immün yanıt Hashimoto hastalığı patogenezinde önemli bir yere sahiptir.

Çalışmamızda, tedavi öncesi serum IL-12 düzeylerinin, L-tiroksin tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p < 0.0001$) düştüğü saptanmıştır. IL-12, Th1 tipinde sitokin yanıtının en önemlilerinden birisi olup, esasen naive yada Th 0 hücrelerin, Th 1' e doğru differansiye olması için gerekli olan bir sitokindir. Bir çok çalışmada, IL-12 düzeyindeki artışın Th 1 hücresinin aktivasyonunda azalmanın ise, Th 1 hücre regresyonunu göstermek için bir markır olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. (132) Hastalarımızın L-tiroksin tedavi sonrasında, hem klinik hem de laboratuvar olarak ötiroidik olduğunu saptadık. Bu durum, hastalarımızdaki inflamatuvar sürecin L-tiroksin tedavisine bağlı olarak baskılanmış olması ile açıklanabilir. Th1 tipi sitokinlerin en önemlilerinden biri olan IL-12' ninde tedavimiz sonrası düşmüş olması inflamatuvar sürecin durdurulduğuna veya yavaşlatıldığına işaret edebilir. Kimura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tirodit sonucunda oluşturulmuş hipotiroidide, IL-12 sorumlu tutulmuştur. (132) Dolayısıyla bizim çalışmamız sonucunda gösterdiğimiz, hipotiroidinin düzeltilmesiyle meydana getirdiğimiz klinik iyileşmeyle beraber, IL-12 seviyesinde düşme beklenen bir sonuç olarak düşünülmüştür. Literatürde, hayvanlarda yapılan yakın tarihli bir çalışmada, L-tiroksin tedavi sonrasında Th 1 kaynaklı inflamatuvar sitokinlerden IFN- γ ' nın düştüğüne ilişkin çalışmaları bulmak mümkündür. (133) Çalışmamızda elde ettiğimiz, tedavi sonrası IL-12 düzeylerindeki düşüş ile ilgili olarak literatürde daha önce sadece bir çalışmada gösterilmiş olması, son derece anlamlı bir sonuç olarak yorumlanabilir.

IFN- γ ; makrofajlar ve Th 1 tipinde T lenfositler başta olmak üzere birçok immün hücreden salgılanmaktadır. (134) Genel olarak, Th 1 tipinde bir immün yanıtın göstergesi olarak, algılanmakla beraber hücre kaynağının dağınık olması nedeniyle IFN- γ ile ilgili yorum yapmak mümkün değildir. Daha önce Karanikas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada özellikle, anti-TPO yüksekliğinde eşlik ettiği hastalarda, IFN- γ ' nın yüksek olduğu ve bunun patogeneizde önemli bir yerinin olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre inflamatuvar sürecin baskılandığı hastalarda, IFN- γ ' nın da düşebileceği hipotetik olarak söylenebilir. (130) Nitekim, bizde çalışmamızda, serum IFN- γ ' nın, L-tiroksin tedavisi sonrasında klinik ve laboratuvar iyileşme sağladığımız olgularda, düşme eğiliminde olduğunu gözledik. Her ne kadar bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı olmasada, serum IL-12 düzeylerinde düşüş ile değerlendirildiğinde Th 1 tipindeki inflamatuvar

yanıtın, baskılandığına işaret edebilir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, Th 1 remisyonu sağlandığı durumlarda erken dönemde öncelikle serum IL-12 düzeylerinde düşmenin saptandığı, ilerleyen dönemlerde bu düşüşe IFN- γ 'nin eşlik ettiği gösterilmiştir. (135,136) Bunun tersi olarak yine bazı hastalıklarda Th 2' den, Th 1' e differansiyasyonun sağlandığı sırada öncelikle IL-12 düzeyinin arttığı ve buna daha sonra IFN- γ artışında eşlik ettiği gösterilmiştir. (135,136) Bu çalışmalarda, IL-12 değişiminin ilk 3-6 aylık periyotlarda ortaya çıktığı, IFN- γ değişimini ise 6 aydan sonra değişim gösterdiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızın, ortalama 10-12 haftalık bir tedavi periyodunu kapsadığı göz önünde tutulursa serum IL-12 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olmasına rağmen, IFN- γ düzeyindeki istatistiksel yönden anlamlı bulunmayan azalma, Th 1 tipindeki inflamatuvar sürecin durdurulduğu veya yavaşlatıldığı şeklinde yorumlanabilir. Literatür çalışmalarıyla beraber, IFN- γ değişimlerini, değerlendirmek için daha uzun dönemli kontrollere gerek vardır. Bunun yanında IFN- γ 'nin yalnız başına Th 1 kaynaklı olmaması da IL-12 düşüşü ile saptanan Th 1 süpresyonunun özgül bir göstergesi olamayacağını akla getirmektedir. Dolayısıyla çalışmamızda yeterli düzeyde düşmemiş olan IFN- γ 'nin başkaca hücre kaynaklarında olabileceğini bu durum açıklayabilir. (134)

Çalışmamızda, serum IL-2 ve IL-4 düzeylerine bakıldığında; değerlerinin Hashimoto hipotiroidili olgularda tedavi sonrasında değişim olmamıştır. L-tiroksin tedavisi sonrasında, hastalarda ötiroidi sağlandığı durumda da anlamlı bir değişim olmadığı görülmüştür. Literatüre bakıldığında ise, yapılan ilk çalışmalarda, hipotiroidili olgularda serum IL-2 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. (137) Söz konusu durum bu hastalarda T lenfosit aracılıklı bir inflamasyonun olduğunun göstergesi kabul edilebilir. IL-2, tüm T hücreleri için proliferatif bir faktördür.(134) Dolayısıyla esasen IL-2, Th 1 veya Th 2 tipindeki immün paternin göstergesi sayılamaz. Tedavi sonrasında IL-12' deki istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki düşüş ve IFN- γ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmasada saptanan azalma ($p = 0.276$), Th 1 tipindeki immün yanıtın azalması, diğer T hücrelerinin inhibe olacağı anlamına gelmez. Th 1 dışındaki bu hücrelerin kaynağı olan diğer T hücrelerinin proliferasyonu için gerekli olabilecek olan IL-2 nin bu nedenle düşmediği söylenebilir. Ancak, bunun yanında Hashimoto tiroiditli olguların; kontrol grubu, Graves hastalığı ve toksik nodüler guatrli olgularla karşılaştırıldığı bir başka

araştırmada da Hashimoto tiroidinde serum IL-2 sitokinlerinin düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir. (138) Benzer şekilde tedavi amacıyla kullanılan, IL-2' nin killer hücrelerini aktive ettiğini ve hipotiroidiye neden oldukları gösterilmiştir. (85) Bu alışmalar IL- 2' nin Hashimoto tiroiditi immün patogenezinde, diğer tiroiditlerden daha önemli olduğunu göstersede yukarıdaki bilgiler ışığında Hashimoto hipotiroidisinin tedavisiyle serum değerlerinde düşmeyi gerektirmez. Yakın tarihli bir çalışmada, hayvan deneyinde, L-tiroksin tedavisine sonucunda, in-vivo ve in-vitro T lenfosit kaynaklı sitokinlerden IFN- γ ve IL-10 düzeylerinde istatikselsel olarak anlamlı düşme saptanmıştır. Ancak, IL-2 ve IL-4 düzeyinde değişim bulunmamıştır. (133) Bu bilgilerin ışığında belki de gelecekte bu alanda yapılacak yeni çalışmalarla, hastalığın patogenezinde önemli bir yere sahip olup olmadığını söyleyebilmek mümkün olacaktır. Hashimoto hipotiroidili olgularda, L-tiroksin tedavisi ile solubul IL-2 reseptor α düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir. (139,140) Bu nedenle, inflamasyon baskılanması için gerekli olan IL-2 düşüşü sağlanamadığı için, belki de periferde bu sitokini bağlayıp immün hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanmayı engellemek adına solubul IL düzeyi arttırılmış olmasıda mümkün olabilir.

Çalışmamızda, serum IL-4 düzeyleri tedavi sonrasında anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. IL-4 esas olarak Th 2 kaynaklı bir sitokin olup, sıvısal immün yanıtın bir üyesidir. Th 2 uyarımı sonucunda gelişen IL-4 salınımı daha çok hipertiroidili olgularda olduğu gösterilmiştir. (141) IL-4 polimorfoizminin Graves hastalığı patogenezinde önemli olduğu bildirilmektedir. Ancak, bu ilişki Hashimoto hipotiroidisi için geçerli değildir. (142) Daha sıklıkla Ig E tipi antikorların sentezinden sorumlu olup, allerjik hastalıklar ve parazitik enfestasyonlarda önemli bir role sahiptir. (134) Allerjik hastalıkların immüno modulator tedavisinde kullanılan, allerjen spesifik immünoterapi tedavi sonrası Th 1 tipindeki sitokinlerin artışına karşılık Th 2 tipindeki sitokinlerin azaldığı gösteren bazı çalışmalar vardır. Ancak, uzun dönemde her iki tip sitokin paterninde baskılandığını ve bunu regülatuar T hücrelerinin oluşturduğu, gösterilmiştir. Çalışmamızda her ne kadar regülatuar T hücrelerin göstergesi olan sitokinlere bakmamış olsakta, belkide tedavi sonrasında immün baskılanmayı yaratan sebebin regülatuar T hücrelerin hakimiyeti olabilir. Bu nedenle Th 1 hücrelerin karşıtı olan, Th 2 hücre kaynaklı sitokinlerin artmamış olması sürpriz değildir.

6. KAYNAKLAR

1. Singer PA. Thyroiditis: Acute, subacute and chronic. *Med Clin North Am* 1991; 75(1): 61-77
2. Woolf PD. Thyroiditis. In: Falk AS, ed. *Thyroid disease* 2. edition. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven Publisher. 1997: 393-410.
3. Hashimoto H: Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir* 1912; 97: 219.
4. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99-107.
5. Jacobson D L, Gange S J, Rose N, Graham N M H. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997; 84:223–243.
6. Kotani T, Aratake Y, Ohtaki S: Apoptosis in Hashimoto's thyroiditis [in Japanese]. *Rinsho Byori Jpn J Clin Pathol* 1997; 45:1038–1047.
7. Baker Jr: JR Autoimmune endocrine disease. *JAMA* 1997; 278:1931–1937.
8. Weetman, A P. *The Autoimmune Diseases*. Rose N R, Mackay I R. , editors. San Diego: Academic; 1998; pp. 405–430.
9. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997; 26(1):189–218.
10. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:239–253.
11. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:481–493.
12. Costa A, Torchio B, Zoppetti G, Feyless E; What is meant today by Hashimoto's thyroiditis? *J. Endocrinol Invest* 1989; 12: 355-356.
13. Amino N, Tada H. Autoimmune Thyroid Disease/Thyroiditis. In: *Endocrinology* Edited by DeGroot LJ. WB Saunders co.1995; 726-741.
14. Davies TF, Amino N. A new classification for human autoimmun thyroid disease. *Thyroid* 1993; 3: 331-333.

15. Hammond LJ, Lowdell MW, Cerrano PG, et al.: Analysis of apoptosis in relation to tissue destruction associated with Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *J Pathol* 1997; 182:138–144.
16. Kayagaki N, Yamaguchi N, Nakayama M, et al.: Type I interferons (IFNs) regulate tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) expression on human T cells: a novel mechanism for the antitumor effects of type I IFNs. *J Exp Med* 1999; 189:1451–1460.
17. Dhein J, Walczak H, Baumler C, et al.: Autocrine T-cell suicide mediated by APO-1/(Fas/CD95). *Nature* 1995; 373:438–441.
18. Duke RC, Ojcius DM, Young JD: Cell suicide in health and disease. *Sci Am* 1996; 275:80–87.
19. Livolsi VA. The pathology of autoimmune thyroid disease: a review. *Thyroid* 1994; 4: 333-339.
20. Hayashi Y, Tamai H, Fukata S. A long term clinical, immunological and histological follow-up study of patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *J. Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 1172-1178.
21. Volpe R. Autoimmune thyroiditis. In: Werner and Ingbar's the Thyroiditis. 6th ed. Edited by Braverman LE, Utiger RD. JB Lippincott Co Philadelphia. 1991; 921-923
22. Rose NR, Saboori AM, Rasooly L, Burek CL. The role of iodine in autoimmune thyroiditis. *Crit Rev Immunol* 1997; 17:511-517.
23. Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun Rev.* 2002; 1:97–103
24. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease and autoimmunity. *Endocrine Rev.* 1993; 14:107–120.
25. Mine H, Kawai H, Yokoi K, Akaike M, Saito S. High frequencies of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) infection and presence of HTLV-II proviral DNA in blood donors with anti-thyroid antibodies. *J Mol Med.* 1996; 74:471–477.
26. Kakizaki S, Takagi H, Murakami M, Takayama H, Mori M. HLA antigens in patients with interferon-alpha-induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 1999; 30:794–800.

27. Imaizumi M, Pritsker A, Kita M, Ahmad L, Unger P, Davies T. Pregnancy and murine thyroiditis: thyroglobulin immunization leads to fetal loss in specific allogeneic pregnancies. *Endocrinology*. 2001; 142:823–829.
28. Tomer Y. Genetic dissection of familial autoimmune thyroid diseases using whole genome screening. *Autoimmun Rev*. 2002; 1:198–204.
29. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further development in our understanding. *Endoc Rev* 1994; 15:788-830.
30. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993; 14:107-120.
31. Volpe R, A perspective on human autoimmune thyroid disease; is there an abnormality of the target cell which predisposes to the disorder? *Autoimmunity* 1992; 13:3-9, 1992.
32. Boukis MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelou K, Vrontakis M, Moulapoulaos SD. Thyroid hormone and immunologic studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57:859–862.
33. Harach HR, Eslacante DA, Onativia A, Lederer Outes J, Saravia Day E, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine phospholaxis. *Acta Endocrinol*. 1985; 108:55–60.
34. Allen EM, Appel 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.
35. Ruwhof C, Drachmann HA. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. *Thyroid*. 2001; 11:427–436.
36. Rasooly L, Rose NR, Saboori AM, et al. Iodine is essential for human T cell recognition of human thyroglobulin. *Autoimmunity*. 1998; 27:213–219.
37. Ebner SA, Lueprasitsakul W, Alex S, Fang SL, Appel MC, Braverman LE. Iodine content of rat thyroglobulin affects its autogenicity in inducing lympholytic thyroiditis in the BB/Wor rat. *Autoimmunity*. 1992; 13:209–214.
38. Allen EM, Appel 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.

39. Mahmoud I, Colin I, Many MC, Deneff JF. Direct toxic effect of iodide in excess on iodine-deficient thyroid gland: epithelial necrosis and inflammation associated with lipofuscin accumulation. *Exp Mol Pathol*. 1986; 44:259–271.
40. Hall R, Stanbury JB. Familial studies of autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 1967; 2:719–725.
41. Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:536–539.
42. Phillips DI, Osmond C, Baird J, Huckle A, Rees-Smith B. Is birthweight associated with thyroid autoimmunity? A study in twins. *Thyroid*. 2002; 12:377–380.
43. Sakurami T, Ueno Y, Iwaki Y, Park MS, Terasaki PJ, Saji H. HLA-DR specificities among Japanese with several autoimmune diseases. *Tissue Antigens*. 1982; 19:129–133.
44. Onuma H, Ota M, Sugeno A, Fukushima H, Inoko H, Iida F. Association of HLA-DR53 and lack of association of DPB1 alleles with Hashimoto's thyroiditis in Japanese. *Tissue Antigens*. 1993; 42:150–152.
45. Tandon N, Metcalfe RA, Barnett D, Wheetman AP. Expression of the costimulatory molecule B7/BB1 in autoimmune thyroid disease. *Q J Med* 1994; 87: 231-236.
46. Greiner DL, Handler ES, Nakano K, Mordes JP, Rossini AA. Absence of the RT-6 T cells in diabetes-prone BB/W rats. *Immunol*. 1986; 136:148–151.
47. Martin A, Davies TF. T cells and human autoimmune thyroid disease: emerging data show lack of need to invoke suppressor T cell problems. *Thyroid*. 1992; 2:247–261.
48. Rebuffat SA, Nguyen B, Robert B, Castex F, Peraldi-Roux S. Antithyroperoxidase antibodies-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec; 91.
49. Trbojević B, Djurica S. Diagnosis of autoimmune thyroid disease. *Srp Arh Celok Lek*. 2005 Oct; 133 Suppl 1:25-33.
50. Del Prete GF, Verzeletti D, Tiri A. In vivo activated cytotoxic T cell in thyroid infiltrate of patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 1986; 65:140-147.
51. McLachlan SM, Rapoport B. Genetic and epitopic analysis of thyroid peroxidase (TPO) autoantibodies: markers of the human thyroid autoimmune response. *Clin Exp Immunol*. 1995; 101:200–206.

52. Charde T, Chapal N, Bresson D, Bes C, Giudicelli V, Lefranc MP, Peraldi-Roux S. The human anti-thyroid peroxidase autoantibody repertoire in Graves' and Hashimoto's autoimmune thyroid diseases. *Immunogenetics*. 2002; 54:141–157.
53. Karanikas G, Schuetz M, Wahl K, Paul M, Kontur S, Pietschmann P, Kletter K, Dudczak R, Willheim M. Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Aug; 63(2):191-6.
54. Amino N, Watanabe Y, Tamaki H, Iwatani Y, Miyai K. In-vitro conversion of blocking type anti-TSH receptor antibody to the stimulating type by anti-human IgG antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987 Nov; 27(5):615-24.
55. Takasu N, Yamada T, Takasu M. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl. J Med* 1992; 326: 513-518.
56. Blucher H, Krohn K, Wallaschofski H, Braverman LE, Paschke R. Cytokine gene expression in autoimmune thyroiditis in BioBreeding/Worcester rats. *Thyroid*. 1999; 9:1049–1055.
57. Mooij P, de Wit HJ, Drexhage HA. An excess of dietary iodine accelerates the development of thyroid-associated lymphoid tissue in autoimmune prone BB rats. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993; 60:189–198.
58. Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G, Ruberti G, Bagnasco M, Testi R, Galluzzo A. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science* 1997 Feb 14; 275(5302):960-3.
59. Williams N. Thyroid disease: A case of cell suicide? *Science* 1997; 275:926
60. Kagi D, Vignaux F, Ledermann B, et al.: Fas and perforin pathways as major mechanisms of T cell-mediated cytotoxicity. *Science* 1994; 265:528–530.
61. Darmon AJ, Ehrman N, Caputo A, et al.: The cytotoxic T cell proteinase granzyme B does not activate interleukin-1 beta-converting enzyme. *J Biol Chem* 1994; 269:32043–32046.
62. Bretz JD, Rymaszewski M, Arscott, PL, et al.: TRAIL death pathway expression and induction in thyroid follicular cells. *J Biol Chem* 1999; 274:23627–23632
63. Frohman M, Francfort JW, Cowing C: T-dependent destruction of thyroid isografts exposed to IFN-gamma. *J Immunol* 1991; 146:2227–2234.

64. Henkart PA: Lymphocyte-mediated cytotoxicity: two pathways and multiple effector molecules. *Immunity* 1994; 1:343–346.
65. Bossowski A, Stasiak-Barmuta A, Czarnocka B, Urban M, Łyczkowska A, Niedziela M, Bardadin K, Czerwińska J, Dadan J, Baltaziak M. Cytofluorometric analysis of chosen markers of apoptosis CD95/CD95L (Fas/FasL) in thyroid tissues from young patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wiekii Rozw.* 2006; 12(2):83-90.)
66. Irmeler M, Thome M, Hahne M, et al.: Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP. *Nature* 1997; 388:190–195.
67. Scaffidi C, Schmitz I, Krammer PH, et al.: The role of c-FLIP in modulation of CD95-induced apoptosis. *J Biol Chem* 1999; 274:1541–1548.
68. Mysliwiec J, Oklota M, Nikolajuk A, Waligorski D, Gorska M. Serum CD40/CD40L system in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis related to soluble Fas, FasL and humoral markers of autoimmune response. *Immunol Invest* 2007; 36(3):247-57.
69. Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N, et al.: Modulation of Fas-mediated apoptosis of human thyroid epithelial cells by IgG from patients with Graves' disease (GD) and idiopathic myxoedema. *Clin Exp Immunol* 1997; 110:434–439.
70. Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N, et al.: Thyroid-stimulation hormone inhibits Fas antigen-mediated apoptosis of human thyrocytes in vitro. *Endocrinology* 1996; 137:3163–3169.
71. Shimaoka Y, Hidaka Y, Okumura M, Takeoka K, Tada H, Amino N. Serum concentration of soluble Fas in patients with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid*. 1998 Jan; 8(1):43-7.
72. Bretz JD, Arscott PL, Myc A, Baker JR Jr. Inflammatory cytokine regulation of Fas-mediated apoptosis in thyroid follicular cells. *J Biol Chem*. 1999 Sep 3; 274(36):25433-8.
73. Wang SH, Van Antwerp M, Kuick R, Gauger PG, Doherty GM, Fan YY, Baker JR Jr. Microarray analysis of cytokine activation of apoptosis pathways in the thyroid. *Endocrinology*. 2007 Oct; 148(10):4844-52.
74. Wiley SR, Schooley K, Smolak PJ, et al.: Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity* 1995; 3:673–682.

75. Kayagaki N, Yamaguchi N, Nakayama M, et al.: Involvement of TNF-related apoptosis-inducing ligand in human CD4+ T cell-mediated cytotoxicity. *J Immunol* 1999; 162:2639–2647.
76. Kayagaki N, Yamaguchi N, Nakayama M, et al.: Expression and function of TNF-related apoptosis-inducing ligand on murine activated NK cells. *J Immunol* 1999; 163:1906–1913.
77. Sheridan JP, Marsters SA, Pitti RM, et al.: Control of TRAIL-induced apoptosis by a family of signaling and decoy receptors. *Science* 1997; 277:818–821.
78. Pan G, O'Rourke K, Chinnaiyan AM, et al.: The receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *Science* 1997; 276:111–113.
79. Kayagaki N: TRAIL/TRAIL-R system/NK cell and TRAIL. *Infect Inflamm Immunol (Jpn)* 1999; 29:20–26.
80. Bretz JD, Rymaszewski M, Arscott, PL, et al.: TRAIL death pathway expression and inducibility in thyroid follicular cells. *J Biol Chem* 1999; 274:23627–23632.
81. Dohan O, De la Vieja A, Carrasco N. Molecular study of the sodium-iodide symporter (NIS): a new field in thyroidology. *Trends Endocrinol Metab.* 2000 Apr; 11(3):99-105.
82. Endo T, Kogai T, Nakazato M, et al. Autoantibody Against Na⁺/I⁻ symporter in the sera of patients with autoimmune thyroid disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 224:92.
83. Iitaka M, Miura S, Yamahata K, et al. Increased serum vascular endothelial growth factor levels and intrathyroidal vascular area in patients with Grave's Disease and Hashimoto's thyroiditis. *JCEM* 1998; 83: 3908-12.
84. Nagataki S, Eguchi K. Cytokines and immuno regulation in thyroid autoimmunity. *Autoimmunity* 1992; 13:27.
85. Kaplan MM: Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine activated killer cells. *N. Engl. J Med* 1988; 318:1157.
86. Nagayama Y, Ohta K, Tsuruta M, et al. Exacerbation of thyroid autoimmunity by interferon alpha treatment in patients with chronic viral hepatitis: our studies and review of the literature. *Endocr. J* 1994; 41:565.
87. DeGroot L, Jameson L, Burger H, et al. *Endocrinology*. 4 th. ed. U.S.A 2001; vol 2:1471-1480.

88. Asakawa H, Hanafusa T, Kobayashi T, et al. Interferon – gamma reduces the thyroid peroxidase content of cultured human thyrocytes and inhibits its increase induced by thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1331.
89. Kung AW, Ma L, Lau KS: the role of interferon gamma in lymphocytic thyroiditis: its functional and pathological effect on human thyrocytes in culture. *Clin Exp Immunol* 1992; 87:261.
90. Nagayama Y, Ohta K, Tsuruta M, et al. Exacerbation of thyroid autoimmunity by interferon alpha treatment in patients with chronic viral hepatitis: Our studies and review of the literature. *Endocr J* 1994; 41:565.
91. Stagnaro-Green A. Recognizing, understanding, and treating postpartum thyroiditis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:417-430.
92. Lambert NC, Evans PC, Hashimuzi TL et al. Cutting edge: persistent fetal microchimerism in T lymphocytes is associated with HLA-DQA1 0501: implication in autoimmunity. *J Immunol* 2000; 164:5545-5548.
93. Larsen R, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, et al. Williams textbook of endocrinology. 10 th. ed. U.S.A 2002; 432-436.
94. Freeman R, Rosen H, Thyssen B. Incidence of thyroid dysfunction in an unselected postpartum population. *Arch Intern Med* 1986; 146:1361-1364.
95. Tachi J, Amino N, Tamaki H, et al. Long term follow up and HLA association in patients with postpartum hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:480.
96. Katz SM, Vickery AL Jr. The fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol.* 1974 Mar; 5(2):161-70.
97. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Jul; 43(1):55-68.
98. Amino N, Yabu Y, Miyai K, et al. Differentiation of thyrotoxicosis induced by thyroid destruction from Grave's disease. *Lancet* 1978; 2:344.
99. Biró E, Szekanecz Z, Czirják L, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2006 Mar; 25(2):240-5.
100. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy : epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs.* 2007; 21(10):799-811.

- 101.** Betterle C, Greggio NA, Volpato M Clinical review 93: autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1049–1055.
- 102.** Wollina, U, Schreiber, G. Polyglandular autoimmune syndrome type II (Schmidt's syndrome) in patients with autoimmune connective tissue disorders. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. May 2003; 17(3):371-372.
- 103.** Manuela Dittmar and George J. Kahaly. Polyglandular Autoimmune Syndromes: Immunogenetics and Long-Term Follow-Up. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; Vol. 88, No. 7 2983-2992
- 104.** Karsh J, Pavlidis N, Weintraub BD, et al. Thyroid disease in Sjögren syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; 23:1326.
- 105.** Yoshinari M, Okamura K, Tokuyama T, et al. Clinical importance of reversibility in primary goitrous hypothyroidism. *BMJ* 1983; 287-720.
- 106.** Bastemir M, Emral R, Erdogan G, Gullu S. High prevalence of thyroid dysfunction and autoimmune thyroiditis in adolescents after elimination of iodine deficiency in the Eastern Black Sea Region of Turkey. *Thyroid* 2006 Dec; 16(12):1265-1271.
- 107.** Tunbridge WMG, Brewis M, French JM. Natural history of autoimmune thyroiditis. *BMJ* 1981; 282:258-262.
- 108.** Geul KW, Van Sluisveld LL, Grobbee DE. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: association with serum lipids. *Clin Endocrinol* 1983; 39:275-280.
- 109.** Fukato S, Kuma K, Sugawara M. Relationship between cigarettes smoking and hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J. Endocrinol Invest* 1996; 19:607-612.
- 110.** Crile JG. Struma lymphomatosa and carcinoma of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet*. 1978; 147:350-352.
- 111.** Costanzo M, Caruso LA, Testa R, Marziani A, Cannizzaro MA. Hashimoto thyroiditis. Possible cause or consequence of a malignant thyroid tumor. *Ann Ital Chir*. 2006 Nov-Dec; 77(6):469-71.
- 112.** Larson SD, Jackson LN, Riall TS, Uchida T, Thomas RP, Qiu S, Evers BM. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg*. 2007 May; 204(5):764-73.

- 113.** Baker J Fosso CK. Immunological aspect of cancer arising from thyroid follicular cells. *Endocr Rev* 1993; 14:729-746.
- 114.** Kato I, Tajima K, Suchi T. Chronic thyroiditis as a risk factor for B-cell lymphoma in the thyroid gland. *Jpn J Cancer Res* 1982; 76:1085-1090.
- 115.** Ohye H, Fukata S, Hirokawa M. Malignant lymphoma of the thyroid. *Nippon Rinsho*. 2007 Nov; 65(11):2092-8.
- 116.** Matsuzaka F, Miyauchi A, Katayama S. Clinical aspect of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 1993; 93-99.
- 117.** Erbaş T, Dağdelen S. Hashimoto Tiroiditi. *T Klin J Endocrin* 2004; 2:45-48.
- 118.** Tamaki H, Amino N, Kimura M, et al. Low prevalence of thyrotropin receptor antibody in primary hypothyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol (Metab)* 1990; 71:1382.
- 119.** Schiemann U, Avenhaus W, Konturek J, et al. Relationship of clinical features and laboratory parameters to thyroid echogenicity measured by standardized grey scale ultrasonography in patients with hashimoto's thyroiditis. *Med Sci Monit* 2003; 9:MT49-53.
- 120.** Mazziotti G, Sorvillo F, Loiso S, et al. Grey-scale analysis allows a quantitative evaluation of thyroid echogenicity in the patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 2003; 59:223-9.
- 121.** Yarman S, Mudun A, Alagoz F, et al. Scintigraphic varieties in Hashimoto's thyroiditis and comparison with ultrasonography. *Nucl Med Commun* 1997; 18:951-956.
- 122.** Yoshinari M, Okamura K, Tokuyama T, et al. Clinical importance of reversibility in primary goitrous hypothyroidism. *BMJ* 1983; 287:720.
- 123.** Nikolai TF, Coombs GJ, McKenzie AK, et al. Treatment of lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). *Arch Intern Med* 1982; 142:2281.
- 124.** Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, et al. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 1996 Jun; 6(3):183-8.
- 125.** Woeber KA. Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations. *J Endocrinol Invest*. 2002 Feb; 25(2):106-9.
- 126.** Aksoy DY, Kerimoglu U, Okur H, et al. Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J*. 2005 Jun; 52(3):337-43.

127. Jansson R, Karlsson A, Dahlberg PA. Thyroxine, methimazole, and thyroid microsomal autoantibody titres in hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Jan 5; 290(6461):11-2.
128. Padberg S, Heller K, Usadel KH, et al. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? *Thyroid*. 2001 Mar; 11(3):249-55.
129. Ng HP, Kung AW. Induction of autoimmune thyroiditis and hypothyroidism by immunization of immunoactive T cell epitope of thyroid peroxidase. *Endocrinology*. 2006 Jun; 147(6):3085-92.
130. Karanikas G, Schuetz M, Wahl K, et al. Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Aug; 63(2):191-6.
131. Rebuffat SA, Nguyen B, Robert B et al. Antithyroperoxidase antibodies-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec.
132. Kimura H, Tzou SC, Rocchi R, et al. Interleukin (IL)-12-driven primary hypothyroidism: the contrasting roles of two Th1 cytokines (IL-12 and interferon-gamma). *Endocrinology*. 2005 Aug; 146(8):3642-51.
133. Yao C, Zhang J, Wang L, Guo Y, Tian Z. Inhibitory effects of thyroxine on cytokine production by T cells in mice. *Int Immunopharmacol*. 2007 Dec 15; 7(13):1747-54.
134. Romagnani S. Type 1 T helper and type 2 T helper cells: functions, regulation and role in protection and disease. *Int J Clin Lab Res*. 1991; 21(2):152-8.
135. Oda N, Yamashita N, Minoguchi K, et al. Long-term analysis of allergen-specific T cell clones from patients with asthma treated with allergen rush immunotherapy. *Cell Immunol*. 1998; 190: 43.
136. Kirmaz C, Bayrak P, Yilmaz O, Yuksel H. Effects of glucan treatment on the Th1/Th2 balance in patients with allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled study. *Eur Cytokine Netw*. 2005 Jun; 16(2):128-34.
137. Komorowski J. Increased interleukin-2 level in patients with primary hypothyroidism. *Clin Immunol Immunopathol*. 1992 May; 63(2):200-2.

- 138.** Phenekos C, Vryonidou A, Gritzapis AD, et al. Th1 and Th 2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves disease (Th2). *Neuroimmunomodulation*. 2004; 11(4):209-13.
- 139.** Mariotti S, Caturegli P, Barbesino G, et al. Thyroid function and thyroid autoimmunity independently modulate serum concentration of soluble interleukin 2 (IL-2) receptor (sIL-2R) in thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Nov; 37(5):415-22.
- 140.** Zwirska-Korczala K, Berdowska A, Jochem J, et al. Influence of thyroxine on serum soluble interleukin-2 receptor alpha levels in thyroid disorders. *J Clin Pharm Ther*. 2004 Apr; 29(2):151-6.
- 141.** Watson PF, Pickerill AP, Davies R, Weetman AP. Analysis of cytokine gene expression in Graves' disease and multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79:355-360.
- 142.** Rasmussen AK. Cytokine actions on the thyroid gland. *Dan Med Bull*. 2000; 47:94-114.

Evaluation
PDF Creator Plus
COPYRIGHT