

T.C.
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**OTOİMMÜN TİROİD HASTALARINDA
ERYTHROVİRUS B19 (PARVOVİRUS B19)
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

DR. SERDAR ÜÇGÜN
(UZMANLIK TEZİ)

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kevser Onbaşı

KÜTAHYA-2016

T.C.
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**OTOİMMÜN TİROİD HASTALARINDA
ERYTHROVİRUS B19 (PARVOVİRUS B19)
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

DR. SERDAR ÜÇGÜN
(UZMANLIK TEZİ)

DANIŞMAN

Prof. Dr. Kevser Onbaşı

KÜTAHYA-2016

TEZ SAVUNMA RAPORU

DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TEZ SONUÇ BİLDİRME FORMU

Adı Soyadı	SERDAR ÜÇGÜN
Anabilim/Bilim Dalı	İÇ HASTALIKLARI
Tez Başlığı	OTOİMMÜN TİROİD HASTALARINDA ERYTHROVİRUS B19 (PARVOVİRUS B19) SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI
Sınav Tarihi	14.12.2016

Yukarıda adı geçen uzmanlık öğrencisi tez savunma sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık bitirme sınavına girmeye hak kazanmıştır.

Prof.Dr. Kevser ONBAŞI

BAŞKAN

Yrd. Doç. Dr. Türkan PAŞALI KİLİT

Üye

Prof.Dr. Aysen AKALIN

Üye

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar LİSTESİ.....	II
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	III
KISALTMALAR	IV
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tiroid bezi ve fonksiyonları	
2.2 Otoimmün tiroid hastalıkları	
2.3 Erythrovirus B19	
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
4. BULGULAR	25
5. TARTISMA	33
6. SONUÇ.....	36
7. KAYNAKLAR	37

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Graves hastalığında antikolar

Tablo 2: Tirotoksikoz semptom ve bulguları

Tablo 3 : Gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı

Tablo 4 : Gruplar arası antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

Tablo 5: Sayısal veriler

Tablo 6: Sayısal değişkenler ile ParvovirusB19 IgG ve IgM grupları arası ilişki düzeyleri

Tablo 7: ParvovirusB19 IgG ve Anti TPO arası korelasyon düzeyi

Tablo 8: ParvovirusB19 IgM ve FT4 arası korelasyon düzeyi

Tablo 9: EVB19 IgG Grupları (Pozitif, Negatif, Borderline) ile Graves hastalığı ve kontrol grubu arasındaki ilişki

Tablo 10: EVB19 IgG Grupları (Pozitif, Negatif, Borderline) ile Hashimoto hastalığı ve kontrol grubu arasındaki ilişki

Tablo11: EVB19 IgG Grupları ile Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı arasındaki ilişki

Tablo12: EVB19 IgM Grupları ile Graves hastalığı ve kontrol grubu arasındaki ilişki

Tablo13: EVB19 IgM Grupları ile Hashimoto hastalığı ve kontrol grubu arasındaki ilişki

Tablo14: EVB19 IgM Grupları ile Graves hastalığı ve Hashimoto hastalığı arasındaki ilişki

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Parvovirus B19 IgM sıklıkları

Şekil 2: Parvovirus B19 IgG sıklıkları

Şekil 3: Parvovirus B19 IgG grupları (pozitif, borderline, negatif) ile hastalık durumu arasındaki ilişki.

Şekil 4: Parvovirus B19 IgM grupları (pozitif, borderline, negatif) ile hastalık durumu arasındaki ilişki.



KISALTMALAR

EVB19: Erythrovirus B19
HTLV-1: Human T-cell leukemia virus type 1
HSV: Herpesvirus
EBV: Epstein-Barr Virus
TPO: Tiroid peroksidaz
Tg: Tiroglobulin
GH: Graves hastalığı
TSHR: Tirotropin reseptörü
TRAb: TSH reseptör Antikoru
T4: Tiroksin
T3: Triiyodotironin
TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH: Tiroid stimulan hormon
DIT: Diiyodotirozin
MIT: Monoiyodotirozin
ATP: Adenozin trifosfat
GTP: Guanozin trifosfat
Gs: G protein
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein
IDL: Orta dansiteli lipoprotein
Tg: Trigliserid
Na: Sodyum
K: Potasyum
OİTH: Otoimmün tiroid hastalıkları
MHC: Major histokompatibilite kompleksi
CTLA- 4: Sitotoksik T lenfosit antijen- 4
CD: Cluster of Differentiation

PTPN: Protein Tirozin Fosfataz
INF- γ : İnterferon gama
GM-CSF: Granulosit makrofaj koloni stimulan faktor
HLA: İnsan lokosit antijen
IL: İnterlökin
AIRE 1: Otoimmün regülatör gen 1
TİİAB: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
IgG: İmmünglobulin G
IgM: İmmünglobulin M
RAIU: Radyoaktif iyot uptake
TT: Total tiroidektomi
ATİ: Anti-tiroid ilaç
Ptu: Propiltiyourasil
Mmz: Metimazol
GO: Graves oftalmopatisi
VP: Viral protein
Gb4Cer: Globo tetra osyl ceramide
PCR: Polymerase Chain Reaction
ELISA: Enzyme Linked İmmünosorbant Assay

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden itibaren her alanda desteğini esirgemeyen, bizlere hekimliğin sadece yeterli bilgi ile yapılamayacağını, hoşgörü, sevgi ve saygının ne kadar önemli olduğunu öğreten saygıdeğer Endokrinoloji hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Kevser Onbaşı'ya;

Tezimi hazırlamamda büyük yardımlarını aldığım Sayın Doç.Dr. Nilgün Kaşifoğlu'na;

Dahiliye klinik hocalarımız, Yrd. Doç.Dr. Türkan Paşalı Kilit ve Yrd. Doç.Dr. Cüneyt Kahraman'a, Gastroenteroloji hocamız Yrd. Doç. Dr. Süleyman Coşgun'a Nefroloji hocamız Doç.Dr. Erim Gülcan'a;

Dört yıl boyunca her konuda yardımcı olan ve zorluk çıkarmayan sevdiğim asistan hekim arkadaşlarıma;

Dahiliye kliniğimizde, tezimi hazırlamamda yardımcı olan uzman hekimimiz Uz. Dr. Sadrettin Özge Erez'e;

Varlıklarıyla her zaman yanımda hissettiğim, sevgilerini ve yardımlarını benden asla esirgemeyen Aileme

Ayrıca tezimi hazırlamamda büyük destek aldığım SEVGİLİ EŞİM Ayşenur Beyazıt Üçgün'e;

Teşekkür ederim.

Dr. Serdar ÜÇGÜN

ÖZET

Anti erythrovirus B19 (EVB19) antikorlarının moleküler taklit mekanizması ile otoantijenleri tanınması mümkün olabilir. Ayrıca EVB19 ilişkili yayınlanmış birçok otoimmün hastalıkta polispesifik veya organ spesifik otoantikolar rapor edilmiştir. EVB19 birçok hastalığın patogeneğinde suçlanmıştır. EVB19 özellikle otoimmün tiroid hastalıkların patogeneğinde önemli yer teşkil etmektedir. Nitekim yapılan bazı olgu sunumlarında EVB19'un hashimoto tiroiditi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimleri sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Enfeksiyonlar, patogeneğinde rol aldığı iddia edilen, ancak kanıtlanamayan çevresel faktörlerdendir. Parvovirus B19, patogeneğinde rol aldığı düşünülen ancak kanıtlanamamış viral enfeksiyon ajanıdır.

Bu çalışmada Otoimmün tiroid hastalarında EVB19 sıklığı araştırılmıştır. Çalışmamız, Endokrinoloji ve İç Hastalıkları Polikliniklerinde izlenen ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarda gerçekleştirildi. Çalışmaya yaş bakımından uyumlu 30 Hashimoto tiroiditli, 30 Graves hastalığı olan, 30 kontrol olmak üzere 90 kişi alındı. EVB19 IgG-IgM immünolojik ELİSA yöntemi kullanılarak manuel olarak çalışıldı ve spektrofotometri cihazında değerleri okundu.

Bu çalışmanın sonucunda otoimmün tiroid hastalığı olanların Parvovirus B19 İmmünglobulin G-M (IgG-M) düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmadı.

Anahtar kelimeler: Graves Hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Otoimmün tiroid hastalıkları, Parvovirus B19 IgG-IgM.

ABSTRACT

EVB19 antibodies can recognize auto-antigens by using molecular mimicry mechanism. Besides in many published EVB19-related autoimmune diseases; polyspecific or organ-specific antibodies were reported. EVB 19 is accused in the pathogenesis of many diseases. Especially EVB19 is very important in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. Thus in some case presentations; it was shown that EVB19 might be related with Hashimoto's thyroiditis.

Although etiology of Graves disease and Hashimoto's thyroiditis is not known exactly; they are thought to occur as a result of interaction of genetic and environmental factors. Infections are one of the environmental factors which were alleged to be involved in the pathogenesis but this was not proved. Parvovirus B19, is a unproven viral agent, which was thought to play a role in pathogenesis.

In this study; the prevalence of EVB19 was studied in autoimmune thyroid patients. This study was conducted on patients who were followed-up in the Endocrinology and Internal Medicine Polyclinics and who agreed to participate in the study. Total 90 individuals were counted in this study including 30 patients with Hashimoto's thyroiditis, 30 patients with Graves disease and 30 control individuals who were compatible in terms of age. EVB19 IgG-IgM was studied manually using immunological ELISA method and values were read in spectrophotometer.

According to results of this study; there was no significant difference for Parvovirus B19 IgG-M levels between patients with autoimmune thyroid disease and control group.

Key words: Autoimmune thyroid disease, Graves disease, Hashimoto thyroiditis, ParvovirusB19 IgG-IgM.

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Uzun yıllardır otoimmün hastalıkların gelişiminde bu hastalıkları tetikleyen enfeksiyonların olduğu kabul edilmiştir (1,2,3,4). Literatürde incelenen derlemelerde tiroidit ile ilişkili birçok tipte virüsün rolleri incelendi. Şu anda mevcut veriler Mumps virüslerinin subakut tiroiditte olası bir rolü olduğunu göstermiştir. Bazı retrovirüslerin Graves Hastalığının gelişiminde önemli rolü olduğu ve Enterovirus, HTLV-1 (Human T-cell leukemia virus type 1), Rubella Virus, Mumps Virus, HSV (Herpes Simplex Virusleri), EBV (Epstein-Barr Virus) ve EVB19 Hashimoto tiroiditinde önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Ancak çok az yayınlanan yayın Erythrovirus B19 enfeksiyonunun tiroid hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (5,6,7).

Hashimoto tiroiditi daha çok hipotiroidi ve guatra neden olan organ spesifik otoimmün bir hastalıktır (8,9). Hashimoto tiroiditi tiroid foliküllerinin aşamalı destrüksiyonu, tiroidin mononükleer hücrelerle, antitiroglobulin (antiTG) ve antitiroidperoksidaz (antiTPO) gibi otoantikörlerle infiltrasyonu ile tanımlanabilir (8,9). Hashimoto tiroiditi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte kompleks oluşturabilir ve Hashimoto tiroiditinin başlamasında etyolojik olarak genetik, hormonal ve çevresel faktörler rol oynayabilir. Çevresel faktörlerden virüsle bulaş Hashimoto tiroiditi etyolojisinde potansiyel olarak araştırılmaktadır. Ancak Hashimoto tiroiditi etyolojisi ve patogenezi belirsizliği hala sürmektedir (1,4).

Graves hastalığı (GH), organ spesifik otoimmün hastalık olup tiroitropin reseptörü (TSHR) , otoantikörler (TSab) diffüz guatr ve hipertiroidiye sebep olmaktadır (10). Otoimmün tiroid hastalarının çoğunda direkt enfeksiyon maruziyeti kanıtı bulunmamakla birlikte Graves hastalarının tiroid glandlarında retroviral diziler rapor edilmiştir (11,12,13).

EVB19 çocuklarda genellikle kendini sınırlayan döküntülü hastalık olmasına karşılık erişkinlerde ciddi sonuçlara yol açabilir (14). Çocuklarda ve yetişkinlerde EVB19 varlığı tedavisiz kendisini sınırlayan trombositopeni, anemi ve lökopeniye neden olabilmektedir (15). Bununla birlikte, EVB19 aynı zamanda sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, bağ dokusu hastalıkları ve vaskülit dahil olmak üzere

bir çok otoimmün hastalıkların başlaması ve patogeneğinde, son yıllarda suçlanmıştır (6,16,17,18). Teorik olarak anti-EVB19 antikorlarının moleküler taklit mekanizması ile otoantijenleri tanması mümkün olabilir (19). Ayrıca EVB19 ilişkili yayınlanmış birçok otoimmün hastalıkta polispesifik veya organ spesifik otoantikorlar rapor edilmiştir (5). EVB19 birçok hastalığın patogeneğinde suçlanmıştır. EVB19 özellikle otoimmün tiroid hastalıkların patogeneğinde önemli yer teşkil etmektedir.

Çalışmamızda bu bilgilerin yönlendirmesiyle otoimmün tiroid hastalığı tanısı almış hastaların EVB19 IgG ve IgM düzeyleri saptanmıştır. EVB19 IgG-IgM düzeyleri hastalar ile kontrol gurubu arasında karşılaştırılmış, aralarındaki ilişki ortaya çıkarılmak istenmiştir. EVB19 IgG-IgM düzeylerinden yola çıkarak otoimmün tiroid hastalarının etyopatogeneğinde EVB19 olabileceğini araştırmak istedik.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid Bezi ve Fonksiyonları

2.1.1 Tiroid Hormonlarının Fizyolojisi:

Tiroid bezi tipik olarak alt ön boyun bölgesinde, tiroid kartilajının alt tarafı ile 3. veya 4. trakeal kartilajın arasına yerleşmiş, isthmusla birbirine bağlanan iki loblu büyük bir endokrin organdır. Başlıca tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) hormonlarını salgılayarak organizmada çeşitli metabolik olaylara aracılık eder. Hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofizden tiroid stimulan hormon (TSH) salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluştururlar. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diüurnal varyasyon ile salgılanır. Bu sabahın erken saatleri ve akşamın geç saatlerinde pik, gün ortası ve akşamın erken saatlerinde düşük TSH konsantrasyonlarına yol açan bir durumdur. Bu değişkenlikler TSH ölçümlerinde normal dışı değerlere neden olmazlar.

Tiroid bezinde hormon üretimi, tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesi TSH'nın tiroid bezi üzerindeki etkilerine bağlıdır. Dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerindeki bir değişikliğe TSH salınımı azalarak veya artarak yanıt verir ve bazal tiroid hormon düzeylerinin korunmasına çalışır (20).

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk basamak iyodun plazmadan aktif transportla tiroid hücreleri içine alınmasıdır. Bu olayda tiroid hücre membranında bulunan "Na/I symporter" denilen bir protein görev yapar (21). Sentezin ikinci basamağı iyodun okside olmasıdır. İyot, hücre içerisinde otokontrol mekanizmasıyla belli bir seviyeye ulaşıncaya kadar oksitlenir. Elementer iyot tirozin aminoasidinin aromatik zincirine bağlanır. Tirozine bir iyodun bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MIT), iki iyodun bağlanmasıyla diiyodotirozin (DIT) oluşur. MIT ve DIT hormonal olarak inaktiftir. Sentezin son basamağı eşleşmedir (coupling). MIT ve DIT molekülü birleşerek triiodotironini, iki tane DIT molekülü birleşerek tiroksini oluşturur (22).

Dolaşımdaki T4'ün tamamı ve T3'ün %20'si tiroid bezinde üretilir. T3'ün büyük bir kısmı karaciğer ve böbrek gibi dokularda 5'-deiodinaz enzimi aracılığıyla T4'ün deiyodinasyonu sonucu ortaya çıkar. T3'ün tiroid hormon reseptörlerine olan etkisi T4'ten 4- 10 kat daha fazladır. Ayrıca tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmı T3'ün nükleer reseptörlerine bağlanması ve sonrasında tiroid hormonuna yanıtı gen dizilerinin ekspresyonunun düzenlenmesi ile oluşur (21,23,24).

2.1.2 Tiroid Hormonunun Genel Etkileri:

Tiroid hormonlarının vücuttaki genel etkileri şu şekilde özetlenebilir.

2.1.2.1 Kalorijenik Etki:

Tiroid hormonu oksijen tüketimi ve ısı üretimini büyük olasılıkla Na-K ATPaz üzerinden arttırmaktadır. T3 direkt olarak mitokondrial solunumu ve ATP (Adenozin trifosfat) sentezini artırır. Hipertiroidide termogenez artarken, hipotiroidide azalmaktadır. Bu sebeple hipertiroidide aşırı terleme ve sıcak basması görülürken, hipotiroidide kuru cilt ve aşırı üşüme görülür (25).

2.1.2.2 Sempatik Sinir Sistemi:

Hipertiroidili hastalarda hiperadrenerjik durumdaki hastalara benzer klinik semptomlar gözlenirken, hipotiroidinin semptomları ise azalmış sempatik tonusu düşündürür (26). Birçok araştırmacı hipertiroidide katekolaminlere karşı artmış, hipotiroidide ise azalmış duyarlılık olduğunu öne sürmektedir (27). Katekolamin düzeyleri hipertiroidide azalmış ya da normalken, hipotiroidide artmış olarak bulunur. Tiroid hormonunun verilmesi beta adrenerjik reseptör ekspresyonunu artırır, dolayısıyla beta adrenerjik duyarlılık da artar. Tiroid hormonu guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı proteinin (Gs) uyarıcı alt grubunun yapımını da artırır (28).

2.1.2.3-Pulmoner Etkiler:

Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye karşı fizyolojik yanıtın devamlılığını sağlar (21).

2.1.2.4-Hematopoetik Etkiler:

Yüksek tiroid hormon konsantrasyonlarında artmış oksijen ihtiyacını karşılamak amacı ile eritropoez artar. Aynı koşullarda eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarı da artarak dokulara oksijen verilmesi kolaylaştırılır. Hipertiroidide kemik iliği aktivitesi artıp eritrositoz görülürken, hipotiroidide ise anemi sık görülür (29-31).

2.1.2.5-Gastrointestinal Etkiler:

Tiroid hormonları gastrointestinal sistem motilitesini gerek direkt, gerekse katekolaminler aracılığı ile indirekt olarak, intestinal kas hücre reseptörleri üzerinden etkiler. Bunun sonucunda hipertiroidide motilite artışına bağlı olarak diyare ve malabsorbsiyon ortaya çıkarken, hipotiroidide motilitenin azalmasına bağlı olarak konstipasyon, şişkinlik, gaz, ileus, atoni ve dilatasyon sık olarak görülür (32,33).

2.1.2.6-Kemik Metabolizmasına Etkileri:

Tiroid hormonları kemik rezorpsiyonu ve formasyonunu arttırdıklarından hipertiroidi durumunda osteopeni, hiperkalsemi, kemik kütlelerinde azalma, kemik yaşında ilerleme, büyümede hızlanma ve osteoporotik fraktür riskinde artma görülebilir (34).

2.1.2.7-Nöromusküler Etkiler:

Tiroid hormonları fizyolojik konsantrasyonlarda protein sentez ve degradasyonunu artırır. Ancak fizyolojik düzeyin üzerinde katabolizma daha belirgindir (35). Hipertiroidide kas dokusunda kayıp, hareketlerinde hızlanma olur. Fetal dönemde oluşan hipotiroidi, nörolojik sistemin gelişimi için tiroid hormonu gerekli olduğundan mental retardasyona yol açabilir.

2.1.2.8-Lipid ve Karbonhidrat Metabolizmasına Etkiler:

Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimi tiroid hormonları etkisi ile artar (25). Kolesterol sentezi ve degradasyonu artar, lipolizde artış olur. Hipotiroidide total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid (TG) ve lipoprotein(a) düzeyi artmış, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)

kolesterol normal veya artmıştır. Hipertiroidide ise total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, apolipoprotein B ve lipoprotein(a) düzeyi azalmıştır (36).

2.1.2.9-Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkiler:

Tiroid hormonu verilmesinin ilk etkilerinden biri periferik vasküler dirençte düşmedir (37). Bazı araştırmacılar tiroid hormonun verilmesinin metabolik aktiviteyi ve oksijen kullanımını arttırmasının lokal vazodilatatör etkili maddelerin salınması ile oluştuğunu ve bunun vasküler direncin düşmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir (38). Düşük vasküler direnç diastolik kan basıncını azaltır ve kardiyak debiyi arttırır. Yüksek debi periferik oksijen sunumunu artırarak, artmış bazal metabolizma hızını ve artmış oksijen tüketimini destekler. T3 ayrıca total kan hacmini de arttırır. Bu durum sağ atrial basınçta ve kalbin ön yükünde artışa ve dolayısıyla kalbin debisinde yükselişe neden olur (39). T3'ün periferik direnç üzerine olan etkisinde rol oynayan bir diğer mekanizma da T3'ün düz kas hücrelerinde sodyum(Na) ve potasyum(K) girişini değiştirerek, düz kas kontraktilitesi ve vasküler tonusta azalmaya yol açması ve periferik direnci azaltması olarak öngörülmektedir (40). Sonuç olarak; hipertiroidide kardiyak kontraktilite ve kardiyak output artar, kardiyak hipertrofi gelişir, sistemik vasküler direnç düşer ve supraventriküler taşiaritmi (atriyal fibrilasyon) sıklığı artar. Hipotiroidide ise tam tersi durum söz konusudur (41).

2.2 Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH); tiroid bezi disfonksiyonuna (hiperfonksiyon, hipofonksiyon ya da her ikisi birlikte) neden olan, organa özgü otoimmün bozukluklar içinde en sık görülen, batılı ülkelerde toplumun %2-5'ini etkileyen hastalıklardır. OİTH olarak adlandırılan hastalıklar; GH, Hashimoto hastalığı, doğum sonrası tiroidit ve değişik ilaç ya da çevresel faktörlerle tetiklenen tiroiditlerdir. OİTH aynı hastada diğer organa özgü ya da organa özgü olmayan otoimmün hastalıklarla birlikte bulunabilir. Bunlar arasında; Vitiligo, Myastenia Gravis, Romatoid Artrit, Primer adrenal yetersizlik sayılabilir (42). Üç majör tiroid antijeni bulunmaktadır: tiroglobulin, tiroid peroksidaz ve TSH reseptörü. Bu antijenlere karşı dolaşan antikolar, tiroid otoimmünitesi için kullanışlı belirleyicilerdir, ancak T hücre aracılı immün mekanizmalar, tiroid hastalıklarının

patogenezinde merkezi rol oynarlar (43). Tiroid peroksidaz ilk kez 1959 yılında tiroid mikrozomal antijen olarak tanımlanmıştır ve tiroid hormonogenezinde yer alan birincil enzimdir. TPO antikoru OİTH'nin temel belirteci olup Hashimoto tiroiditi hastaların neredeyse hepsinde, postpartum tiroiditlerin 2/3'ünde ve aynı zamanda Graves hipertiroidizinin %75'inde mevcuttur. Bazı büyük ölçekli çalışmalarda, normal ötiroid bireylerde yüksek TPO antikor prevalansı saptanmıştır (44). Serum TPO antikor ölçümü son derece duyarlıdır ve çok düşük titreler bile ölçülebilir. Normalin üstündeki değerler hipotiroidizm için risk faktörü olabilir (45). Birkaç çalışmada OİTH tanılı hastalarının birinci derece akrabalarında belirgin TPO antikor pozitifliği bulunmuştur (46,47). TSHR'ü GH'nın hem tiroid hem de tiroid dışı bulgularının en önemli antijenidir. TSH reseptörü çoğunlukla tiroid bezinde olmak üzere adiposit, fibroblast, kemik hücreleri gibi birçok bölgede tanımlanabilen otoantijendir ve OİTH'nda Tg ve TPO ile birlikte otoreaktif T hücrelerinin ve otoantikörlerin immün hedefidir (42). Bu antijenlere tolerans kaybının nedeni henüz bilinmemektedir, ancak genetik ve çevresel etkilerle oluştuğu düşünülmektedir (48). Tiroid üzerine stimulan ya da blokan etkileri olabilir. Bu özellik TSHR antikörlerinin düşük serum konsantrasyonlarına (<10 µg/ml) rağmen vardır (49).

OİTH multifaktöriyel bir arka plana sahiptir ve genetik olarak yatkın kişilerde belirli çevresel uyarılardan sonra oluşur (50). %79 genetik faktörler, %21 ise çevresel faktörlerin etkili olduğu öne sürülmüştür (51). OİTH'nda şüpheli genler; majör histokompatibilite kompleksi (MHC), sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4), cluster of differentiation (CD)-40 molekülü ve protein tirozin fosfataz (PTPN)-22 ve tiroide özgü genlerdir. Patogenezini etkileyen çevresel faktörler kesin olarak bilinmemektedir, ancak iyottan zengin beslenme, stres, ilaçlar ya da infeksiyonların sorumlu olduğunu bildiren yayınlar vardır (42). Otoimmün tiroid hastalığı insidansının postpubertal ve premenapozal kadınlarda artmış olması ve postpartum tiroiditin ortaya çıkması, otoimmün tiroid hastalığı patogenezinde kadın cinsiyet hormonlarının rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Yüksek miktarda iyot alımı da tiroglobulinin iyotlanma oranını arttırarak, immünojenik hale getirebilir ve OİTH gelişiminde rol oynayabilir (43).

2.2.1-Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditi (kronik tiroidit, lenfositik tiroidit) otoimmün bir hastalık olup hipotiroidinin en sık sebebidir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde guatrın majör nedenidir (43). Bu hastalık en sık orta yaş grubunda olmak üzere her yaş grubunda görülebilir. Genel populasyonun %2'sinden fazlasında görülen Hashimoto tiroiditi kadınlarda erkeklerden daha sıktır (52,53). Hashimoto tiroiditi genellikle ötiroid veya hafif hipotiroid bir bireyde sert guatr ile kendini gösterir. Riedel tiroiditi, bezin dışı doğru üstteki kas ve çevre yapılar uzanan aşırı fibrozis ile karakterize Hashimoto tiroiditinin çok nadir bir varyantı olabilir (43). Olguların yaklaşık % 5'inde yıkıma bağlı tirotoksikoz görülebilir (54). Bu hastalığa bağlı tirotoksikozu kendiliğinden düzelen tirotoksikoz da denmektedir (55). Otoimmün tiroidit, Hashimoto hastalığından (guatrlı) atrofik lenfositik tiroidite kadar (guatrsız) uzanan geniş bir spektrumu içerir (56).

2.2.1.1-Etyoloji ve Patogenez

Hashimoto tiroiditi, lenfositin tiroide ait antijenlere karşı sensitize olması ve bu antijenlere karşı gelişen otoantikörler varlığı ile karakterize immünolojik bir hastalıktır (43). Bütün otoimmün hastalıklarda olduğu gibi Hashimoto tiroiditinin oluşmasında internal (genetik) ve eksternal (çevresel) faktörlerin zararlı bir etkileşimi söz konusudur. Etyolojide rol alması muhtemel çevresel faktörler arasında; diyetsel iyot alımı, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, sitokin tedavisi ve gebelik yer almaktadır (57).

Hashimoto tiroiditinde supressor T hücrelerindeki genetik defekt sonucunda hücrel immünitinin bozulması söz konusudur. Bu defekt sonucu supressor T lenfositleri, yardımcı T lenfositlerini suprese edemez. Aktive olmuş yardımcı T lenfositleri B lenfositleri ile ilişkiye girer ve interferon-gama (INF- γ) 'yı da içeren birçok sitokin salgırlar. Bu sitokinler tiroisitleri uyararak MHC-II yüzey antijenlerinin oluşmasını sağlar. Ayrıca aktive olmuş B lenfositleri tiroid antijenleri ile reaksiyona giren antikörler oluşturur (58). İmmün ve inflamatuvar cevapların regülasyonunda esas rol oynayan sitokinlerin birçok çalışmada otoimmünitede, patojenik apoptotik olaylarda ve Hashimoto tiroiditinin gelişmesinde rolü olduğu

gösterilmiştir. Granulosit makrofaj koloni stimulan faktor (GM-CSF) ya da interlökin-2 (IL-2) kullanımı geçici olarak tiroid otoantikorlarının gelişimini indükler ve hipotiroidi oluşturur. Bu bulgu hematopoetik büyüme faktörü ve sitokin kullanan hastaların hipotiroidi gelişimi açısından takibini gerektirir (59-61).

İyot fazlalığı tiroglobulin moleküllerini direkt olarak etkiler ve yeni epitoplara yararır. Yapılan çalışmalarda yüksek iyotlu Tg moleküllerinin düşük iyotlu olanlara göre daha iyi bir immünojen olduğu gösterilmiştir (62,63). Yüksek iyotlu Tg molekülü antijen uptake'ini uyarır. Ayrıca yüksek doz iyot direkt olarak makrofajları, dendritik hücreleri, B ve T lenfositlerini uyarır. Sonuçta makrofaj miyeloperoksidaz aktivitesinde artma, dendritik hücre maturasyonunda hızlanma, sirkulasyondaki T lenfositlerin sayısında ve B lenfositlerden immünglobulin üretiminde artma meydana gelir (64).

Hashimoto tiroiditi etyopatogenezinde rol alan diğer moleküler mekanizma apoptozistir. Apoptozis (programlanmış hücre ölümü) masif tiroisit yıkımında major rol oynar. Fas reseptörünün Fas-L ligandı ile birleşmesi apoptozisi başlatır. Hashimoto tiroiditinde tiroisitlerde apoptozise yol açan Fas ve Fas L ligandının aşırı üretimi söz konusudur (65).

MHC molekülleri Hashimoto tiroiditi ve otoimmün tiroid hastalıklarının gelişmesinde önemli rol oynar. Genel populasyona göre bazı İnsan Lökosit Antijen (HLA) tipleri, örneğin HLA-DR5 Hashimoto tiroiditinde daha sık görülür. Primer miksödemi olan hastalarda HLA-DR3 prevalansı artmışken (66), hem Graves hastalığı hem de Hashimoto tiroiditinde HLA-AW30 prevalansı artmıştır (67).

CTLA-4 geni; T hücre aracılı immün cevabı baskılayan ve periferik immünolojik self toleransın devamında esas rol oynayan bir kostimülator molekül kodlar (68). CTLA- 4 geni Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve tip1 diabetes mellitus gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde kritik rol oynamaktadır (69). Hashimoto tiroiditi, bir ucunda idiyopatik miksödem olduğu gibi tiroid hastalıkları spektrumunun bir parçasıdır. Aileseldir ve Pernisyöz Anemi, Adrenokortikal Yetmezlik, Myastenia Gravis ve Vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklar ile beraber görülebilir (43).

Patolojik olarak Hashimoto tiroiditinde normal tiroid dokusunu tamamen yıkan yoğun lenfosit infiltrasyonu mevcuttur, lenfoid foliküller ve germinal merkezler oluşabilir. Bazı hastalarda ise sadece izole alanlarda lenfositik infiltrasyon olabilir ki buna fokal tiroidit denilir. Bu Hashimoto tiroiditinin erken evresini yansıtır olabilir (70). Özellikle yetişkin Hashimoto tiroiditli hastaların tiroid bezinde Hurthle ya da Ashkenazy hücreleri olarak bilinen karakteristik eozinofilik epitelyal hücreler bulunur (71).

2.2.1.2-Klinik Belirtiler

Hashimoto tiroiditi sıklıkla ötiroid veya hafif hipotiroidizmi olan hastalarda guatr ile prezente olurlar. Hashimoto tiroiditinde en sık bulgu tiroid büyümesidir. Hastaların %75'inde ötiroid guatr vardır. Hastalar doktora boyunda şişlik, rahatsızlık hissi yakınması ile başvurabilir ya da başka bir nedenle yapılan muayenede guatr saptanabilir. Kadın:erkek oranı yaklaşık 4:1 dir. Tiroid bezi genelde diffüz olarak büyümüştür, orta sertlikte ve lastik kıvamındadır. Bazı hastalarda multinodüler guatr olabilir ya da çok nadiren tek nodül görülebilir. Piramidal lob belirgin olarak büyümüştür. Hasta sıklıkla guatr çok büyümediği sürece varlığından habersizdir (72). Çoğu hastada guatr asemptomatik olsa da nadiren ağrı ve hassasiyet olabilir (21,52). Tiroid bezinde ani büyüme ve ağrı varlığında tümör ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Otoimmün tiroiditin diffüz olması, hipotiroidi bulguları, piramidal lob büyümesi ile ayırım sağlanamazsa tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılır. Patolojik olarak lenfoma ve küçük hücreli tiroid kanserleri Hashimoto tiroiditi ile karışabileceği gibi uzun sürede Hashimoto tiroiditi lenfoma gelişimi için bir risk faktörüdür. Hashimoto tiroiditinde asimetrik bez büyümesi, ağrı, ses kısıklığı, lenf nodu gelişimi tiroid lenfomasını akla getirmelidir.

Kliniğe ilk başvuran hastaların %20'sinde hipotiroidi semptom ve bulguları mevcuttur ya da yıllar içinde gelişir. Önceleri Hashimoto tiroiditinden kaynaklanan hipotiroidizmin kalıcı olduğu düşünülürdü. Ancak yakın zamanda Hashimoto tiroiditinin geçici hipotiroidi yapabileceği yönünde kanıtlar vardır. Hashimoto tiroiditinde hastaların %5'inden azında tipik hipotiroidi gelişimi öncesi tirotoksikoz semptomları görülebilir (21).

2.2.1.3-Laboratuvar Bulguları

İyot metabolizmasında multipl defektler mevcuttur. Peroksidaz aktivitesi azalmıştır, bunun sonucu olarak iyodun organifikasyonu bozulmuştur. Radyoaktif iyot uptake (RAIU) değeri yüksek, normal veya düşük olabilir. Dolaşımdaki tiroid hormon seviyeleri sıklıkla normal veya düşük, eğer düşük ise, TSH seviyesi artmış saptanır. Serbest T4 düzeyi nadiren yüksek bulunabilir, ancak sıklıkla normal ya da düşüktür. Serbest T3 de normal ya da düşüktür. En göze çarpan laboratuvar bulgusu, tiroid antijenlerine karşı serumda yüksek titrede otoantikör varlığıdır. Hashimoto tiroiditi olan hastaların çoğunda tiroglobulin antikoru veya TPO antiköründen birisi pozitifdir (43,72). İkisi ya da birisinin pozitifliği %97 olguda mevcuttur. Genç hastalarda titreler düşük hatta negatif olabilir (73). Gamaglobülin düzeyleri genellikle normal olmasına rağmen bazen yükselebilir (74).

2.2.1.4-Tedavi

Sıklıkla hastalık asemptomatik ve guatr küçük ise tedavi gereksizdir. Bu yaklaşım Vickery ve Hamlin'in çalışmalarında doğrulanmıştır (75). Eğer guatr göze hoş görünmüyor veya bazı semptomları yapıyorsa tiroid hormon tedavisi gereklidir. Tiroid hormonu çoğu zaman tedaviden bir kaç ay sonra guatr boyutunda memnuniyet verici bir azalmaya neden olur (76). Aşikâr hipotiroidi durumunda tam replasman dozunda tiroid hormonu vermek gerekir. Aslında tiroid replasman tedavisinin tiroidit gelişimini geriletğine dair hiç bir kanıt olmamasına rağmen devam eden tedavinin antikör düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (77).

Tiroksin dozu TSH düzeyini düşük normal aralıkta (0,3-1 uU/ml) gibi tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu genellikle kadınlarda 75-125 ug LT4/gün, erkeklerde 125-200 ug levotiroksin (LT4)/gün ortalama olarak 1 ug LT4/kg dozu ile sağlanır.

Tiroksin tedavisi başlandıktan sonra birçok hastada bu tedavi ömür boyu gereklidir (78). Levotiroksin preparatı sabah aç karna alınmalıdır. Yemekle arasında 30 dk. gibi bir süre bırakılması uygundur. İlaç emilimini bozabilecek demir, antiasitler, kalsiyum, kolestiramin gibi ilaçlar günün daha ileri saatinde alınmalıdır (72).

Hashimoto tiroiditinin nadir, atipik ve hızlı tiroid büyümesi olan formunda lokal semptomları geriletmek amacıyla tedavide kortikosteroidler kullanılabilir.

60-80 mg./gün prednizon ile başlanıp 3-4 hafta içinde doz azaltılarak tedaviye devam edilir. Cerrahi tedavi Hashimoto tiroiditinde nadiren endikedir. Daha çok kortikosteroidlere cevapsız obstruktif semptomları geriletmek için kullanılır (52). Hashimoto tiroiditi seyri sırasında ortaya çıkan tirotoksikozda semptomları kontrol etmek için beta bloker tedavisi yeterlidir.

2.2.2-Graves Hastalığı

Graves hastalığı (GH), diffüz guatr ve hipertiroidizm ile karakterli otoimmün bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %50'sinde, hastalığa göz bulguları eşlik edebilir. Sistemik dolaşımda TSHR antikörlerinin TSH etkisini taklit ederek; tiroid dokusunda tiroid folliküler hücrelerin hipertrofisine ve tiroid hormonlarının artmış sentez ve salınımlarına yol açması ile karakterizedir. En sık orta yaş (20-40) kadın hastalarda görülür. Kadın/erkek oranı 5:1'dir. Yetişkinlerde yıllık insidans, bölgenin iyot durumuna göre değişmekle birlikte yaklaşık 100,000'de 14 olarak bildirilmektedir. İyot, yeterli bölgelerde tirotoksikoz vakalarının %70-80 kadarından sorumludur. Etnik olarak Asya'lular ve beyaz ırkta Afrika'lılara göre daha sık görülmektedir (79).

2.2.2.1-Etyopatogenez

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimleri sonucunda tiroid antijenlerine immün tolerans kaybı ve tiroid dokusuna karşı immün reaksiyon başlaması ile oluştuğu düşünülmektedir.

Graves hastalığı riskini artıran en önemli faktörlerden birisi genetik yatkınlıktır. HLA-DR, CTLA-4, CD40, PTPN22 gibi immün-regulator genler ve tiroglobülin ve TSHR gibi tiroide özgü genlerin hastalığa yatkınlık oluşturduğu tespit edilmiştir (80). HLA DR3 ve sitotoksik T lenfosit antijen 4 polimorfizmleri genetik yatkınlığın yaklaşık yarısından sorumlu görünmektedir (81). Graves hastalığında TSH reseptörüne karşı antikör oluşumuna yol açan bir T hücre fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir (82). Enfeksiyonlar, önerilenden fazla iyot alımı, sigara ve emosyonel stres de patogeneizde rol aldığı iddia edilen, ancak kanıtlanamayan çevresel faktörlerdir (80,82,83). Ayrıca interferon alfa ve anti-CD52 antikörünün (TH1'i proinflamatuvar TH2 hücre fenotipine çevirir) Graves etyolojisiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (81). Otoimmün tiroid hastalıklarının (OİTH) ortak özellikleri

tiroid antijenlerine karşı immün sistemimizin verdiği tepkileri içermesidir. OİTH da immün tepkilerin olduğunu biliyoruz, TPO ve TG antikorlarının ikisinin de TSH reseptörlerine karşı gelişen antikorlar olduğu belirlenmiştir (84). Bu antikorların Graves Oftalmopatisi mevcut olan hastalarda gözde bulunan kas ve fibroblastlara karşı tepki gösterdiği bulunmuştur (85). OİTH mevcut kişiler diğer organlara spesifik antikorlar geliştirebilirler, örneğin Hashimoto tiroiditi mevcut hastaların %50 sinde parietal hücre antikorları da mevcuttur (86). Graves Hastalığında patogeneze gerekli olmayan nonspesifik immün belirteçler mevcuttur (87).

Tablo 1: Graves hastalığında antikorlar (87)

Anti-TPOAb (80%)
Anti-TGAb (50%)
Pendrin proteinine karşı gelişen antikor
Göz kas ve fibroblast komponentlerine karşı gelişen antikor
Dna ya karşı antikor
Parietal hücreye karşı gelişen antikor
Platelet'e karşı gelişen antikor

2.2.2.2-Klinik Belirtiler

Organ spesifik otoimmün bir hastalık olmasına rağmen gerek otoimmün süreçler ve gerekse tirotoksikoz etkisiyle birçok organ ve sistem etkilenmektedir. Graves klinik bulguları, tiroid hormon fazlalığına (Tirotoksikoz) bağlı bulgular (Tablo 2) ve hastalığa özgü tutulumlar olmak üzere ikiye ayrılabilir (80).

Tablo 2: Tirotoksikoz semptom ve bulguları (80)

Semptomlar	Sıklık (%)
Sinirlilik	80-95
Çarpıntı	65-99
Terleme	50-90
Sıcak intoleransı	40-90
Kilo kaybı	50-85
Dispne	65-80
Halsizlik	50-80
Oligomenore	45-80
İştah artışı	10-65
İshal	10-30
Eretil disfonksiyon	5
Jinekomasti	1-5

Hastalığa özgü tutulumlar ise, görülme sıklıklarına göre oftalmopati, dermopati ve akropatidir. Yaşlı populasyonda belirti ve bulgular silik olabilir veya “apatetik tirotoksikoz” adı verilen apatik ve letarjik tablo ile prezente olabilirler. Kardiyovasküler sistemde atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, anjina pektoris ve inme de yaşlılarda daha sık görülür (88).

Hastalar çok yemek yedikleri halde zayıflayabilirler ve hiperdefekasyon ishalden daha sık görülen bulgudur. Artmış adrenerjik tona bağlı göz kapağında çekilme, ifadesiz bakış, tüm graves hastalarında görülebilir. Graves Oftalmopati olan hastalarda yanma, kaşınma, proptoz, fotofobi, diplopi olabilir. Seyrek olarak optik sinir sıkışması sonucu görme keskinliğinde azalma olabilir (81).

2.2.2.3-Laboratuvar Bulguları

Artmış serum tetraiyodotironin ve/veya triiyodotironin düzeyleri ile ölçülemeyecek seviyede baskılı serum TSH düzeyleri, TSH reseptörlerine karşı antikolar (TRAB) ve ultrasonografide parankimdeki heterojen görünümle birlikte kanlanma artışı (tiroid inferno paterni) tanıyı koydurur(89). Total T3/total T4 oranı diğer tirotoksikozlardan farklı olarak genellikle 20'nin üzerindedir (79). Genellikle hipertiroidi tanısı için serbest T4 düzeyleri ve TSH düzeyleri yeterli olmaktadır; fakat

%5 hastada serbest T4 düzeyleri normal olduğu halde serum T3 düzeyleri yüksektir (T3 toksikozu) (81). Normokromik normositik anemi demirin kırmızı kan hücre prekürsörleri içerisine yerleştirilmesindeki yetersizlik nedeni ile oluşmaktadır (81). Radyoaktif iyot (RAI) uptake testi yukarıdakilerin varlığında genellikle gerekmez ancak uygulanırsa diffüz olarak artmış tutulum izlenir (79).

2.2.2.4-Tedavi

GH'da tedavi seçeneklerinde radyoaktif iyot (RAI) veya total tiroidektomi (TT) ile kalıcı hipotirodizim geliştirmek ve sonrasında tiroid hormon replasmanı yapmak ya da anti-tiroid ilaçlarla (ATİ) [Metimazol (MMZ), Propiltiourasil (PTU)] ötiroidizmi sağlayarak, otoimmün olayların yatışması ve hastalık remisyonunu beklemek seçenekleri bulunmaktadır (90). Beta blokerler bu tedavilerden herhangi biri ile kombine olarak, hipertiroidi semptomlarını azaltmak için kullanılırlar. Tedavi seçimi hastanın yaşı, yaşam biçimi, çocuk sahibi olma planları, tedaviye uyumu, hipertiroidi ciddiyeti, guatr hacmi, nodüller veya GO (Graves oftalmopatisi) varlığı ve derecesi, hastanın tercihinine göre bireysel olarak yapılmalıdır (91).

Antitiroid ilaçlar doğrudan iyot alımını etkilemezler. Propiltiourasil (PTU) ve metimazol (MMZ) tiroid peroksidaz ile katalize edilen tiroid içi iyot utilizasyonunu ve iyodotirozin çiftleşme reaksiyonunu inhibe ederek tiroid hormon sentezini azaltırlar. PTU aynı zamanda periferik T4'ün T3 dönüşümünü de inhibe eder. Bu ilaçlar ile remisyon şansı %50 civarındadır. Büyük guatrı olan ve ciddi hastalığı olanlarda remisyon şansı düşüktür (81). ATİ'nin primer tedavi modalitesi olarak kullanımlarında tedavi en az 9-18 ay sürdürülmelidir. TRAb (tiroid reseptör antikoru) ölçümü, hangi hastanın ilacının kesilebileceği veya nüks edebileceği konusunda yol gösterici olabileceği için tedavi sonlandırılması öncesi bakılmalıdır. Tedavi sonu normal TRAb seviyeleri uzun dönem remisyon şansının yüksek olduğunu gösterir (92).

RAI tedavisinde radyoaktif iyot tiroid folikül hücre içerisine girerek, beta emisyon ile hücre nekrozuna yol açar. Fonksiyonel tiroid dokuyu 6-18 haftada ortadan kaldırır (79). RAI ile tedaviden 6 ay sonra hipertiroidizm devam ediyorsa ikinci bir doz uygulaması düşünülebilir (88).

GH'da tedavi stratejisi olarak cerrahi tercih edilmiş ise total veya totale yakın tiroidektomi yapılmalıdır. Her iki prosedür de hipotiroidizm ile sonuçlanmaktadır (79). Büyük guatr olan, ilaçla remisyona girmeyen, tiroid nodülü aspirasyonu sonucu şüpheli olan Graves hastalarında cerrahi ön planda düşünülmelidir (81).

2.3-Erythrovirus B19 (Parvovirus B19)

2.3.1-Giriş

Daha önceden parvovirus B19 olarak da bilinen eriytrovirus B19 ilk kez 1975 yılında Yvonne Cossart tarafından tespit edildi (93). EVB19, küçük zarfsız, 20-25 nm. uzunluğunda DNA virusudur. Bu her yerde bulunabilen bir virüstür. Özellikle solunum yoluyla bulaşa da kan yoluyla da bulaşabilir. Ayrıca EVB19 tüm kan yoluyla bulaşan virüslerin en dirençli olanıdır, kan transfüzyon yoluyla da geçebilir. İnaktivasyon işlemleri virüsü ortadan kaldırmak için yeterli değildir. Viral iletim esasen allojenik kan transfüzyonu ve kan derivelerinin transfüzyonu ile geçer (18,94,95-98).

Yapısal olarak, EVB19'un biri ikosahedral iki proteinden oluşan kapsidi vardır, viral proteinleri; VP1 (83 kDa) ve VP2 (58 kDa). EVB19 genomu 5594 nükleotidini ihtiva eden tek şeritli DNA molekülünden meydana gelir; negatif ya da pozitif iplikli viral kapsidlerine rastgele enkapside edilir (95). EVB19 düşük genetik değişkenliği ile karakterizedir, genomunun en farklı bölgesi, VP1U bölgesidir, VP1 kapsid proteininin N-terminal parçasını teşkil eder (94,96-99) . Bu protein, virüsün yüzeyi üzerinde yer alır ve bu nedenle bağışıklık sistemi etkilerine maruz kalmaktadır. Ayrıca, büyük nötralizasyon epitoplarını taşır (95). EVB19 un konakçı hücre içine alımı ve çekirdeğe göçü ve belirli bir zar yüzeyi reseptörüne bağlanması için gereken: globoside (globo tetra osyl ceramide: Gb4Cer) içerir, ayrıca bu kan grubu p antijeni reseptörü olarak da bilinir (100-103) . Virüsün intraselüler penetrasyonunda 2 selüler koreseptör protein rol oynar. Ku80 otoantijeni virüsün hücre membranına zarar vermede gerekli iken, alpha-5 beta-1 integrin virüsün endositozunda gereklidir (105,106). Bu olay 48 saat içinde konakçı hücrenin EVB19 ile enfeksiyonu ile sonuçlanır.

EVB19 hedef hücreleri; kemik iliğindeki özel eritroid progenitor hücreleridir (101). Bu hücreler, özellikle EVB19'un kabulüne izin veren hücrelerdir. Virüs globoside ile bu hücelere girer, hücre içinde replike olur ve daha sonra hücreyi terk eder. Hücre ölümünü indükleyen yüzeyinde p antijeni eksprese eden tek hücre eritrosit değildir. Endotelyal hücre yüzeyi, trofoblast, myosit, synovial hücre, platelet, bazı karaciğer hücreleri de Globoside bulundurur (95).

EVB19 dizisindeki değişkenlik klinik farklılıklarını açıklamaz. Klinik farklılıklar daha çok enfekte konağın yaşı, konağın immünolojik ve hematolojik durumuna bağlıdır. Farklı hematolojik, dermatolojik, romatolojik, pediatrik sorunlarla prezente olabilir (106).

Enfeksiyon genel toplumda çok yaygındır ve seroprevelansı yaşla artar, nüfusun %70'den fazlasında seropozitiflik olduğu düşünülmektedir (107).

2.3.2-Tanı

Parvovirus B19'un standart doku kültüründe üretilmesindeki zorluk sebebiyle laboratuvar tanısı serolojik ve DNA testlerine dayanır. Virüs spesifik antikorlar genelde Baculovirus sisteminde üretilmiş kapsit proteinlerinin kullanımını içeren standardize ticari solid fazda enzim işaretli immünassaylar kullanılarak ölçülür (108).

Yapısal VP1 ve VP2 epitoplarına karşı gelişmiş IgM ve IgG antikorları sırasıyla akut veya geçirilmiş enfeksiyonun göstergesidir. Oysaki yalnızca lineer epitoplar kullanılarak pozitif serumla negatif sonuçlanabilir. Belirli bazı durumlarda; yapısal NS1 antijenine karşı gelişmiş IgG antikorunun tanımlanması enfeksiyon zamanının belirlenmesinde yardımcı olabilir, ancak bu test klinik uygulamalarda nadiren kullanılır (106).

IgM ilk olarak anti μ zincir antikorlar ile kaplı bir katı faza bağlanır, takibinde viral antijen ve bir antiviral monoklonal antikor eklenir. IgM antikorlar beşinci hastalığın hemen her vakasında ilk değerlendirmede tanısal olarak pozitifdir ve geçici aplastik krizin ardından birkaç gün içerisinde pozitifleşir. IgM akut enfeksiyon sonrası aylarca devam edebilir. IgG genellikle konvansiyonel indirek yöntemlerle analiz edilir. IgG genellikle hastalığın ilk haftasının sonunda IgM 'den daha sonra

dolaşımında bulunur. IgG titreleri genellikle akut enfeksiyonu takip eden yıl içinde en yüksek seviyede olmasına rağmen, kişisel varyasyon farkları ve toplumun büyük bir kısmında IgG tespit edilebilmesi nedeniyle parvovirus enfeksiyonu tanısında IgG ölçümü diğer testlerden daha az yardımcıdır. Antikor üretiminin olmadığı veya minimal olduğu persistan parvovirus B19 enfeksiyonu varlığında DNA analizleri gereklidir (109,110).

Virüs çeşitliliğini tanımlayabilmenin mümkün olabildiği real-time PCR gibi yeni moleküler biyolojik yöntemlerin tanımlanması, kemik iliği nakli geçirmiş bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda olduğu gibi bazı klinik koşullarda parvovirus B19 enfeksiyonu tanımlanmasında klinisyen için büyük yardım olabilir (106).

2.3.3-Klinik

Çocuk ve yetişkinlerde enfeksiyonun klinik seyri tedavi uygulamadan kendini sınırlayan lökopeni, trombositopeni, anemi gibi çok geniş spektrumda seyredebilir, ancak bazı hastalarda şiddetli trombositopeni, saf kırmızı hücre aplazisi veya pansitopeni gelişebilir (15). Bu hematolojik hastalıkların yanında akut enfeksiyon; hepatit, myokardit, myozit ve akut akciğer hasarı yapabilir (111). Eklem semptomları çocuklarda nadir iken erişkinlerde özellikle kadınlarda yaygındır, eklemlerden özellikle el küçük eklemleri simetrik etkilenir ve ağrı, şişlik ve kızarıklık meydana gelir. Bu semptomlar genellikle birkaç haftada sonlanır, ancak bazen romatoid artrit benzeyen kalıcı ve tekrarlayan artropatiye neden olabilir (112). Kronik yorgunluk sendromu parvovirus B19 enfeksiyonunu takip edebilir. Menenjit, ensefalit, değişik nörolojik komplikasyonlar ve beşinci hastalık parvovirus enfeksiyonu ile gelişebilir. Gebe anneden parvovirus B19'un fetusa transplental geçişi hidrops fetalis veya düşük gibi kötü sonuçlara yol açabilir. Parvovirus erken gelişim döneminde eritrosit üretim yeri olan karaciğeri infekte eder. Hidrops ciddi aneminin sonucudur. Ayrıca konjestif kalp yetmezliği sebep olabilecek miyokardite sebep olabilir (108-110).

Enfeksiyon hastalığı süresince viral proteinlere karşı spesifik immün reaksiyonlar gelişebilir. Viremi enfeksiyondan 6 gün sonra başlayan ve VP1- ve VP2-proteinlere karşı gelişen IgM antikorlarının belirmesi ile birkaç gün içinde

düŒer. Genel olarak, IgM antikorları 10 haftaya kadar tespit edilebilir ve bu proteinlere karŒı IgG ile yer deęiŒtirilir. VP-1 proteinlerine karŒı geliŒtirilen bu antikorlar tekrar enfeksiyondan korunmaya yöneliktir (113).

2.3.4-Parvovirus B19 enfeksiyonu ve otoimmünite

Parvovirus B19 enfeksiyonu çeŒitli otoimmün hastalıklarla iliŒkilendirilmiŒtir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, nükleer antijenler romatoid faktör, sitoplazmik antijenler, mitokondriyal antijenler, düz kas, mide parietal hücre antijenleri ve fosfolipidler de dahil olmak üzere oto-antijenlere karŒı geniŒ bir dizi antikorların üretimi ile iliŒkilendirilmiŒtir (2,5). ÇeŒitli raporlarda EVB19 ile antifosfolipid antikor indüksiyonu arasındaki iliŒki fosfolipaz-A2 benzeri aktivite de dahil olmak üzere farklı mekanizmalarla nitelendirilmiŒtir. Diğer olası mekanizma kronik otoimmün inflamasyonda sitotoksik NS proteininin TNF alfa ve IL-6 genlerin ekspresyonunu arttırmak için transaktivatör gibi davranmasıdır (19,115).

EVB19 Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit, bağ dokusu hastalıkları ve vaskülit dahil olmak üzere birçok otoimmün hastalıkların baŒlamasında ve / veya patogenezinde son yıllarda sulanmıŒtır (95). Aslında EVB19 tarafından sunulan bazı klinik zelliklerin Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematozus, mikst konnektif doku hastalıkları gibi sistemik otoimmün hastalıklarla benzerlik göstermesi, virüsün farklı otoimmün hastalıklarla iliŒkili olabileceğini dŒndrmektedir.

EVB19 iliŒkili yayımlanmıŒ birçok otoimmün hastalıkta polispesifik veya organ spesifik otoantikorlar rapor edilmiŒtir (5). EVB19 birçok hastalığın patogenezinde sulanmıŒtır. Erythrovirus B19 özellikle otoimmün tiroid hastalıkların patogenezinde önemli yer teŒkil etmektedir (116).

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 10.04.2015- 01.08.2015 tarihleri arasında Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve İç Hastalıkları Polikliniklerinde izlenen ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarda gerçekleştirildi. Çalışmaya 30 Hashimoto tiroiditi, 30 Graves hastalığı olan, 30 kontrol olmak üzere 90 kişi alındı.

3.1-Çalışmaya alınma kriterleri:

- 18 yaşından büyük otoimmün tiroid hastalığı mevcut olan hastalar,
- Araştırmayı kabul ettiğine dair onayı bulunan hastalar,

3.2-Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 18 yaşından küçük olması,
- Eşlik eden başka bir otoimmün hastalığının olması,
- Gebe olması
- Araştırmayı kabul ettiğine dair yazılı veya sözlü onayı bulunmayan hastalar,

Hashimoto tiroiditi tanısı; anti TPO, anti Tg düzeyi veya tiroid biyopsi sonucuna göre konuldu (47,76).

Graves hastalığı tanısı; artmış serum tetraiyodotironin ve/veya triiyodotironin düzeyleri ile ölçülemeyecek seviyede baskılı serum TSH düzeyleri, TSH reseptörlerine karşı antikolar ve ultrasonografi sonucuna göre konuldu (93).

Hastalardan alınan kan örnekleri, serumları ayrılarak çalışmalar yapılana kadar -20°C'de saklandı. Çalışmalar öncesinde serum örnekleri dondurucudan çıkartılıp çözümleri sağlandı. Parvovirus B19 IgM ve IgG ELISA kiti olarak EUROIMMUN (Luebeck, Germany) kitleri kullanıldı. Bu kitler hasta serum veya plazmasındaki, Parvovirus B19'a karşı IgM sınıfı antikoların yarı-kantitatif, IgG sınıfı antikoların kantitatif değerlendirilmesini sağlar. Bio-tek elx88 (Winooski, Vermont USA) cihazında kuyucuklardaki absorbanlar okutularak hasta sonuçları elde edildi.

Parvovirus B19 IgM ELISA çalışma yöntemi ve sonuçların değerlendirilmesi;

1. Tüm reaktifler kullanımdan yaklaşık 30 dakika önce buzdolabından çıkarılıp oda sıcaklığına (18°C-25°C) getirildi.

2. Hasta serumları serolojik tüplerde örnek tampon solüsyonu (IgG/RF absorbanı içeren, keçi kaynaklı anti-humanIgG) ile 1/101 oranında sulandırıldı (örn. 10µL serum ve 1.0 mL örnek tamponu solüsyonu) ve vortekslendi.

3. Her bir antijen kaplı kuyucuğa 100 µL kalibratör, pozitif ve negatif kontroller veya dilüsyonları yapılmış hasta örneklerinden ilave edildi.

4. Mikropleyt üzeri koruyucu folyo ile kapatılarak 37°C±1°C'de 60 dakika inkübe edildi.

5. İnkübasyon süresi sonunda kuyucuklar otomatize yıkama cihazında 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve aspire edildi.

6. Kuyucuklara 100 µL enzim konjugat (keçi kaynaklı, peroksidaz işaretli anti-insan IgM) ilave edildi.

10. Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.

11. Kuyucuklar otomatize yıkama cihazında 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve aspire edildi.

12. Kuyucuklara 100 µL kromojen/substrat (tetrametilbenzidin/hidrojen peroksit) ilave edildi.

13. Oda sıcaklığında 15 dakika karanlıkta inkübe edildi.

14. Kuyucuklar kromojen/substratın konulduğu sırada ve hızda 100 µL stop solüsyonu (0.5 M sülfirik asit) ilave edildi.

15. Fotometrik ölçüm 30 dakika içinde spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda yapıldı.

16. Hasta sonuçları değerlendirilirken şu formül kullanıldı:

$$\frac{\text{Hasta örneğinin okuma sonucu elde edilen değeri}}{\text{Kalibratör değeri}} = \text{Oran}$$

Yorumlama şu değerlere göre yapıldı:

Oran < 0.8: negatif

Oran \geq 0.8-<1.1: borderline

Oran \geq 1.1: pozitif

Parvovirus B19 IgG ELISA çalışma yöntemi ve sonuçların değerlendirilmesi;

1. Tüm reaktifler kullanımdan yaklaşık 30 dakika önce buzdolabından çıkarılıp oda sıcaklığına (18°C-25°C) getirildi.
2. Hasta serumları serolojik tüplerde örnek tampon solüsyonu ile 1/101 oranında sulandırıldı (örn. 10µL serum ve 1.0 mL örnek tamponu solüsyonu) ve vortekslendi.
3. Her bir antijen kaplı kuyucuğa 100 µL kalibratör 1 (100 IU/mL), kalibratör 2 (25 IU/mL), kalibratör 3 (5 IU/mL), kalibratör 4 (1 IU/mL), pozitif ve negatif kontroller veya dilüsyonları yapılmış hasta örneklerinden ilave edildi. Farklı değerlere sahip kalibratörlerin kullanılması ile hastalara ait IgG antikorlarının kantitasyonu sağlandı.
4. Mikropleyt üzeri koruyucu folyo ile kapatılarak 37°C±1°C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. İnkübasyon süresi sonunda kuyucuklar otomatize yıkama cihazında 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve aspire edildi.
6. Kuyucuklara 100 µL enzim konjugat (tavşan kaynaklı, peroksidaz işaretli anti-insan IgG) ilave edildi.
10. Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.
11. Kuyucuklar otomatize yıkama cihazında 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve aspire edildi.
12. Kuyucuklara 100 µL kromojen/substrat (tetrametil benzidin/hidrojen peroksit) ilave edildi.

13. Oda sıcaklığında 15 dakika karanlıkta inkübe edildi.
14. Kuyucuklara kromojen/substratın konulduğu sırada ve hızda 100 µL stop solüsyonu (0.5 M sülfirik asit) ilave edildi.
15. Fotometrik ölçüm 30 dakika içinde spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda yapıldı.
16. Hasta sonuçları değerlendirilirken,4 kalibratör değeri ve spektrofotometrede onlara ait okunan değerler milimetrik kağıt üzerinde belirtilerek eğri çizildi. Bu eğride x ekseninde kalibratörlerin değerleri (örneğin 100 IU/mL, 25 IU/mL) yer alırken y ekseninde okunan değerler yer aldı.
17. Eğri 4 kalibratöre ait noktalara göre çizildikten sonra her bir hastaya ait okunan değer y ekseninde bulunarak, bu değere eğri üzerinde denk gelen x eksenindeki IgG değeri belirlenmiş oldu.
18. Hasta değeri Kalibratör 1'in değerinden daha yüksek okunduğu durumda hasta parvovirusIgG değeri>100 IU/mL olarak değerlendirildi.
19. IgG pozitifliği ve negatifliği yorumlamasında şu değerler kullanıldı:

<4 IU/mL: negatif

≥4 - <5.5 IU/mL: borderline

≥5.5 IU/mL: pozitif

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik komitesinden onay alındı (Tarih: 17.03.15 ve Sayı: 80558721\149).

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri kayıt edildi, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı.

Temel laboratuvar bulguları hastaların dosyasından veya sağlık belgelerinden kayıt edildi (EK1). Hastalar çalışmaya dahil edilmeden çalışmayla ilgili bilgilendirilerek yazılı onayları alındı (EK2).

3.3-Antropometrik Ölçümler:

Vücut ağırlığı ve boy oda giysileri ile açken ve ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü.

3.4-Biyokimyasal Ölçümler:

Araştırmaya katılan tüm hastalara randevu zamanında tetkiklerine açlık anında bakıldı. Anti Tg, Anti TPO, TRAB değerleri hastanın dosyasından kaydedildi. Rutin kontrole gelen hastalardan TSH, ft4, ft3, ALT, AST, Hemogram tetkikleri istendi. Örnekler Antekubital venden alındı, kuru düz tüplere boşaltıldı. Hastaya ekstra invaziv işlem uygulanmadan aynı seansta EVB19 IgG-M için bir tüp daha kan alındı. Kuru düz tüplere alınan kan örnekleri pıhtılaşma süresi beklendikten sonra 3000 devir/dakika santrifuj edilerek serumlara ayrıldı. Örnekler önceden belirlenmiş laboratuvara gönderilene kadar -20 derecede muhafaza edildi.

EVB19 IgG-IgM immünolojik ELİSA (Enzyme Linked İmmunosorbant Assay) yöntemi kullanılarak manuel olarak çalışıldı ve spektrofotometri cihazında değerleri okundu.

3.5-İstatistiksel Yöntem:

Bu çalışmada istatistiksel analizler Statistical Package for Social Science (SPSS) 22.0 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi ve Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında One way Anova ve Kruskal-Wallis testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare ve çok gözlü düzende ki kare ayrıca; değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, $p<0,05$ düzeyinde anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4-BULGULAR

Çalışmaya 30 Hashimoto tiroiditi, 30 Graves hastası ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 90 kişi alındı. Gruplar arası yaş ($p=0,514$) benzerdi. Gruplar arasında cinsiyet bakımından anlamlı farklılık bulundu ($p=0,008$). Kadın hastalar, erkek hastalara göre anlamlı olarak fazlaydı (Tablo 3).

Tablo 3 : Gruplar arası Yaş ve Cinsiyet dağılımı

	Hashimoto tiroiditi	Graves hastalığı	Kontrol grubu	P değeri
Cinsiyet				0,008
Kadın(n)	26	16	24	
Erkek(n)	4	14	6	
Yaş (n±ss)	41,43 ± 9,42	42,37 ± 16,86	45,37 ± 13,93	0,514

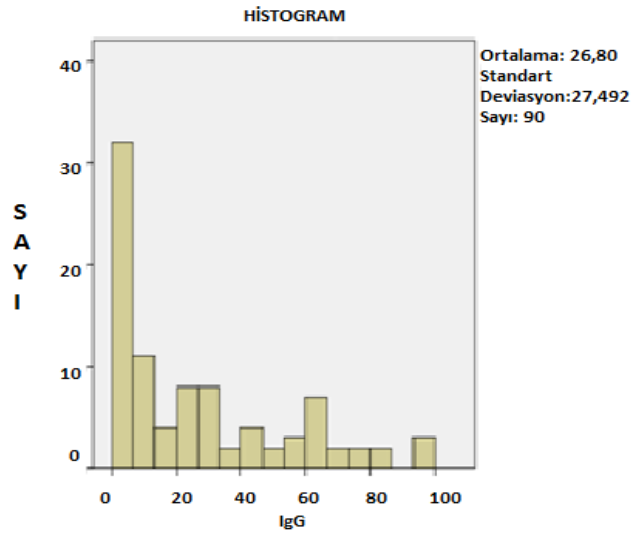
Tablo4 :Gruplar arası Antropometrik Ölçümlerin karşılaştırılması

	Hashimoto tiroiditi (n±ss)	Graves hastalığı (n±ss)	Kontrol grubu (n±ss)	P değeri
Boy (cm)	162,73 ± 5,86	165,13 ± 9,10	164,13 ± 5,42	0,414
Kilo (kg)	78,77 ± 16,20	70,63 ± 18,01	74,93 ± 13,15	0,147
BKİ (kg/m²)	29,77 ± 6,05	25,66 ± 4,92	27,82 ± 5,03	0,015

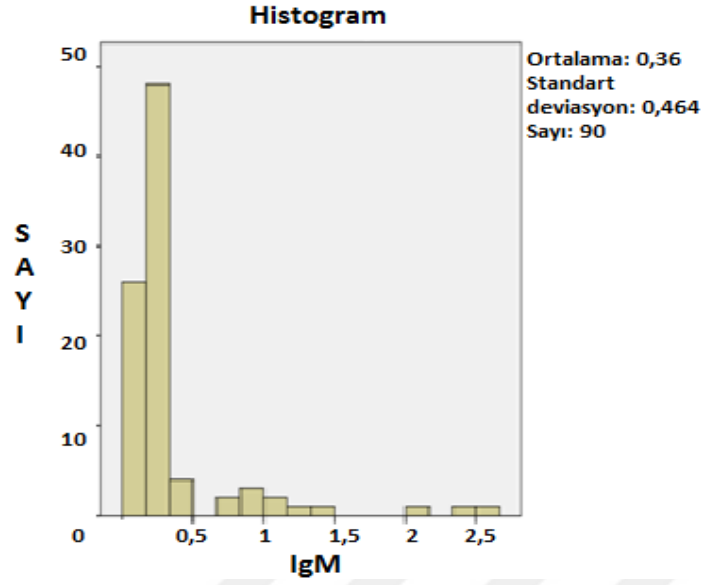
Kontrol, Hashimoto ve Graves grupları arasında BKİ bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p= 0,015$) (Tablo4).

Tablo5: Sayısal veriler

	Sayı	Ortalama±SD	Minimum±SD	Maksimum±SD
EVb19 IgG(IU/ml)	90	26,80±27,49	2,10±27,49	100,00±27,49
EVb19 IgM(IU/ml)	90	0,36±0,45	0,11±0,45	2,51±0,45
Yaş	90	43,06±13,70	17,00±13,70	75,00±13,70
TSH (uIU/ml)	90	2,63±3,48	0,01±3,48	22,50±3,48
FT4 (ng/dL)	90	1,00±0,62	0,17±0,62	4,31±0,62
AntiTPO (IU/ml)	73	259,55±348,57	0,00±348,57	1400,00±348,57
AntiTg (IU/ml)	63	41,29±110,24	0,00±110,24	652,00±110,24
TrAb (IU/l)	35	9,30±12,01	0,11±12,01	46,90±12,01
ALT (U/L)	90	20,56±10,67	6,00±10,67	70,00±10,67
AST (U/L)	90	21,38±6,21	12,00±6,21	48,00±6,21
Hgb (g/dL)	90	13,67±1,55	8,50±1,55	17,00±1,55
Wbc(1000/µl)	90	7,55±1,85	4,00±1,85	14,50±1,85
Plt(1000/µl)	90	277,60±65,44	151,00±65,44	480,00±65,44
Boy(cm)	90	164,00±6,99	150,00±6,99	190,00±6,99
Kilo(kg)	90	74,78±16,09	36,00±16,09	127,00±16,09
BKİ(kg/m²)	90	27,75±5,56	14,24±5,56	47,80±5,56



Şekil 1: Parvovirus B19 IgG değeri sıklıkları



Şekil 2: Parvovirus B19 IgM sıklıkları

Tablo6: Sayısal değişkenler ile EVB19 IgG ve IgM grupları arası ilişki düzeyleri

	IgG	IgM
Yaş	P=0,059	P=0,387
TSH(uIU/ml)	P=0,970	P=0,076
FT4(ng/dL)	P=0,777	P=0,020
AntiTPO(IU/ml)	P=0,020	P=0,379
AntiTg(IU/ml)	P=0,439	P=0,466
TrAb(IU/l)	P=0,371	P=0,717
ALT(U/L)	P=0,817	P=0,368
AST(U/L)	P=0,775	P=0,989
Hgb(g/dL)	P=0,962	P=0,748
Wbc(1000/µl)	P=0,143	P=0,582
Plt(1000/µl)	P=0,101	P=0,181
Guatr oluşum yılı	P=0,143	P=0,909
Boy(cm)	P=0,266	P=0,554
Kilo(kg)	P=0,124	P=0,430
BKİ (kg/m²)	P=0,161	P=0,308

Anti TPO değerleri IgG gruplarına (negatif, borderline, pozitif) göre değerlendirilmiştir, test sonucu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p= 0.020$)(Tablo6). Farkın kaynaklandığı grubu bulmak için her grup için Bonferonni düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Buna göre negatif ve pozitif grupları arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($P= 0.006$) . Bu farklılık IgG pozitif grubunun , negatif grubuna göre anlamlı olarak düşük Anti TPO düzeylerinden kaynaklanmaktadır.

FT4 değerleri IgM gruplarına (negatif, borderline, pozitif) göre değerlendirilmiştir. Test sonucu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. ($p=0.020$)(Tablo6). Farkın kaynaklandığı grubu bulmak için her grup için Bonferonni düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Buna göre pozitif grubunun borderline grubuna göre anlamlı olarak yüksek FT4 değerleri mevcuttur ($p= 0.014$).

Tablo7: EVB19 IgG ve Anti TPO arası korelasyon düzeyi

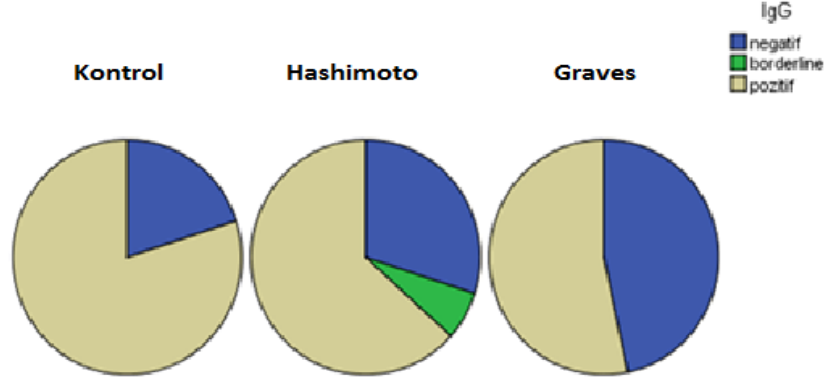
	IgG	AntiTPO
IgG Korelasyon katsayısı	1	-0,079
P		0,504
Sayı (n)	90	73

IgG sayısal değerleri ve Anti TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Bununla birlikte düşük derecede negatif korelasyon bulunmaktadır (korelasyon katsayısı: $-0,079$)(Tablo7)

Tablo8: EVB19 IgM ve FT4 arası korelasyon düzeyi

	IgM	fT4
IgM Korelasyon katsayısı	1	0,051
P		0,633
Sayı (n)	90	90

IgM sayısal değerleri ve FT4 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Bununla birlikte düşük derecede pozitif korelasyon bulunmaktadır (korelasyon katsayısı: 0,051)(Tablo 8).



şekil 3: Parvovirus B19 IgG grupları (pozitif, borderline, negatif) ile hastalık durumu arasındaki ilişki.

Tablo 9: EVB19 IgG Grupları (Pozitif, Negatif, Borderline) ile Graves hastalığı ve kontrol grubu arasındaki ilişki

	IgG						Total		P
	Negatif		borderline		pozitif				
	sayı	%	sayı	%	Sayı	%	sayı	%	
Kontrol	6	20,0%	0	0,0%	24	80,0%	30	100,0%	0,028
Graves	14	46,7%	0	0,0%	16	53,3%	30	100,0%	
Total	20	33,3%	0	0,0%	40	66,7%	60	100,0%	

IgG Grupları ile Graves hastalığı ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,028$)(Tablo 9). Bu farklılık kontrol grubundaki pozitiflik oranının Graves hastalığı grubundan anlamlı olarak yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Tablo 10: EVB19 IgG Grupları (Pozitif, Negatif, Borderline) ile Hashimoto hastalığı ve kontrol grubu arasındaki ilişki

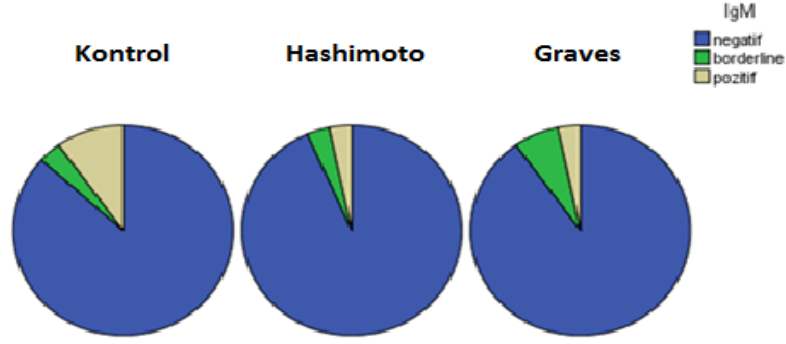
	IgG						Total		P
	Negatif		borderline		pozitif				
	sayı	%	sayı	%	Sayı	%	sayı	%	
Kontrol	6	20,0%	0	0,0%	24	80,0%	30	100,0%	0,237
Hashimoto	9	30,0%	2	6,7%	19	63,3%	30	100,0%	
Total	15	25,0%	2	3,3%	43	71,7%	60	100,0%	

IgG Grupları ile Hashimoto hastalığı ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,237$)(Tablo 10).

Tablo11: EVB19 IgG Grupları ile Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı arasındaki ilişki

	IgG						Total		P
	negatif		borderline		pozitif				
	sayı	%	Sayı	%	sayı	%	sayı	%	
Hashimoto	9	30,0%	2	6,7%	19	63,3%	30	100,0%	0,188
Graves	14	46,7%	0	0,0%	16	53,3%	30	100,0%	
Total	23	38,3%	2	3,3%	35	58,3%	60	100,0%	

IgG Grupları ile Hashimoto ve Graves hastalığı arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,188$)(Tablo11).



Şekil 4: Parvovirus B19 IgM grupları ile (pozitif, borderline, negatif) hastalık durumu arasındaki ilişki.

Tablo12: EVB19 IgM Grupları ile Graves hastalığı ve kontrol grubu arasındaki ilişki

	IgM						Total		p
	negatif		borderline		pozitif		sayı	%	
	Sayı	%	sayı	%	sayı	%			
Kontrol	26	86,7%	1	3,3%	3	10,0%	30	100,0%	0,470
Graves	27	90,0%	2	6,7%	1	3,3%	30	100,0%	
Total	53	88,3%	3	5,0%	4	6,7%	60	100,0%	

IgM Grupları ile Graves hastalığı ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0,470$)(Tablo12)

Tablo13: EVB19 IgM Grupları ile Hashimoto hastalığı ve kontrol grubu arasındaki ilişki

	IgM						Total		p
	negatif		borderline		pozitif		sayı	%	
	Sayı	%	sayı	%	sayı	%			
Kontrol	26	86,7%	1	3,3%	3	10,0%	30	100,0%	0,326
Hashimoto	28	93,3%	1	3,3%	1	3,3%	30	100,0%	
Total	54	90,0%	2	3,3%	4	6,7%	60	100,0%	

IgM Grupları ile Hashimoto hastalığı ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0,326$)(Tablo13)

Tablo14: EVB19 IgM Grupları ile Graves hastalığı ve Hashimoto hastalığı arasındaki ilişki

	IgM						Total		P
	Negatif		borderline		pozitif				
	N(sayı)	%	N(sayı)	%	N(sayı)	%	N(sayı)	%	
Hashimoto	28	93,3%	1	3,3%	1	3,3%	30	100,0%	0,839
Graves	27	90,0%	2	6,7%	1	3,3%	30	100,0%	
Total	55	91,7%	3	5,0%	2	3,3%	60	100,0%	

IgM Grupları ile Hashimoto ve Graves arası istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,839)(Tablo14).

5-TARTIŞMA

Çalışmamızda Kontrol grubunun yaş ortalaması 45.37, Hashimoto tiroiditi grubunun yaş ortalaması 41.40, Graves hastalığı grubunun yaş ortalaması 42.37 olup, gruplar arası yaş ortalaması ($p=0,514$) benzerdi. Gruplar arasında cinsiyet bakımından anlamlı farklılık bulundu ($P=0,008$) . Tüm gruplarda kadın cinsiyet sayısı daha fazlaydı, cinsiyet oranının eşit olmaması testin güvenilirliğini etkilemiş olabilir. Otoimmün hastalıkların kadınlarda daha sık görüldüğü bilgisiyle kadın:erkek cinsiyet oranı eşit tutulmuş olsaydı farklı sonuçlar elde edilebilirdi. Çalışmamızın gerçekleştirildiği ildeki hasta popülasyonu göz önünde bulundurulduğunda otoimmün tiroid hastalığına sahip olan kişi sayısı sınırlıdır. Bu sebeple, daha büyük popülasyonlarda çalışmaya dahil edilen katılımcı sayısı artırılarak daha farklı sonuçlara varılabilir.

Kontrol, Hashimoto ve Graves grupları arasında BKİ bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p= 0,015$). Farklılık Hashimoto ve Graves grupları arası farktan kaynaklanmaktadır. Graves hastalığı hipermetabolik durum olduğundan kilo kaybı ile prezente olur (80). Hashimoto tiroiditi daha çok hipotiroidik seyrettiğinden yıllar içinde kilo artışı meydana gelir (21), aslında bizim çalışmamız da Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığında daha çok gözlenen mevcut klinik durumları desteklemektedir.

Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimleri sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Enfeksiyonlar, patogeneze rol aldığı iddia edilen, ancak kanıtlanamayan çevresel faktörlerdendir (80, 82, 83). Parvovirus B19, patogeneze rol aldığı düşünülen ancak kanıtlanamamış viral enfeksiyon ajanıdır.

Uzun yıllardır otoimmün hastalıkların gelişiminde bu hastalıkları tetikleyen enfeksiyonların olduğu kabul edilmiştir (1, 2, 3, 4). Bazı retrovirüslerin Graves hastalığının gelişiminde önemli rolü olduğu ve Enterovirus, HTLV-1, Rubella Virus, Mumps Virus, HSV, EBV ve EVB19 hashimoto tiroiditinde önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Ancak çok az yayınlanan yayın Erythrovirus B19 enfeksiyonunun tiroid hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (5, 6, 7). Yayınlanan vakalar az hasta

grubu veya vaka takdimi olduğundan çalışmamız bu konuda yapılmış olan ilk geniş ölçekli çalışma özelliğini taşımaktadır. Ancak literatürde bulunan vakalar Parvovirus B19 ile otoimmün troid hastalıklarının ilişkili olabileceğini gösterse de bizim çalışmamızda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

Parvovirus IgG gruplarına göre karşılaştırıldığında pozitiflik oranları; Hashimoto tiroiditinde 63.3 %, Graves hastalığında 53.3 %, kontrol grubunda 80% olarak bulundu. Hashimoto ve Graves hastalığı kendi aralarında ($p=0,188$) anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı grupları ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, IgG Grupları ile Graves hastalığı ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,028$). Bu farklılık kontrol grubundaki pozitiflik oranının Graves hastalığı grubundan anlamlı olarak yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Kontrol grubunda yüksek Parvovirus IgG yüzdesi toplumda geçirilmiş Parvovirus B19 oranının yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir.

Parvovirus IgM gruplarına göre karşılaştırıldığında pozitiflik oranları; Hashimoto tiroiditinde 3.3 %, Graves hastalığında 3.3 %, kontrol grubunda 10% olarak bulundu. Hashimoto ve Graves hastalığı arasında ($p=0,839$) anlamlı farklılık saptanmadı. Hashimoto tiroiditi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, IgM gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0,326$). Graves hastalığı grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında IgM gruplarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0,470$). Kontrol grubunda yüksek Parvovirus IgM yüzdesi sessiz geçirilen bir enfeksiyon olduğu ve herhangi bir belirti vermeden de geçirilebileceğini gösterebileceği gibi, aynı zamanda yanlış pozitif IgM ölçümlerine yol açabilecek romatoid faktör pozitifliği, antinükleer antikor pozitifliği, Epstein barr virus IgM pozitifliği durumlarına bakılmadığından yanlış pozitif sonuçlar elde etmiş olabiliriz (117-119).

Parvovirus B19 IgG-M düzeylerinin kontrol grubunda yüksek çıkmasını engellemek için otoimmün hastalıklar sorgulandı. Otoimmün hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı ancak; yanlış pozitifliğe yol açabilecek laboratuvar testlerine bakılmaması çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı yönüydü. Bu nedenle otoimmün

hastalıkların ekarte edilmesinin yanında yanlış pozitiflik nedenleri laboratuvar bulgularıyla da ekarte edilerek daha farklı sonuçlar elde edilebilir.

Anti TPO değerleri IgG gruplarına (negatif, borderline, pozitif) göre değerlendirilmiştir. Anti TPO düzeyi, test sonucu pozitif ve negatif IgG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (P= 0.006). Anti TPO düzeyi IgG nin sayısal düzeyine göre değerlendirildiğinde aralarında negatif düşük korelasyon mevcuttu (korelasyon katsayısı: -0,079). Bu bize Hashimoto tiroiditi mevcut olan hastalarda yüksek Anti TPO titrelerinde geçirilmiş parvovirus B19 olasılığının daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu durum Anti TPO düzeyinin Hashimoto tiroiditi tanısını koymada önemli olsa da tek başına yeterli olmadığını göstermektedir.

FT4 değerleri açısından IgM gruplarına (negatif, borderline, pozitif) göre borderline ve pozitif grupları arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (P= 0.014). FT4 değerleri IgM sayısal düzeyine göre değerlendirildiğinde aralarında pozitif düşük korelasyon mevcuttu (korelasyon katsayısı: 0,051). Bu bize akut parvovirus B19 enfeksiyonunun yüksek titrelerde FT4 artışına neden olabileceğini göstermektedir. Ancak borderline ve pozitif hasta sayıları sınırlı olduğundan daha çok pozitif ve borderline hasta sayısı ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı ile Parvovirus B19 arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kontrol grubunda da yüksek Parvovirus IgG-M pozitiflikleri mevcut olduğundan bu çalışmadaki bulgulara bakılarak otoimmün tiroid hastalıklarının Parvovirüs ilişkisiyle ilgili net bir yorum yapılamaz. Bizim çalışmamızın otoimmün tiroid hastalıkları ile Parvovirüs B19 arasındaki ilişkiyi daha kapsamlı araştırarak ve kontrol grubunun daha dikkatli seçilebileceği çalışmalar için öncü olmasını ummaktayız.

6-SONUÇ

Otoimmün tiroid hastalarında erythrovirus B19 sıklığının araştırmak için yapılan bu çalışmanın sonuçlarına göre:

- Cinsiyet bakımından kadınlarda, otoimmün tiroid hastalıkları daha sık gözlendi.
- Otoimmün tiroid hastalıkları ve kontrol grupları arasında BKİ bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır. Farklılık Graves hastalığının, hem Hashimoto hem de kontrol grubuna göre daha düşük BKİ'ne sahip olmasından kaynaklanmaktadır.
- Erythrovirus B19 IgG Grupları (pozitif, negatif, borderline) ile otoimmün tiroid hastalıklarının kendi aralarında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ancak otoimmün tiroid hastalıkları kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, kontrol ve Graves hastalığı grupları arasında, kontrol grubundaki yüksek IgG pozitifliğinden kaynaklanan farklılık bulunmuştur.
- Erythrovirus B19 IgM grupları (pozitif, negatif, borderline) ile otoimmün tiroid hastalıkları kendi aralarında ve kontrol grubu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.
- Anti TPO değerleri IgG gruplarına (negatif, borderline, pozitif) göre değerlendirilmiştir, Anti TPO değeri yükseldikçe geçirilmiş Parvovirus B19 ihtimali azalmaktadır.
- Erythrovirus B19 IgM değerleri yüksek olan hastalarda, fT4 değerleri daha yüksek bulunmuştur. Bu bize akut parvovirus B19 enfeksiyonunun yüksek titrelerde FT4 artışına neden olabileceğini göstermektedir.

7-KAYNAKLAR

1. Desailoud R & Hober D. Viruses and thyroiditis: An update. *Virology Journal* 2009;12,5.
2. Lehmann HW, Lutterbüse N, Plentz A, et al. Association of Parvovirus B19 infection and Hashimoto's thyroiditis in children. *Viral Immunology* 2008;21,379-383.
3. Thomas D, Karachaliou F, Kallergi K, et al. Herpes virus antibodies seroprevalence in children with autoimmune thyroid disease. *Endocrine* 2008;33,171–175.
4. Tozzoli R, Barzilai O, Ram M, et al. Infections and autoimmune thyroid diseases: parallel detection of antibodies against pathogens with proteomic technology. *Autoimmunity Reviews* 2008;81,12–115.
5. Meyer O. 2003. Parvovirus B19 and autoimmune diseases. *Joint Bone Spine* 70:6–11.
6. Munakata Y, Kodera T, Saito T, Sasaki T. Rheumatoid arthritis, type 1 diabetes, and Graves' disease after acute parvovirus B19 infection. *Lancet* 2005 Aug 27-Sep 2;366(9487):780.
7. Lunardi C, Tinazzi E, Bason C, et al. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. *Autoimmun Review*. 2008 Dec;8(2):116-20. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.005.
8. Eto S. Hashimoto disease. *Nippon Rinsho* 1999;57:174-954.
9. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *New England Journal of Medicine*. 2003;348:2646-55.
10. Rapoport B. , G. D. Chazenbalk, J. C. Jaume, S. M. McLachlan. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocrine reviews*. 1998 Dec;19(6):673-716.
11. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease and autoimmunity. *Endocrine reviews*. 1993;14:107.
12. Humphrey M, Mosca J, Baker JR Jr, et al. Absence of retroviral sequences in Graves disease. *Lancet* 1991; 337:17.
13. Neumann-Haefelin D, Fleps U, Renne R, Schweizer M. Foamy viruses. *Intervirology* 1993; 35:196.

14. Ramirez MM, Mastrobattista JM. Diagnosis and management of human parvovirus B19 infection. *Clinics in Perinatology* 2005;32:697–704.
15. Rogers BB, Rogers ZR, Timmons CF. Polymerase chain reaction amplification of archival material for parovirus B19 in children with transient erythroblastopenia of childhood. *Pediatric pathology & laboratory medicine* 1996;16:471–8.
16. Vejlgard TB, Nielsen OB. Subacute thyroiditis in Parvovirus B19 infection. *Ugeskr Laeger* 156:6039–6040.
17. Mori K, Munakata Y, Saito T, et al. Intrathyroidal persistence of human Parvovirus B19 DNA in a patient with Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Infection* 2007;55:e29–31.
18. Se`ve P, Ferry T, Charhon A, et al. Manifestations syste´miques des infections a` Parvovirus B19. [Systemic manifestations of Parvovirus B19 infections, French]. *La Revue de Médecine Interne* 2004;25:740–751.
19. Lunardi C, Tiso M, Borgato L, et al. 1998. Chronic Parvovirus B19 infection induces the production of anti-virus antibodies with autoantigen binding properties. *European Journal of Immunology* 28:936–948.
20. Masters PA, Simons RJ. Clinical use of sensitive assays of thyroid stimulating hormone *journal of the Society of General Internal Medicine* 1996; 11: 115- 27.
21. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G. In: İç Hastalıkları cilt 2, 2. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219.
22. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075.
23. Glass CK, Holloway JM. Regulation of gene expression by the thyroid hormonereceptor. *Biochimica et Biophysica Acta* 1990; 1032: 157- 76.
24. Brent GA, Moore DD, Larsen PR. Thyroid hormone regulation of gene expression. *Annual Review of Physiology* 1991; 53: 17- 35.
25. Silvestri E, Schiavo L, Lombardi A. Thyroid hormones as molecular determinant of termogenesis. *Acta Physiologica Scandinavica* 2005; 184: 265- 83.
26. Polihar R. , Kennedy P. , Ziegler M. , et al . Plasma Norepinephrine Kinetics , Dopamine , Beta- Hydroxalaase and Chromogranin-A5 in Hypothyroid Patients

- before and following Replacement Therapy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1990;70:277-81.
27. Levey GS. Catecholamine Sensitivity, Thyroid Hormone and The Heart: A Reevaluation. The American Journal of Medicine. 1971;50:413-20.
 28. Bilezikian JP, Loeb JN. The Influence of Hyperthyroid on Alfa and Beta Adrenergic Receptor Systems and Adrenergic Responsiveness. Endocrine Reviews. 1983;4:378.
 29. Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK. Erythropoiesis and erythropoietin in hypo- and hyperthyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1975; 40: 211- 20.
 30. Fein HG, Rivlin RS. Anemia in thyroid diseases. Medical Clinics of North America 1975; 59: 1133-45.
 31. Poliklinika Vizim, Beograd. Anemia in hypothyroidism. Medicinski pregled 1999; 52:136- 40.
 32. Pustorino S, Foti M, Calipari G. Thyroid – intestinal motility interactions summary. Minerva gastroenterologica e dietologica 2004; 50: 305- 15.
 33. Kukolja K, Dvorscak D, Beer Z. Intestinal pseudoobstruction in hypothyroidism. Liječnički vjesnik 1990; 112: 165- 7.
 34. Galliford TM, Murphy E, Williams AJ. Effect of thyroid hormone status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? Minerva Endocrinology 2005; 30: 237- 46.
 35. Muler MJ, Seitz HJ. Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part III: Protein metabolism in hyper- and hyothyroidism. Wiener klinische Wochenschrift 1984; 62: 97- 102.
 36. Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. Hormones 2002; 1: 218- 223.
 37. Klein I. Thyroid Hormone and The Cardiovascular System. The American Journal of Medicine 1990;88:631-7.
 38. Klein I. Thyroid Hormone and High Blood Pressure. In: Laragh JH, Brenner BM , Kaplan NM , editors. Endocrine mechanisms in hypertension. Vol.2 New York:Raven Press; 1989 p.61-80.

39. Klein I. Thyroid Hormone and Blood Pressure Regulation. In: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM, editors. *Endocrine Mechanisms in Hypertension*. Vol.2 New York: Raven Press;1989.p.1661-74.
40. Haber RS, Loeb JN. Effect of 3,5,3' triiodothyronine Treatment on Potassium Efflux From Isolated Rat Diaphragm: Role of Increased Permeability in The Thermogenic Response. *Endocrinology* 1983; 3:1217-23.
41. Fazio S, Palmieri AE, Lombardi G. Effect of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Progress in Hormone Reseach* 2004; 59: 31- 50.
42. Ceyhan B, Özgen G. Otoimmün Tiroid Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrin-Special Topics* 2010;3(2):18-23
43. Cooper DS, Ladenson PW. The thyroid gland. In: Greenspan temel ve klinik endokrinoloji, 9. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi ISBN 978-975-277-484-1.
44. Zöphel K, Saller B, Wunderlich G, et al. Autoantibodies to thyroperoxidase (TPO Ab) in a large population of euthyroid subjects: implications for the definiti on of TPO Ab reference intervals. *Clinical Laboratory* 2003;49(11-12):591-600.
45. Baldini M, Colasanti A, Orsatti A, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology* 1995;43(1):55-68.
46. Jensen E, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, et al. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid anti bodies. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2004;42(7):824-32.
47. Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, Endert E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clinic Endocrinology* 2003;59(3):396-401.
48. Tomer Y, Davies TF. Searching for the auto - immune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocrine reviews* 2003;24(5):694-717.
49. Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM, Rapoport B. Engineering the human thyrotropin receptor ectodoma in from a non-secreted form to a secreted, highly immunoreactive glycoprotein that neutralizes autoantibodies in Graves' patients' sera. *The Journal of Biological Chemistry* 1997;272 (30):18959-65.

50. Tait KF, Gough SC. The genetics of autoimmune endocrine disease. *Clinical Endocrinology* 2003;59(1):1-11.
51. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86(2):930-4.
52. Jackson IMD, Hennessey JV, Thyroiditis. In: Becker KL, editors. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Third edition. Lippincott Williams & Wilkins. S.456-458.
53. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2000; 29: 239-253.
54. Amino N, Tada H: Autoimmune Thyroid Disease Thyroiditis in Leslie J, De Groot ed. *Endocrinology*, Third Ed, 1995, p: 726-740
55. Greenspan FS: The thyroid gland. In Greenspan and Baxter ed. *Basic and Clinical Endocrinology*, Fourth Ed, Appleton and Lange Publ.1994, page 160-226
56. Drexhage H, Bottazzo G, Bitensky L. Thyroid growth- blocking antibodies in primary myxedema. *Nature* 1981; 289: 594.
57. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Autoimmune Disease* 2005; 2: 1.
58. Volpe R. Autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid*, 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1991: S. 921.
59. Bretz JD, Baker JR Jr. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a trail to thyroid destruction? *Clinical Endocrinology* 2001; 55: 1- 11.
60. Rasmussen AK. Cytokine actions on the thyroid gland. *Danish Medical Bulletin* 2000; 47: 94-114.
61. Hoekmank K, von Blomberg- van Der Flier BM, Wagstaff J, et al. Reversible thyroid dysfunction during treatment with GM-CSF. *Lancet* 1991; 338: 541-2.
62. Champion BR, Page KR, Parish N. Identification of a thyroxine- containing selfepitope of thyroglobulin which triggers thyroid autoreactive T cell. *The Journal of Experimental Medicine* 1991; 174: 363-70.

63. Ebner SA, Lueprasitsakul W, Alex S. Iodine content of rat thyroglobuline affects its autogenicity in inducing lympholytic thyroiditis in the BB/Wor rat. *Autoimmunity* 1992; 13:209- 214.
64. Allen EM, Apel MC, Braverman LE. The effect of iodide ingestion on the development of spontaneous lympholytic thyroiditis in the diabetes prone BB/W rat. *Endocrinology* 1986; 118:1977- 81.
65. Limachi F, Basso S. Apoptosis: life trough planned cellular death regulating mechanisms, control systems, and relations with thyroid disease. *Thyroid* 2002; 12: 27- 34.
66. Doniach D. Hashimoto's thyroiditis and primary myxedema viewed as separate entities. *European Journal of Clinical Investigation* 1981; 11: 245- 9.
67. Brown J, Solomon DH, Beall GN. Autoimmune thyoid disease: Graves and Hashimoto's. *Annals of Internal Medicine* 1978; 88: 379- 82.
68. Ostrov DA, Shi W, Schwartz JC, et al. Structure of murine CTLA-4 and its role in modulating T cell responsiveness. *Science* 2000; 290: 816- 9.
69. Ueda H, Howson JM, Esposito L. Association of the T- cell regulatory gene CTLA-4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003; 423: 506- 511.
70. Yashida H, Amino N, Yagawa K, et al. Association of serum antithyroid antibodies and lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of 70 autopsied cases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1978; 46: 859- 62.
71. Okamoto Y, Hamada N, Saito H, et al. Thyroid peroxidase activity- inhibiting immunglobulins in patients with autoimmune thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1989; 68: 730- 4.
72. Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2000 Jun;29(2):357-74. PMID: 10874534
73. Thyroid disease manager. Hashimoto's Thyroiditis [internet]. Akamizu T Professor and Chairman, The First Department of Medicine, Wakayama Medical University. [Erişim tarihi: 2 Mart 2016] Web sayfası: www.thyroidmanager.com
74. Glynne A, Thomson JA. Serum immunoglobulin levels in thyroid disease. *Clinical & Experimental Immunology* 12:71, 1972.

75. Vickery AL, Hamlin E. Jr. Struma lymphomatosa (Hashimoto's thyroiditis): Observations on repeated biopsies in 16 patients. *New England Journal of Medicine* 1961;264:226.
76. Aksoy DY, Kerimoglu U, Okur H, et al. Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine Journal* 2005 Jun;52(3):337-43.
77. Papapetrou PD, MacSween RNM, Lazarus JH, Harden R McG. Long-term treatment of Hashimoto's thyroiditis with thyroxine. *Lancet* 1972;2:7786.
78. Okamura K, Sato K, Yoshinari M, et al. Recovery of the thyroid function in patients with atrophic hypothyroidism and blocking type TSH binding inhibitor immunoglobulin. *Acta Endocrinologica (Copenh)* 122:107-114, 1990.
79. Erdoğan MF, Gürsoy A. Graves Hastalığı ve Tedavi Stratejileri. *Turkiye Klinikleri Journal of Endocrin-Special Topics* 2014 7(3) p.41-7
80. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Review* 2014;13(4-5):398-402.
81. Özata M, endokrinoloji metabolizma ve diyabet 2. Baskı İstanbul: İstanbul tıp kitabevi yayıncılık ISBN:978-605-5507-01-05.
82. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders a meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* 2002;146(2):153-61.
83. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *Journal of Autoimmunity* 2009;32(3-4):231-9.
84. DeGroot LJ, Quintans J. The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocrine Review* 10:537-562,1989.
85. Kubota S, Gunji K, Stolarski C, Kennerdell JS, Wall J: Reevaluation of the prevalences of serum autoantibodies reactive with "64-kd eye muscle proteins" in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 8:175, 1998.
86. Irvine WJ, Davies SH, Teitelbaum S et al: The clinical and pathological significance of gastric parietal cell antibody. *Annals of the New York Academy of Sciences* 124:657, 1965.
87. Paggi A, Caccavo D, Ferri GM, et al. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thyroid diseases. *Clinic Endocrinology* 40:329-333, 1994.

88. Erdoğan MF, Gürsoy A. A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji. In: Erdoğan G, ed. 1. baskı, İstanbul; 2012. p.129-38; 280-2.
89. Erdoğan MF, Anil C, Cesur M, et al. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid* 2007;17(3):223-8.
90. Cooper DS. Antithyroid drugs. *New England Journal of Medical Science* 2005;352(9):905-17.
91. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;98(9):3671-7.
92. Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;98(6):2247-55.
93. Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975;1:72-3.
94. Servant A, Laperche S, Lallemand F, et al. 2002. Genetic diversity within human erythroviruses: Identification of three genotypes. *Journal of Virology* 76:9124-9134.
95. Young NS, Brown KE. 2004. Parvovirus B19. *New England Journal of Medical Science* 350:586-597.
96. Servant-Delmas A, Laperche S, Mercier M, Lefre`re JJ. 2009a. Diversite´ ge´ne´tique des Erythrovirus humains. [Genetic diversity of human erythroviruses, French]. *Pathologie Biologie at Science* 57:167-174.
97. Servant-Delmas A, Mercier M, Laperche S, Lefre`re JJ. 2009b. Impact de la diversite´ ge´ne´tique des Erythrovirus humains sur la se´curite´ infectieuse des me´dicaments de´rive´s du sang. [Genetic diversity of human erythroviruses. Consequences on infectious safety of plasma derivatives, French]. *Transfusion Clinique et Biologique* 16:482-488.
98. Servant-Delmas A, Lefre`re JJ, Morinet F, Pillet S. 2010. Advances in human B19 erythrovirus biology. *Journal of Virology* 84:9658-9665.
99. Hemauer A, von Poblitzki A, Gigler A, et al. 1996. Sequence variability among different Parvovirus B19 isolates. *Journal of General Virology* 77:1781-1785.
100. Brown KE, Anderson SM, Young NS. 1993. Erythrocyte P antigen: Cellular receptor for B19 Parvovirus. *Science* 262:114-117.

101. Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, et al. 1994. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virüs receptor (erythrocyte P antigen). *New England Journal of Medical Science* 330:1192–1196.
102. Bönsch C, Zuercher C, Lieby P, et al. 2010. The globoside receptor triggers structural changes in the B19 Virus capsid that facilitate virus internalization. *Journal of Virology* 84:11737–11746.
103. Brown KE. 2010. The expanding range of parvovirus which infect humans. *Reviews in Medical Virology* 20:231–244.
104. Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A. 2003. Alpha5 beta1 integrin as a cellular coreceptor for human Parvovirus B19: Requirement of functional activation of beta1 integrin for viral entry. *Blood* 102:3927–3933.
105. Munakata Y, Saito-Ito T, Kumura-Ishii K, et al. 2005b. Ku80 autoantigen as a cellular coreceptor for human Parvovirus B19 infection. *Blood* 106:3449–3456.
106. Claudio Lunardi, Elisa Tinazzi, Caterina Bason, et al. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 8 (2008) 116–120.
107. Kerr JR. Parvovirus B19 infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1996;15:10–29.
108. Lee Goldman, Andrew I.Schafer, Goldman's Cecil medicine, cilt 2, 24th edition baskı Ankara: Güneş Kitapevi ISBN:978-975-277-587-9.
109. Douvoyiannis M, Litman N, Goldman DL, Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1713-1723.
110. Oiwa H, Shimada T, Hashimoto M, et al. Clinical findings in Parvovirus B19 infection in 30 adult patients in Kyoto. *Modern Rheumatology*. 2011; 21:24-31.
111. Bultmann BD, Klingel K, Sotlar K, et al. Parvovirus B19: a pathogen responsible for more than hematological disorders. *Virchows Archive* 2003;442:8–17.
112. White DG, Woolf AD, Mortimer PP, et al. Human parvovirus arthropathy. *Lancet* 1985;1:419–21.
113. Modrow S, Dorsch S. Antibody responses in parvovirus B19 infected patients. *Pathologie Biologie at Science* 2002; 50:326–31.
114. Von Landerberg P, Lehmann HW, Knoll A, et al. Antiphospholipid antibodies in pediatric and adult patients with rheumatic disease are associated with parvovirus B19 infection. *Arthritis & Rheumatology* 2003;48:1939–47.

115. Reitblat T, Drogenikov T, Sigalov I, et al. Transient anticardiolipin anti body syndrome in a patient with parvovirus B19 infection. *The American Journal of Medicine* 2000 oct 15;109(6):512-3.
116. Cyril Page, Gilles Duverlie, Henri Sevestre and Rachel Desailoud Erythrovirus B19 and Autoimmune Thyroid Diseases. Review of the Literature and Pathophysiological Hypotheses. *Journal of Medical Virology* 2015 Jan;87(1):162-9.
117. Butchko AR, Jordan JA. Comparison of three commercially available serologic assays used to detect human parvovirus B19-specific immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies in sera of pregnant women. *Journal of Clinical Microbiology* 2004; 42:3191.
118. Gallinella G, Zuffi E, Gentilomi G, et al. Relevance of B19 markers in serum samples for a diagnosis of parvovirus B19-correlated diseases. *Journal of Medical Virology* 2003; 71:135.
119. Manaresi E, Zuffi E, Gallinella G, et al. Differential IgM response to conformational and linear epitopes of parvovirus B19 VP1 and VP2 structural proteins. *Journal of Medical Virology* 2001; 64:67.

EK-1

HASTA BİLGİ FORMU

Hastanın Kimlik Bilgileri

Adı-Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Telefon numarası:

Hasta:

Kontrol:

Numune alınma tarihi:

Numune no:

Protokol no:

Ek Hastalıklar

YOK: HT: DM: KAH: KOAH: KKY: DİĞER:

Operasyon öyküsü:

Tiroid İlacı kullanımı:

Antropometrik ölçümler

Boy:

Kilo:

BMI:

Guatr oluşum yılı:

Tiroid Ultrasonografi bulguları:

Biyokimyasal analiz:(Hastanın dosyasından kaydedilecektir)

Tsh:..... uIU/ml

FT4:.....ng/dL

Anti TPO:.....IU/ml

Anti Tg:.....IU/ml

Tiroid reseptör Ab:.....IU/l

ALT (SGPT):.....U/L

AST (SGOT):.....U/L

Hgb:.....g/dL

Wbc:.....1000/ μ l

Plt:.....1000/ μ l

Çalışmada bakılacak olan özel tetkikler

Parvovirus B19 IgG:.....IU/ml

Parvovirus B19 IgM:.....IU/ml

EK-2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın gönüllü,

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz.

Bu çalışmanın amacı Otoimmün tiroidit hastalığının etyolojisi hakkında daha fazla bilgi edinebilmek, bu hastalığın etyolojisinde virüslerin de rolü olabileceğini göstermektir.

Çalışma kapsamında polikliniklerimize gelen 18 yaş üzerinde her iki cinsiyetten toplam 90, otoimmün tiroid hastalığı olan ve olmayan hastaların değerlendirilmesi planlanmaktadır. Çalışmanın herhangi destekleyicisi bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Eğer çalışmaya katılmak istemezseniz, tedaviniz ve doktorunuzun size karşı tavrı hiçbir şekilde değişmeyecektir. Bu çalışmaya katılmaya karar verirsiniz; çalışmanın amacı, süresi ve öngörülen etkilerinin tarafınıza açıklandığını ve çalışmaya katılmaya razı olduğunuzu doğrulamak amacıyla, sizden bu okuduğunuz belgeyi imzalamanız istenecektir. Bununla birlikte, çalışmadan istediğiniz zaman ayrılabilirsiniz. Bundan dolayı sonraki tedavi ve takibinizde normalde olan haklarınızdan hiçbir kayba uğramayacaksınız.

Katılmak üzere davet edildiğiniz çalışma; müdahalesiz, prospektif (geleceğe yönelik bilgilerin değerlendirilmesi) ve kesitsel (şu anki bilgilerin değerlendirilmesi)

kısımları olan tıbbi bir araştırmadır. Çalışmada size uygulanan tedavi(ler) veya diğer işlemlerde herhangi bir müdahale ve/veya değişiklik yapılmayacaktır.

Çalışmaya katılmanız halinde sizden ilave bir işlem yapmanız beklenmemektedir, sadece rutin kontrole geldiğiniz gün bir defaya mahsus, alınan kan tüplerine ek olarak bir tp fazladan kan alınacaktır, ekstra invaziv (girişimsel) işlem uygulanmayacaktır.

Hekiminiz, şu anki laboratuvar bilgilerinizi tek seferde kaydedecektir, çalışma kapsamında özel bir takip işlemine tabi tutulmayacaksınız. Dolayısıyla çalışmaya katılmış olmanın bir fayda veya zararı bulunmamaktadır, ancak katılmanız halinde bilimsel gelişmeye katkınız olacaktır.

Sizi tanımlayan ve bu çalışmayla edinilmiş sizinle ilgili herhangi bir bilgi, kanunların gerektirdiği haller dışında, sizin rızanız olmaksızın yayımlanmayacak veya açıklanmayacaktır. Bilimsel dergilerdeki makaleler ve araştırma sunumları da dahil olmak üzere; kimliğiniz araştırma yayınlarında saklı tutulacaktır. Çalışma bittikten sonra, bu çalışmadan elde edilen veriler, ek araştırma ve verilerin yeniden analizleri için kullanılabilir. Çalışmaya katılmanızdan dolayı size ve/veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kurumuna maddi hiçbir yk yüklenmeyecektir. Çalışmaya katılmanızdan dolayı size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Mevcut alışma ulusal kural ve kanunlara uygun olarak planlanmıştır ve çalışmanın yardımcı araştırmacı hekiminin bağlı bulunduğu Etik kurul ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından etik ve bilimsel açıdan incelenmiş ve onaylanmıştır. Çalışma esnasında sizin sağlık durumunuzu etkileyebilecek yeni bir tıbbi bilginin ortaya çıkması durumunda size en kısa sürede bilgi verilecektir. Çalışma ile ilgili aklınıza gelen bir soru olursa 0555 718 88 86 numaralı telefondan, hekiminiz Dr.Serdar GN ile her zaman konuşabilir, sorularınızı sorabilir ve ilave bilgi isteyebilirsiniz.