

T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK
ANABİLİM DALI

HASHİMOTO TİROİDİTİNDE HDL İLE İLİŞKİLİ
MİYELOPEROKSİDAZ (MPO) VE PARAOKSONAZ1'İN
(PON1) KORONER ARTER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ

Yüksek Lisans Tezi

Gizem UNCU

Çorum 2020

**HASHİMOTO TİROİDİTİNDE HDL İLE İLİŞKİLİ
MİYELOPEROKSİDAZ(MPO) VE PARAOKSONAZ 1'İN (PON1)
KORONER ARTER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ**

Gizem UNCU

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Emre AVCI

Çorum 2020

Gizem UNCU tarafından hazırlanan “Hashimoto Tiroiditinde HDL İle İlişkili Miyeloperoksidaz (MPO) Ve Paraoksonaz-1'in (PON-1) Koroner Arter Hastalığı İle İlişkisi” adlı tez çalışması 24 /01/ 2020 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Nursel GÜL

Doç. Dr. Emre AVCI

Dr.Öğr. Üyesi Şafak BULUT



Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 05/03/2020 tarihli ve 2020/61..... sayılı kararı ile Gizem UNCU'nun Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.



Doç. Dr. CENGİZ BAYKASOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BEYANI

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu. ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını beyan ederim.



Gizem UNCU

**HASHİMOTO TİROİDİTİNDE HDL İLE İLİŞKİLİ MİYELOPEROKSİDAZ
(MPO) VE PARAOKSONAZ 1'İN (PON1) KORONER ARTER
HASTALIĞIYLA İLİŞKİSİ**

Gizem UNCU

HİTİT ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2020

ÖZET

Hashimoto tiroiditi (HT) tiroid bezinin otoimmün bir hastalığıdır. Serbest radikallerin tiroid hastalıklarının patogeneğinde ve hastalığın ilerleyen evrelerinde gözlenen komplikasyonlardan sorumlu olduğu bildirilmiştir. İnflamasyon sırasında salınan miyeloperoksidaz (MPO) fagositlerde bulunan oksidatif bir enzimdir. MPO arter duvarında oksidatif hasar sorumlu önemli bir unsur olabilir. Oksidan dengede rol oynayan moleküllerden bir diğeri olan paraoksonaz-1 (PON-1) okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) yapısında lipid peroksitleri hidrolize ederek lipoprotein oksidasyonunu inhibe etme rolüne sahip bir enzimdir. Biz bu çalışmamızda HT'li hastalarda Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile ilişkili MPO ve PON-1'in koroner arter hastalığındaki rolünü araştırdık. Çalışmamız HT tanısı almış 54 hasta ve 28 sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubundan oluşmaktadır. MPO ve PON-1 düzeyleri spektrofotometrik olarak. HDL Seviyeleri otoanalizörde belirlendi. Çalışma grupları değerlendirildiğinde PON-1 düzeyleri hashimoto tiroiditi olan hastalarda sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha düşük ($p<0,05$ $p=0,032$) bulundu. MPO düzeyleri ise Hashimoto tiroiditi olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,05$ $p=0,001$) kaydedildi. MPO ve PON-1 arasında

negatif bir korelasyon elde edildi ($r=-0,668$) HDL seviyeleri HT hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ($p>0,05$ $p =0,781$). PON-1 aktivitesindeki azalma ve hipotiroid etkisine bağlı MPO aktivitesinin artması. lipid peroksid oluşumunu arttırdığı ve okside LDL oluşumunu hızlandırdığı bunun da antioksidan kapasitenin azalmasına ve ateroskleroz gelişimine sebep olduğu gözlemlenmiştir. Tiroid hastalıklarında oksidatif stres de hastalığın ileri evrelerinde gözlenen komplikasyonlardan sorumlu olduğundan bu çalışma ile hem tanı hem de tedavi açısından önemli veriler elde edildiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler:Hashimoto Tiroidit, MPO, PON-1, HDL.

**RELATIONSHIP OF HDL-RELATED MYELOPEROXIDASE (MPO) AND
PARAOXONASE 1 (PON1) WITH CORONARY ARTERY DISEASE IN
HASHIMOTO'S THYROIDITIS**

Gizem UNCU

HİTİT UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

Ocak 2020

ABSTRACT

Hashimoto's thyroiditis (HT) is an autoimmune disease of the thyroid gland. Free radicals have been reported to be responsible for the complications observed in the pathogenesis of thyroid diseases and in the later stages of the disease. Myeloperoxidase (MPO), which is released during inflammation is an oxidative enzyme present in phagocytes. MPO could be a key element responsible for oxidative damage in the artery wall. Paraoxonase-1 (PON-1), which is one of the molecules that play a role in oxidant balance, is an enzyme that has the role of inhibiting lipoprotein oxidation by hydrolyzing lipid peroxides in oxidized low density lipoprotein (LDL) structure. We investigated the role of HDL-associated MPO and PON-1 in patients with HT in terms of coronary artery disease. Our study group consisted of 54 patients with Hashimoto diagnosis and 28 healthy individuals as control group. MPO and PON-1 levels were determined spectrophotometrically. HDL levels were determined on the auto analyzer. When the study groups were evaluated, MPO levels were significantly higher in patients with hashimoto thyroiditis than the control group ($p < 0,05$ $p = 0,001$). A negative correlation was obtained between MPO and PON-1 ($r = -0,685$). HDL levels were lower in HT

patients than in the control group ($p > 0,05$ $p = 0,781$). The decrease in PON-1 activity and increase in MPO activity due to hypothyroid effect increases lipid peroxide formation and accelerates oxidized LDL formation, which leads to decrease in antioxidant capacity and development of atherosclerosis. Since oxidative stress in thyroid diseases is also responsible for the complications observed in the later stages of the disease, we think that important data were obtained with this study in terms of both diagnosis and treatment.

Keywords: Hashimoto Troiditis, MPO, PON-1, HDL.



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini ve bilgilerini esirgemeyen kendisiyle çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum her zaman her koşulda yanımda olduğunu bildiğim çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Emre AVCI'ya sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmalarıyla deneyimiyle ve bilimselliğiyle ışık tutan danışman hocam olmasa bile sürekli vaktini seve seve ayıran yine bu yolda destekleyen çok değerli hocam Doç. Dr. Gülçin ALP AVCI'ya çok teşekkür ederim.

Yine eğitimim boyunca bu stresli ama gurur verici yolda deneyimi ve o büyük kahkalarıyla bilgilerinden faydalanırken büyük mutluluk duyduğum Dr. Öğr. Üyesi Şafak BULUT hocama ve yüksek lisansı beraber yaptığım sevgili arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak bu yolda beni maddi ve manevi olarak destekleyen ve sevgilerini bir an olsun esirgemeyen canım babama, anneme ve ablama sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL BİLGİLER	4
2.1. Tiroid Bezi.....	4
2.1.1. Tiroid bezi tarihçesi	4
2.1.2. Tiroid bezi ve fonksiyonları.....	4
2.1.2.1. Moleküler fizyolojisi.....	4
2.2. Tiroid Bezi Hastalıkları	7
2.2.1 Tiroidin bening hastalıkları.....	7
2.2.1.1. Tirotoksikoz (Hipertiroidi).....	7
2.2.1.1.1. Difüz Toksik Guatr (Basedow-Graves Hastalığı)	8
2.2.1.1.2. Toksik Soliter Nodül (Toksik Nodüler Guatr – Toksik adenoma - Plummer Hastalığı).....	10
2.2.1.1.3. Toksik Multinodüler Guatr.....	11
2.2.1.1.4. Tiroid Fırtınası.....	11
2.2.1.2. Hipotiroidizm	12
2.2.1.2.1. Konjenital hipotiroidi (KH).....	13
2.2.2. Guatr	13
2.2.3. Tiroiditler	13
2.2.3.1. Akut Tiroidit	14
2.2.3.2. Subakut Granümatöz Tiroidit (De Quervain tiroiditi)	14
2.2.3.3. Riedel tiroiditi (Ig G4 aracılıklı)	15
2.2.3.4. Otoimmün tiroidit	15
2.3. Hashimoto (Kronik) Tiroiditi	17
2.3.1. Tarihi incelemesi.....	17

2.3.2. Tanım ve sınıflandırma	17
2.3.3. Epidemiyolojik kanıtları	21
2.3.4. Etiyoloji	22
2.3.5. Hashimoto tiroiditi patofizyolojisi.....	24
2.3.6. Klinik semptomlar	27
2.3.7. Teşhis- tedavi.....	28
2.3.8. Hashimoto tiroiditinin diğer dokularla ilişkisi.....	29
2.4. Oksidatif Stres Ve Serbest Radikaller	30
2.4.1. Serbest radikallerin biyolojik fonksiyonları	31
2.4.2. Serbest radikallerin protein ve DNA'ya oksidatif etkisi.. Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
2.4.3. Lipid Peroksidasyonu (LPO)	33
2.4.4. Oksidatif Stres.....	34
2.5. Miyeloperoksidaz (MPO).....	35
2.6. Paraoksonaz-1 (PON-1)	36
2.7. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL).....	37
2.8. Koroner arter hastalığı (CAD).....	38
2.9. Kardiyovasküler hastalıklarla oksidatif stres ilişkisi.....	40
3. MATERYAL VE YÖNTEM	41
3.1. Materyal.....	41
3.1.1. Materyal örnekleri.....	41
3.1.2. Kullanılan cihazlar ve malzemeler	43
3.2. Metot	44
3.2.1. Örneklerin muhafazası.....	44
3.2.2. Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi.....	44
3.3. İstatistiksel Analizler	45
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA	46
4.1 Araştırma Sonuçları.....	46
4.2 Tartışma.....	48
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR	55
ÖZ GEÇMİŞ	73

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili otoantikolar.	9
Çizelge 2.2. Tüm tiroiditlerin sebebi.klinik özellikleri.tanısı ve süreçleri.....	16
Çizelge 2.3. Otoimmün tiroiditin klinik tipleri.	20
Çizelge 2.4. Serbest radikallerin etkilediği moleküller.....	29
Çizelge 2.5. MPO. PON-1 MPO/PON-1 ilişki grafiği.....	39
Çizelge 4.1. Bireylerin demografik ve bazı biyokimyasal verileri.	46
Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol grubunda PON-1. MPO. HDL değerleri.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Aksı.....	5
Şekil 2.2. Tiroid hormonunun metabolizması.....	6
Şekil 2.3. Graves ve diğer tiroiditlerin karşılaştırılması.....	10
Şekil 2.4. Dr. Hakaru Hashimoto'nun 31 yaşında yapılan portresi.....	17
Şekil 2.5. Hashimoto tiroidit vakasında elektron mikroskopunda tiroid dokusunun bazal membran boyunca bulunan IgG ve TG'nin yoğunbirikintisi.....	24
Şekil 2.6. MPO'nun immünohistokimyasal (ilk resim) ve sitokimyasal lekeleri.....	35
Şekil 2.7. Paraoksonaz-1 işleyişini etkileyen faktörler	37
Şekil 2.8. Lipoprotein metabolizması.....	38
Şekil 2.9. Genetik lokuslardaki CAD ile ilişkili fizyoloji.....	39
Şekil 4.1. MPO ve PON-1 negatif korelasyonu	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kisaltmalar

AITD	Otoimmün Tiroid Hastalığı
ATM	Ataksi Telanjiektazi Mutant
CAD	Koroner Arter Hastalığı
Chk2	Kontrol Noktası Kinaz 2
CNS	Merkezi Sinir Sistemi
CTLA4	Sitotoksik T-lenfosit Antijen-4
CRP	C-reaktif Protein
D1	Tip 1 iyodotronin deiodinaz
D2	Tip 2 iyodotronin deiodinaz
D3	Tip 3 iyodotronin deiodinaz
DNA	Deoksiribonükleik Asit
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HE	Hashimoto ensefalopati
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HPT	Hipotalamik-Hipofiz-Tiroid
FNA	İnce İğne Aspirasyonu
FT3	Serbest Triiyodotironin
FT4	Serbest Tiroksin
GD	Graves Hastalığı
GPx	Glutasyon Peroksidazın
GSH	Serum Glutasyon
IL-2	İnterlökin 2
IRD	İç Halka Deidinasyonu
KH	Konjenital Hipotiroidi
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MALT	Mukoza ile bağlantılı lenfoid dokusu
MCT8	Monokarboksilat Taşıyıcı 8

MNG	Toksik Multinodüler Guatrlar
MPO	Miyeloperoksidaz
NHANES-3	Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması-3
ORD	Dış Halka Deiodinasyonu
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TG	Trigliserid
Tg-Ab	Anti Tiroglobulin Antikoru
TPOAb	Tiroperoksidaz Antikoru
TRAb	Tiroid Uyarıcı Hormon Reseptör Antikoru
TRH	Tirotropin Salıcı Hormon
TS	Tiroid Fırtınası
TSAb	Tiroid Uyarıcı Antikor
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
TSHR	Uyarıcı Hormon Reseptörü
Tvol	Tiroid Hacmi
UIE	İdrar İyot Atılımı
SAT	Subakut Tiroidit
SNP	Tek Nükleotit Polimorfizm
PHA	Fitohaemagglutinin
PL	Fosfolipid
PON-1	Paraoksonaz-1
PUFA	Doymamış Yağ Asiti
RT	Riedel Tiroidit
RNS	Reaktif azot türleri
ROS	Reaktif oksijenleri türleri
WBC	Beyaz Kan Hücreleri
XCL	X kromozom inaktivasyon

1.GİRİŞ

Tiroid bezi boyun bölgesinde trakeanın hemen önünde konumlanmıştır. Hormon üretir, depolar ve iki hormon salgılar; T3 (Triiyodotironin) ve T4 (Tiroksin). Tiroid hormonları vücut metabolizmasını, vücudun her parçasını kontrol edebilir. Normal işlevinde olması gerektiği gibi çalıştığında metabolizma sabit bir hızda kalır. Tiroid bezi, tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgılayan hipofiz bezi tarafından kontrol edilir. Bazı tiroid bozuklukları tiroid bezinin çok fazla ya da çok az çalışmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle kadınlarda daha sık rastlanan bu bozukluklar otoimmün hastalıklardır (Anonim, 2019).

Otoimmün hastalıklardan olan Hashimoto tiroidit (HT) çocuk, ergen ve kadınlarda görülme olasılığı daha yüksek olan guatrın ve kazanılmış hipotiroidinin en yaygın sebebi olarak bilinir. Kronik lenfositik tiroidit olarak da adlandırılan bu hastalık tiroid bezinde bulunan germinal merkezler ve bunların oluşumuyla beraber foliküler lenfositik infiltrasyonu ve tiroid parankimasının aşamalı fibröz replasmanıya ortaya çıkan otoimmün bozuklardan yaygın olanıdır. HT'de guatr oluşumu da yaygın olarak gözlemlenir (Thomas ve ark., 2014; Mehanathan ve ark., 2019). Değişik derecelerdeki hücresel ya da humoral immünite yanıtının rol oynadığı. tiroid bezi lenfositik enfiltrasyonu ile belirgin; "apoptozun" aracılığını sağladığı tiroid hücre ölümü ile noktalanmış organa özgül bir hastalıktır (La Frachi, 2008; Fisher, Grueters, 2008; Özsu ve ark., 2011).

Toplumun %2'sinde görülen bu hastalığın tanısı genel klinik özellikleri ve serolojik testlerin sonucunda sağlanır (Ahmed, Al-Shaikh, Akhtar, 2012).

Neredeyse tüm hastalarda en yaygın görülen dolaşımdaki bir ya da daha fazla sayıdaki anti-tiroglobülin ve antitiroid peroksidaz otoantikorlarıdır. Plazma hücresi tarafından yoğun ve düzensiz olarak infiltrasyonu ve tiroid bezinin lenfosit ve germinal merkez oluşumundan dolayı histolojik açıdan incelendiğinde en belirgin özelliği olarak karşımıza çıkmaktadır. HT'de foliküler atrofi, Hürthle hücre metaplazisini de içeren epitel değişiklikleri görülebilir. (Adeniran, Chhieng, 2016).

Fenton tarafından 1894 yılında tanımlanan serbest radikaller olarak adlandırılan reaktif oksijen türleri (ROS), tiroid hormonlarının sentezinde ve tiroid foliküler hücrelerin proliferasyonunda görev alan ayrıca ikincil haberciler olarak da hücrelerel sinyalleşmede aktifliğiyle bilinmektedir. ROS tiroid folikül hücrelerinin metabolizmasının çalışması için temeldir ve otoimmünitedeki rolü karmaşıktır. Genel görüş, ROS'un hücrelerde oranının artması otoimmün hastalık sürecine olumsuz etkisini savunmaktadır. Oksidatif streste ROS'un sentezi endojen antioksidanların tamponlama sınırını geçtiğinde görülür. Ayrıca lipid oksidasyonun, sitozoldeki ve çekirdekdeki proteine ve organlardaki otoimmünite tarafından hedeflenen hücrelere genel olarak zarar verir ve nükleik asitlerin oksidasyonuna da sebep olur. Oksidatif stres ayrıca yeni otoantijenlerin oluşmasına ve böylece otoimmün yanıtın alevlenmesine yol açabilir (Fenton, 1894; Poncin ve ark., 2010; Wang, 2016; Sies, 1997; Xie, 2016; Dalmazi, 2016).

Nötrofil, monosit ve makrofajda artmış oranlarda ekspres edilebilen hema peroksidaz enzim olan miyeloperoksidaz (MPO), birincil oksidatif stres kaynağıdır. Genel olarak bakteri öldürmede gerekli olmasına rağmen kısıtlanmamış hali bazı durumlarda doku hasarına neden olabilir (Klebanoff, Rosen, 1978; Vivekanandan-Giri, Byun, Pennathur, 2011; Khan, Alsahli, Rahmani, 2018).

MPO'nun koroner arter hastalıklarıyla (KAH) ilişkisi 2001'de önem kazanmış ve hastalıkların dolaşımdaki belirteci olarak kabul görmüştür. (Zhang ve ark., 2001).

Enzimatik farklı fonksiyonlara sahip olan insan vücudu serbest radikalleri bu şekilde uzaklaştırabilir. Sistemik olarak aril dialkil fosfat az ismine sahip olan paraoksonaz-1'de (PON-1)'de bunlar arasındadır. İnsanın serumundan elde edilen glikoprotein olarak bilinen bu enzimin yapısında sisteinler ve 354 aminoasitin var olduğu ve aktivitesi için kalsiyuma ihtiyacının olduğu bilinir. Ayrıca sülfidrilli ajanlar ile inhibe olabilir. 1961 yılında Uriel'in immünopresipitasyon araştırmalarında HDL ile ilişkisi saptanmıştır olup; 1990'dan sonra lipid peroksidasyonunu engellemedeki işlevi anlaşılmıştır. HDL'ye Apolipoprotein A1 (ApoA1) ile bağlantısı bulunmuş ve diğer bir fizyolojik görevinin de LDL'de okside lipid birikimini engellemek olduğu birçok

arařtırmacı tarafından dūřün÷lmektedir (Aldridge, 1953; Tashian, 1962; Mackness, Durrington, Mackness, 1998; Watson, Berliner, ve ark., 1995; Koç, Kaçar, 2012).

Kalp-damar hastalığının (CVD)'nin temel sebeplerinden sayılan ateroskleroz, lipit. monosit-makrofaj ve T-lenfositlerinin enflamatuar hücrelerin arter duvarına sızmasıyla oluşan kronik bir durumdur. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) miktarının aterosklerozu tetiklediğı bilinmesine rağmen tek başına bu hastalığı başlatması için oksitlenici rol üstlenmesi gerekmektedir. Okside LDL'nin ise yine oksidatif streste yol açtığı çalışmalarla desteklenmiştir (Ross, 1999; Brown, 1992; Goldstein, Ho, Basu, Brown, 1979).

Bizim bu çalışmadaki amacımız Hashimoto tiroidinde HDL'nin MPO ve PON-1 ile ilişkisini saptamak. oksidatif stres etkisini ve koroner arter hastalığı ile ilişkisini belirlemek olmuştur.

2.KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1.Tiroid Bezi

2.1.1. Tiroid bezi tarihçesi

Tiroid bezi Vesalius (1514-1564) tarafından 1543 yılında ilk kez tanımlanmıştır. Vesalius onun sıvı ürettiğini düşünerek “Glandulare larinjisi” olarak adlandırmıştır. Tiroid kelimesinin kökeni Yunanca’ya dayanır ve ilk kez Thomas Wharto tarafından kullanılmıştır. Tiroid bezinin boyun çevresinde değişiklikler yaptığı fiziksel olarak işaretlenmiş ve eski zamanlarda şişmiş bir bez için struma, boyundaki kistik kitle için bronkosel veya guatr denilmiştir. Guatr terimi günümüzde geçerliliğini korumaktadır (Shuja, 2008).

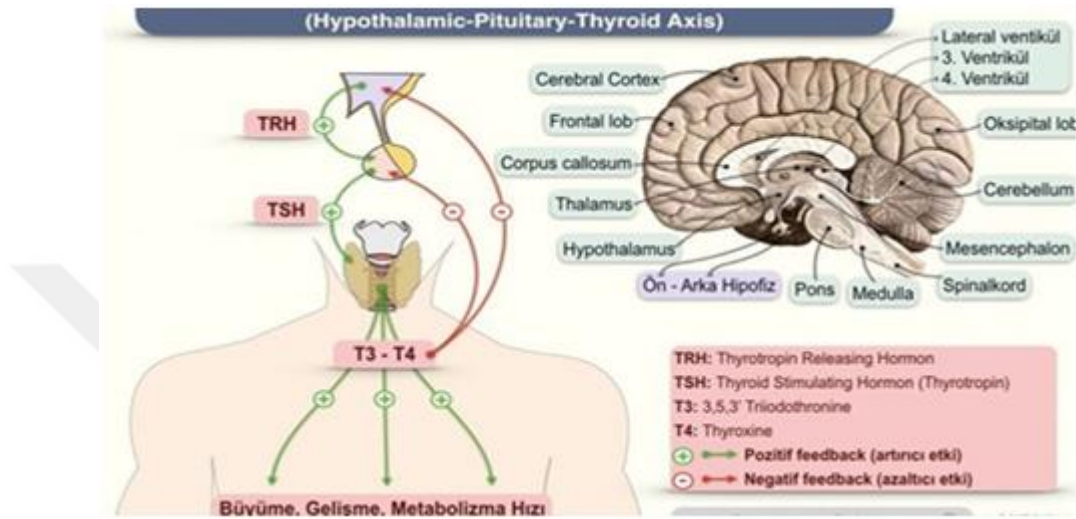
1950’lerden önce tiroid bozukluk semptomları fiziksel muayeneye ve klinik muayeneye bağlıyken 1950’lerde ilk tiroid testinin, proteine bağlı iyodür’ün ölçülmesiyle değerlendirme subjektif olmaktan çıkarıldı ve 1970’lerde ilk tirotropin ölçümü geliştirildi. İkincil jenerasyon tirotropin testi immünoradyometrik testlere dayanarak hassasiyeti arttırdı ve kemiluminasyon tekniklerine dayanan üçüncü nesil tirotropin testleri, tiroid fonksiyon testinin şeklini tamamen değiştirdi yıllar boyunca daha da gelişerek devam etti (Bouknight, 2003).

2.1.2.Tiroid bezi ve fonksiyonları

2.1.2.1. Moleküler fizyolojisi

Trakeanın her iki tarafında bulunan tiroid bezi, istmus denilen ve bazen de troglossal duktusun bir kalıntısı olan piramidal lobdan oluşan yaklaşık 20 gram ağırlığındaki bir bezdir. Tiroid bezi iki hormon yapar ve bunları dolaşıma verir. Bu hormonlardan birine T4 (tiroksin), diğerine T3 (triiodotironin) ismi verilir. T3 ve T4 hormonları hem serbest olarak hem de proteinlere bağlı olarak bulunurlar. T4 hormonunda dört iyod atomu, T3’de ise üç iyod atomu vardır. Hücre içinde T3 hormonu etkili

olduğundan T4 hücreye girmeden önce T3'e dönüşür. Tiroid bezi beyinde bulunan ve hipofiz adı verilen bir bezden salgılanan TSH (Tiroid uyarıcı hormon) hormonu ile kontrol edilir ve bu hormon tiroid hormonlarının yapısına katılmakla kalmayıp tiroid bezinin iyodu tutmasını da sağlar (Sağlam, Çakır, 2012; Özata, 2005).



Şekil 2.1. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Aksı.(Anonim,1929. Türk Cerrahi Derneği, <https://www.turkcerrahi.com>)

Hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak salgılanan TSH, sabah erken saatler ve gece geç saatlerde pik yapar gün ortasında düşük TSH konsantrasyonlarında seyrederek. Bu değişken değerler TSH ölçümlerinde anormalliğe sebep olmazlar. Hormon üretimi, tiroid bezindeki iyot alınımına, bezin büyümesine, TSH'nin etkisine bağlı olarak değişir. Dolaşımında tiroid hormonlarındaki değişiklikler TSH salınımını azaltarak ya da arttırarak yanıt vermesini sağlarlar ve bazal tiroid hormon seviyelerinin korunması sağlanır (Türker, 2005; Masters, Simons, 1996).

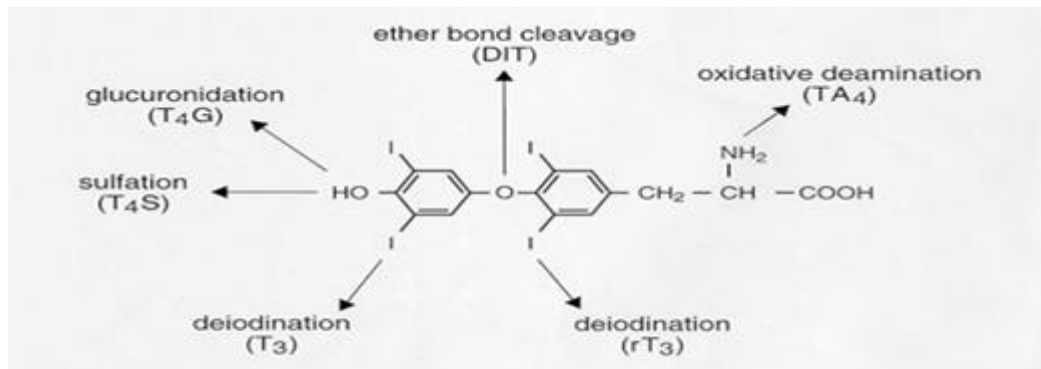
Tiroid hormonlarının metabolik süreçler üzerine çok derin etkileri vardır (Liu ve ark., 1995).

Homeostazıyı dengede tutabilmek için tiroid hormonlarının belirli düzeylerde kalması önem taşımaktadır (Demir ve ark., 2017; Spencer ve ark., 1990).

T3 ve T4 konsantrasyonları herhangi bir bireyde yaşam boyunca nispeten sabit kalır

ve bu bireylerdeki hipotalamik-hipofiz-tiroid (HPT) ekseninin 'ayar noktasını' yansıtır. Tiroid hormonunun birçok dokuya hücresel girişi (örneğin beyin), spesifik membran proteinlerine (örneğin. monokarboksilat taşıyıcı 8 (MCT8) bağlıdır. Bu taşıyıcılar aynı zamanda, TH akışını tiroid bezinden (özellikle salgılanan T3 ve T4 arasındaki denge) eleştirel olarak yönetiyor gibi görünmektedir (Koulouri ve ark., 2013; Andersen ve ark., 2002; Visser ve ark., 2011).

T4'ün enzimatik reaksiyonunun dış halka deiodinasyonunda (ORD) periferik dokuda T3 yarısından fazlası oluşturulur. bunun yanı sıra tiroidal salgılanmayı göz ardı edebilen rT3'ü ise T4 iç halka deidiasyonu (IRD) sağlar. Genel olarak T4 üçte biri T3, üçte biri rT3 ve kalan kısım ise farklı yollardan glukuronidasyon ve sülfatlama ile metabolik sürece katılmak için 3'e ayrılır. T3 ya IRD ve rT3 ile ya da ORD ile metabolize edilirken, ikisinde de 3.3'T2 oluşturur. Bu durumlardan kaynaklı olarak ORD aktif IRD ise pasif bir durum olarak kabul görür. Deiodinasyondaki üç farklı enzim; tip 1 (D1), tip 2 (D2) ve tip 3 (D3) iyodotronin deiodinazlarıdır. Hepsi klonlanmış olup beraber aktive edici bir selenosistein kalıntısı da kabul görmek üzere 250-280 aminoasitten oluşmuş homolog selenoprotein grubunu oluştururlar. Tüm bu nedenler de gösteriyor ki tiroid hormon mekanizması ve fizyolojisi, iki ana element olan iyot ve selenyumdan etkilenmesi dikkatleri üzerine toplamaktadır (Peeters, Visser, 2017).



Şekil 2.2. Tiroid hormonunun metabolizması. (Peeters, Visser, 2017. Metabolism of Thyroid Hormone. www.endotext.org).

Hipotalamik-hipofiz-tiroid döngüsü tiroid hormonlarının vücut seviyesine uygun bir

şekilde salgılanmasını sağlar. Tirotropin Salıcı Hormon (TRH), anterior hipofizdeki tirotrof hücrelerini uyarıp tirotropin salgılanmasını sağlar bu sayede T4 ve T3 salınır. T4 ve T3 etkisiyle baskılanan TRH ve tirotropin feedback mekanizmasını tamamlar. T4 ve T3 arasındaki tek halka farkı reseptör afinitesi ve aktivasyonu arasında artışla sonuçlanır. Dolaşımın tümünde T3'ün yalnızca %20'si direk tiroid tarafından sağlanır, kalan ise T4'ün deiodinasyonu oluşturur. Tüm bu hormon seviyelerinin normal olmaması durumlarında tiroid bozuklukları ve hastalıklarına yol açar (Lindsay, Toft, 1997).

Yapılan çalışmalar iyot eksikliğinin tiroid hormon üretimini bozduğu ve yaşam döngüsünde hasara yol açtığı ve iyot eksikliğinden kaynaklanan bozuklukların birçok olumsuz etkiye sahip olduğunu gösterir. İyot eksikliğinin en ciddi boyutu nöronal göç, glial farklılaşması ve merkezi sinir sisteminin miyelinlenmesindeki bozukluklar olmasının yanı sıra en sık görülür etkiye sahip olan guatr hastalığıdır. Fazla miktarda olan bu eksiklikte guatr ve hipotiroidizmle sonuçlanır. Tiroid aktivitesindeki iyot sirkülasyonunu üst düzeye çıkarmak için tiroidin aktif çalışmasına rağmen hala yeterli tiroid hormonu üretimi düşüktür. Orta derecedeki iyot eksikliğini ise tiroid aktivitesi tolere edebilir fakat toplumdaki kronik stimülasyonu; toksik nodüler guatr ve hipertiroidizm prevalansını tetikleyebilir. İyot alımı farkları Graves hastalığında ve tiroid kanserinde değişikliğe sebep olmazken iyot düzensizliği ve alt tiplerde daha az malign formlara yöneltebilir. Popülasyondaki iyot alım seviyesi, subklinik hipotiroidizm ve tiroid otoimmünitesinde artışla ilişkilendirilebilir bu artış kalıcı olup olmadığı belirsizdir (Zimmermann, Boelaert, 2015).

2.2.Tiroid Bezi Hastalıkları

2.2.1 Tiroidin benign hastalıkları

2.2.1.1. Tirotoksikoz (Hipertiroidi)

Hipertiroiditi, tiroid bezi tarafından sentezlenen tiroid hormonunun gereğinden fazla salgılanmasından kaynaklanan patolojik bir hastalıktır. Tiroidin normal veya yüksek

radioaktif iyot alımı (hipertiroidizm veya gerçek hipertiroidizm ile tirotoksikoz) ile karakterizedir. Hipertiroiditi ve tirotoksikoz aslında iki farklı terimi ifade eder. Hipertiroidi tiroid hormonunun fazla salgılanmasından kaynaklanırken, hipertiroidinin metabolik etkileri sonucunda ortaya çıkan ise tirotoksikoz adını alır. Hipertiroidi tek bir hastalık değildir; Basedow-Graves. Plummer. Toksik Adenom. Ektopik tiroid hastalıklarının sonucu olarak ortaya çıkar. Hipertiroidizm olmadan yapılan tirotoksikoz, aşırı tiroid hormon kaynaklarından veya düşük tiroid radioaktif iyot alımlı dolaşımdaki önceden oluşturulmuş tiroid hormonlarının salınmasından kaynaklanır. Hipertiroidizm açık veya subklinik olabilir. Aşıkâr (klinik) hipertiroidizm, düşük serum tiroid uyarıcı hormon ve yüksek tiroid hormonlarının serum konsantrasyonları tiroksin, tri-iyodotironin veya her ikisi ile karakterizedir. Subklinik hipertiroid ise düşük serum TSH, ancak normal serum T4 ve T3 konsantrasyonları ile karakterizedir (Leo, Lee, Braverman, 2016).

2.2.1.1.1. Difüz Toksik Guatr (Basedow-Graves Hastalığı)

1835'te İrlandalı Doktor Robert James Graves tarafından ilk olarak Graves hastalığı (GD) tanımlanmıştır. Hipertiroidin en sık görülen hastalığı Graves, daha kapsamlı otoimmün tiroid hastalığının (AITD) bir parçasını temsil eder ve tiroid uyarıcı hormon reseptör antikoru (TRAb) mevcudiyeti ile işaretlenmiş olan çoklu organların işlevsizliğine yol açar. Üstelik, GD diğer otoimmün hastalıklardan farklıdır çünkü hipo-fonksiyon ile korelasyon göstermezken aksine organın hiper fonksiyonuna neden olur. Tiroidin hiper fonksiyonu, tirotoksikozu sebep olabilir ve bu da tiroid bezinin genişlemesini sağlayabilir. Bu hastalıkta çarpıntı (taşikardi), guatr ve ekzoftalmus belirtileri ve semptomlarını içerir (Subekti, Pramono, 2018; Weetman, 2000; Barnett, McGregor, 1994).

Güçlü bir kalıtsal eğilim mevcuttur. İmmün yanıtın anormalliği, reseptöre bağlanarak tirostrofin reseptörü ile reaksiyona giren antikorlar dâhil olmak üzere. tiroid dokusu antijenlerine yönelik antikorların varlığı ile karakterize edilir. Bazı antikorlar agonistler gibi davranır ve tiroidi uyarır. Antikorların en bilinenleri, şimdi "TSAb" olarak bilinen "LATS" olarak bildirilen serum faktörüdür. Aktif Graves hastalığında.

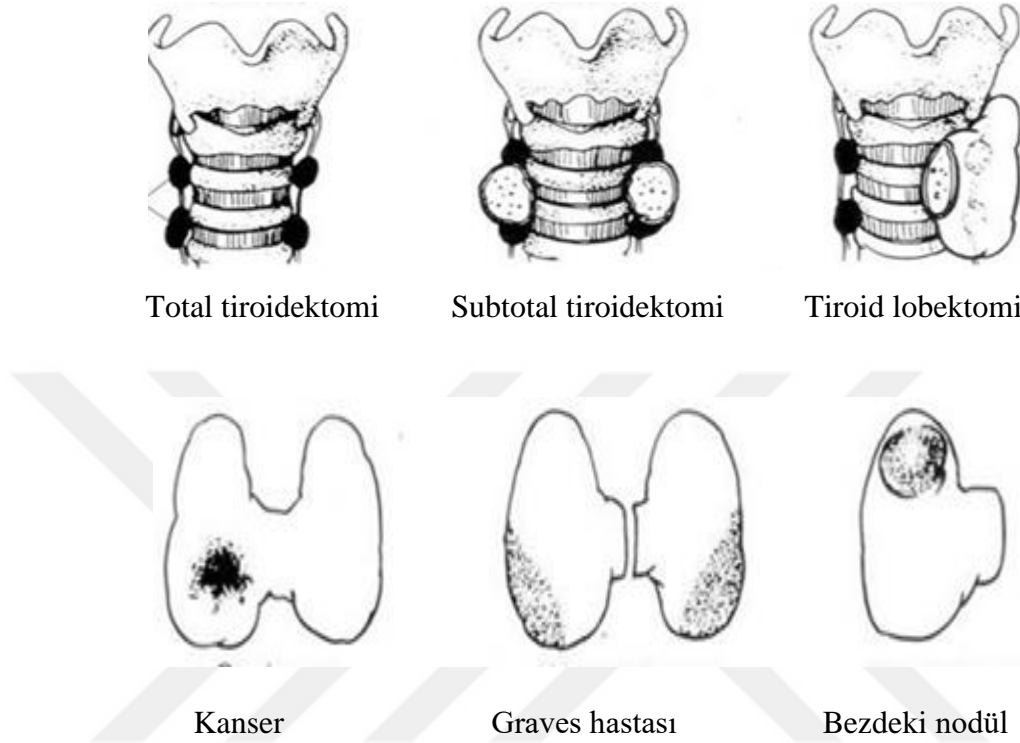
T lenfosit baskılayıcı hücre fonksiyonunun azaldığı ve baskılayıcı hücre sayısının azaldığı bildirilmiştir. Graves hastalığında tiroid bezi aşırı işlev görür (Degroot, 2015).

Çizelge 2.1. Diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili otoantikörler.

OTOANTİKÖRLER	PREVALANS
Tiroid hastalıkları	
Anti tiroid peroksidaz (IFA. EIA. BLOT)	Graves'te % 57 -74
	Hashimoto T % 99-100
Antitiroglobulin (IFA. EIA. BLOT)	Hashimoto T % 76-100
	Hipertiroidizm % 33
Antitirotropin reseptör (EIA)	Graves'te % 90

Amerika Birleşik Devletleri'nde, tirotoksikozlu hastalarda Graves hastalığı yüksek oranda teşhis edilmiştir ve ABD'de Graves hastalığı olan tüm hastaların yaklaşık % 90'ı radyoiodot tedavisi ile tedavi edilir. Büyük guatr olan genç hastalar, hamile kadınların bazıları ve tiroid nodülü veya ağır oftalmopatisi olanlar yaygın olarak ameliyat edilir. Bazı durumlarda radyoiodot tedavisi oftalmopatiyi daha da kötüleştirebilir. Graves hastalığı veya diğer tirotoksik durumları olan kişiler, bir ötiroid durumunu eski haline getirmek ve ameliyat sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilecek hipertiroidi belirtileri ve şiddetli bir vurgulaması olan tiroid fırtınasını önlemek için ameliyat öncesi tedavi edilmelidir. Tiroid fırtınası ciddi taşikardi veya kardiyak aritmi, ateş, oryantasyon bozukluğu, koma ve hatta ölümle sonuçlanır. Tiroid cerrahisinin ilk günlerinde, toksik bezi üzerindeki operasyonlar şiddetli kanamanın sık görülmesinin yanı sıra tiroid fırtınasının tüm semptom ve bulguları nedeniyle en tehlikeli cerrahi prosedürler arasındaydı. Şimdi, uygun preoperatif hazırlık ile birlikte Graves hastalığında tiroid bezi üzerindeki işlemler diğer tiroid

koşulları için yapılan işlemlerle aynı derecede güvenle yapılabilir (Kaplan, Angelos, Applewhite, Mercier, Grogan, 2015).



Şekil 2.3. Graves ve diğer tiroiditlerin karşılaştırılması. (Kaplan, 1993. Surgical endocrinology).

2.2.1.1.2. Toksik Soliter Nodül (Toksik Nodüler Guatr – Toksik adenoma - Plummer Hastalığı)

Henry S. Plummer tarafından yaklaşık yetmiş beş yıl önce benzer fakat iki farklı tiroid türü "hiperplastik veya hipertrofik tiroid" ve "hiperplastik olmayan guatr" tespit edildi. Genellikle yaşlılarda ve uzun süreli guatr hikâyeleri ile birlikte kalp hastalığı bulunan kişilerde görülme yüzdeleri fazladır. Çoğu zaman subklinik tirotoksikoz bulunur. Serum TSH seviyeleri baskılanmış, egzofthalmopati ve tiroidi stimüle eden immünoglobülinlere rastlanmamış ve toksik nodüller öncelikle T3 salgıladıkları için serumdaki T3 seviyesi yükselirken, T4 ölçümleri tanı koydurucu durumda değildir. T3 değerleri genelde normalin üstünde ve semptomsuz kişilerde düşük serum TSH düzeyleri, tirotoksikozun ilk kanısı olarak kabul edilir (Uslu, Erdil, 1999; Foldes, Banos, 1989; Plummer, 1981).

2.2.1.1.3. Toksik Multinodüler Guatr

Ülkemizde endokrin problemler denince akla gelen tiroit bezinin büyümesi (guatr) sık rastlanan bir sorundur. Nodüler guatr multipli nodüller (MNG) veya tek nodül "soliter" şeklinde adlandırılmıştır. Patogenezinde Tiroid uyarıcı hormonun uzun süreli çalışmasından kaynaklanan tiroid bezindeki büyüme en çok kabul gören hipotezidir (Gökçe, Aren, Gökçe, Çay, Bozkurt, Çelik, Aydın, 2008; Hurley, Gharib, 1996).

Toksik multinodüler guatrlar (MNG), toksik adenomlarda yani Plummer hastalığında olduğu gibi iyot eksikliği olan bölgelerde hasta sayılarının yoğun olduğu gözlemlenmiştir. Bu hastalığın ortaya çıkışı çeşitli evreler sonucunda oluştuğu düşünülmektedir yani diffüz tiroid dokusundan nodüleriteye, nodülerite oluşumundan multinodüleriteye ve sonra otonom multinodüleriteye dönüştüğü ve son olarakta bu nedenlerden dolayı tirotoksikoza yol açtığı çalışma bulgularınca düşünülmektedir. Radyoaktif iyot tedavisi Toksik multinodüler guatrda ilk tercih olarak uygulanmaktadır ve Graves ve Plummer hastalığında uygulanan radyoaktifiyot dozu Toksik MNG’de kullanılan dozlardan daha düşüktür. Avantajlarından biri uygulandıktan 2-4 ay geçtiğinde hastaların ötiroid hale gelmesi ve tiroid replasmana ihtiyacının kalmamasıdır. Ötiroid hale gelen hastalar sonrasında bilateral subtotal tiroidektomi veya total tiroidektomi ile opere edilmelidir (Acar, Toprak, 2012).

2.2.1.1.4. Tiroid Fırtınası

İlk olarak 1926'da açıklanan tiroid fırtınası endokrin acil, tanısal ve terapötik bir sorun olmaya devam etmektedir. Tiroid fırtınası (TS) ya da tiroid krizi, dekompanse edilmiş tirotoksikozdan veya ciddi tiroid hormon eksikliğinden (myxedema coma) kaynaklanan hayatı tehdit eden endokrin durumlardır. İki durum içinde deenfeksiyon, travma veya cerrahi gibi akut stres ile ilişkili bir olayın neden olduğu uzun süredir teşhis edilmemiş veya tedavi edilmemiş hiper veya hipotiroidizmden ortaya çıkar. Tiroid fırtınasının kardinal özellikleri miyastenia, kardiyovasküler semptomlar

özellikle taşikardi; Atriyal fibrilasyonda dakikada 130 atım, konjestif kalp yetmezliği (KKY), hipertermi ve merkezi sinir sistemi (CNS) disfonksiyonudur. Tiroid hormonu ölçümleri tiroid fırtınası arasında ayırım yapmadığından tanı sadece klinik kriterlere göre konulur. Tiroid fırtınası komplike olmayan hipertiroidizmin gelişiminin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Tiroid hormonuna yüksek yanıt genellikle serbest hormonların artmış veya ani mevcudiyeti ile birlikte bu tanı konulmaktadır. Hastalar abartılı hipertiroidi belirtileri ve semptomları ve değişen derecelerde organ dekompanseasyonu sergiler. TS'te en sık görülen hastalık enfeksiyon olarak tanımlanmış ve önemli olarak. tiroid krizi gelişimine yol açan patogenez henüz açıklığa kavuşturulmamıştır (Chiha, Samarasinghe, Kabaker, 2015; Akamizu, 2018).

2.2.1.2. Hipotiroidizm

Tiroid hormon eksikliğinin en sık görülen patolojik durumu olan hipotiroidi ciddi olumsuz sağlık tehditlerine ve hatta ölüme yol açabilir. Hipotiroidizm ilgili biyokimyasal parametrelerin istatistiksel referans aralıklarına dayanmaktadır. Klinik primer hipotiroidi. tiroid uyarıcı hormonun (TSH) referans aralıklarının üzerinde seyretmesi ve konsantrasyonları ve referans aralığının altındaki serbest tiroksin konsantrasyonları olarak tanımlanır. Erken tiroid yetmezliğinin belirteci olarak bilinen hafif veya subklinik hipotiroidi, referans aralığının üzerindeki TSH konsantrasyonları ve normal aralıktaki serbest tiroksin konsantrasyonları ile tanımlanır. Referans aralıkları genellikle tedavi için bir eşik olarak kullanılır (Chaker, Bianco, Jonklaas, Peeters, 2017; Cooper, Biondi, 2012).

Dünya genelindeki belirgin hipotiroidizm sıklığı; Avrupada % 3-5, ABD'de % 0-3 ve % 3-7 arasında değişmektedir (Asvold, Vatten, Bjøro, 2013).

Yapılan çalışmalarda dokuz Avrupa ülkesinde meta-analiz çalışmalarında hem açık hem de hafif vakalar dâhil olmak üzere %5 oranında hipotiroidizm prevalansı olduğu tahmin edilmektedir. İyot durumlarında bulunan farklılıklar hem nispeten yüksek iyot alımına sahip popülasyonlarda ve hem de iyot eksikliği bulunan popülasyonlarda

daha sık görülen hipotiroidizm prevalansını etkilemekte olduğu görüşü savunulur. Kadınlarda, orta yaşın üstündeki (>65) bireylerde ve beyaz bireylerde görülme oranı daha yüksektir (Chaker, Bianco, Jonklaas, Peeters, 2017; Aoki, Belin, Clickner, Jeffries, Phillips, 2007).

2.2.1.2.1. Konjenital hipotiroidi (KH)

Kalıcı ya da geçici olabilen yenidoğan bebeklerde görülen tiroid hormonun eksikliğiyle tanımlanan konjenital hipotiroidi (KH) endokrin bir sorundur. Kalıcı primer KH'nin nedenleri arasında en sık görüleni disgenezidir (%85) ve en sık karşılaşılan dilaltı ektopik tiroiddir. Geçici konjenital hipotiroidi ise ya iyot düşüklüğü ya da iyoda maruz kalmaktan kaynaklanmaktadır. Geçici hipotiroidi sıklığı ülkemizde daha yüksek olup (1/752-1/1236) başlıca neden olarak iyot eksikliği gösterilmektedir (Kurtoğlu ve ark., 2019).

2.2.2. Guatr

Basit guatr. fonksiyon bozukluğu kanser ya da tiroidit olmadan genişletilmiş bir tiroid olarak tanımlanır. Plurinodulaire guatrda, guatrın komplikasyonları ortaya çıkar. Homojen basit guatrlar genç hastalarda tiroid hormon uygulaması ile düzelebilirken, yetişkin deneklerde birçok basit multimodüler guatrları basit izlemeden faydalanabilir. TSH konsantrasyonunu düşüren ve semptomatik hale gelen ya da şüpheli nodüller içeren guatlara ise total tiroidektomi önerilmektedir. Özellikle yaşlılarda radyoaktif iyot, hacimli kompresör hiperfonksiyonel guatrlar için ameliyata bir alternatif oluşturduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır (Wémeau, 2011).

2.2.3. Tiroiditler

Tiroidit, bir grup enflamatuvar tiroid hastalığıdır. Farklı tiroiditlerin klinik prezentasyonu çeşitlidir. "Tiroidit" terimini enflamasyon, fibroz ya da en belirgin özelliğiyle lenfositik infiltrasyon özelliklerini kapsayan bir ifadedir. Her biri tiroidit olarak sınıflandırılırsalar bile hastalığın tarihçesine, hastalığın etiyolojisine göre

değişirler. Tiroiditlerin sınıflandırılmasında belirtilerin başlaması, semptomların başlangıcı, süresi, inflamasyon veya hücreye sızması ve kalıcılığına göre ayrımın yapılması büyük önem taşır (Begum, Barı, Ayaz, Yasmın, Rajıb, Rashıd, Ahasan, Sıdıquı, 2006).

Tiroiditlerin sınıflandırılması

- Akut tiroidit
- Subakut granülomatöz tiroidit (De Quervain tiroiditi)
- Riedel tiroiditi (IgG4 aracılıklı)
- Otoimmün tiroidit

2.2.3.1. Akut Tiroidit

Enflamatuvar bir hastalık olan akut süpüratif tiroidit, bakteriyel tiroidit ya da piyojenik tiroidit olarak adlandırılan nadir görülen genellikle bakteri kaynaklı olmasına rağmen mantarlardan, paraziter organizmalardan veya hatta *Pneumocystis carinii*'den bile kaynaklanabilir. En sık görülen etyolojik ajanlar arasında *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* ve *Pneumococcus pneumoniae*'tir. Akut tiroidit preantibiyotik döneminde çok daha yaygındı. Berger ve arkadaşları tarafından yapılan bir literatür araştırmasında akut süpüratif tiroidit sadece 224 bireyde olduğu tespit edilmiştir (Peter, Singer, 1991).

2.2.3.2. Subakut Granülomatöz Tiroidit (De Quervain tiroiditi)

Muhtemelen viral ve inflamatuvar bir tiroid hastalığı olan Granülomatöz tiroiditi ya da De Quervain tiroiditi olarak bilinen subakut tiroidit (SAT), genellikle tiroid ağrısı vesistemik semptomlarla ilişkili bir hastalıktır. Hipertiroidi, hipotiroidi ve normale dönebilen tiroid fonksiyon yani trifazik klinik seyir seyreden SAT, kendi kendini sınırlayabilen bir hastalıktır. Subakut Granülomatöz Tiroidit tiroid ağrısı dâhil

hipertiroidi belirtileri olan baskılanmış tiroid stimüle edici hormon seviyesi radyoaktif iyodun düşük iyot alımı ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı bilinen klinik özellikleridir. Folikül yapının ciddi bir şekilde tahribi akut enflamatuvar hücrelerin göçü ile birlikte foliküllerin ciddi şekilde bozulmaları ana histolojik özelliktir. Bu durum viral enfeksiyona sebep olacağından birkaç haftadan birkaç aya kadar sürebilir (Hsiao, Hsin, Hsieh, Hsia, Shin, 2006; Intenzo, Park, Kim, 1993; Singer, 1991; Volpe, 1993; Saliha, Kakamad, Rawezh, Masrur, Shvan, Hawbash, Lhun, 2017).

2.2.3.3. Riedel tiroiditi (Ig G4 aracılıklı)

İlk olarak 1896 yılında Bernhard Riedel tarafından tanımlanan Riedel'in tiroiditi'nde (RT) ilk vakadan bu zamana sadece yaklaşık 200 vaka bildirilmiştir. Kadın erkek oranı 3:1 olan ve tüm tiroidektominin % 0,06'sını kapsayan bir insidansa sahiptir. Tayvanda Riedel tiroiditi vakası hiç bildirilmemiştir. Riedel tiroiditi'nin en belirgin özelliği tiroidin invazif fibrozisidir. RT çok sert ve sabit bir boyun kütleli ile kendini gösterir. Hastaların bazılarında disfaji ve dispne gibi bası semptomları bulunmuştur. Fibrotik tiroid dokudan ince iğne aspirasyonu (FNA) ile yeterli doku sağlanamamaktadır ve kesin tanı için genellikle cerrahi biyopsiye ihtiyaç duymaktadır. Genellikle ilk tedavi olarak önerilen steroid ve kompresif semptomları yaygın olan hastalarda veya konservatif tedavi başarısız olduğunda cerrahi girişim korunmuştur. Çoğu hekim için düşük RT insidansı tanı ve tedaviyi zorlaştırır (Lorenz, Gimm, Holzhausen, Kittel, Ukkat, Thanh, 2007; Wanga, Wu, Lee, Huang, 2012).

2.2.3.4. Otoimmün tiroidit

Otoimmün tiroid hastalığı (AITD) prototipik organlara özgü olan otoimmün bir durumu tanımlar. AITD etiyolojisi çok faktörlü olarak bilinir hem genetik hem çevresel yatkinlıklar, tetikleyici etkileri ve bunlar arasındaki bağlantılar bağışıklık toleransını düzensizlik olmasına neden olur. Klinik sunumdaki insidansı için iki sebep gösterilir; Graves hastalığı (GD) ve Hashimoto'un tiroiditi (HT) popülasyonun

%5'inde görüldüğü kaydedilmiştir. AITD'nin tedavisinde yıllar içerisindeki tıptaki etkili tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen tiroid fonksiyonunda görülen değişiklikler ve tedavide sınırları olan hastalar için zorluk yaratmıştır. AITD'nin ilgili genlerinde uzun bir süredir polimorfizmlerin olduğu saptanmıştır. Polimorfizmdeki genlerde bulunan tiroid uyarıcı hormon reseptörü (TSHR) GD'ye yatkınlığı ile bilinir (Yoo, Chung, 2016).

Çizelge 2.2. Tüm tiroiditlerin sebebi, klinik özellikleri, tanısı ve süreçleri.
(<https://www.thyroid.org/thyroiditis/>).

Tip	Sebebi	Klinik özellikler	Tanısı	Süre ve çözünürlük
HT belirtileri	Anti Tiroid antikorları Otoimmün hastalık	Hipotiroidi nadir görülen geçici tiroksitoz vakaları	Tiroid fonksiyon testleri. tiroid antikor testleri	Hipotiroidi genellikle kalıcıdır
Subakut tiroidit (De Quervain)	Muhtemel viral sebep	Ağrı tiroid. tirotoksikoz ve ardından hipotiroidi	Tiroit fonksiyon testleri. sedimantasyon hızı. radyoaktif iyot alımı	12-18 ay içinde normal tiroid fonksiyonuna %5 oranında kalıcı hipotiroidizm çözülür
Sessiz tiroidit. Ağrısız tiroidit	Anti-tiroid antikorları. otoimmün	Tirotoksikoz ve ardından hipotiroidizm	Tiroid fonksiyon testleri. tiroid antikor testleri	12-18 ay içinde normal tiroid fonksiyonuna %20 oranında kalıcı hipotiroidizm olasılığına dönüşür
Doğum sonrası tiroidit sonrası	Anti-tiroid antikorları. otoimmün hastalık	Tirotoksikoz ve ardından hipotiroidizm	Tiroid fonksiyon testleri. tiroid antikor testleri. radyoaktif iyot alımı (hipotiroidi kadın emziriyorsa kontrendikedir)	12-18 ay içinde normal tiroid fonksiyonuna %20 oranında kalıcı hipotiroidizm olasılığına dönüşür
İlaç kaynaklı	İlaçlar şunlardır: amiodaron. lityum. interferonlar. sitokinler	Ya tiroksikoz ya da hipotiroidizm	Tiroid fonksiyon testleri. tiroid antikor testleri	Genellikle ilaç alındığı sürece devam eder
Radyasyon kaynaklı	Hipertiroidizm için radyoaktif iyot tedavisi veya bazı kanserler için dış ışın radyasyon tedavisi uygulanır	Bazen tirotoksikoz daha sık hipotiroidizm	Tiroid fonksiyon testleri	Tirotoksikoz geçicidir. hipotiroidi genellikle kalıcıdır

2.3. Hashimoto (Kronik) Tiroiditi

2.3.1. Tarihi inceleme

1881 doğumlu ünlü bir ailenin üçüncü çocuğu olan Hakara Hashimoto 1907'de Kyoto Imperial Üniversitesi Fukuoka Tıp Fakültesinden lisans derecesi alan ilk mezunlardan biriydi. Hakara Hashimoto tıp fakültesinde hocası Profesör Miyakeden tiroid bezlerinin eksize edilmesini ve mikroskopik olarak değerlendirilmesi tekniğini öğrendi. 1912 yılında, 30 yaşındayken Hakaru Hashimoto Alman klinik cerrahi dergisi "Archiv für Klinische Chirurgie" de yeni hastalığı tanıttı. Dört kadın hastadan alınan tiroid dokusundaki histolojik değişikliklere odaklanmış yaklaşık otuz sayfalık ve resimlerden oluşan tiroid muayenesinin sonuçlarını tartıştı (Hiromatsu, Satoh, Amino, 2013; Hashimoto, 1912).



Şekil 2.4. Dr. Hakaru Hashimoto'nun 31 yaşında yapılan portresi. (<https://www.thyroidmanager.org/chapter/hashimotos-thyroiditis1/>).

2.3.2. Tanım ve sınıflandırma

Hashimoto'nun Struma lenfomatoza olarak adlandırdığı bu hastalık tiroid bezleri yaygın olarak gözlenen lenfositik infiltrasyon, fibroz, parankimal atrofi ve asiner hücrelerin bazılarında eozinofilik bir değişim ile karakterize ediliyordu. Bu hastalık

Hashimoto tiroiditi (HT) kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son yıllarda ise otoimmün tiroidit olarak adlandırmaktadır. Hastalık genel olarak genç ya da orta yaşlı kadınlarda ağrısız olarak görülen yaygın tiroid bezindeki büyümeyle gözlemlenmektedir (Akamizu, Amino, 2017).

Otoimmün tiroid hastalığı olan ve çok sık görülen Hashimoto tiroiditi. tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu sıklıkla kademeli bir yıkım ve tiroid parankimal dokusunun fibröz replasmanı ile gelişir. Bazı hastalarda guatr geliştirdiği gözlemlenmiştir. Hashimoto tiroidindeki esas biyokimyasal özellik tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobüline (Tg) iki serum antijenine karşı hastaların serumlarında bulunan tiroid otoantikorlarının (TAb) bulunmasıdır. TPO. iyot oksidasyon katalizlenmesinde, tiroid hormon sentezinde, Tg'deki tirozin kalıntıları iyotlanması ve iyodotirozinlerin yani T4 ve T3'ün birleştirilmesi için esastır. Tiroglobülin tarafından sentezlenen tiroid hormonları tiroid folliküllerinde büyük bir glikoproteindir ve aynı zamanda tiroid hormonları için depo görevi görür (Zaletel, 2007; Zaletel, Gaberscek, 2011).

İmmüoglobulin G sınıfına ait olan TPO (TPO Abs) ve tiroglobüline (Tg Abs) karşı olan antikorlar kendi antijenleri için yüksek afinite derecesi gösterirler. TPO Ab'lar komplemanı aktif hale getirirler ve hücre sitotoksitesinde antikora bağlı olarak tiroid hücrelerinde hasar meydana getirirler. Lenfositik tiroiditte TPOAb'ler yaklaşık olarak tüm hastalarda (>% 90) oranında bulunurken. TgAb'ler ise % 80 civarında bulunmuştur (McLachlan, Rapoport, 2004).

Dünya genelinde bakıldığında yetersiz bir diyet iyot alımı hipotiroidin en yaygın nedeni olurken gelişen ülkelerde ise HT hipotiroidizmin en sık neden olarak görülmüştür. Yaygın laboratuvar sonuçlardaki bilgilere bakıldığında bu hastalıkta artan anti-tiroid peroksidaz antikorları ve yine artış gösteren tiroid uyarıcı hormon bunun aksine düşük seviyelerdeki T4 sonuçları kaydedilmiştir ancak bu hastalıktaki bazı laboratuvar bulguları ise hastalık seyri sırasında hastalarda hipertiroidizm veya normal değer belirtileri semptomlarına rastlanmıştır bunun nedeni olarak tiroid bezindeki hücrelerinin yıkılmasının aralıklı olabileceği düşünülmüştür (Mincer, Jialal, 2019).

Farelerde yapılan 1991'deki deneylerde TPO ve Tg bu iki antijen deneysel olarak otoimmün tiroiditi tetiklediği kanıtlanmış ve antijenlerin insanlarda HT patogeneğinde rol oynadığı düşünülmüştü. Araştırmalarda ulaşılan sonuçta T hücrelerine ve sitokin aracılı apoptozise ve kompleman bağımlı antikor aracılı sitotoksiste daha fazla tiroid dokusuna zarar verdiği kanıtlanmıştır (Chiovato, Bassi, Santini, Mammoli, Lapi, Carayon, Pinchera, 1993).

Bir yüzyıldan önce kadınları daha çok etkilediği baskın olarak bilinen bir lenfoid guatr olarak tanımlanmıştı bu klasik tanıma ek olarak HT diğer bazı klinik-patolojik bulgularla; fibröz varyant, IgG4 ile ilişkili varyant, juvenil form, Hashitoksikoz ve ağrısız tiroidit (aralıklı veya doğum sonrasında) formları da Hashimoto tiroiditine eklenmiştir. Tüm bu formlar patolojik olarak her bir varyantta çeşitli spesifik özellikler göstermelerine rağmen ortak olarak tanımlanabileceği tiroid foliküllerinin arasına interstituma. hematopoetik mononükleer hücrelerin yani ilk akla gelen lenfositlerin infiltrasyonu ile karakterize edilebilirler. Atrofiye maruz kalan tiroid hücreleri ve mitokondri bakımından zengin olan Hürthle hücresi daha da kalın olan bir folikül hücresine dönüşür. Hasta olan bireyler sunuda ötiroid hatta hipertiroid olabilir fakat HT formu sonunda hipotiroidizme döner (Caturegli, De Remigis, Rose, 2014).

Tüm otoagresif hastalıkların % 30'unu oluşturan Otoimmün Tiroid Hastalıkları (AITD) ve bu hastalıklar arasında en önemlilerden biri olan Hashimoto tiroiditi genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerinde etkisiyle immün defektlere bağlı olduğunu göstermiştir. HT patogenezi tam olarak anlaşılacakla birlikte mevcut verilere dayanarak bezin disfonksiyonu hasar görmüş tiroid parankiminin klinik olarak popülasyonun % 0,1-2'sinde veya subklinik % 10-15 gözlemlendiği bulgulardan elde edilmiştir (Brown, 2009).

Vücudun bağışıklık hücrelerinin kronik iltihaplanmasına sebep olan tiroid bezine karşı aktif hale getiren otoimmün hastalık olan HT tiroid bezinde olan bu antikorlar genellikle kanda ölçülebilir. HT en fazla orta yaşlı kadınlarda görülürken her yaşı etkileyebilecek güce de sahiptir. Antikorların tiroid karşıtı olanlarının ise direk olarak

gözlenebilen bulguları yoktur. Hastalarda zaman içinde gözlemlenen yorgunluk, kuru cilt durumu, kabızlık, kiloda artış, depresyon, kas ağrıları ve sık sık tekrar eden soğuk algınlığı gibi bulgularla hipotiroidizm azalan egzersiz toleransı ve ağırlı ve düzensiz regl dönemleri lenfosidik tiroid iltihabını kademeli olarak tiroid yetmezliğine dönüştürebilir. Spesifik antitiroid antikorları yüzünden otoimmün tiroid tipleri Hashimoto tiroidinden atrofik lenfositik tiroid kadar uzanan geniş bir alana sahiptir (Anonim, 1923; Drexhage, Bottazzo, Bitensky, Chayen, Doniach, 1981; Arık, 2008).

Yaşam boyu levotiroksin ikamesi gerektiren HT hastaların tedavisi için diyetin rolü genellikle göz ardı edilir ve iyot, selenyum, D vitamini ve glutenin Hashimoto tiroiditi üzerindeki katkısı ve önemiyle geçmişte çok çeşitli literatür kaynaklarına ulaşılabilirken bu hastaların diyet yönetimindeki var olan olası eksikliklerin önemli bir şekilde desteklenmesi önerilir (Liontiris, Mazokopakis, 2017).

Çizelge 2.3.Otoimmün tiroiditin klinik tipleri.
(Arık. 2008; Weetman. Section. 2000).

Otoimmün tiroid tipleri	Hastalığın seyri	Görünüm
Guatröz (Hashimoto) tiroidit	Kronik	Büyümüş guatr Lenfositik infiltrasyon Tiroid hücre hiperplazı
Atrofik tiroidit Pr. Miksödem	Kronik	Atrofi Fibrozis
Juvenil tiroidit	Kronik	Lenfositik infiltrasyon
Postpartum tiroidit	Geçici Kalıcı tiroidite dönüşebilir	Küçük guatr Lenfositik infiltrasyon
Sessiz tiroidit	Geçici	Küçük guatr Lenfositik infiltrasyon
Fokal tiroidit	İlerleyebilir	Otopside %20 oranında

Yapılan literatür araştırmalarında selenyumun otoimmün hastalıkların tedavisi için ışık tutucu bir rolü olduğu tespit edilmiştir. Profesör Rayman'ın yazdığı çalışmada antiinflamatuvar ve antioksidan etkiye sahip olan Selenyum. tiroid hormonunun üretiminde aktif olduğu pleiotropik bir katkı sağlayan selenoprotein grubundadır. Son 10 yıldaki polimorfizmlerin hastalıkla ilişkili olan genlerde. selenoproteinlerin önem arz ettiği çalışma bulgularınca sağlandı. Zayıf bağışıklık sistemi, yükselmiş

mortolite durumu ve bilişsel olarak gerileme düşük selenyum ile bağdaştırılmıştır. Selenyumun düzeyinin normalliği ve eksik olduğu durumda takviye edilmesiyle dişi ve erkek üremelerinde başarı sağlanması ve otoimmün tiroid riskinde azalmayı sağlamıştır (Rayman, 2012).

Yaşla birlikte prevalansı artan ve yaşamın ilerleyen yılları sonrası insidansı pik seviyeye ulaşır. Kadınların erkeklere oranlar 10-20 kat arasında etkilendiği bu hastalıkta genetik olarak HLADR3, -DR4 ve -DR5 haplotipleri ile bir bağlantısı bulunur. Diğer otoimmün hastalıkların; Addison hastalığı, zararlı anemi, Graves hastalığı, çocuk diyabeti, romatoid artrit, Sjögren sendromu ve sistemik lupus eritematozu HT ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir (Adamina, Oertli, 2007).

2.3.3. Epidemiyolojik kanıtları

Popülasyon geneline bakıldığında kadınlarda görülme sıklığı fazla olan Hashimoto tiroiditi 30 ile 50'li yaşlarında daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. HT'nin prevalansve insidans oranlarının farklılık göstermesi bu hastalığın epidemiyolojine kesin ifadesini zorlaştırmaktadır. Yapılmış olan çalışmalarda ABD'de bu hastalığın yaygınlık düzeyi 0,3 -1,2 arasında değiştiğini göstermiştir. HT prevalansı prospektif olarak karakterize edilmek istendiğinde ultrason ile birlikte kullanılan biyopsi programlarında prevalans yüzdesinin %5 çıktığı görülmüştür. Yapılan bu ultrasonlu çalışmada prevalans yüzdesinin diğer kullanılan yöntemlere oranla daha yüksek prevalans yüzdesine sahip olduğu bulunmuştur. Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması-3 (NHANES-3) ABD'de yapılan çalışmasında subklinik prevalansının % 4,6 ve klinik hipotiroidizm prevalansının %0,3 olduğunu kaydedilmiştir (Staii ve ark., 2010; Wang ve ark., 1997; Hollowell ve ark., 2002; Parvathaneni, Fischman, Cheriya, 2012).

Bir başka çalışmada ise yine Dünya'daki yaygınlık oranına bakıldığında Hashimoto tiroiditi'nin insidansı yıllık 1000'de 0,3 ile 1,5 arasında hasta vakalarına rastlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada yaklaşık olarak Amerika Birleşik Devletler'inde 15,000 vaka tiroidektomiden sonra patoloji bulgularında HT oranının

% 6 olarak kaydedilmiştir (Binay, Şimşek,2016; Vanderpump, Tunbridge, French, 1995; Caturegli, De Remigis, Chuang, Dembele, Iwama, 2013;).

Villanueva, Greenberg, Davies ve Tomer (2004) yaptığı çalışmada gelişiminde genetik bir yatkınlık olduğu çalışmalarla kanıtlanmış olan Otoimmün tiroid hastalıklarında (AITD) genetik katkının büyüklüğünün önemli sayılan bir ölçüsü. kardeş riskin oranıdır (λ s). Amerika Birleşik Devletleri' ndeki hipertiroidizm ve hipotiroidi alanında Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Anketi III (NHANES III) çalışmasının bildirdiği veriler AITD için kardeş risk faktörünü ortaya koymuştur. Hasta kriteri olarak AITD' li hastalar seçilmiştir. AITD tanısı konmuş 155 (Graves hastalığı-131, Hashimoto tiroiditi-24) hastası için hipertiroidizm ve hipotiroidizm için NHANESIII yaygınlık oranlarını kullanmışlardır ve bu oranla λ s AITD:16,9 GD:11,6 ve HT:28,0 sonuçları bulunmuştur. Bu sonuçlardan elde edilen veriler AITD ortaya çıkışında önemli katkısını kanıtlamıştır. Türkiyedeki prevalans değerleri 2019 itibariyle 1 377 878 kaydedilmiş olup bazı ülkeler için prevalans değerleri yaklaşık olarak ABD ve Kanada'da sırasıyla 5 873 108 ve 650,157 olarak. İngiltere (Birleşik Krallık) 1 205 414, Fransa için 1 208 484 Avusturya ve Belçika prevalansları ise 163,495 ve 206,965'tir. Çin, Hindistan ve Japonya için değer ise 25 976 952, 21 301 412 ve 2 546 660 ulaşmış olup. Bosna'da ve Makedonyadaki. prevalans değerleri ise 8,152 ve 40,801 olarak kaydedilmiştir. Son olarak Mısır'da prevalanslar ise 1 522 348 olarak bulunmuştur (Anonim, 2019).

2.3.4.Etiyoloji

Hashimoto tiroiditi. tiroid otoimmünütesinin etkin hale gelmesi için genetik, çevresel ve endojen faktörlerin bir aradaki durumlarının bozulmasından kaynaklanan bir hastalıktır. HT'nin çevre faktörü bu hastalığın seyrindeki ilerlemeye negatif bir etki yarattığı çalışmalarla desteklenmiştir. Özellikle eksik iyot ve selenyum düzeylerini konu alan son zamanlardaki çalışmalarda bu bağlantıyı daha net ortaya koymaktadır. Farklı kimyasal maddelerin guatr ve otoimmün tiroidit insidansını tetiklediği ve hatta virüslerin (hepatit C, insan parvovirus B19, coxsackieve herpes virüsleri) bileşenlerinin lenfositik tiroiditi hastalarının tiroidinde bulunduğu dair

çalışmalarda bulunmaktadır. HT’de oksidatif stresinde etkisi olduğu düşünülmektedir (Camargo ve ark., 2006; Doğan ve ark., 2011; Teng ve ark., 2011; Toulis ve ark., 2010; Mori, Yoshida, 2010; Baskol ve ark., 2007; Lassouad ve ark., 2010; Elleuch, Feki, 2012).

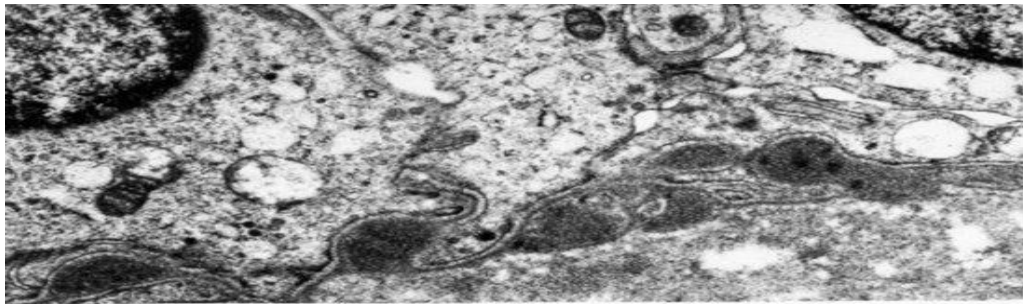
Genetik faktörler Hashimoto hastalığını %80 oranında etkilerken çevresel faktörler %20 oranında etkilemektedir. Bu iki faktör hastalık için önem arz etmektedir. Gebelik menopoz ve ergenlikte bu hastalığı tetikleyen nedenler arasındadır. Epidemiyolojik araştırmalarda diyet iyot alımı hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalarda tiroidit için önemli bir çevre faktörü olduğu gözlemlenmiştir. Tetikleyen çevresel faktörler major histokompatibilite kompleksi (MHC) I ve II moleküllerinin normal olmayan ekspresyonu ve gen yapısında değişikliğe yol açarken bu da tiroitin insiyatifine sebep olur. İnsan lökosit antijeni (HLA), Tg,TPO ve TSHR'den elde edilen tiroid antijenik peptidlerin II. sınıf moleküllerinin dizi varyantlarının modüle bağlanmasında önemlidir. Selenyum ise tiroid hormonlarının metabolizmasında bulunan mikro besin hücre redüksiyon-oksidasyon dengesini sağlar (Beckett & Arthur, 2004; Duntas, 2009; Noel ve ark., 2002; Tomer& Davies, 1993; Bartalena ve ark., 2007).

Genetik faktörler arasında Graves hastalığında yapılan çalışmalarda CTLA4 (Sitotoksik T-lenfosit Antijen-4) geni ile bir ilişki olduğu bulunmuş bunun üzerine bu genin Hashimoto hastalığındaki etkisinin incelendiği çalışmalar da yapılmıştır. İngiliz hipotiroiditi popülasyonunun araştırıldığı çalışmada Kotsa ve ark., (1997) Dinükleotid CTLA4 geninin Graves hastalığıyla ilişkisini ispatlamıştır. CTLA-4, T hücrelerini inhibe eden bir sinyal gönderir ve bu sayede azalan işlevsellik artmış T-lenfosit aktivitesi ile bağlantı gösterir. Diğer araştırmacılar için bir ışık niteliğinde olan bu çalışma (AT) n tekrar polimorfizmi ile kodon 17 için kanıt elde edilirken CTLA4 geninin C(318) T yer değiştirmesi bulunamadı fakat bu kurucu polimorfizm ve HT’i arasında ilişkili olmadığının da kanıtı değildir (Sale ve ark., 1997; Donner ve ark., 1997; Awata ve ark., 1998; Barbesino ve ark., 1998; Tomer ve ark., 1999; Braun ve ark., 1998; Heward ve ark., 1998; Tomer ve ark., 1999; Park ve ark., 2000; Tomoyose ve ark., 2002; Chistiakov, Turakulov, 2003).

Doktor Volpe ve laboratuvar ekibi son 25 yıldır otoimmün tiroid hastalıkları deyince akla gelen Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığının sebeplerini araştırıyor ve bulunan mevcut bilgilerin ışığında bu hastalıkların bağışık sisteminin hücreleri yani lenfosit fonksiyondan kaynaklandığını savunuyorlar. Vücudun doğal antikor üretimini etkileyen ve sadece otoimmün tiroid hastalığı olan vakalardan hasarlı olabilen bu baskılayıcı T lenfositlerin varlığında bir azalış olmuş olduğunu kanıtlayabilmişlerdir (Anonim, 1980).

2.3.5. Hashimoto tiroiditi patofizyolojisi

Piramidal lob ile simetriklik gösteren Hashimoto tiroiditi genel olarak sarımsı-pembemsi veya daha açık bir sarı renkte olup kauçuk sertliğindedir. Tiroiditin kapsüler yüzeyi lobüle edilebilir olup peri-tiroid dokulara yapışmayan özelliğindedir. Mikroskopisi; Epitel hücreleri yıkımında, lenfoid hücre infiltrasyonunda, fibrozisten oluşan diffüz bir periyot vardır. Asidofilik boyama da tiroid hücrelerinin daha fazla büyük olma eğilimleri vardır ve daha sonra mitokondiri ile dolu olan Hurthle veya Askanazy hücreleri adını alır. Folikül arası boşluklar azalır, kolloid ya az ve seyrek ya da yok olmuştur. Subakut veya Riedel tiroiditindeki vakalarda görülmüş olan fibrozis yapı ya kaybolur ya da orta ekseninde nokta şeklinde olabilir. Subakut tiroiditinde görülen dev yabancı hücreler ya da granüller HT'de gözlemlenmez. Ergenlikten öncedeki dönemde oksifili ve fibrozis belli belirsizdir ama epitel hücrelerinin hiperplazisi net olarak görülebilir. Elektron mikroskopunda immün globül G(IgG) bazal membranda yoğun madde birikintileriyle tespit edilebilir (Akamizu, Amino, 2017).



Şekil 2.5. HT vakasında elektron mikroskopunda tiroid dokusunun bazal membran boyunca bulunan IgG ve Tg'nin yoğun birikintisi. (Akamizu, Amino, 2017).

Hashimoto tiroidit yıkım mekanizmasında selüler ve sıvısal immünite vardır. İşte bu mekanizma içerisinde daha fazla miktarda B lenfosit ve sitotoksik T hücre infiltrasyonu tiroid mekanizmasını yıkmak için görevlendirilmiştir. TPO ve Tg'ye karşı tiroid antikor varlığı gözlemlenir. Yapılan vaka incelemelerinin %10'da bu TSH-reseptör antikoruna saptanmıştır. Hastalığın ilk döneminde Tg antikoruna net olarak yükseliş gösterirken TPO ise kısmen yükselmiştir. İlerleyen dönemde ise Tg azalmış hatta kaybolmuş. TPO antikoruna ise uzun zaman pozitif olarak varlığını sürdürmüştür. Hashimoto tanısında Anti-Tg antikorları yetersiz kalmakta ve vakaların yalnızca %20-50'sinde kaydedilmiştir. Önemli roldeki diğer bir durum ise apoptozistir. Ligand ve reseptör arasındaki bağlantılı durumu sağlayan apoptozis protoonkogen bc1-2 ile inhibe edilebilir ve HLA-DR3, B8 ve DR5 ile daha önemli bir durumdadır. Pearce ve arkadaşlarının çalışmalarında bu gelişen hastalık durumunda nodülde lenfoma ya da tiroit karsinomu görüldüğünde mutlaka ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) uygulanmalıdır. Tiroit karsinomu görüldüğünde bu hastalıkta prognoz daha uygun olduğunu düşünmüşlerdir (Pearce ve ark., 1998; Cooper ve ark., 2007; Bindra, Braunstein, 2006; Uysal, 2005; Ecemiş, Çolak, 2012).

Antijen-antikor ilişkisi ve spesifik olan T hücre formu HT'de bulunmuş ve literatür çalışma bulgularına dahil edilmiştir. Tiroglobulin, tiroid peroksidaz ve tirotropin majör antijen reseptörüdür. Folikül hücresinde sentezlenmeye başlayan Tg lümene kadar gider oradan da kolloid olarak saklanır. Tg'deki tirozin iyodinasyonunu sağlayan TPO, monoyodotirozini ve diiyodotirozini oluşturur. Kolloidden alınan Tg, tiroid folikül hücreleri ve TSH'ın etkisiyle peptidaz ve tiroglobuline ayrılır ve T3 ve T4 oluştur (Marinkovic, Garin, Yokota, Fu, Ruddle, Furtado, Lira, 2006).

Yapılan çalışmalarda HT'li hasta örneklerinden izole edilen tiroid lenfositleri T4/T8 oranının düz olmadığı ve bu T8 hücre varlığının daha artmış düzeyde olduğu bulunmuştur. Ayrıca neredeyse üçte bir oranında tiroid infiltre hücrelerinin ekspres ettiği TAC antijeni ise hasta örneklerindeki periferik kanda (PB) ya da lenfoid organlarda normal lenfosit TAC pozitif hücresi %10'un altına düşmüş şekilde bulunmuştur. Monoklonal antikor ve tamamlayıcısı OKT4 ve OKT8 negatif durum sonrası TAC+T hücreleri tarafından çoğaltıldı ve iki farklı klonlama ile T hücreleri

fitohaemagglutinin (PHA) ve interleokin 2 (IL-2) ile uyarılırken diğeri rekombinant IL-2 (rIL-2) ile aktive edilmiş oldu. T8 klonları sadece IL-2 (rIL-2) ile uyarılarda daha yüksek oranda tespit edilmiştir. PHA ve TIL+ klonları sitolitik etkileri K562 ve MOLT-4 hücrelerine NK etki göstermiştir. Tüm bu bulgular HT'de önemli sayılabilecek bir ölçüde tiroid T hücrelerinin NK aktivitesini ve aktif T8 sitolitik T hücre varlığını kanıtladı (Del Prete, Vercelli, Tiri, Maggi, Mariott, Pinchera, Ricci, Romagnani, 1986).

Kafkas popülasyonunda yapılan çalışmada TSHR'de bulunan tek nükleotit polimorfizmlerin (SNP) otoimmün hastalığıyla değil, Graves hastalığıyla ilişkilendirmiş olsa da yakın zamanda Çin popülasyonu üzerinde yapılan çalışmayla Hashimoto tiroiditi ile ilişkilendirilmiştir. SNP'lerin fonksiyonları tam olarak net olmasa da otoantijenik TSHR-A alt birimlerindeki RNA splice varyant düzeylerini yükseltebilirliği, SNP taşıyıcıların TSHR'DA mRNA transkriptine neden olduğu ve bununla TSHR'ye merkezi etki düzeyini düşürebilir. Kafkas nüfusunun eksonlarında Japonya'nın intronlarında bulunan Tg'de birçok SNP Graves ve Hashimoto ile bağlantılı olduğu kaydedilmiştir. 20.yy'da hasta çalışmaları ile immünoregülatuar HLA II, CTLA4 ve PTPN22 genleri risk faktörü olarak kabul edilmiştir (Dechairo ve ark., 2005; Brand ve ark., 2009; Liu ve ark., 2012; Colobran ve ark., 2011; Effraimidis, Wiersinga, 2014; Jacobson, Tomer, 2007; Ban ve ark., 2012; Effraimidis, Wiersinga, 2014).

Memeli dişi hücreleri embriyonik dönemde iki X kromozomlarından bir tanesi inaktif duruma gelir. Böylece memeli dişilerinde biri babadan bir diğeri aktif olan X kromozomlu mozaikler oluştururlar. İki hücre hattında genel olarak 50-50 oran görülür. Eğri boyunca X kromozom inaktivasyon (XCI) dediğimiz olay % 80 olarak X kromozomunda isteğe bağlı olarak tanımlanmıştır. Bunun sonucu olarakta X kromozomundaki kendi antijeni timus ve tolerans indüksiyondaki periferik olan bölgelerinde ekspres edilemez. Otoimmün hastalıklara yol açabilen X kromozomuna bağlı antijenler immünolojik tolerans düşüklüğüne sebep olabilirken bununla ilgili çalışmalarda AITD geliştirilmesinde XCI artan risk ile bağlantılıdır. Yapılan meta-analiz çalışmasında Hashimoto tiroiditi olan kadın vakalarda XCI çarpıklığı; OR.

2,40; %95 CI, 1,10-5,26 ölçülmüş olup bu epigenetik XCI kadınlarda otoimmün hastalıklara yakalanma oranını arttırdığı tespit edilmiştir (Brix ve ark., 2005; Simmonds ve ark., 2014; Effraimidis, Wiersinga, 2014).

HT ile tiroidektomi tedavisi yapılan vakalarda son araştırmalar gösteriyor ki spesifik olarak prognoz ve papiller tiroid kanser riskinin kadınlarda artan bir seyir gösterdiği kaydedilmiştir. Bunun aksine ince iğne aspirasyon uygulamasında ise HT ile tiroid kanserleri arasında herhangi bir bağlantı bulunmamıştır. Ek olarak otoimmün hastalığında primer tiroid lenfoma insidansındaki artış hastalığın malign tiroid lenfoma ile ilişkisini ortaya koymaktadır (Nourelidine, Tufano, 2015).

2.3.6. Klinik semptomlar

Özgün belirti ve bulgulara sahip olmayan Hashimoto tiroiditinde hastalık genel olarak uzun süreçler boyunca yavaş yavaş ilerler ve ortaya çıkar. HT olan vakalarda yapılan kan testleri TPO varlığını söylese de teşhis için erken bir durum olur. Tiroid hormon üretiminde rol oynayan TPO, HT olan vakalarda düşük düzeyde olup hücre hasarına sebep olurken hastalar sonunda hipotiroidi belirtileri gösterir. Hipotiroidi belirtileri ise hastalığın erken döneminden ilerlediği dönemlerde farklılık gösterir. Genel olarak fizik muayene taramasında guatr (büyümüş tiroid bezi).hipotiroidizm, artmış TSH ya da düşük T₄ belirlenir. Çoğu vakalarda TPO değeri yüksek değerlerde çıkar. Aile öyküsü güçlü olan bireylere erken teşhis söz konusu olabilir (Anonim, 2019).

Hashimoto hastalığının başlangıç evresinde görülen belirtiler

- Halsizlik
- Yorgunluk
- Kilo alma
- Cilt kuruluğu
- Saçta azalma
- Soğuk toleransı
- Konstipasyon

Hashimoto hastalığının ilerlemesiyle görülen belirtiler

- Tiroid bezinden kaynaklanan boyun çevresinde baskı durumu
- Hormon durumundan kaynaklanan boy kısalığı
- Terleme miktarındaki azalış
- Eklem ve kas ağrıları
- Sinirsel olan sağırılık durumu
- Periferik nöropati
- Galaktore(prolaktin seviyesindeki artıştan kaynaklı olan)
- Depresyon
- Demans
- Menstüriyel irregularite (yükselmiş prolaktinin, FSH –LH miktarını azaltmasıyla oluşan)
- Obstruktif uyku apnesi hali (üst solunumdaki kaslarda ve diyafragmadaki zayıflık hali) (Binay, Şimşek, 2016).

2.3.7. Teşhis- tedavi

Hashimoto tiroiditi tanıma kriterlerindeki heterojenlik çalışmalarındaki sonuçlarda güçlüğe sebep olur. HT teşhisinde anti- tiroid peroksidaz antikor (TPO Ab) seviyelerinin serumdaki artmış seviyesine bakılarak anlaşılır fakat seronegatif tiroidit ile de sağlanabilir (Grani, Carbotta, Nesca, D'Alessandri, Vitale, Del Sordo, Fumarola, 2014).

HT tanıma testinde; TSH, serbest T3, T4 ve anti Tg, anti TPO, anti mikrozomal antikorlarla teşhisi kolaylaştıran faktörlerdendir (Giannini, 1986).

T4 ve serbest T4 aralıklarındaki değerler ya normal ya da azalmış olarak bulunur. İyodür'ün dolaşımdaki etkisine göre ya da kullanımına bağlı olarak değişen, TSH ve RAIU normal seviyenin altına kadar inebilir, γ -globulin ise artış gösterebilir. Tüm bu değişim (5,2mg/ml) artmış bir antikor konsantrasyonunu gösterdiği için Tg'ye dolaşımda antikor etkisini yansıtır. Serumda bulunan TPOAb ve daha az rastlanan

TGAb'nın artmış değerleri ise bize otoimmün tiroid hastalığı göstergesidir. Genç hastalardaki seviyesi ya az ya da yer yer negatif olma eğilimindedir (McConahey, Keating, Butt, Owen, 1961; Glynne, Thomson, 1972).

Palpe edilebilen nodül gözlemleniyorsa tiroid ultrasonografi uygulanır. Tiroid dokusunda hipoekoik mikronodül olduğu zaman ultrasonografi kullanılır. HT yaşam boyu devam eder ve genel olarak hastalar L- tiroksin (levotiroksin) 75 ila 150 mcg'ye tedavi edilir (Hershman, 2019).

2.3.8.Hashimoto tiroidinin diğer dokularla ilişkisi

Mukoza ile bağlantılı lenfoid dokusu (MALT), klinopatolojik davranış sergileyen Hodgkin dışı bir lenfoma alt grubudur. Gastrointestinal sistem rahatsızlıklarından başvuran hastaların yaklaşık % 67'sinde akciğer, mesane, göğüs böbrek, karaciğer, cilt, tükürük bezi, tiroid, timusta gözlemlenebilir. MALT lenfoma özellikle otoimmün hastalığı ve kronik enflamatuar bozuklukları tetiklemektedir. *Helicobacter pylori* sayesinde midede indüklenir sürekli devam eden gastrite neden olan lenfoid doku ile tanımlanır. Sjögren sendromu ise Hashimoto ile karakterize edilir (Thieblemont, Berger, Coiffier, 1995).

Hashimoto Ensefalit son yıllarda araştırması artmış beyinde ciddi hasara yol açabilen enflamatuar bir hastalıktır. Ensefalite tanısı için biyobelirteçlerin gelişmesini sağlamıştır. Hastalığın ilk seyirinde otoantikör test sonuçları yeterli olmadığından tanı için nörolojik değerlendirmesi önemli olmuştur. HT'i ile bağlantılı ender görülen bu durum. tiroid otoimmünitesi ve steroidlere iyi klinik yanıt verir. Tartışmalı bir durumda olan ensefalopati endokrin sistemle ilişkili olsa da nöro-endokrin bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır Hashimoto tiroiditi ile birlikte Addison hastalığı, diabetes mellitus tip-1, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus veya vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklara rastlanabilir. HT'nin ayırıcı tanısında karşılaşılan hastalıklardan en sık görüleni guatr, Subakut tiroidit ve Riedel tiroiditi. Ötiroid hastalığı, Pan-hipopituitarizm tanısı, Lityum kaynaklı guatrdır (Graus ve ark., 2016).

2.4.Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Bir ya da daha fazla eşleşmemiş halde elektron bulunduran molekül olan radikaller, metabolik yollarda sıklıkla karşımıza çıkan ürünler olmaktadır. Esas işlevlerini yerine getirirken kontrollü biçimde bulunan bu radikallerin farklı dokular ile etkileşimli olan serbest formları da bulunmaktadır (Kehrer, Klotz, 2015).

Serbest radikaller, reaktif azot türleri (RNS) ve reaktif oksijenleri türleri (ROS) olmak üzere hem zararlı hem de yararlı olmak üzere görev alırlar. ROS'un yararlı görevleri; hücre içindeki sinyal basamakları arasında ikincil haberci olarak görev alıp onkojenik fenotipi indüklediği çalışmalarda kanıtlanmıştır. Zararları ise hücrenel yaşlanma üzerine etkisi ve bununda sebep olduğu anti-tümörjenik türler olarak görev almasıdır. Endojenite ve ekzojenite sayesinde kümülatif üretimi oksidatif stres olarak tanımlanır (Valko, Rhodes, Moncol, Izakovic, Mazur, 2006).

Oksidatif strese maruz kalan primer serbest radikaller, reaksiyon hızında ve konsantrasyonunda bilinen ölçüde biyomoleküllere saldıran sekonder bir reaksiyon basamağı üretirler. Hücrelerin ve dokuların ana malzemesini oluşturan proteinler serbest radikallerin hedefleridir ve bu yüzden reaksiyona girebilirler. Bu reaksiyon sonucunda genellikle in vivo olan peroksik radikaller karbon merkezli radikaller ürünlere dönüşürler ve son olarak ise yarı kararlı hidroperoksitlere dönüşürler. İşte tüm bu ara ürünler biyolojik hasara yol açar (Gebicki, 2016).

Antioksidanlar genel fizyoloji olayları esnasında ortaya çıkan serbest radikaller ve peroksitleri dengeye getirmekle görevlidir. Biyolojik süreçlerde gerekli olan reaktif oksijen türlerinin fazla üretildiklerinde ise zararlı etkileri olmaktadır. Hem endojen hem eksojen kaynaklı olan reaktif oksijen türlerinin saldırısı altında otoimmün hastalıklarıyla beraber oksidatif stresi tetiklediği ortaya çıkmıştır (Shah, Sinha, 2013).

Serbest radikaller tarafından spesifik olarak inflamatuvar reaksiyonlar sırasında lökositlerce üretilen oksidatif stres, zararlı serbest radikallerin oluşumuna sebep

olabilir. O^{-2} ve OH ve belirli koşullardaki hidrojen peroksit, OH oluşturabilir. Bu elementlerde otoimmün sistemde çeşitli hastalıklara yol açar (Andreoli, 2000).

2.4.1. Serbest radikallerin biyolojik fonksiyonları

Metabolik fonksiyonlarda oluşan radikallerin difüzyon yarığap boyutları küçük olanların aktiflikleri yüksektir. Aktivitesi küçük olan radikaller ise difüzyon hızları yüksek olmasına rağmen hücrenel hasarlara sebep olamazlar. Zincir reaksiyonlar şeklinde geręekleřen radikal reaksiyonlar üç aşamada geręekleřir. İlk aşaması, radikalik oluşumu başlatırken ikinci aşama reaksiyonun ilerlemesiyle geręekleřir. Bu aşamada ara ürün olan serbest radikallerin üzerinden yürür ve bu basamak ya devam eder ya da radikal yakalayıcılar tarafından durdurulur (Goldstein, Czapski, Cohen, Meyerstein, 1994; Poli, 1993; Diel Maestro, 1980).

2.4.2. Serbest radikallerin protein ve DNA'ya oksidatif etkisi

Proteinlerin modifikasyonu üç şekilde geręekleřir; spesifik amino asitlerin oksidatif modifikasyonu aracılıyla ya da radikal aracılı peptid bölünmesi şeklinde geręekleřirken lipid peroksidasyon ürünleri ve reaksiyona bağlı proteinlerin ęapraz bağlantısıyla da geręekleřebilir. Buna karşılık amino asit barındıran metiyonin, sistein, arginin ve histidin gibi proteinler ise oksidasyona karşı en savunmasız proteinler olarak bilinirler. Proteinlerdeki oksidatif hasar enzimleri, reseptörleri ve membran aktivitesini etkileyebilir. Hücrenel biręok fonksiyona zarar verebilen reaktif gruplara sahiptir. Protein oksidasyonunda peroksil radikalinin etkinliği bilinmektedir. ROS, proteinlere zarar verebilir ve metiyonin sülfoksit ve protein karbonillerin oluşumu da dahil olmak üzere karbonil ile diğer amino asit modifikasyonuna neden olabilir. Proteinlerdeki bu oksidasyon enzim aktivitesini, ısı stabilitesi ve proteoliz duyarlılığını etkileyerek yaşlanmaya sebep olur (Freeman, 1982; Lobo, Patil, Phatak, Chandra, 2010).

Yaşam için son derece önemli olan genom bütünlüğü olası DNA hasarı hücrelerin büyüme faaliyetleriyle yakından bağlantılıdır. Kabul görmüş olan teoriye göre ataksi

Çizelge 2.4. Serbest radikallerin etkilediği moleküller. (Akpoyraz, Durak, 1995).

1. Doymamış amino asitlerin ve kükürt içeren amino asitler	a) Proteinlerin denaturasyonu b) Çapraz bağlanması c) Enzimlerin inhibasyonu d) Organların ve hücrelerin geçirgenliğindeki değişiklikler
2. Nükleik asit bazlar	a) Hücrelerin gelişimindeki değişiklikler b) Mutasyon
3. Karbohidrat	a) Hücrelerin yüzey reseptörlerindeki değişiklikler
4. Doymamış lipit	a) Kolesterolün ve yağ asitlerinin oksidasyonu
5. Kofaktör etkiler	a) Nikotinamid ve flavin içeren kofaktörlerin aktifliğindeki azalmalar b) Askorbat ve porfirin oksidasyon
6. Antioksidan maddeler	a-tokoferol ve β -karoten gibi antioksidanların aktifliğindeki azalmalar
7. Protein	a) Denaturasyonlar b) Peptit zincirindeki kırılmalar
8. DNA	a) Bazların modifikasyonları b) Zincirdeki kırılmalar
9. Hyaluronik asit	a) Synovial sıvının viskozitesinde değişiklikler

telanjiektazi mutant (ATM) ve kontrol noktası kinaz 2 (Chk2) dâhil artmış seviyelerdeki korunan DNA onarım sistemi, ekzojen ve endojen kaynaklı DNA zararını tamir edebilirken düşük uyumlu homeostaz seviyelerinde ise hasara neden olabilir. Endojen olan bu hasarın DNA tarafından onarımı yapılmazsa zamanla birikir ve hücrel tahribata yol açarak apoptoza neden olabilir ve genomda planlı olmayan değişimler görülebilir. DNA hasar birikmesi nörotoksite ve nörodejeneratif hastalıkların görülmesini sebep olur. DNA hasarına ve mitokondriyal yolun aktivasyonundan kaynaklanan apoptozu tetikleyebilen aşırı alkol kullanımı ROS seviyesini önemli seviyelere çıkarabilir (Terabayashi, Hanada, 2018; Mirza-Aghazadeh-Attari ve ark., 2018; Fernandez-Bertolez ve ark., 2018; Wu ve ark., 2018; Fowler ve ark., 2012; Ru ve ark., 2019).

2.4.3. Lipid Peroksidasyonu (LPO)

Serbest radikallerle benzerlik gösteren lipid peroksidasyonu karbon bağları arasındaki çift bağların özellikle karbonlardan hidrojenin soyutlanmasını sağlayan doymamış yağ asidine (PUFA) saldıran bir bozukluktur. Hasar verebilen ve hatta ölümcül olabilen peroksidatif modifikasyonun esas hedefi glikolipid, fosfolipid (PL) ya da kolesteroldür. Bunun yanı sıra lipoksijenaz, siklooksijenaz ve sitokrom P450 enzimi sayesinde de lipitler oksitlenebilirler (Yin, Xu, Porter, 2011; Antonio, Muñoz, Argüelles, 2014).

Lipit peroksidasyonu sonunda aldehitlerin iyi bilinenlerinden malondialdehid (MDA) gibi toksik ürünler meydana gelebilir. MDA, membranlarda bulunan reseptörleri ve membranlarda çalışan enzimlerin etkilerini ortadan kaldırıp komponentlerine çapraz bağlanmayı ve polimerizasyona sebep olarak membranda ciddi sorunlar ortaya çıkarabilirler. LPO ya oto katalitik yayılım ile sürdürülür ya da süpürücü antioksidanlarca bitirilir (Goulart, Batoreu, Rodrigues, Laires, Rueff, 2005; Gutteridge, 1995; Süleyman, Gül, Erhan, 2018).

Toksik etkilerini iki şekilde gösteren lipid peroksitlerin lipit membranlarının bileşimlerini, yapılarını ve dinamik enerjilerini değiştirerek lipitlerin hücre zarı

bütünlüğünü koruma görevini etkiler ya da ROS üreterek DNA ve proteinleri çapraz bağlayan reaktiflere ayırabilir. Toksik sekonder haberciler üretebilen lipid peroksidler birçok patolojik soruna ve hücre ölümüne sebep olduğu birçok çalışmada bulunmuştur (Radmark, Werz, Steinhilber, Samuelsson, 2015; Ackermann, Hofheinz, Zaiss, Kronke, 2016; Gaschler, Stockwell, 2017).

2.4.4. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, serbest radikallerin üretimi ve antioksidan savunma sistemleri arasında dengesizlik sonucunda oluşan ve tiroid hastalıkları dâhil birden fazla otoimmün hastalık patogenezinde etkinliği ortaya çıkmıştır (Ruggeri, Vicchio, Cristani, Certo, Caccamo, Alibrandi, Giovinazzo, Saija, Campennì, Trimarchi, Gangemi, 2016).

Katalaz, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve A, E ve C vitaminleri. Glutatyon, ubikinon ve flavonoidler gibi non-enzimatik antioksidanlardan oluşan savunma mekanizması serbest radikalleri nötralize etmekle görevlidir. Bu görev yerine getirilmez ise oksidatif stres ortaya çıkar. Fiziksel aktivitelerle artış gösteren serbest radikallere cevap olarak oksidatif fosforilasyon artış gösterecektir. Serbest radikallerdeki artışa antioksidan savunma mekanizmaları yetersiz kalırsa radikal hücre bileşenleri ilk lipitlere saldırır. Bu saldırı sonucunda lipid peroksidasyonu başlatılır ve farklı hücrelere hasar vererek daha fazla radikal ve ROS'u oluşturabilir. SOR'un artışıyla ilişkili olarak antioksidan tüketimi çeşitli oksidasyonlara yol açar; bunların başında da lipid, DNA ve protein gelir (Jackson, 1999; Urso, Clarkson, 2003; Shao, Roberts, Markesbery, Scheff, Lovell, 2006; Bayir ve ark., 2005; Kısaoğlu ve ark., 2013).

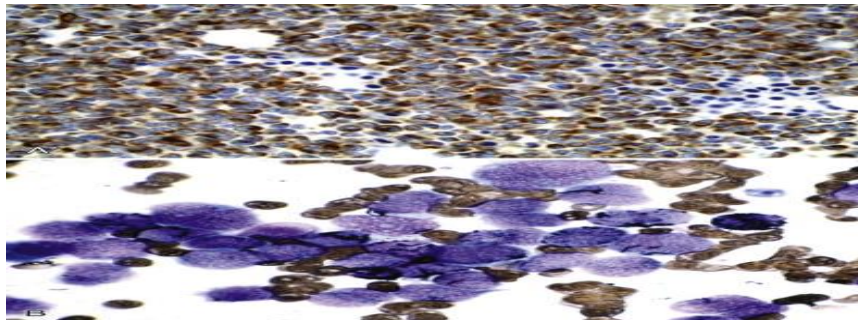
Hashimoto tiroiditi ve çeşitli enflamatuar ve immün aracılı rahatsızlıkların patogenezinde rol oynayan oksidatif stresle ilgili bir çalışma da serum glutatyon (GSH) durumu ve HT'de geri dönüşüm enzim aktivitelerini saptamak otoimmünite ve tiroid fonksiyonunun biyobelirteçleri ile ilişkilerini araştırılmıştır. Rostami ve arkadaşları HT tanısı almış kadın vakaların anti-tiroperoksidaz anti-vücut (TPO-AB),

anti-tiroglublin antikoru (Tg-AB), tiroid hacmi (Tvol), idrar iyot atılımı (UIE), GSH ve glutasyon peroksidazın (GPx) aktiviteleri, glutasyon redüktaz ve gama-glutamilttransferaz değerlerine bakmıştır. HT'li vakalarda GSH seviyesindeki ciddi bir azalış olduğu gösteren ilk çalışmaya imza atmışlardır ve TPO-AB titreleri bağlantısı ve GSH'daki bu azalmanın oksidatif stres aktivasyonu ve HT'de immünolojik hoşgörüsüzlüğe yol açtığı fikrini desteklemiştir (Rostami, Aghasi, Mohammadi, Nourooz, 2013).

SOR ve diğer aktif oksijen türleri birçoğu hücreler sayesinde üretilir. Hücrelerde hasarlara yol açan ana faktörler olarak görülen membran lipidlerinin oksijen radikalleri üzerinde önemli çalışmalar kaydedilmiştir (Fridovich, 1975; Tappel, 1980; Davies, Goldberg, 1987).

2.5. Miyeloperoksidaz (MPO)

Nötrofil ve daha az miktarda monositlerde bulunan MPO, hem barındıran peroksidaz ailesindedir. Fagositlerin oksijen molekülüne bağlanarak mikrobisidal aktivitesinde görev alan enzimatik ve aktif MPO, hidrojen peroksit ve klorür ile kuvvetli bir oksidan olan hidroklorik asit üretir. Hücreler arası etkileşimde ve sinyallerinde katalitik aktivitesiden ayrı olarak enflamatuvar yanıtlar verebilir. MPO'nun aşırı üretimi akut ve kronik iltihaplanmalarla karakterize olup doku hasarı oluşturabilir ve birçok alt türünün enflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirildiği çalışmalarda saptanmıştır (van der Veen, de Winther, Heeringa, 2009).



Şekil 2.1. MPO'nun immüno histokimyasal (ilk resim) ve sitokimyasal lekeleri. (ikinci resim). (Naeim . Rao Song Grody. 2013).

MPO eksikliğinde en sık rastlanan fagosit bozukluğu, ekspresyonu değişen otozomal çekinik olan bir hastalık olarak karşımıza çıkar (Rosenzweig, Holland, 2010).

MPO nötrofil mikrosidal mekanizmasında ciddi bir rol oynar ve aktif haldeki nötrofil MPO'yu fagolizomlara veya hücre dışına gönderir (Naeim, Rao, Song, Grody, 2013).

Lökosit bir enzim olan MPO seviyesi, koroner arter vakalarında anlamlı bir şekilde artış göstermiştir. Vakalarda gözlemlenen artmış MPO seviyesinden başka miyokard enfarktüsü tekrar eden enfarktüs ve revaskülarizasyonlardaki artış kardiyak risk görülmüştür ve akut koroner sendromlardan öncesinde kalp plak çalışma mekanizmasının tespitinde yararlı olarak görülmüştür (Dasgupta, Wahed, 2014).

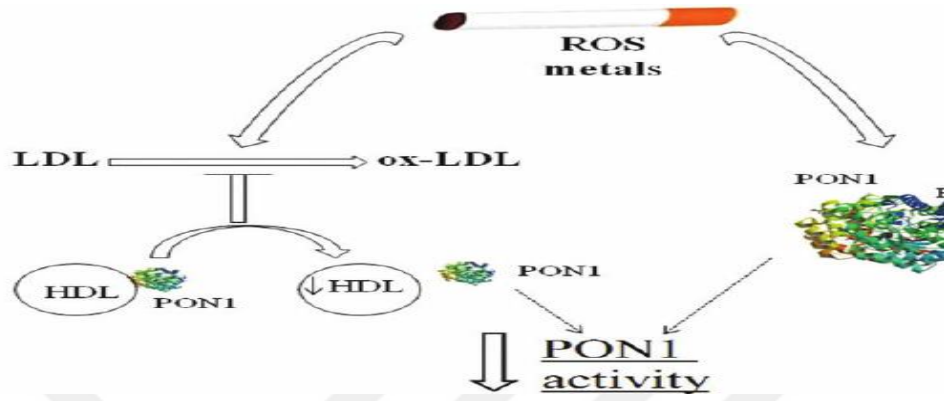
2.6. Paraoksonaz-1 (PON-1)

Organofosfat detoksifikasyonundan sorumlu ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu engelleyen bir esterazdır. Büyük bölümü karaciğerde sentezlenir (Aulbach, Amuzie, 2017).

HDL'nin antioksidatif ve inflamatuvar bileşenlerini oluşturan ve birçok hastalıkta HDL-PON-1 bağlantısındaki aktiviteyi düşürmeye yardımcı olduğu düşünülmektedir Paraoksanaz-1 aktifliği HDL'nin bileşen molekül ortamına önemli ölçüde bağlı olduğu bulunmuştur. Lipitlerin taşınması, apoptoz ve zarlar arasındaki sıvı ve doku yüzeylerinin korunmasında birçok işlevi olan PON-1, HDL ile olumlu bir korelasyon gösterip yağ doku salgılayan adiponektinin hepatik üretimde artışa yol açtığı gözlemlenmiştir. HDL için geçici ya da kısmen kalıcı bağlayıcılık gösterir. PON-1'in sinyal peptidi için hidrofobik bir ortam hazırlayan HDL ayrıca enzimi stabilize tutarak enzim sekresyonunu kolaylaştırıcı bir yol sunar (Mackness, Mackness, 2014; Rochu, Chabrière, Masson, 2010).

İnsanlarda biyokimyasal analizlerde artan-normal-azalan seviyelerde tabakalaşma gösteren Pon-1 düzeyi genomik olarak farklı varyantlar tanımlanmış olup sadece

genomik analizlerin yeterli olmayıp aynı zamanda çevre koşulları, beslenme şekilleri ve gelişim de etkili olduğu saptanmıştır (Trent, 2005).



Şekil 2.2. Paraoksonaz-1 işleyişini etkileyen faktörler. (Trent, 2005).

Dünya üzerindeki farklı popülasyonlardaki PON-1 192 genotipinin dağılımı ve sıklık oranı CAD ile ilişkisi kaydedilmiştir. Aynı zamanda yapılan birkaç çalışma PON-1 işlevinin aterosklerotik komplikasyonlarla ilintili olduğu kaydedilirken sadece genotipin değil bunun yanı sıra fenotipinde önemi üzerinde ciddi şekilde durulmuştur (Scacchi, Corbo, Rickards, 2003; Jarvik ve ark., 2000; Ayub, Mackness, Arrol, Mackness, Patel, 1999; Bounafaa ve ark., 2015).

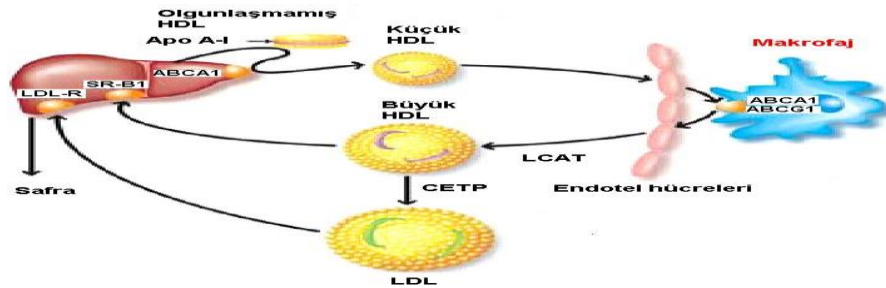
2.7.Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)

Yüksek yoğunluklu lipoprotein %50 protein %50 lipit yapısından oluşan bir kompleks olup apolipoprotein A-I (ApoA-I), apolipoprotein A-II (ApoA-II) ve diğer apolipoproteinlerin asıl protein bileşeni olarak karşımıza çıkmaktadır. HDL çalışma mekanizması için gerekli olan paraoksonaz-1 gibi bazı enzimleri içerir (Chang, Lim, Lee, Liao, Chen, Chang, Tang, Yang, Chen, 2019; Hsieh, Chang ve ark., 2013).

1970 yılında plazma HDL kolesterol (HDL-C) düzeyleri arasındaki ters korelasyonu bildiren çalışmalar ve o zamandan bu yana ek çalışmalarla doğrulanan yayınlar yapılmıştır. 1980'lerde ise koroner kalp hastalığı için bir belirteç olarak kabul görmüştür. Ana protein bileşen sentezi ve salgılanmasından sonra büyük oranda

hücre dışı lipit (fosfolipit ve kolesterol) edinimi ve olgunlaşmış HDL partikülü toplanması ve üretimini içerir. ApoA-I ve ApoA-II HDL'nin başlıca apolipoproteinleridir ve biyosentez için gereklidir. HDL'nin neredeyse %70'ini oluşturan ApoA-I hemen hemen tüm partiküllerde bulunur. ApoA-I bağırsak ve karaciğerde sentezlenir, hepatik aşırı ekspresyonunda ise HDL-C düzeylerini anlamlı ölçüde artırır ve yapılan bir çalışmada farelerde aterosklerozun ilerlemesini engellediği ve hatta geriletği bulunmuştur (Lewis, Rader, 2005; Miller, Miller, 1975; Rader, 2006).

Aterogenezde önemli rolü olan HDL'nin koruyucu özelliği ve apolipoprotein A-1 sayesinde kolesterolün ters trans-portu damar duvarındaki ve periferal dokudaki kolesterolü alıp karaciğere taşımak ve karaciğerde kullanarak ya da safraya atarak elimine edilmesini sağlamaktır. HDL aynı zamanda kolesterolün antioksidan, anti inflamatuvar ve endotel disfonksiyonu düzenleyici etkileriyle de bilinir. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'nin sayesinde oluşan serbest oksijen radikalleri ve köpüksü makrofaj hücrelerini de HDL kolesterol engellemektedir. Bu sayede LDL'nin oksidasyonuna da engel olmaktadır (Rosenson, 2005; Kizilarslanoğlu, Güven, 2011).

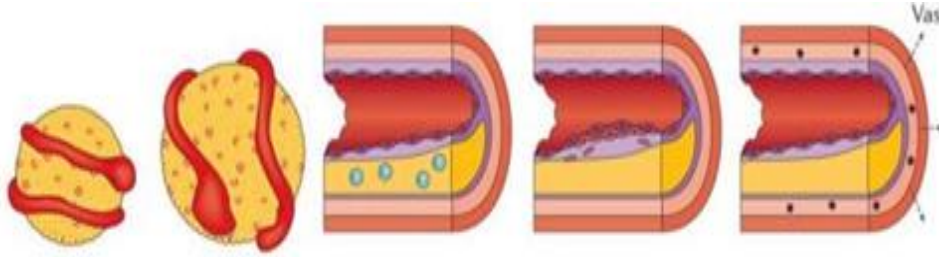


Şekil 2.8. Lipoprotein metabolizması. (Özkan, 2018. Lipoprotein Metabolizması, <https://docplayer.biz.tr/97248474>).

2.8. Koroner arter hastalığı (CAD)

Koroner arter hastalığı, kalbin oksijen ve besin ihtiyaçlarını karşılayan kan damarlarındaki aterosklerotik plaka oluşumudur. Damarların iç yüzeylerindeki endotelial hücre bozukluğuyla başlayan ve bu damarların süreç içerisinde daralmasıyla nitrit oksit sinyal mekanizmasındaki aksamaya yol açan bir durum

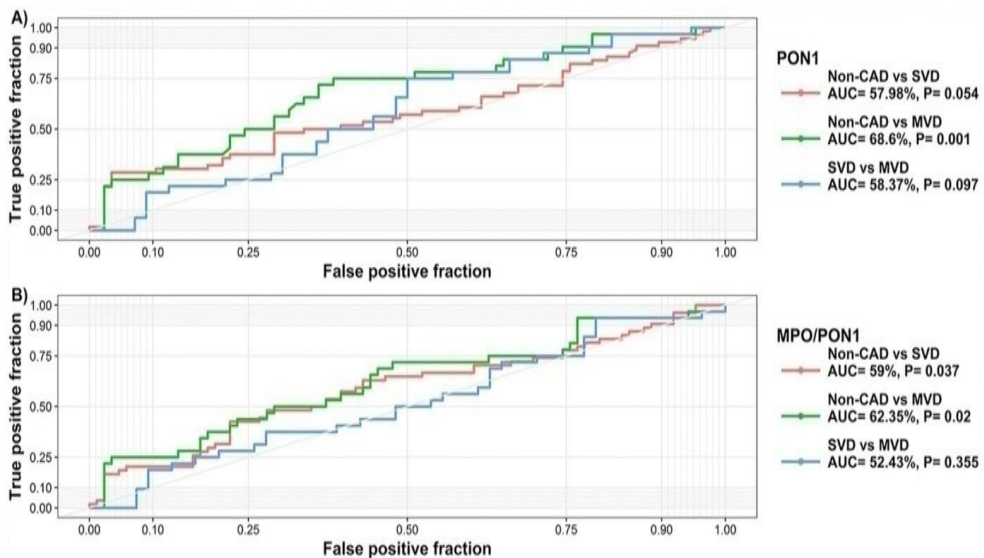
olarak gözlemlenir. Damar iç duvarında kolesterol taşımada görevli lipoproteinlerinin infiltrasyonuna köpük hücreler aracılığıyla enflamatuar bir yanıt oluşturulur. Damar duvarlarının alt tabakalarında düz kas hücreleri sayılarını artırır ve damarın yeniden biçimlenmesine sebep olurken damarların küçülmesine ve kan akışının aksamasına neden olur (Libby, 2014; Khera, Kathiresan, 2017).



Şekil 2.9. Genetik lokuslardaki CAD ile ilişkili fizyoloji. (Khera, Kathiresan, 2017; Kessler, Vilne, Schunkert, 2016).

Sağlık alanında ileri seviyedeki ülkelerde bile ölüm nedeni olmaya devam eden KAH. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünya genelinde yılda yedi milyona yakın insanın bu hastalıklardan öldüğü kaydedilmiştir. Ani kardiyak ölümlerde %80 oranından da fazlasının aterosklerotik KAH sebep gösterilmektedir (Wang, 2005; Dünya Sağlık Örgütü W, 2014; Bounafaa ve ark., 2015).

Çizelge 2.4. MPO. PON-1 MPO/PON-1 ilişki grafiği.(Variji. Shokri. Fallahpour. Zargari. Bagheri. Abediankenari. Alizadeh. Mahrooz. 2019).



2.9. Kardiyovasküler hastalıklarla oksidatif stres ilişkisi

Kardiyak ve vasküler miyositlerde rastlanan oksidatif stres ya artmış ROS oluşumundan ya da azalan antioksidan rezervinden kaynaklanabilir ve hücrelerde hasara neden olur. Artan ROS aslında endotel disfonksiyon, azalmış haldeki moleküler oksijenin azalmış seviyedeki mitokondrisi, beyaz kan hücreleri (WBC) tarafından salgılanması, katekolominin oto-oksidasyonu ve radyasyon ya da hava kirliliğiyle karşılaşması durumlarıyla alakalı olduğu düşünülmektedir. Esas görevi savunmak olan antioksidan rezervindeki azalma ise gen ekspresyonlarındaki farklılıktan ya da tükenmeden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Neden sonuç ilişkisi tam olarak kurulamasa da kardiyovasküler hastalıklarda oksidatif stres rolünü gösteren artmış ROS varlığı çalışmalarda saptanmıştır (Dhalla, Temsah, Netticadan, 2000).

Biz bu çalışmada Hashimoto tiroidi tanısı almış hastalarda HDL'nin MPO ve PON-1 ile ilişkisini saptamak. oksidatif stres etkisini ve koroner arter hastalığı ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmalar Ağustos 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Biyokimya Araştırma Laboratuvarı ve Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahili Bilimler Bölümü İç hastalıkları Anabilim Dalında çift merkezli olarak yürütülmüştür. Bu çalışma 2008 Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak yerel etik kurul tarafından onaylanmıştır. Her katılımcı için yazılı ve bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Çalışma için Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul uygunluk izni alınmıştır (28.08.2019 tarihli ve 2019-33 sayılı).

3.1. Materyal

3.1.1. Materyal örnekleri

Çalışma. Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen eski ve yeni tanı almış bireyler ve sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır. Grupları oluşturan örneklem sayısı power analizi sonucuna göre belirlenmiştir.

Power analizine göre; çalışmaya 18-55 yaş arası toplam 54 (K+E) Otoimmün troidit (Hashimoto) hastası ve 28 (K+E) sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşı cinsiyeti, tanı yaşı, hastalık süresi, hastaların başlangıç klinikleri (hipotiroidi, ötiroidi, hashitoksikoz) ve kayıtlardaki son klinikleri, tiroid antikor pozitifliği (anti-TPO, anti-Tg, TSH reseptör antikor (TRAb)), tiroid USG bulguları, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapıldıysa patoloji raporu sonucu, tiroidektomi yapıldıysa patoloji raporu sonucu, Graves hastalığı ile birlikteliği eşlik eden hastalıklar ve maligniteler sorgulanarak raporlanmıştır. Ayrıca hasta kayıtlarından hemogram, rutin biyokimya verileri (Glikoz, Üre, Kreatinin, AST, ALT, ALP, LDH, total kolesterol, trigliserit, HDL,

LDL) ve B-mod ultrasonografi raporları elde edildi. Hiçbir hastada tanıyı doğrulamak için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmadı. Hastalara ait rutin biyokimyasal analizlerden elde edilen veriler ve ultrason sonuçları da çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde katkı sağladı.

Gönüllü hastaların dahil edilme kriterleri;

- Çalışmaya katılmayı kabul ederek, bilgilendirilmiş onam formunu imzalamak.
- 18-65 yaş arasında olmak.
- Gebe olmamak.
- Hashimoto tiroiditi tanısı almak.
- Başka herhangi bir hastalığı olmamak.
- Anti-tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) ve anti-tiroglobülin antikor (anti-Tg)'dan en az biri pozitif olması.

Gönüllü Kontrol grubu dahil edilme kriterleri;

- Çalışmaya katılmayı kabul ederek, bilgilendirilmiş onam formunu imzalamak.
- 18-65 yaş arasında olmak.
- Gebe olmamak.
- Hashimoto tiroiditi tanısı almamak.
- Herhangi bir hastalığı olmamak.
- Anti-tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) ve anti-tiroglobülin antikor (anti-Tg) ikisinin de negatif olması.

Gönüllülerin araştırmaya dâhil edilmeme kriterleri;

- 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olanlar
- Gebe olanlar

- VKI>30 olup *Diabetes mellitus*, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, ciddi hiperlipidemi (LDL>190, ailesel hiperlipidemi), koroner arter hastalığı gibi ateroskleroz için risk oluşturan hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.
- Herhangi bir kanser ve diğer otoimmün hastalık varlığı, primer hiperparatiroidizm
- Tiroid ameliyatı geçirmiş olanlar

3.1.2. Kullanılan cihazlar ve malzemeler

Spektroformetre

Ultrasonik banyo (Bandelin Sonorex RK 100, Almanya)

Manyetik Karıştırıcı (IKA, Almanya)

Millipore Direct-Q 3 Ultra Saf Su Cihazı (USA)

pH-metre (Mettler Toledo MP 220, İsviçre)

Soğutmalı santrifüj (Eppendorf 5043, Netheler-Hinz GmbH, Almanya)

Soğutmasız santrifüj (NF1215, Nüve, Türkiye)

Eppendorf MiniSpin Plus Mikrosantrifüj (Almanya)

Hassas Terazî (Precisa, İsviçre)

Solvent Süzme Aparatı (Schott Duran, Almanya)

Pipetler;

Otomatik Pipetler (Eppendorf, Almanya)

Dispensör pipet

Cam pipetler

Pastör pipeti

Su banyosu (Julabo TWB5, Almanya)

Derin dondurucu -86 °C (Daihan, Güney Kore)

Otoanalizör (Olympus 2700 otoanalizörü, Japonya)

Spektrofotometre (Biochrom Libra UV-Vis, İngiltere)

Tam kan sayım cihazında (Bechman Coulter, İngiltere)

3.2. Metot

3.2.1. Örneklerin muhafazası

Tüm gruplardan kan örnekleri alındı ve 10 dakika boyunca 4000 g'de santrifüjlendi. Serum örnekleri ışıktan korunarak alındı ve çalışma yapılincaya kadar -80°C 'de saklandı (Martens-Lobenhoffer, 2004).

3.2.2. Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Serum örneklerinde rutin Biyokimya parametreleri Olympus 2700 otoanalizörü (Japonya) ile tayin edildi. Tam kan sayımları da tam kan sayım cihazında (Bechman Coulter, İngiltere) yapılmıştır.

PON1 aktivitesinin belirlenmesi

Serum paraoksonaz aktivitesi, Rel Assay Diagnostics ticari kit kullanılarak ölçüldü (Katalog no:5D43. Gaziantep. Türkiye). Testin %CV değerleri, üretici firma tarafından düşük, orta ve yüksek serum havuzlarında sırasıyla 4,1. 1,7 ve 1,5 olarak bildirilmiştir. Birinci reaktif kiti; Tris-HCl tamponu (PH:8,0. 100 mM) ve CaCl_2 (2 mM); ikinci reaktif ise substrat solüsyonu (paraokson, 5 mM) içermektedir. Metodun prensibi substrat olarak kullanılan paraoksonun enzimatik hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenolün spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır. Serum paraoksonaz aktivitesi spektrofotometre ile kinetik olarak ölçülmüştür. Reaksiyon sonucu oluşan P-nitrofenolün dakikada oluşturduğu absorbans 412 nm' de spektrofotometre cihazında ölçüldü. P- nitrofenol için molar absorpsiyon katsayısı $\epsilon_{412} = 18,290 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ olarak alındı. Paraoksonaz aktivitesinin bir ünitesi bu ölçüm koşullarında dakikada bir μmol paraoksonu hidroliz eden enzim miktarı olarak tanımlanmış ve enzim aktivitesi U/L şeklinde ifade edilmiştir.

Miyeloperoksidaz (MPO) tayin yöntemi

Serum MPO aktivitesi Klebanoff ve Clark metodu ile tespit edildi ve 460 nm'de

hidrojen peroksit (H₂O₂) varlığında miyeloperoksidaz ile o-dianiside oksidasyonu sonucu sarımsı turuncu ürünün oluşum oranı üzerine dayanır. Milimolar/litre olarak ifade edildi (Klebanoff, S.J., Clark, F.A., 1978. The neutrophil: function and clinical disorders. 1. Amsterdam. The Netherlands: Elsevier/North Holland Biomedical Press, p. 810).

3.3. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel hesaplamasında gruplara ait demografik verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde ve ortalamalar kullanılmıştır. Sayım değişkenlerinin gruplararası karşılaştırmalarında ki-kare testi, biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde, normal dağılıma uygunluk testi yapılmış ve normal dağılıma uyduğu için parametrik testler kullanılmıştır. Hemodiyaliz girişleri ile kontrol gruplarının kıyaslanmasında ve giriş-çıkış farklarının değerlendirilmesinde ANOVA-Post Hoc Test, hemodiyaliz çıkışlarının kıyaslanmasında T test-Levene's testi kullanılmıştır.

4.ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1 Araştırma Sonuçları

Hashimoto tiroiditli hastalarda koroner arter hastalığı açısından risk faktörü taşıyan MPO, PON-1, HDL ilişkisi araştırıldı. Bu kapsamda ilgili hastaların ve sağlıklı gönüllü bireylerin rutin biyokimya analizleri ve tiroid panelleri çalışılmış olup. veriler çizelge 4.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Bireylerin demografik ve bazı biyokimyasal verileri.

Parametreler	Kontrol		Hasta		U	P
	Mean±S.D	SEM	Mean±S.D	SEM		
Yaş [#]	37,8±11,4	11,4	41,2±12,0	2,5	-	,326
TSH	8,2±12,8	2,6	2,2±1,2	0,24	187,000	,024
ST3 [#]	2,9±,47	,09	3,35±0,46	0,1	-	,002
ST4	1,2±,29	,05	1,15±0,14	0,03	273,000	,589
Anti-TPO	1031±503	100	30,5±5,22	1,1	,000	,000
Anti-Tiroglobülin	196,6±164,8	32,9	28,8±11,1	2,26	12,000	,000
Total Kolesterol [#]	188,8±42,9	8,6	193,4±36,3	7,4	-	,684
LDL [#]	113,3±33,7	6,7	116,7±29,9	6,11	-	,712
HDL	57,7±14,1	2,8	53,2±15,0	3,1	300,000	,784
Trigliserid	103,6±46,5	9,3	112,0±49,9	10,1	280,000	,698

Shapiro Wilk test sonuçlarına göre yaş, ST3, total Kolesterol ve LDL verileri için One Way-Anova kullanıldı (p>0,05). Diğer parametreler için Mann Whitney U testi kullanıldı.

Çizelge 4.1.'de gösterilen yaş ve yaştan hasta ve kontrol grubunda ilişkisine bakılmış olup TSH, T3, T4, Anti TPO, Anti Tiroglobulin ve CRP (C-reaktif protein) seviyelerine

bakılmıştır. Bu doğrultuda bireylerin demografik ve bazı biyokimyasal verileri Hashimoto hastalarında TSH, anti-TPO ve anti-Tiroglobulin kontrollerde bulunanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (yaş parametresi ve ST4 hariç) ($p<0,05$). Ancak, grupların yaş ve ST4 verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p,005$).

Çizelge 4.1.'de total kolesterol, LDL, HDL, Triglicerit seviyelerine rutin biyokimya markerlarında bakılmıştır. Bu seviyelerde kontrol ve hasta grupları için anlamlılık düzeyleri belirtilmiştir. ST3, total kolesterol, LDL ve trigliserid kontrollerde olanlara göre Hashimoto hastalarında daha yüksek bulundu. Ancak bu parametreler kontrol ve hasta grupları arasındaki fark açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p,005$).

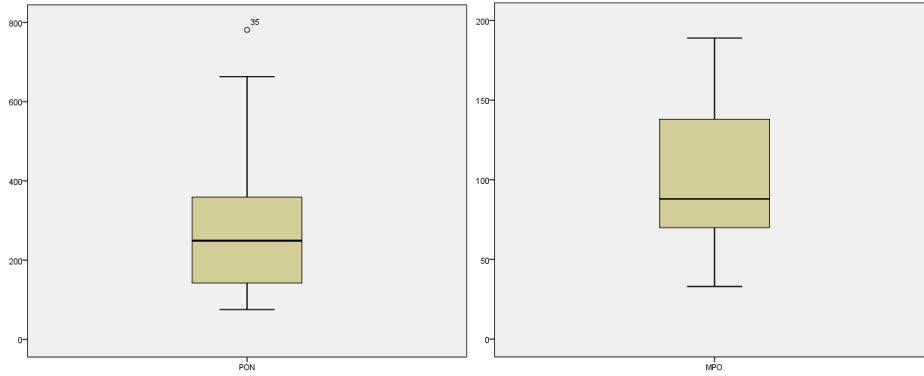
Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol grubunda PON-1, MPO, HDL değerleri.

		PON	MPO	HDL
Kontrol	Mean±S.D	276,0±187,6	82,0±41,2	57,7±14,1
	SEM	37,5	8,4	2,8
Hasta	Mean±S.D	156,6±71,5	110,5±39,7	53,2±15,0
	SEM	14,7	8,1	3,1
	U	176,000	181,500	300,000
	p*	,013	,018	,784

Çizelge 4.2.'deki değerler ise PON, MPO ve HDL seviyelerinin hasta ve kontrol grubu için karşılaştırmasını göstermektedir. Kontrol grubunda PON seviyesi 276,0±187,6 iken hasta grupta ise 156,6±71,5 bulunmuş olup seviyesinin düştüğü görülmüştür ($p=0,013$). MPO'da ise kontrol grubunda 82,0±41,2 değeri bulunurken hasta grupta ise bu değer 110,5±39,7 anlamlı olarak yükselmiştir ($p=0,018$).

Çalışma grupları değerlendirildiğinde. Hashimoto Tiroiditi olan hastalarda PON-1 düzeyleri sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$, $p=0,013$) ve MPO düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p <0,05$, $p= 0,018$).

Tüm bu çalışmalar sonucunda ise MPO ve PON-1 arasında negatif bir korelasyon elde edildi ($r=-0,148$).



Şekil 4.1. MPO ve PON-1 negatif korelasyonu

4.2 Tartışma

Hashimoto tiroiditli hastalarda Koroner Arter hastalığına yakalanma riski açısından oksidatif stres markerları değerlendirilmiş olup hasta grubunda öncelikle biyokimyasal verileri, tanıdaki biyokimyasal ve hormonal verileri diğer çalışmalarla uyumluluk göstermiştir.

Tiroid hastalıklarının tanı ve terapötik ilişkisinde TSH'ın öneme sahip olduğunu söyleyen Csaba ve Károly (2017) yaptıkları Hashimoto tiroiditi olan 880 hastada (728 kadın, 44,8 yaş) makro-TSH'ın biyolojik aktivite göstergesi olan TSH-anti-TSH antikor (IgG) kompleksinin hastalarda ihmal edilemeyecek düzeyde (% 4,6) saptamışlardır. Dolaşımda immün komplekslerin önemi, artmış TSH miktarlarına rağmen hastalardaki periferik hormon düzeyinin fizyolojik olarak normal aralıkta olması ve hiçbir hipotiroidizm klinik semptomlarının gözlenmemesidir.

Subklinik hipotiroid tanısı alan hastalar normal serum tiroid hormon seviyeleri (T4, T3, FT3, FT4) ve yüksek TSH değerlerine sahip olurlar. Genellikle Subklinik hipotiroidizme sebep olan Hashimoto tiroiditi, yüksek serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyelerine sahip olduğundan kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak görülür. Bu hastaların uygun bir şekilde taranması ve tedavisiyle ilgili Yu ve arkadaşlarının (2016) tiroid uyarıcı hormonun üst sınır değerini belirlemek için Hashimoto tiroiditini altın standart olarak kullandıkları çalışmada 2856 kişilik örneklemede serum içermeyen triiyodotironin (FT3), serbest tiroksin (FT4), TSH,

tiroid peroksidaz antikoru (TPAb), tiroglobulin antikoru (TGAb) ve diğer biyokimya parametreleri test edilmiştir. Tiroid ultrason muayenesinde HT tanısı almış olan bireylerin tiroid antikorlarının (TPAb ve TGAb) varlığına ve tiroid ultrason muayenesindeki sonuçların anormalliklerine dayanmaktadır. HT' ya da HT olmayan kohortlar arasındaki farkı karşılaştırmak üzere eşleştirilmemiş T testi, Mann-Whitney U testi ve Pearson Ki-kare testi kullanılmış olan çalışmada iki grup içinde geçerli p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul görmüştür. Araştırma sonuçlarında kadınların oranı (% 75), erkeklerden (% 25) daha yüksek bulunmuş olup, örneklemin cinsiyet özelliği ile tutarlı olduğu kaydedilmiştir. Serum kreatin seviyesinin ve ürik asitin HT grubunda daha düşük olduğu ve kadınlarda HT'nin yüksek prevalansı ile ilişkili olabileceği, çünkü dişilerin erkeklerden daha düşük serum kreatinin ve ürik asit seviyesine sahip olduğu daha önceki çalışmalarla desteklenmiştir. TSH seviyesi HT olmayan grupta daha olası bir Gauss eğrisi gösterdiği, HT'li grupta ise artmış TSH değerlerini temsil eden sağa doğru düzensiz eğim gösterdiğini kaydetmişlerdir.

Mehanathan ve arkadaşları (2019) Multinodüler Hashimoto tiroidit antitiroid peroksidaz antikorları ile çalışmış ve örneklemlerindeki hasta grubunu multinodüler (HT-MNG), soliter nodül (HT-SNT) ve yaygın guatr (HT-D) diye gruplamışlardır. HT-MNG olan grupta anti-TPO-Ab seviyesi vakaların %50'den fazlasında düşük bulunurken HT-D grubunda ise yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu sonuçtan HT multinodüler formunun. diffüz forma uymayan etyopatogenezi benzersiz bir klinik durumu düşündürmüştür.

Artan anti-TPO-Ab ve artan TSH ile teşhis edilen HT. levotiroksin ile tedavi edildiği ve yapılan birçok çalışmada serum anti-TPO-Ab düzeyini azaldığı kaydedilmiştir. Fakat bu düşük titre anti-TPO-Ab durumu multinodüler HT olan vakalarda yerleşik konservatif tedaviyi etkisiz kılmaktadır (Schmidt, Voell, Rahlff, 2018).

Sistemik otoimmün ve enflamatuvar hastalıklarda ROS'un rolü karmaşık olmasının yanında tiroid fonksiyonunu çalıştırmada temel olması insan modellerinde ve

ayrıca Hashimoto tiroiditinin patogenezinde de oynamasını doğurmuştur (Dalmazi, Hirshberg, Lyle, Freij, Caturegli, 2016).

Ateş ve arkadaşlarının (2015) yaptığı 93 örneklemlilik çalışmada Hashimoto tiroiditi (ötiroid, subklinik hipotiroidizm ve overt hipotiroidizm alt gruplarını her birisinde 1/3 örneklemlilik şeklinde) olan 31 hasta ve 31 kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Periferik kanda oksidatif stres parametrelerinin hasta grubunda, özellikle overt hipotiroidizm grubunda kontrol grubundan daha fazla olduğunu saptamışlardır.

Örneklemlilik daha küçük olduğu bir başka çalışmada 35 ötiroid Hashimoto hastası ve 35 sağlıklı kontrol grubuyla ilgili olarak Başer ve arkadaşlarının (2015) araştırmalarında ise Hashimoto hasta grubundaki serum oksidan düzeyleri kontrol grubundan daha fazla çıkmış olup. tiroglobulin antikor seviyeleriyle olumlu bir korelasyon sergilemiştir.

Ötiroid Hashimoto tanısı almış 71 birey ve 63 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışma ise tanı almış vakalardaki oksidatif stresin artmış olgusu ve tiroperoksidaz antikor varlığı tiroid işlevinden bağımsız olarak oksidatif stresin esas belirteci olduğu bulunmuştur. Genel kabul gören düşünce ise insan çalışmalarında Hashimoto tiroiditinde artmış bir oksidatif durum bildirmektedir ancak bu durumun temel sebebinin tiroid fonksiyon bozukluğu mu yoksa bu durum sonucu mu olduğunu açıklığa henüz kavuşmamıştır (Ruggeri, Vicchio, Cristani, Certo, Caccamo, Alibrandi, Giovinazzo, Saija, Campenni, Trimarchi, Gangemi, 2016).

Hidrojen peroksit ve klorür iyonu varlığında aktif olan miyeloperoksidaz reaktif hipokloröz asit üreten enflamatuar bir enzim bilinir. MPO aynı zamanda bromürü veya tiyosiyanatı kullanıp hipokrom ya da hipotiyosiyanöz asit oluşturabilir. Vücudumuzda bulunan mikroorganizmaların istilasına karşı savunmada görevlidir. Fakat bunun aksine bu enzim ürünlerinin aşırı iltihaplanma sırasında da konakçı hücrelerde biyomolekülleri değiştirebilir bu durum miyeloperoksidazın etkisini hem yararlı hem de zararlı yapar. Cheng ve arkadaşlarının (2019) çalışmalarında aterosklorozun ayırt edici özelliklerinden olan endotel disfonksiyonunun TS

faresinde plak kararsızlığının endotel disfonksiyonu varlığını bildiren ilk çalışmayı ortaya koydukları ve MPO aktivitesini farmakolojik ya da genetik yapısını spesifik olarak endotel fonksiyonunu iyileştirdiğini bildirmişlerdir. MPO inflamasyona bağlı olarak endotel disfonksiyona sebep olan ve aterosklerozun ilerlemesini başlatan potansiyel suçlu olarak gösterilmiştir MPO sayesinde açığa çıkan ve dolaşımda bulunan fagositler. hipokloröz asit dahil olmak üzere reaktif oksidan oluşumuyla NO biyoyararlarını sınırlandırıp endotel disfonksiyona katkı sağladığı birçok araştırmada bulunmuştur (Kato, 2016).

Bizim çalışmamızla uyumluluk gösteren bir başka çalışma da ise hipotiroid HT tanısı almış hastalarla Baskol ve arkadaşlarının araştırmalarında PON seviyesinin hipotiroidi gönüllü grupla karşılaştırılmış ve daha düşük seviyelerde bulmuşlardır (Baskol ve ark., 2017).

Yine uyumluluk bulduğumuz klinik hipotiroidi vakalarıyla yapılan bir çalışmada ise PON ve arilesteraz düzeyleri subklinik hipotiroidi grubunda sağlıklı gönüllü grubuna göre daha düşük bulunmuştur (Cebeci ve ark., 2011).

Farklı çalışmalardaki bulgularda primer koroner hastalıklarının ortaya çıkışında önemli ve bağımsız bir etki yaratabilen HDL'nin iyileşmiş vakalardaki geçici ya da kalıcı kolesterol seviyelerinin olumsuz prognazla ilişkilendirildiği kaydedilmiştir. HDL seviyesinin azalışı miyokard enfarktüsünden. iskemik miyokard fonksiyonuna doğru devam eden olumsuz etkisi gözlemlenmiştir. Miyokard iskemi/ reperfüzyon (I/R) hasarını tespit edilmesi için yapılan ex-in vivo çalışmalarda HDL'nin iskemi öncesi ve reperfüzyon sırasındaki kardiyak fonksiyonu koruduğu saptanmıştır. Bu koruyucu etkileri daha çok beyin, arka bacakta doğrulanırken diğer doku ve organlarda da gözlemlenmiştir (Gomaschi, Calabresi, Franceschini, 2016).

Yine farklı bir çalışma ise düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-C) seviyesinin yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-C) ile KAH arasındaki ters korelasyon olduğunu doğrulamıştır. Geçmişte neredeyse tüm çalışmalarda artan HDL-C düzeyinin faydasından bahsederken, azalmış HDL-C düzeyinin ise

zararından söz edilirdi. Bu çalışma bu fikre zıt bir görüş ortaya koyarak HDL aktivitesinin dolaşımda bulunan HDL-C düzeyinden daha önemli role sahip olduğunu savundu. HDL aktivitesindeki önemli bir oyuncu ise makrofajlardaki HDL kolesterol çıkış kapasitesi (CEC) ve HDL-C düzeyinin karotis intima-media kalınlık ve anjiyografik CAD ile ters ilişkisi olup. CEC miktarının artmasıyla HDL aktivitesini arttıracak ve kardiyovasküler riskleri azaltabilecek profile sahip olması olacaktı Epidemiyolojik kanıtlar ve klinik veriler ışığında incelenmesi yapılan HDL'nin fonksiyonelliği ateroproteksiyonda dolaşımdaki HDL-c düzeyünden anlamlı olarak daha fazla öneme sahip olduğu ortaya konulmuştur. Biyolojik aktiviteye sahip olan plazma HDL heterojen bir grup oluştururken fazla miktarda artmış HDL-C ise her durumda koruyucu olamaz ancak belli koşullar altında (yaşam tarzı, genetik, çevresel faktörler ve hastalık durumlarında) proenflamatuar hale geçer (Kosmas, Martine, Sourlas, Bouza, Campos, Torres, Montan, Guzman, 2018).

Bu ters korelasyon HDL'nin kolesterol naklini desteklemesi ve vasküler inflamasyonu, oksidatif stresi ve trombozu azaltma gibi birçok etkiye sahip olması ateroprotektif özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Vitali, Cucheli, 2017).

HDL ile bağlantılı PON-1'in antioksidan özelliği temel görevi olup. nötrofilden aktif salınan prooksidan bir diğer enzim olan MPO ise HDL'nin ateroprotektif fonksiyonunu baskılama yeteğiniyle bilinir. HDL kolesterol ise CAD'deki olumsuz risk faktörü özelliğiyle karşımıza çıkmaktadır (Yunoki, Naruko, Inaba, Inoue, Nakagawa, Sugioka, Ohsawa, Iwasa, Komatsu, Itoh, Haze, Yoshiyama, Becker, Ueda, 2013).

Variji ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada HDL oluşumunda ciddi katkıları olan iki enzim MPO ve PON-1 ve MPO/PON-1 enzimlerini karşılaştırarak bu enzimlerin koroner arter hastalığıyla ilişkisini ortaya koymayı planlamışlardır. Yaptıkları çalışma MPO / PON1 oranını tespit ederek bu hastalıkla daha güçlü kombine olan enzimin rolünü bulmayı hedeflemişlerdir. Analiz sonucundaki verilerde PON1 (AUC=% 61, p=0,003) ve MPO / PON1'in (AUC=%60, p=0,01) oranı MPO (AUC=% 50, p =0,42) oranından daha iyi olduğu ve teşhiste fayda sağladığı

bulunmuştur (Variji, Shokri, Fallahpour, Zargari, Bagheri, Abediankenari, Alizadeh, Mahrooz, 2019).

Yapılan çalışmalar literatür taramaları ışığında değerlendirildiğinde bizim bulgularımız ile literatürler arasında benzer azalış veya artışlar anlamlılıklar ve doğrusallıklar belirlenmiştir. Üç farklı parametre; MPO, PON-1 ve HDL'nin Hashimato Troiditli hastalarda kardiyovasküler risk belirteci açısından değerlendirilmesi bakımında çalışmamız ilk çalışmadır. Özellikle çağımızın ve günümüzün hastalığı olan koroner arter hastalığında önemli risk faktörü olarak belirtilecek birçok etmenin dışlanmaması gerektiği veya erken teşhis ve tedavinin önemli rol üstlendiği günümüzde, Hashimoto tiroiditinde de bu üç farklı parametrenin kardiyovasküler hastalıklar açısından risk belirteci olduğunu düşünüyoruz.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditi günümüzün artan prevalans yüzdeleriyle ciddi bir sağlık tehdidi oluşturmaktadır. Özellikle kadınlarda, çocuk ve ergenlerde görülme insidansı daha fazla olan bu hastalıkta yaptığımız çalışma ise Hashimoto tiroiditi tanısı almış ve gönüllü gruplardan oluşan bireylerin koroner arter hastalığıyla bağlantısını araştırılıp miyeloperoksidaz, paraoksonaz ve HDL gibi parametre değerlerine bakılıp biyokimyasal olarak analizleri yapılmıştır. Analiz sonucunda serbest radikal belirteçleri olan parametrelerden PON-1, Hashimoto hastalığı olan bireylerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. MPO ise hasta grupta daha düşük saptanmış ve son parametre olan HDL ise yine hasta grupta daha düşük seviyelerde gözlemlenmiştir. Elde ettiğimiz veriler ışığında MPO ve PON-1 arasındaki ters korelasyon saptanmıştır. Ayrıca iyi kolesterol olarak bilinen HDL molekülünün de normal şartlarda vücutta koruyucu rol üstlendiği ve kalp hastalıkları açısından da önleyici rol üstlendiği bilinir. HT'nin koroner arter hastalığı ve oksidatif stres ve serbest radikallerle olan bağlantısının kapsamlı olarak araştırılmaması bu hastalık genetik ve çevresel faktörlerin nedenlerinin ortaya çıkışını zorlaştırmakta ve teşhis kriterlerinin genişlemesine engel olmaktadır.

Hashimoto tiroiditi başlangıcının sinsi olması ve bu sinsi gelişmenin semptomlarının gözlemlenebilmesi için aylarca süren takibi bu hastalıkta teşhisi zorlaştırmaktadır. Hastalıktaki TSH değerinin artışı ayırıcı tanı olmamaktadır. Erken teşhis ve tedavinin önemli olması bakımından bu hastalıktaki etmenlerin dışlanmaması gerektiği ve en büyük sağlık problemlerinden olan kardivasküler hastalıklarda bu hastalarda risk faktörü olarak düşündüğümüz için üzerinde daha yoğun araştırmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Acar, G.Ö., Toprak, M., 2012. Tiroid Hastalıkları. <http://www.klinikgelisim.org.tr/kg.pdf> 25: 106-114.
- Ackermann, J.A., Hofheinz, K., Zaiss, M.M., Kronke, G., 2016. The double-edged role of 12/15-lipoxygenase during inflammation and immunity, *Biochim Biophys Acta*.
- Adamina, M., Oertli, D., <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/434/207-215.pdf>.
- Adeniran, A.J., Chhieng, D., 2016. Hashimoto Thyroiditis. Common Diagnostic Pitfalls in Thyroid Cytopathology, pp 59-72.
- Ahmed, R., Al-Shaikh, S., Akhtar, M., 2012. Hashimoto thyroiditis: a century later. *Adv Anat Pathol*, 19 : 181-186.
- Akamizu, T., Amino, N., Hashimoto's Thyroiditis, 2017. <https://www.thyroidmanager.org/chapter/hashimotos-thyroiditis1/>.
- Akamizu, T., Amino, N., Hashimoto's Thyroiditis, July 2017.
- Akamizu, T., 2018. Thyroid Storm: A Japanese Perspective, *Thyroid*, Jan;28(1):32-40.
- Akpoyraz, M., Durak, İ., 1995. Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri. (The Journal Of The Faculty Of Medicine) Vol. 48 : 253-262.
- Aldridge, W.N., 1953. Serum esterases. 1. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate and a method for their determination. *Biochem J*, 53:110-7.
- Andersen, S., Pedersen, K.M., Bruun, N.H., 2002. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87:1068–1072.
- Andreoli, T.E., 2000. Free radicals and oxidative stress. *Jun 1*;108(8):650-1.
- Anonim, 2014. Hipertiroidi ve Tirotoksikoz <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/tiroid/hipertiroidi/> 01.12.2019.
- Anonim, 2019. http://www.cureresearch.com/a/autoimmune_thyroid_diseases/stats-country.htm, 2019, 10.12.2019, s:11.38.
- Anonim, 2019. https://www.thyroid.org/wpcontent/uploads/patients/brochures/Hashimoto_Thyroiditis.pdf 16.12.2019, s:11.49 .

- Anonim, 2019. Frequently Asked Questions Faq128 Women's Health <https://www.acog.org/-/media/For-Patients/faq128.pdf> (13.01.2020).
- Anonim, http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/201904261653402019tbl_kilavuz72e4ddf38.pdf, 10.12.2019, s:12.06 .
- Anonim, 2019. <https://thyroid.ca/resource-material/articles/e-8-f/> 09.12.2019 ,s:22.57).
- Aoki, Y., Belin, R.M., Clickner, R., Jeffries, R., Phillips, L., Mahaffey, K.R., 2017. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid*, 17: 1211–23.
- Arık, S., 2008. Hashimoto tiroiditinde 25 Hidroksi D vitamini ve Paratiroid hormon düzeyi. *Uzmanlık tezi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Dahiliye Kliniği İstanbul*, 8-9.
- Åsvold, B.O., Vatten, L.J., Bjørø, T., 2013. Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT Study in Norway. *Eur J Endocrinol*, 169:613–20.
- Ates, I., Yilmaz, F.M., Altay, M., Yilmaz, N., Berker, D., Guler, S., 2015. The relationship between oxidative stress and autoimmunity in Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*, 173(6):791–799.
- Aulbach, A.D., Amuzie, C.J., 2017. Biomarkers in Nonclinical Drug Development, A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development. Second Edition, Pages 447-47.
- Ayala, A., Muñoz, M.F., Argüelles, S. 2014., Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal, 360438.
- Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN (1999) Miyokard enfarktüsü sonrası serum paraoksonaz . *Arterioscler Trombos Vasc Biol* 19: 330-335.
- Awata, T., Kurihara, S., Iitaka, M., Takei, S., Inoue, I., Ishii, C., Negishi, K., Izumida, T., Yoshida, Y., Hagura, R., Kuzuya, N., Kanazawa, Y. & Katayama, S., 1998. Association of CTLA-4 gene A-G polymorphism (IDDM12 locus) with acute-onset and insulin-depleted IDDM as well as autoimmune thyroid disease, (Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis) in the Japanese Population. *Diabetes*, 47 128–129.
- Balázs, C., Rácz, K., 2017. Diagnostic and therapeutical significance of macro-TSH in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eredeti közlemény*, 158 34: 1346-1350.

- Ban, Y., Tozaki, T., Taniyama, M., Skrabanek, L., Nakano, Y., Ban, Y. & Hirano, T., 2012. Multiple SNPs in intron 41 of thyroglobulin gene are associated with autoimmune thyroid disease in the Japanese population. *PLoS ONE* 7 e37501. (doi:10.1371/journal.pone.0037501)
- Barbesino, G., Tomer, Y., Concepcion, E., Davies, T.F., & Greenberg, D.A., 1998. Linkage analysis of candidate genes in autoimmune thyroid disease: 1. Selected immunoregulatory genes. International Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 1580–1584.
- Barnett, P.S., McGregor, A.M., 1994. Immunological factors. Disease of the thyroid: pathophysiology and management. In: Wheeler MH, Lazarus JH, eds. Cambridge UK: Chapman & Hall Medical, p. 85-103.
- Bartalena, L., Tanda, M.L., Piantanida, E., Lai, A., Compri, E., & Lombardi, V., 2007. Environment and thyroid autoimmunity; In Wiersinga W.M.; Drexhage H.A.; Weetman A.P., ve ark., *The Thyroid and autoimmunity: Merck European Thyroid Symposium Noordwijk, June 15-18. Stuttgart, Thieme*, pp 60-73.
- Baser, H., Can, U., Baser, S., Yerlikaya, F.H., Aslan, U., Hidayetoglu, B.T. 2015. Assessment of oxidative status and its association with thyroid autoantibodies in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Endocrine*, 48(3):916–923.
- Baskol, G., Atmaca, H., Tanriverdi, F., Baskol, M., Kocer, D., & Bayram, F., 2007. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, September, Vol.115, No.8, pp. 522-526, ISSN 0947-7349.
- Bayir, H., Kagan, V.E., Borisenko, G.G., ve ark., 2005. Enhanced oxidative stress in iNOS-deficient mice after traumatic brain injury: support for a neuroprotective role of iNOS. *J Cereb Blood Flow Metab*, ;25:673–84.
- Beckett, G.J., & Arthur, J.R., 2005. Selenium and endocrine systems. *J. Endocrinol*, Vol.184, pp 455-465.
- Begum, A., Barı, M.D.S., Ayaz, K., Yasmin, R., Rajib, N.C., Rashid, M.A., Ahasan, H.N., 2006. Siddiqui FM, Thyroiditis- A Review. *J MEDICINE*, 7: 58-63.
- Binay, Ç., Şimşek, E., 2016. Çocuk ve Adolesanlarda Hashimoto Tiroiditi. *Osmangazi Tıp Dergisi/Osmangazi Journal of Medicine*, Mayıs/May, 38 (2), 1-8.
- Binay, Ç., Şimşek, E., 2016. Çocuk ve Adolesanlarda Hashimoto Tiroiditi, *Osmangazi Tıp Dergisi/Osmangazi Journal of Medicine*, Mayıs ;38 (2), 1-8.

- Bindra, A., Braunstein, G.D., 2006. Thyroiditis. *Am Fam Physician*, 73:1769–76.
- Bouknight A, 2003. Thyroid physiology and thyroid function testing. *Feb*;36(1):9-15.
- Bounafaa, A., Berrougui, H., Ghalim, N., Nasser, B., Bagri, A., Moujahid, A., Ikhlef, S., Camponova, P., Yamoul, N., Simo, O.K., Essamadi, A., Khalil, A., 2015. Association between Paraoxonase 1 (PON1) Polymorphisms and the Risk of Acute Coronary Syndrome in a North African Population. *PLoS One*, 10(8): e0133719.
- Brand, O.J., Barrett, J.C., Simmonds, M.J., Newby, P.R., McCabe, C.J., Bruce, C.K., Kysela, B., Carr-Smith, J.D., Brix, T., Hunt, P.J., ve ark., 2009. Association of the thyroid stimulating hormone receptor gene (TSHR) with Graves' disease. *Human Molecular Genetics*, 18 1704–1713.
- Braun, J., Donner, H., Siegmund, T., Walfish, P.G., Usadel, K.H., & Badenhoop, K., 1998. CTLA-4 promoter variants in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Tissue Antigens* 51, 563–566.
- Brix, T.H., Knudsen, G.P.S., Kristiansen, M., Kyvik, K.O., Orstavik, K.H., & Hegedus, L., 2005. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90 5949–5953.
- Brown, M.S., Goldstein, J.L., 1992. Koch's postulates for cholesterol. *Cell* 71, 187–188.
- Brown, R.S., 2009. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Current Opinion in Pediatrics*, 21(4):523–528.
- Camargo, R.Y., Tomimori, E.K., Neves, S.C., Knobel, M., & Medeiros-Neto, G., 2006. Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring a petrochemical complex and a control area in Sao Paulo. *Brazil. Clinics*, (Sao Paulo), Vol.61, No.4, pp. 307-312.
- Caturegli, P., De Remigis, A., Chuang, K., Dembele, M., Iwama, A., Iwama, S., 2013. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid*, 23 (2), 142-50.
- Caturegli, P., De Remigis, A., Rose, N.R., 2014. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*, Apr-May;13(4-5):391-7.
- Cebeci, E., Oner, F.A., Usta, M., ve ark. 2011. Evaluation of oxidative stress, the activities of paraoxonase and arylesterase in patients with subclinic hypothyroidism. *Acta Biomed*, 82(3): p. 214-22.

- Chaker, L., Bianco, A.C., 2017. Jonklaas J, Peeters RP, Hypothyroidism. *Lancet*, Sep 23; 390(10101): 1550–1562.
- Chang, C.T., Lim, Y.P., Lee, C.W., Liao, H.Y., Chen, F.Y., Chang, C.M., Tang, F.Y., Yang, C.Y., Chen, C.J., 2019. PON-1 carbamylation is enhanced in HDL of uremia patients. Volume 27, Issue 2, Pages 542–550.
- Cheng, D., Talib, J., Stanley, C.P., Rashid, I. Michaëlsson, E., Lindstedt, E.L., Croft, K.D., Kettle, A.J. Maghzal, G.J., Stocker, R., 2019. Inhibition of MPO (Myeloperoxidase) Attenuates Endothelial Dysfunction in Mouse Models of Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 39:1448-1457.1457.
- Chiha, M., Samarasinghe, S., Kabaker, A.S., 2015. Thyroid storm: an updated review. *Mar*;30(3):131-40.
- Chiovato, L., Bassi, P., Santini, F., et al., 1993. Complement-mediated thyroid cytotoxicity antibodies in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 77 (6): 1700-1705.
- Chistiakov, D.A., Turakulov, R.I., 2003. CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease, *Journal of Molecular Endocrinology* 31, 21–36.
- Colobran, R., Armengol, M.P., Fauer, R., Gartner, M., Tykocinski, L.O., Lucas, A., Ruiz, M., Juan, M., Kyewski, B. & Pujol-Borrell, R., 2011. Association of an SNP with intrathymic transcription of TSHR and Graves' disease: a role for defective thymic tolerance. *Human Molecular Genetics*, 20 3415–3423.
- Cooper, D.S., Biondi, B., 2012. Subclinical thyroid disease. *Lancet*, 379: 1142–54.
- Cooper, D.S., Greenspan, F.C., Ladenson, P.W., 2007. The Thyroid Gland, In: Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Gardner DG, Shoback D, ed. The McGraw-Hill Companies, U.S.A, 209-280.
- Dasgupta A, Wahed A, Cardiac Markers, *Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control*, Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control 2014, Pages 127-144.
- Davies, K.J., Goldberg, A.L., 1987. Oxygen radicals stimulate intracellular proteolysis and lipid peroxidation by independent mechanisms in erythrocytes, *Jun* 15;262(17):8220-6.
- Dechairo, B.M., Zabaneh, D., Collins, J., Brand, O., Dawson, G.J., Green, A.P., Mackay, I., Franklyn, J.A., Connell, J.M., Wass, J.A. et al., 2005. Association of the TSHR gene with Graves' disease: the first disease specific locus. *European Journal of Human Genetics*, 13 1223–1230.
- Degroot, L.J., 2015. Disease And The Manifestations Of Thyrotoxicosis. *MDText.com*, Jul 11.

- Del Prete, G.F., Vercelli, D., Tiri, A., Maggi, E., Mariotti, S., Pinchera, A., Ricci, M., Romagnani, S., 1986. In vivo activated cytotoxic T cells in the thyroid infiltrate of patients with Hashimoto's thyroiditis, *Jul*; 65(1): 140–147.
- Demirci, F., Karakoyun, İ., Duman, C., Arslan, F., Özbek, D., Kalenci, D., 2017. "Reflex Test" Implementation on Thyroid Function Test Requests and Examination of the Effect on Health Expenditures. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 15(2): 67-74.
- Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T, Role of oxidative stress in cardiovascular diseases, *Journal of Hypertension*, June 2000, 18(6):655–673.
- Diel Maestro, R.F., 1980. An Approach to Free Radicals in Medicine and Biology. *AçtaPhysiol. Scand.*, 492, 153.
- Dogan, M., Acikgoz, E., Acikgoz, M., Cesur, Y., Ariyuca, S., & Bektas, M.S., 2011. The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and the relationship between urinary iodine level and Hashimoto thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab*, Vol.24, No.1-2
- Donner, H., Braun, J., Seidl, C., Rau, H., Finke, R., Ventz, M., Walfish, P.G., 1997. Usadel KH & Badenhoop K, Codon 17 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene in Hashimoto's thyroiditis and Addison's disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82, 4130–4132.
- Drexhage, H., Bottazzo, G., Bitensky, L., Chayen, J., Doniach, D., 1981. Thyroid growth-blocking antibodies in primary myxoedema, *Nature*, 289, 594.
- Duntas, L.H., 2009. Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanism. *Horm Metab Res*. Vol. 41, pp 443-447.
- Effraimidis, G., Wiersinga, W.M., 2014. Autoimmune thyroid disease: old and new players, *Mechanisms In Endocrinology*, 170:6 R241–R252.
- Elleuch-Bougacha, N., Maalej, A., Makni, H., Bellassouad, M., Abid, M., Jouida, J., Ayed, K., Charron, D., Tamouza, R., & Ayadi, H., 2001. HLA class I and II polymorphisms in a large multiplex family with AITDs. *Clin Endocrinol (Oxf)*, October, Vol.55, No.4
- Fenton, H.J.J., 1894. Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *J Chem Soc*, 65:899–910.
- Freeman, B.A., Crapo, J.D., 1982. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Lab Invest*, 47:412–26.
- Fernández-Bertólez, N., Costa, C., Brandão, F., Kiliç, G., Teixeira, J.P., Pásaro, E., Laffon, B., Valdiglesias, V., 2018. Neurotoxicity assessment of oleic acid-

coated iron oxide nanoparticles in SH-SY5Y cells. *Toxicology*, 2018 Aug 1; 406-407():81-91.

- Fisher, D.A., 2008. Grueters A. Thyroid disorders in childhood and adolescents. In: sperling MA, (ed). *Pediatric endocrinology*. 3rd ed. Elsevier,Saunders, 2008; 236-8.
- Foldes, J., Banos, C.S.ve ark., 1987. Examination of serum thyrotropic hormone level by "suprasensitive" immunodiametric assay in functioning thyroid adenoma. *Acta Med Hung*, 44: 329. 41.
- Garmendia-Madariaga, A., Santos-Palacios, S., Guillén-Grima, F., Galofré, J.C., 2014. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 99: 923–31.
- Gaschlera, M.M., Stockwell, B.R., 2017. Lipid peroxidation in cell death, Jan 15; 482(3): 419–425.
- Gebicki, J.M.,2016. Oxidative stress, free radicals and protein peroxides. Apr 1;595:33-9.
- Giannini, A.J.,1986. *The Biological Foundations of Clinical Psychiatry*. New Hyde Park, NY: Medical Examination Publishing Company, pp. 193–198.
- Giorgio, G.,Giovanni, C., Angela, N., Mimma, D., Martina, V., Del Sordo, Marianna, D.S., Angela, F., 2014. A comprehensive score to diagnose Hashimoto's thyroiditis: a proposal", *Endocrine*,49 (2): 361–5.
- Glynne, A., Thomson, J.A., 1972. Tiroid hastalığında serum immünoglobulin düzeyleri. *Clin Exp Immunol* 12:71.
- Goldstein, J.L., Ho, Y.K., Basu, S.K., Brown, M.S., 1979. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low-density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc. Natl. Acad. Sci, U.S.A.* 76, 333–337.
- Gomaschi, M., Calabresi, L., Franceschini, G. 2016. Protective Effects of HDL Against Ischemia/Reperfusion. *Injury*, 7: 2.Goldstein, S., Czapski, G., Cohen, H., Meyerstein, D., 1994. Free redicals induced peptite damage in the presence of transition metal ions. *Free Radical Biology and Medicine*, 17 (1), 11.
- Goulart, M., Batoreu, M.C., Rodrigues, A.S., Laires, A., Rueff, J.,2005. Lipoperoxidation products and thiol antioxidants in chromium exposed workers. *Mutagenesis*, 20: 311- 315.
- Gökçe, A.H.,Aren, A.,Gökçe, F.S.,Çay, T., Bozkurt, E.,Çelik, G.,Aydın, İ., 2008. Multinodüler Guatrda Tiroit Kanseri Sıklığı. *İstanbul Tıp Dergisi*,1;70-72.

- Graus, F., Titulaer, M.J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C.G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R.C., Gelfand, J.M., Geschwind, M., Glaser, C.A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Iran, S.R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., - Grant, R., Reindl, M., Rosenfeld, M.R., Rostásy, K., Saiz, A., Venkatesan, A., Vincent, A., Wandinger, K.P., Waters, P., Dalmau, J., 2016. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis, *Apr*;15(4):391-404.
- Gutteridge, J.M.C., 1995. Lipid-Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue-Damage. *Clinical Chemistry*, 41: 1819-1828.
- Hashimoto, H., 1912. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir*, 97: 219–248.
- Hershman, J.M., 2019. Hashimoto Thyroiditis, Autoimmune Thyroiditis; Chronic Lymphocytic Thyroiditis, May <https://www.merckmanuals.com/s:13.39>.
- Heward, J.M., Allahabadi, A., Carr-Smith, J., Daykin, J., Cockram, C.S., Gordon, C., Barnett, A.H., Franklyn, J.A., & Gough, S.C., 1998. No evidence for allelic association of a human CTLA-4 promoter polymorphism with autoimmune thyroid disease in either population-based case-control or family-based studies. *Clinical Endocrinology*, 49, 331–334.
- Hiromatsu, Y., Satoh, H., Amino, N., 2013. Hashimoto's Thyroiditis: History and Future Outlook. January Volume 12, Issue 1, pp 12–18.
- Hollowell, J.G., Staehling, N.W., Flanders, W.D., ve ark., 2002. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 489–99.
- Hsiao, J.Y., Hsin, S.C., Hsieh, M.C., Hsia, P.J., Shin, S.J., 2006. Subacute Thyroiditis Following Influenza Vaccine (Vaxigrip®) in A Young Female. *Kaohsiung J Med Sci*, Pages 297-300.
- Hsieh, J.Y., Chang, C.T., Huang, M.T., Chang, C.M., Chen, C.Y., Shen, M.Y. et al. Biochemical and functional characterization of charge-defined subfractions of high-density lipoprotein from normal adults. *Anal Chem*. 2013; 85: 11440–11448.
- Hurley, D.L., Gharib, H., 1996. Evaluation and management of multinodular goiter. *Otolaryngol Clin North Am*, Aug;29(4):527-40.
- Intenzo, C.M., Park, C.H., Kim, S.M., ve ark., 1993. Clinical laboratory and scintigraphic manifestation of subacute and chronic thyroiditis. *Clin Nucl Med*, 18:302–6.
- Jackson, M.J., 1999. Free radicals in skin and muscle: damaging agents or signals for adaptation. *Proc. Nutr. Soc.*, 58 (3), pp. 673-676

- Jacobson, E.M., & Tomer, Y., 2007. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future. *Journal of Autoimmunity*, 28 85–98.
- Jarvik, G.P., Rozek, L.S., Brophy, V.H., Hatsukami, T.S., Richter RJ, Schellenberg GD, ve ark., 2000. Paraoxonase Activity, But Not Haplotype Utilizing the Linkage Disequilibrium Structure, Predicts Vascular Disease, 20: 2441-2447.
- Kaplan, E., Angelos, P., 2015. Applewhite, M., Mercier, F., Grogan, R.H., Chapter 21 Surgery Of The Thyroid, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285564/01.12.2019>.
- Kehrer, J.P., Klotz, L.O., 2015. Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for Health, 45(9):765-98.
- Khan, A.A., Alsahli, M.A., Rahmani, A.H., 2018. Myeloperoxidase as an Active Disease Biomarker: Recent Biochemical and Pathological Perspectives. *Med Sci (Basel)*, 6(2):33.
- Khera AV, Kathiresan S, Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation, 2017 Jun; 18(6): 331–344.
- Kisaoglu, A., Borekci, B., Yapca, O.E., Bilen, H., Suleyman, H., 2013. issue Damage and Oxidant/Antioxidant Balance. Feb; 45(1): 47–49.
- Kizilarslanoğlu, M.C., Güven, G.S., 2011. Düşük HDL kolesterol düzeyine yaklaşım nasıl olmalıdır. *Acta med*, 42:196-201.
- Klebanoff, S.J., Rosen, H. 1978. The role of myeloperoxidase in the microbicidal activity of polymorphonuclear leukocytes. *Ciba Found. Symp*, 263–284.
- Koç, H.B., Kaçar, Y., 2012. Paraoxonase (PON1) Enzyme and Polymorphisms. *Archives Medical Review Journal*, 21(1):27-41.
- Kosmas, C.E., Martinez, I., Surlas, A., Bouza, K.V., Campos, F.N., Torres, V., Montan, P.D., Guzman, E., 2018. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. <https://doi.org/10.7573/dic.212525> .
- Koulouri, O., Moran, C., Halsall, D., Chatterjee, K., Gurnell, M., 2013. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. Dec; 27(6): 745–762.
- Kurtoğlu, S., Özön, A., Tekin, N., Şıklar, Z., Gülcan, H., Kara, C., Taştekin, A., Demir, K., Evliyaoğlu, O., Koç, E., 2019. Gebelikte Tiroid Hastalıklarının Yenidoğana Etkileri Ve Tsh Yüksekliği Olan Bebeğe Yaklaşım, neonatology.org.tr/wp-content/uploads.

- La Frachi, S.,2008. Disorders of thyroid gland. In: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B, (eds). Nelson textbook of pediatrics. 18th. ed.Elsevier, Saunders, 23278.
- Lassoued, S., Mseddi, M., Mnif, F., Abid, M., Guermazi, F., Masmoudi, H., El Feki, A.& Attia, H.A.,2010. comparative study of the oxidative profile in GD, Hashimoto's thyroiditis, and papillary thyroid cancer. *Biol Trace Elem Res*, Dec, Vol.138, No.1-3.
- Léger, J., Olivieri, A., Donaldson, M., et al.,2014. Espe-Pes-Slep-Jspe-Apegappes-Ispae, Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 99:363-384.
- Leo, S., Lee, S., Braverman, L., 2016. Hyperthyroidism. *Lancet*, 27Aug; 388 (10047): 906-918.
- Lewis, G.F., Rader, D.J. 2005. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ. Res*, 96:1221-1232
- Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. In: Bonor RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 10. Atlanta, GA: Elsevier Health Sciences; 2014. pp. 873–890.
- Lindsay, R.S., Toft, A.D., 1997. Hypothyroidism, February 08, Vol. 349, No. 9049, p413–417.
- Liontiris, M.I., Mazokopakis, E.E., 2017. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation, Jan-Apr;20(1):51-56.
- Liu, R.T., Suzuki, S., Miyamoto, T., Takeda, T., Özata, M., DeGroot, L.J.,1995. The dominant negative effect of thyroid hormone receptor splicing variant $\alpha 2$ does not require binding to a thyroid response element. *Molecular Endocrinology*, 9:86-95.
- Liu, L., Wu, H.Q., Wang, Q., Zhu, Y.F., Zhang, W., Guan, L.J., & Zhang, J.A., 2012. Association between thyroid stimulating hormone receptor intron polymorphisms and autoimmune thyroid disease in a Chinese Han population. *Endocrine Journal* 2012 59 717–723. (doi:10.1507/endocrj. EJ12-0024)
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., Chandra, N., 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*, Jul-Dec; 4(8): 118–126.

- Lorenz, K., Gimm, O., Holzhausen, H.J., Kittel, S., Ukkat, J., Thanh, P.N., ve ark.,2007. Riedel's thyroiditis: impact and strategy of a challenging surgery. *Langenbecks Arch Surg*, 392, pp. 405-412.
- Mackness, B., Durrington, P.N., Mackness, M., 1998. "Human Serum Paraoxonase", *Gen.Pharmac*,31 (3): 329-336.
- Mackness, M., Mackness, B., 2014.Chapter 11 Current Aspects of Paraoxonase-1 Research. *The HDL Handbook Second Edition*, Pages 273-291.
- Marinkovic, T., Garin, A., Yokota, Y., Fu, Y.X., 2006. Ruddle NH, Furtado GC, Lira SA. Interaction of mature CD3+CD4+ T cells with dendritic cells triggers the development of tertiary lymphoid structures in the thyroid. *J Clin Invest*, 116 (10), 2622-2632.
- McConahey, W.M., Keating, F.R., Butt, H.R., Owen, C.A.,1961. Hashimoto tiroiditi tanısında bazı laboratuar testlerinin karşılaştırılması. *J Clin Endocrinol Metab* 21: 879.
- McLachlan, S.M., Rapoport, B.,2004. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid*. 14:510-520.<https://www.thyroid.org/> 09.12.2019.
- Mehanathan, P.B., Erusan, R.R., Shantaraman, K., Kannan, S. M., 2019. Antithyroid Peroxidase Antibodies in Multinodular Hashimoto's Thyroiditis Indicate a Variant Etiology. *Journal of Thyroid Research*, Volume 2019, Article ID 4892329, p.5.
- Miller, G.J., Miller, N.E. 1975. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet*, 1:16-19.
- Mincer, D.L.,Jialal, I., 2019. Hashimoto Thyroiditis.StatPearls Publishing, May 5.
- Mirza-Aghazadeh-Attari, M, Darband, S.G., Kaviani, M., Mihanfar, A., Aghazadeh Attari, J., Yousefi, B., Majidinia, M., 2018. NA damage response and repair in colorectal cancer: Defects, regulation and therapeutic implications.*DNA Repair (Amst)*, Sep; 69():34-52.
- Mori, K.,& Yoshida, K., 2010. Viral infection in induction of Hashimoto's thyroiditis: a key player or just a bystander. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, Oct Vol.17, No.5, pp. 418-424, ISSN 1752-2978.
- Naeim, F., Rao, P.N., Song, S.X., Grody, W.W., 2013. Granulocytic Disorders, *Atlas of Hematopathology Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics, and Molecular Approaches*, Pages 663-673.

- Nikolai, T.F., Brosseau, J., Kettrick, M.A., ve ark., 1980. Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). *Arch Intern Med*, 140: 478–82.
- Noel, R.R., Raphael, B., & Burek, C.L., 2002. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun. Rev*, Vol. 1; No 1-2, pp 97-103.
- Noureldine, S.I., Tufano, R.P., 2015. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. *Jan*, Volume 27, Issue 1, p 21–25.
- Özata, M., 2005. *Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım*. 1. Baskı, Epsilon Yayınları, İstanbul.
- Özsu, E., Yeşiltepe-Mutlu, R.G., Çizmeci, F., Hatun, Ş., 2011. Hashimoto tiroiditli hastalarımızın özellikleri. *Turk Arch Ped*, 46: 252-5.
- Park, Y.J., Chung, H.K., Park, D.J., Kim, W.B., Kim, S.W., Koh, J.J. & Cho, B.Y., 2000. Polymorphism in the promoter and exon 1 of the cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene associated with autoimmune thyroid disease in Koreans. *Thyroid*, 10, 453–459.
- Parvathaneni, A., Fischman, D., Cheriya, P., 2012. Hashimoto's Thyroiditis. February doi: 10.5772 / 30288.
- Pearce, E.N., Farwell, A.P., Braverman, L.E., 2003. Thyroiditis, *New Engl. J. Med.* 348, 2646-2655.
- Peeters, R.P., Visser, T.J., 2017. Metabolism of Thyroid Hormone, <https://www.thyroidmanager.org/chapter/metabolism-of-thyroid-hormone/> (19.12.2019).
- Peter, A., Singer, M.D., 1991. Thyroiditis: Acute, Subacute, and Chronic. Pages 61-77 *10.1016/S0025-7125(16)30472-2*.
- Plummer, H.S. , 1913. The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goiter. *Am. J. Med. Sci.* 146: 790.
- Plummer, H.S., 1981. The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goiter. *AMJ Med*, 15: 411.
- Poli, G., 1993. Liver damage due to free radicals. *Britsch Medical Bulletin*, 49 (3), 604.
- Poncin, S., Van Eeckhout, S., Humblet, K., Colin, I.M., Gerard, A.C., 2010. Oxidative stress: a required condition for thyroid cell proliferation. *Am J Pathol*, 176(3):1355–1363.

- Radmark, O., Werz, O., Steinhilber, D., Samuelsson, B., 2015. 5-Lipoxygenase, a key enzyme for leukotriene biosynthesis in health and disease. *Biochim Biophys Acta.*;1851:331–339.
- Rader, D.J., 2006. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *Science in Medicine, J. Clin. Invest.*,116:3090–3100.
- Rastogi, M.V., LaFranchi, S.H.,2010. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*, S17:1-22.
- Rayman, M.P., 2012. Selenium and human health. *Lancet*, February 29, Vol. 379, No. 9822 , p1256-1268.
- Rochu, D., Chabrière, E., Masson, P., 2010. Paraoxonase-1 and its Interactions with HDL: Molecular Structures of PON1 and HDL. *The HDL Handbook*, Pages 99-131, Pages 99-131.
- Rosenson, R.S., 2005. Low HDL-c: a secondary target of dyslipidemia therapy. *Am J Med*, 118:1067-77.
- Rosenzweig SD, Holland SM, White Blood Cell Defects, *Pediatric Allergy: Principles and Practice (Second Edition)*2010, Pages 133-145.
- Ross, R., 1999. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med*, 340, 115–126.
- Rostami, R., Aghasi, M.R., Mohammadi, A., Nourooz, Z.J., 2013. Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: inter-relationships to biomarkers of thyroid function. *Mar*;46(4-5):308-12. Fridovich I, *Annu Rev Biochem*, 1975, 44,147-159.
- Ru, Q., Xiong, Q., Tian, X., Chen, L., Zhou, M., Li, Y., Li, C., 2019. Tea Polyphenols Attenuate Methamphetamine-Induced Neuronal Damage in PC12 Cells by Alleviating Oxidative Stress and Promoting DNA Repair. *Front Physiol.* 10: 1450.
- Ruggeri, R.M., Vicchio, T.M., Cristani, M., Certo, R., Caccamo, D., Alibrandi, A., Giovinazzo, S., Saija, A., Campenni, A., Trimarchi, F., Gangemi, S., 2016. Oxidative stress and advanced glycation end products in hashimoto's thyroiditis. *thyroid Off J Am Thyroid Assoc*, 26 (4): 504-511.
- Sağlam, F., Çakır, B., 2012. Clinical Approach To Thyroid Diseases In Primary Health Care. *Ankara, Medical Journal*, 12(3):136-139.
- Sale, M.M., Akamizu, T., Howard, T.D., Yokota, T., Nakao, K., Mori, T., Iwasaki, H., Rich, S.S., Jennings-Gee, J.E., 1997. Yamada M & Bowden DW, Association of autoimmune thyroid disease with a microsatellite marker for

the thyrotropin receptor gene and CTLA-4 in a Japanese population. *Proceedings of the Association of American Physicians*, 109,453–461.

Saliha, A.M.,Kakamad, F.H.,Rawezh, Q.S.,Masrur, S.A., Shvan, H.M.,Hawbash, M.R.,Lhun, T.H., 2017. Subacute thyroiditis causing thyrotoxic crisis; a case report with literature review.*Int j Surg Case Rep*, Volume, 33, Pages 112-114.

Samuels, M.H.,2012. Subacute, Silent, and Postpartum Thyroiditis. *Med Clin N Am*, 96, 223–233.

Scacchi, R., Corbo, R.M., Rickards, O., De Stefano, G.F., 2003. Paraoksonaz (PON1 Gln 192 -> Arg) gen frekanslarının dünya dağılımına ilişkin yeni veriler . *Hum Biol* 75 : 365-373.

Schmidt, M., Voell, M., Rahlff, I., ve ark., 2008. Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. *Thyroid*, 18(7):755–760.

Shah, A.A., Sinha, A.A., 2013. Oxidative stress and autoimmune skin disease, *Feb Vol* 23, 5-13. Doi: 10.1684/ejd.2012.1884.

Shao, C., Roberts, K.N., Markesbery, W.R., Scheff, S.W., Lovell, M.A., 2006. Oxidative stress in head trauma in aging. *Free Radic Biol Med*;41:77–85.

Shuja A, 2008. History Of Thyroid Surgery. *Professional Med J* .Jun; 15(2): 295-297.

Sies, H., 1997 Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*, 82(2):291–295.

Simmonds, M.J., Kavvoura, F.K., Brand, O.J., Newby, P.R., Jackson, L.E., Hargreaves, C.E., Franklyn, J.A.,& Gough, S.C., 2014. Skewed X chromosome inactivation and female preponderance in autoimmune thyroid disease: an association study and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99 E127–E131.

Singer, P.A.,1991. Thyroiditis: acute, subacute, and chronic. *Med Clin North Am*, 75:61–77.

Spencer, C.A., LoPresti, J.S., Patel, A., Guttler, R.B., Eigen, A., Shen, D.,ve ark.,1990. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab*, Feb;70(2):453–60.

Staii, A., Mirocha, S., Todorova-Koteva, K., Glinberg, S., Jaume, J.C., 2010. Hashimoto's Thyroiditis is More Frequent than Expected when Diagnosed by Cytology which Uncovers a Pre-Clinical State. *Thyroid Research Journal*, Vol. 3, No.11.

- Subekti, I., Pramono, L.A., 2018. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Med Indones*, Apr;50(2):177-182.
- Süleyman, H., Gül, V., Erhan, E., 2018. Oksidatif Stres ve Doku Hasarı, *Erzincan Medical Journal*, Apr Volume:1, Number:1.
- Tappel, A.L., 1980. in *Free Radicals in Biology* (Pryor, W.A., ed). Academic Press, New York, Vol. 4, pp. 1-47.
- Tashian, R.E., Shaw, M.W. 1962. Inheritance of an erythrocyte acetylcysteine variant of man." *Am. J. Hum. Genet*, 14: 295-300.
- Teng, X., Shan, Z., Chen, Y., Lai, Y., Yu, J., Shan, L., Bai, X., Li, Y., Li, N., Li, Z., ve ark., 2011. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol*, Jun, Vol.164, No.6.
- Terabayashi, T., Hanada, K., 2018. Genome instability syndromes caused by impaired DNA repair and aberrant DNA damage responses. *Cell Biol Toxicol*, Oct; 34(5):337-350.
- Thieblemont, C., Berger, F., Coiffier, B., 1995. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas, September, Volume 7, Issue 5 - p 415–420.
- Thomas, T., Sreedharan, S., Khadilkar U.N. ve ark., 2014. Clinical, biochemical & cytomorphologic study on hashimoto's thyroiditis. *Indian Journal of Medical Research*, vol. 140, pp. 729–735.
- Tomer, Y., & Davies, T.F., 1993. Infection, thyroid disease and autoimmunity. *Endocrine Reviews*, Vol.14, No 1, pp 107-120.
- Tomer, Y., Barbesino, G., Greenberg, D.A., Concepcion, E., & Davies, T.F., 1999. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84, 4656–4664.
- Tomer, Y., Greenberg, D.A., Barbesino, G., Concepcion, E., & Davies, T.F., 2001. CTLA-4 and not CD28 is a susceptibility gene for thyroid autoantibody production. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 1687–1693.
- Tomoyose, T., Komiya, I., Takara, M., Yabiku, K., Kinjo, Y., Shimajiri, Y., Yogi, H., Kouki, T., Masuda, M., & Takasu, N., 2002. Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 gene polymorphisms and human T-cell lymphotropic virus-1 infection: their associations with Hashimoto's thyroiditis in Japanese patients, *Thyroid*, 12, 673–677.

- Toulis, K.A., Anastasilakis, A.D., Tzellos, T.G., Goulis, D.G., & Kouvelas, D., 2010. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid*, Oct, Vol. 20, No. 10.
- Trent, R.J., 2005. *Genomics, Proteomics And Bioinformatics, Molecular Medicine (Third Edition) An Introductory Text*, Pages 119-141.
- Urso, M.L., Clarkson, P.M., 2003. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation, *Jul 15;189(1-2):41-54.*
- Uslu, İ., Erdil, T.Y., 1999. Tiroid Glandı Hastalıklarının Değerlendirilmesinde Nükleer Tıp Tetkikleri Tiroid Hastalıkları Sempozyumu 15 Ekim, İstanbul, s.15-26.
- Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M., 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer, *Mar 10;160(1):1-40.*
- Vanderpump, M.P., Tunbridge, W.M., French, J.M., 1995. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol, (Oxf)*, 43 (1), 55-68.
- Van der Veen, B.S., de Winther, M.P., Heeringa, P., 2009. Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease, *Nov;11(11):2899-937.*
- Variji, A., Shokri, Y., Fallahpour, S., Zargari, M., Bagheri, B., Abediankenari, S., Alizadeh, A., Mahrooz, A., 2019. The combined utility of myeloperoxidase (MPO) and paraoxonase 1 (PON1) as two important HDL-associated enzymes in coronary artery disease: Which has a stronger predictive role. *Vol 280, Pages 7–13.*
- Vicchio, T.M., Cristani, M., Certo, R., Caccamo, D., Alibrandi, A., Giovinazzo, S., Saija, A., Campenni, A., Trimarchi, F., Gangemi, S., 2016. Oxidative Stress and Advanced Glycation End Products in Hashimoto's Thyroiditis, *Apr;26(4):504-11.*
- Villanueva, R., Greenberg, D.A., Davies, T.F., Tomer, Y., 2004. Sibling Recurrence Risk in Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid*, 9 Jul VOL 13, NO 8.
- Visser, W.E., Friesema, E.C., Visser, T.J., 2011. Minireview: Thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Molecular Endocrinology*, 25 1-14.
- Vivekanandan-Giri, A., Byun, J., Pennathur, S., 2011. Quantitative analysis of amino acid oxidation markers by tandem mass spectrometry. *Methods Enzymol*, 491, 73–89.

- Volpe, R., 1993. The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis(Review). Volume 3, Issue 3,Pages 253-255.
- Volpe, R.,1988. Is silent thyroiditis an autoimmune disease. Arch Intern Med, 148:1907–8.
- Wang, Q., 2005. Molecular genetics of coronary artery disease. Curr Opin Cardiol 20: 182–188.
- Wang, X., Hai, C., 2016. Novel insights into redox system and the mechanism of redox regulation. Mol Biol Rep, Jul;43(7):607-28.
- Wang, C., Crapo, L.M., 1997. The Epidemiology of Thyroid Disease and Implications for Screening. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, Vol. 26, No.1, pp. 189-218.
- Wanga, C.J.,Wu, T.J.,Lee, C.T.,Huang, S.M., 2012. A misdiagnosed Riedel's thyroiditis successfully treated by thyroidectomy and tamoxifen.J Formos Med Assoc,Volume 111, Issue 12, December, Pages 719-723.
- Weetman, A.P., 2000. Graves' disease. N Eng J Med, 343(17):1236-48.
- Weetman, P.A., Section, B., 2000. Causes of hypothyroidism, chronic autoimmune thyroiditi. In: Lewis E.B, Robert D.U,eds, Werner's & Ingbar's, The Thyroid, Philadelphia,Baltimore,New York,Lippincott Williams&Wilkins,8.edition,s 731-732.
- Wémeau, J.L., 2011. Management of goiters. Presse Med, Dec;40(12 Pt 1):1147-54.
- World health Organisation W (2014) Global Status Report on communicable diseases.
- Wu, Y., Li, S., Liu, J., Liu, X., Ruan, W., Lu, J., Liu, Y., Lawson, T., Shimoni, O., Lovejoy, D.B., Walker, A.K., Cong, Y., Shi, B., 2018.Stilbenes from Veratrum maackii Regel Protect against Ethanol-Induced DNA Damage in Mouse Cerebellum and Cerebral Cortex. ACS Chem Neurosci, Jul 18; 9(7):1616-1624.
- Yin, H., Xu, L., Porter, N.A.,2011. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. Chemical Reviews;111(10):5944–5972.
- Yoo, W.S., Chung, H.K., 2016. Recent Advances in Autoimmune Thyroid Diseases. Endocrinol Metab, 31:379-385.
- Yordam, N., Ozon, A., Alikasifoglu, A., Gonc, N., Kandemir, N., 2003. Results of neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey: Hacettepe experience. (Abstract) 42th Annual meeting of ESPE, Ljubljana, 18-21 Horm Res;60 (suppl 2):100.
- Yu, L., Dong-Ning, C., Jing, C., Zhong, X., Guang-Ran, Y., Ming-Jia, N., Jin-Kui, Y., 2016. Using Hashimoto thyroiditis as gold standard to determine the

upper limit value of thyroid stimulating hormone in a Chinese cohort. *BMC Endocr Disord*, 16 (1): 57.

Yunoki, K., Naruko, T., Inaba, M., Inoue, T., Nakagawa, M., Sugioka, K., Ohsawa, M., Iwasa, Y., Komatsu, R., Itoh, A., Haze, K., Yoshiyama, M., Becker, A.E., Ueda, M., 2013. Gender-specific correlation between plasma myeloperoxidase levels and serum high-density lipoprotein-associated paraoxonase-1 levels in patients with stable and unstable coronary artery disease. *Dec*;231(2):308-14.

Zaletel, K.,2007.Determinants of thyroid autoantibody production in Hashimoto's thyroiditis.*Expert Rev Clin Immunol*, 3 : 217-233.

Zaletel, K.,Gaberscek, S., 2011. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Curr Genomics*,Dec; 12(8): 576–588.

Zhang, R., Brennan, M.L., Fu, X., Aviles, R.J., Pearce, G.L., Penn, M.S., Topol, E.J., Sprecher, D.L., Hazen, S.L. 2001. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*, 286:2136–2142.

Zimmermann, M.K., Boelaert, K.,2015. Iodine deficiency and thyroid disorders.*Lancet Diyabet Endokrinol*, Cilt. 3, No. 4, p286-295.

Xie, H., Zhou, F., Liu, L., Zhu, G., Li, Q., Li, C., Gao, T.,2016. Vitiligo: how do oxidative stress-induced autoantigens trigger autoimmunity. *J Dermatol Sci*, 81(1):3–9.

ÖZ GEÇMİŞ**Kişisel Bilgiler**

Soyadı. Adı: UNCU. Gizem
Uyruğu: T.C.
Doğum tarihi ve yeri: 01.09.1993– Çorum
Medeni hali: Bekar
Telefon: 0539 736 19 49
e-Posta: gizemuncu@icloud.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans	Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilgisi Öğretmenliği	2016
Lise	Özel Pınar Koleji	2011

Yabancı Dil

İngilizce