



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

HASHİMOTO TİROİDİTİ OLAN ÇOCUKLARDA NEOPTERİN  
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan

Burhan Ertekin

Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman

Prof. Dr. Hacı Ömer ATEŞ

TOKAT – 2019

HASHİMOTO TİROİDİTİ OLAN ÇOCUKLARDA NEOPTERİN  
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: ..... / ..... / .....

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)

İmzası

Başkan : .....

.....

Üye : .....

.....

Üye : .....

.....

Üye : .....

.....

Üye : .....

.....

Bu tez, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulunun ...../...../..... tarih ve ..... sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü: .....

Mühür

İmza

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu belge ile, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

09/08/2019

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı ve Soyadı

Burhan ERTEKİN

İmzası

.....

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanması ve yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Hacı Ömer ATEŞ'e , Dr. Öğretim Üyesi Ali GÜL'e teşekkür ederim.



## ÖZET

Hashimoto Tiroiditi, genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu, çocukluk çağında en sık rastlanan hipotiroidizmin en sık nedeni olarak bilinen bir otoimmün hastalıktır.

Neopterin 2-amino-4-okso-6 (1,2,3-trihidroksipropil) pteridin yapısındadır ve molekül ağırlığı yaklaşık 253 daltondur. Aktive edilmiş lenfositler, Th tarafından salınan interferon gama (IFN $\gamma$ ) ile uyarılması üzerine guanozin trifosfattan (GTP) insan monositleri / makrofajları ve dendritik hücreleri tarafından üretilir. Neopterin birçok otoimmün hastalıkta ölçülmüş ve hücresele bağışıklık aktivasyonunun bir belirteci olarak belirtilmiştir.

Bu çalışmanın amacı da 5-18 yaş arası Hashimoto Tiroiditi'ne sahip olan hastalarda neopterin otoimmün birlikteliğini ortaya koymaktır.

Bu amaçla, Hashimoto Tiroiditi tanısı ile takipli 40 hasta ve kendisinde Hashimoto Tiroiditi tanısı bulunmayan 40 kişi kontrol grubu olmak üzere toplam 80 bireyde neopterin düzeylerine bakılmıştır. Neopterin düzeylerine bakıldığında hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı olmayan (  $p>0.05$  ) bir korelasyon görülmüştür.

Sonuç olarak 5-18 yaş grubu Hashimoto Tiroiditi bulunan hastalarda neopterin otoimmün bir biyomarker olarak kullanılamayacağı ortaya konmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Hashimoto Tiroiditi, Neopterin.

## ABSTRACT

Hashimoto Thyroiditis is an autoimmune disease caused by genetic and environmental factors and is known as the most common cause of hypothyroidism in childhood.

Neopterin has the structure 2-amino-4-oxo-6 (1,2,3-trihydroxypropyl) pteridine and has a molecular weight of about 253 daltons. Activated lymphocytes are produced by human monocytes / macrophages and dendritic cells from guanosine triphosphate (GTP) upon stimulation by Th-released interferon gamma (IFN $\gamma$ ). Neopterin has been measured in many autoimmune diseases and has been identified as a marker of cellular immune activation.

The aim of this study was to investigate the autoimmune association of neopterin in patients with Hashimoto's Thyroiditis aged 5-18 years.

For this purpose, Neopterin levels were measured in 80 individuals, 40 of whom were followed up with the diagnosis of Hashimoto Thyroiditis and 40 of whom were not diagnosed with Hashimoto Thyroiditis. When the neopterin levels were examined, there was an insignificant correlation between the patient and the control group ( $p > 0.05$ ).

In conclusion, neopterin cannot be used as an autoimmune biomarker in patients with Hashimoto's Thyroiditis in the 5-18 age group.

**Key Words:** Hashimoto Thyroiditis, Neopterin.

## İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hashimoto Tiroiditi.....	3
2.1.1 Hashimoto Tiroiditi'nin Genel Özellikleri.....	3
2.1.2. Hashimoto Tiroiditi Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3. Hashimoto Tiroiditi Etiyolojisi.....	4
2.1.4. Hashimoto Tiroiditi Patolojisi.....	5
2.1.5. Hashimoto Tiroiditi Patogenezi.....	6
2.1.6. Hashimoto Tiroiditi'nde B lenfositlerin Rolü.....	8
2.1.7 . Hashimoto Tiroiditi'nde T lenfositlerin Rolü.....	8
2.1.8 Hashimoto Tiroiditi Histolojik Değişkenleri.....	8
2.1.8.1. Fibroz Değişkeni.....	8
2.1.8.2. Fibroz Atrofi Değişkeni .....	9
2.1.8.3. Riedel'in Tiroiditi.....	9
2.1.8.4. IgG4 Tiroiditleri.....	9
2.1.9. Antitroid Antikorları.....	10
2.1.10. Hashimoto Tiroiditi'nde Apoptozis Mekanizması.....	10
2.1.11.Hashimoto Tiroiditi Poliformizmi.....	11
2.1.12. MicroRNA.....	12
2.1.13. Hashimoto Tiroiditi'nin Klinik Yönleri.....	13
2.2. Neopterin.....	14
2.2.1. Neopterin Ve Otoimmün Hastalıklar.....	17
2.2.2. Yüksek Neopterin Seviyeleri İle İlişkili Hastalıklar.....	18
2.2.3. Neopterinin İmmünolojik Rolü.....	19
2.2.4. İmmün Aktivasyon Biomarkeri Olarak Neopterin.....	20
3. GEREÇ YÖNTEM.....	21
3.1. Çalışma Grubu .....	21
3.2. Çalışmada Kullanılan Araç ve Gereçler.....	22
3.3 Kimyasal Maddeler.....	23
3.4 Yöntem .....	23
3.4.1.Kan Serumları.....	23
3.4.2. ELISA.....	23
3.4.2.1.ELISA Kit Prosedürü.....	24

3.5-Veri Analiz Yöntemleri.....	26
4-BULGULAR .....	27
5-TARTIŞMA.....	30
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
KAYNAKLAR.....	33
ÖZGEÇMİŞ.....	38





## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 3-1: Hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin araştırmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri.....	20-21
Tablo 4-1 Kontrol ve Hasta gruplarının değerlerinin SPSS analiz sonucu .....	27
Tablo 4-2 Hasta ve Kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı.....	28
Tablo 4-3 Hashimoto Troiditi bulunan hastaların kendi içerisinde istatistiki değerleri.....	28



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Tiroid hastalıklarında otoimmünitenin genetik temeli.....	5
Şekil 2-2: HT patolojik görünümü.....	7
Şekil 2-3: Hashimoto tiroiditi'nin olası patojenik mekanizması.....	11
Şekil 2-4: Hashimoto Tiroiditinde apoptosizin şematik gösterimi.....	12
Şekil 2-5: Neopterin (D-erythro-1', 2', 3'-trihydroxypropylpterin).....	14
Şekil 2-6 Neopterin 3 boyutlu yapısı.....	15
Şekil 2-7: Neopterin sentezi.....	16
Şekil 2-8: Neopterin İmmun Yanıt Sonrası Neopterin Üretimi.....	17
Şekil 3-1 Standartlar solüsyonlarını hazırlanışı.....	24
Şekil 3-2 Plate gösterimi.....	24
Şekil 3-3 Renk değişiminin gözlenmesi.....	26
Şekil 4-1- Hasta grubu ve kontrol grubunu neopterin seviyeleri dağılımı.....	29



## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

<u>Kısaltma</u>	<u>Anlamı</u>
HT	Hashimoto Tiroiditi
anti TPO	Tiroid peroksidaz antikoru
anti Tg	Tiroglobulin antikoru
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi
HLA	Human Lökosit Antijen
PTPN22	Protein Tirozin Fosfataz Nonreseptör-Tip 22
MHC	Major histocompatibility complex
CTLA-4	sitotoksik T lenfositler
CD4 <sup>+</sup>	Yardımcı T hücreleri
CD8 <sup>+</sup>	Sitotoksik T hücreleri
CD8 <sup>-</sup>	Süpresör T hücreleri
INF- $\gamma$	Interferon gama
IgG4	İmmünglobulin G4
Tg	Tiroglobulin
TSH	Tirotropin Uyarıcı Hormon
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
IL	İnterlökin
Th	T helper
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
FasL	Fas Ligand
GTP	Guanozin trifosfat

RA	Romatoid Artrit
SLE	Sistemik lupus eritematozus
APC	Antijen Sunan Hücreler
NP	Neopterin
sT4	Serum serbest T4



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto Tiroiditi otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalığın otoantikörlerle birlikteliği ilk defa 1956 yılında Roitt ve Doniach tarafından gösterilmiştir. Hastalığın ilerlemesinde en kabul gören teori: bozulmuş immün yanıt teorisidir; supresör-T lenfositlerin fonksiyon bozukluğu helper-T lenfositlerince uyarılmış olan B lenfositlerinden tiroid dokusuna spesifik olan otoantikörlerin yapımına yol açmakta ve sonuçta tiroid hücrelerinin tahribatı ile olay gelişmektedir ( Mutluay ve Yegin, 2003).

Hashimoto Tiroiditi görülme sıklığının çocuklarda ve genç yaş gruplarında % 0.3 ile % 9.6 arasında olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda bildirilen yaygınlık durumu, temel olarak çalışılan popülasyonun tanı kriterleri, etnik köken, iyot durumu ve yaşına veya cinsiyetine göre değişmektedir.

İki tip otoimmün tiroidit, kalıcı hipotiroidizmin nedenleridir. Hashimoto hastalığı ve atrofik tiroidit. Her ikisi de dolaşımdaki tiroid otoantikörleri ve değişen derecelerde tiroid fonksiyon bozukluğu ile karakterize edilir, tek fark guatrın varlığı ya da yokluğudur ( Zdraveska ve Kocova., 2012 ).

Muhtemelen tüm otoimmün hastalıklarda ortak olarak, Hashimoto hastalığını tetiklemek için iç (genetik) ve dış (çevresel ve endojen) faktörler arasındaki zararlı etkileşim gereklidir ve bu hastalığın oluşumunda birden çok faktör mevcuttur ( Chistiakov, 2005 ).

Bu hastalıkla ilişkili olduğunu düşündüğümüz, bir pirazinoprimidin bileşiği olan neopterin, hücrel immün yanıtın erken bir biyolojik işareti olarak kabul edilir. ( Pingle ve ark., 2008 ) Dolayısıyla yükselmiş neopterin konsantrasyonları bulaşıcı veya kötü huylu hastalıklarda konak savunma reaksiyonunun güvenilir bir gösterge olarak kullanılmaktadır ( Hoffmann ve Schobersberger, 2004 ).

Neopterin bağışıklık sisteminin aktivasyonu sırasında üretildiğinden hücrel immün yanıtı aktive eden terapötik ilaç rejimlerini izlemek için uygun bir değişkendir. İmmün sistem üzerine doğrudan etkili tedavi rejimlerini izlemenin yanı sıra, patojenezinin neopterin düzeylerinin yükselmesine neden olduğu ve neopterin düzeyi ile hastalık aktivesinin ilişkili olduğu hastalıklarda ve dolaylı olarak immün sistem aktivasyonunda değişikliğe neden olan tedavi rejimlerinin değerlendirilmesinde de neopterin kullanılabilir ( Baydar ve ark., 2009 ).

Romatoid artrit, glomerulonefrit, sjögren sendromu, sistemik lupus eritematosus. ülseratif kolit, crohn hastalığı ve graves hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda makrofaj infiltrasyonu gelişen vücut sıvısı ve dokularda neopterin üretimi söz konusudur. Bu otoimmün hastalıklarda serum neopterin düzeylerinin hastalığın aktivitesine bağlı olarak arttığı gözlemlenmiştir ( Berdowska ve ark., 2001; Hamerlinck, 1999 ).

Bu bilgiler ışığında otoimmün bir hastalık olan Hashimoto Troiditi ile neopterin arasında otoimmün birlikteliğin olduğu ve neopterin Hashimoto Troiditi'nin belirlenmesinde ve tedavisinde önemli bir yere sahip olacağı düşünülmektedir. Bu amaçla neopterin 5-18 yaş aralığında Hashimoto Tiroiditi'ne sahip olan çocuklarda biyomarker olarak kullanılıp kullanılmayacağı bu özgün çalışmayla birlikte ortaya konacaktır.

## 2-GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hashimoto Troiditi

#### 2.1.1. Hashimoto Tiroiditi'nin Genel Özellikleri

Hashimoto Tiroiditi, karakteristik bir patolojik görünüme sahip tiroid bezinin otoimmün bir hastalığıdır. Başlıca özelliği, sıklıkla belirgin germinal merkezler gösteren lenfoid foliküllerde düzenlenmiş, çoğunlukla lenfositler olmak üzere hematopoetik hücrelerle infiltrasyonudur. Diğer özellikler, normal tiroositlerin bazı alanlarda Hurthle hücrelerine dönüştürülmesini, bazı alanlarda tiroositlerin yok edilmesini ve atrofisini ve interstisyel fibrozisi içerir.

Bu hastalığı ilk teşhisi Dr. Hakaru Hashimoto tarafından bildirilmiştir.1912'de Hashimoto , kompresyon semptomları nedeniyle tiroidektomi yapılan 4 orta yaşlı kadın hastanın cerrahi örneklerini incelemiştir ; Almandada yazılmış bir makalede (struma lenfomatososa) ve beş mikro fotoğrafta iki Latince kelime içeren bir makalede patolojik bulguları özetlemiştir ( Caturegli ve ark., 2013 ).

Hashimoto Tiroiditi çocuk ve ergenlerdeki guatrın ve kazanılmış hipotiroidinin en bilinen nedenidir. Farklı seviyelerde hücrel ve humoral immün cevabın gerçekleştiği, tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ile belirgin; “apoptozun” aracılık ettiği tiroid hücre ölümü ile sonuçlanan organa spesifik bir otoimmün hastalıktır ( Özsu ve ark., 2011 ).

#### 2.1.2. Hashimoto Tiroiditi Epidemiyolojisi

Hashimoto hastalığı olarak da bilinen HT; adını Kyushu Üniversitesi tıp fakültesinde çalışan Japon doktor Hakaru Hashimoto'dan (1881-1934) almıştır. Hakaru Hashimoto, tiroid dokusunun yoğun lenfosit süzülmesi ile ayırt edilmiş hastalığı olan struma lenfomatozayı (Hashimoto tiroiditini) ilk kez belirten kişidir ( Ateş, 2015 ).

Hashimoto Tiroiditi, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünyanın iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde altı yaşından sonra hipotiroidizmin en yaygın

nedenidir. İnsidansın kadınlarda yıllık 1000'de 3,5, erkeklerde yıllık 1000'de 0,8 olduğu tahmin edilmektedir. İkiz çalışmalar, monozigotik ikizlerde otoimmün tiroiditlerin uyuşma oranının, dizotik ikizlere kıyasla artmış olduğunu göstermiştir. Danimarkalı çalışmacılar monozigotik ikizlerde uyum oranlarının % 55 olduğunu göstermiştir, bunlara kıyasla ise dizotik ikizlerde bu oran % 3'tür. Bu veri yatkınlığın % 79'unun çevresel ve cinsiyet hormonu etkilerinde, % 21'inin ise genetik faktörlerden kaynaklandığını göstermektedir. Genel olarak tiroid hastalığının prevalansı yaşla birlikte artmaktadır ( Mincer ve Jialal, 2018 ).

### 2.1.3. Hashimoto Tiroiditi Etiyolojisi

Graves hastalığı (GD) ve Hashimoto Tiroiditi (HT) dahil olmak üzere otoimmün tiroid hastalıkları, genel popülasyonun % 5'ini etkileyen primer otoimmün hastalıklardır. Otoimmün tiroid hastalıkları, çevresel ve genetik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanmaktadır. Otoimmün tiroid hastalıklarına katkı sağlayan genler ve çevresel tetikleyiciler hakkında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte, genler ve çevre arasındaki etkileşimler henüz tanımlanmamıştır.

Tanımlanmış ve karakterize edilmiş ana otoimmün tiroid hastalıkları şüpheli genleri arasında, HLADR gen lokusu ve CTLA-4, CD40, PTPN22, tiroglobülin ve TSH reseptör genleri bulunmaktadır.

Otoimmün tiroid hastalıklarının başlıca çevresel tetikleyicileri, iyot, ilaçlar, enfeksiyon, sigara ve muhtemel stresdir ( Tomer ve Huber, 2009 ).

Otoimmün hastalıklar ağırlıklı olarak kadınları etkiler, ancak kadınlarda yüksek risk nedenleri belirsizliğini korumaktadır. Cinsiyet hormonları, üreme faktörleri, fetal mikrokimerizm, çevresel faktörler, X kromozomu inaktivasyon paternleri, cinsiyet kromozomlarındaki ana kusurlar ve X kromozomu gen dozajının etiyolojik olarak etkilediği öne sürülmüştür ( Jorgensen ve ark., 2010 ).

Yapılan bazı çalışmalar, HT ilerlemesinin genetik ilişkisi olduğunu ortaya koymuş ve HT'si bulunan kişilerin birinci derece akrabalarında, hastalığın gelişme ve ilerleme riskinin 9 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir ( Süzen, 2018 ).

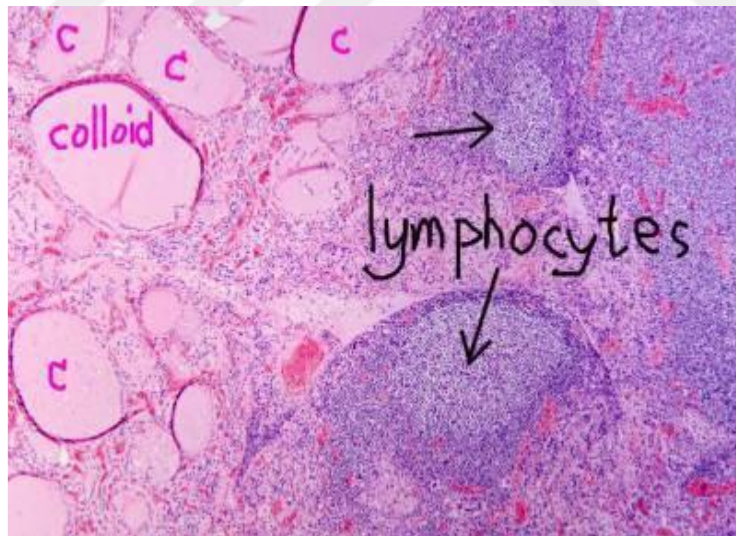
Sigara ve iyot ; HT gelişimini etkileyen en önemli çevresel faktörlerdir Ancak ilginç şekilde sigara kullanımının tiroid antikör miktarını azalttığı ve hipotiroidizm



gelişimini baskıladığını gösteren çeşitli çalışmalar da mevcuttur. Sigara kullanımının hangi mekanizmayla koruyucu etkisi olduğu bilinmemektedir. Artan miktarda iyot alımı HT'yi arttıran bir diğer faktördür. Danimarka'da zorunlu iyotlu tuz kullanımı sonrası yapılan bir çalışmada iyot kullanılmadan önceki periyoda göre iyot kullanımı sonrası serum tiroid peroksidaz antikor seviyesinin arttığı ve dolayısıyla hipotiroidizm ilerlemesinin arttığı gözlemlenmiştir ( Gökçe, 2017 ).

#### 2.1.4. Hashimoto Tiroiditi Patolojisi

Patolojik olarak HT, tiroid bezinin lenfosit ve plazma hücreleri tarafından süzülmesi, foliküler yıkım, fibrozis ve kolloid eksikliği ile ayırt edilmiştir (Şekil 2.1). Bazı hastalarda ise sadece yalıtılmış çevrelerde lenfositik süzülme olabilir ki buna fokal tiroidit denilir. Bu HT'nin erken fazını yansıtır olabilir. Çünkü lenfositik süzülme derecesi ile serumdaki antikorlar ilişki gösterir. Özellikle yetişkin HT'li hastaların tiroid bezinde Hurtle ya da Askanazy hücreleri olarak bilinen karakteristik eozinofilik epitelyal hücreler bulunur ( Değirmencioğlu, 2017 ).



**Şekil 2-1.** *HT patolojik görünümü.* Tiroid bezinin mikroskopik görüntüsü. Sol tarafta normal bir folikül (c: kolloid folükülleri). HT olan sağ tarafta ok ile gösterilmiş foliküllerde lenfosit süzülme gerçekleşmiştir. Tiroid peroksidaz ve tiroglobuline karşı otoantikorlar artmıştır ( Değirmencioğlu, 2017 ).

### 2.1.5. Hashimoto Tiroiditi Patogenezi

Genetik ve çevresel faktörün her ikisi de otoimmün tiroid hastalığında önemli rolleri olmasına rağmen, bu hastalıkların altında yatan patogenez belirsizliğini korumaktadır ( Lin, 2001 ).

T hücre aracılı otoimmünite ile meydana gelen HT' de, genetik ve çevresel etkenler önemli rol oynar. Bütün otoimmün hastalıklarda olduğu gibi HT oluşumunda da genetik ve çevresel faktörlerin tahripkar etkileşimi söz konusudur (Şekil 2-2).

HT başlamasını etkileyen genetik etkenlere karşı, hücresel ve vücut sıvılarına ait immün cevap birlikte rol oynar. HT' de tiroid bezi, benimsenmiş kanıya göre lenfosit ve plazma hücreleri ile infiltre edilmiştir. Bu hücrelerden lenfositlerin %60' ını T lenfositler, %30' unu B lenfositler, T lenfosit popülasyonunu ise; CD4<sup>+</sup> (yardımcı), CD8<sup>+</sup> (sitotoksik) ve CD8<sup>+</sup> (süpresör) hücreler oluştururlar ( Karakurt, 2012 ).

Otoimmün tiroid hastalığında, T hücreleri periferden tiroid bezine göç eder ve aktif olarak otoimmün sürece katılır ( Ajjan ve Weetman, 2015 ).

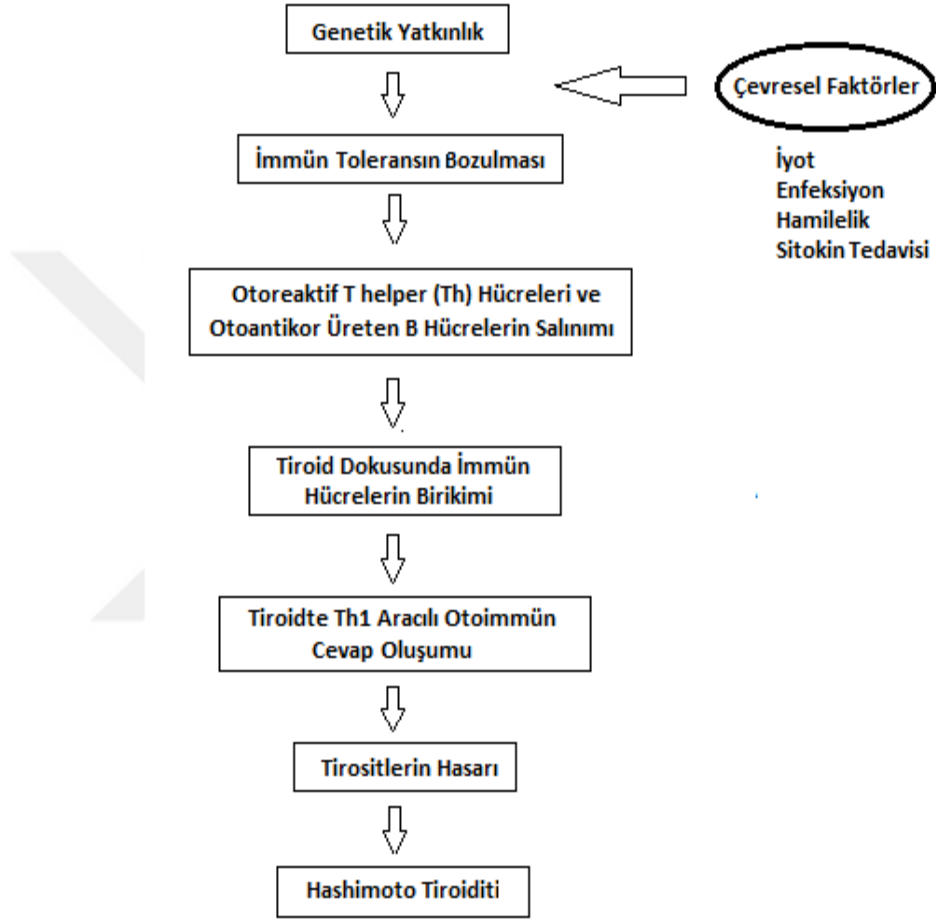
Supresör T hücrelerinin başlangıçta istenmeyen bağışıklık tepkilerini inhibe etmekle görevli spesifik CD8<sup>+</sup> hücreleri olduğu düşünülmüştür. Erken çalışma, otoimmün hipotiroidizmin, tiroid spesifik antijenlere karşı T baskılayıcı hücre yanıtında, hastalık patogenezinde antijene özgü T baskılayıcı hücre başarısızlığını göstermiştir ( Volpe, 1993 ). Supresör T hücrelerinin bazı fonksiyonlarının, CD4<sup>+</sup> hücrelerinin % 5-10'unu temsil eden düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) olduğu bilinmektedir ( MacDonald, 2002 ).

Otoimmün sürecin, tiroid antijenine özgü CD4<sup>+</sup> (yardımcı) T lenfositlerin aktivasyonu ile başladığına inanılmaktadır. Bununla ilgili iki hipotez öne sürülmektedir.

Birinci hipotez, bir tiroid proteinine benzer bir protein içeren bir virüs veya bakteri ile enfeksiyonun, moleküler taklit olarak adlandırılan bir kavram olan tiroid spesifik T hücrelerinin aktivasyonuna yol açabileceğidir.

Alternatif hipotez; tiroid epitel hücrelerinin T hücrelerine kendi hücre içi proteinlerini sunmalarıdır. Bu görüş, otoimmün tiroiditi bulunan hastalarda tiroid hücrelerinin bulunmasıyla desteklenmektedir, ancak normal tiroid hücreleri, CD4<sup>+</sup> T hücrelerine antijen sunumu için gerekli olan, majör histocompatibility-complex (MHC) sınıf II proteinlerini (HLA-DR, HLA-DP ve HLA-DQ) ifade eder. Aktif T hücrelerinin sitokin ürünü olan interferon gama, MHC sınıf II moleküllerinin tiroid hücreleri

tarafından ekspresyonunu indükleyebilir ve böylece tiroid hücreleri tarafından T hücrelerinin yeniden uyarılmasına ve otoimmün işlemin sürdürülmesine neden olabilir.( Dayan ve Daniels, 1996 ).



**Şekil 2-2.** Hashimoto Tiroiditi'nin olası patojenik mekanizması ( Karakurt, 2012 )

### 2.1.6. Hashimoto Tiroiditi'nde B Lenfositlerinin Rolü

Hashimoto Tiroiditi'nde, tiroid dokusunda B hücreleri etkin olmakta ve tiroid antikoru salgılanmaktadır. Ayrıca tiroid dışı lenfoid dokulardan da antikor üretimi olabilmektedir. Antikorlar genellikle immunoglobulin G1 (IgG1), immunoglobulin G3 (IgG3) ve immunoglobulin G4 (IgG4) alt türlerinde olup plasentayı geçebilmektedirler. HT'de plazma hücrelerinin sayısının arttığı, IgG1 ve IgG4 düzeylerinin anti-Tg ve anti-TPO derişimleri ile pozitif bağıntı gösterdiği bildirilmiştir. Tg ve TPO antikoru tiroid hücrelerinin yıkımına yol açabildikleri gibi, TPO antikoru TPO enzim aktivitesini de engelleyebilmektedir ( Binay ve Şimşek, 2016 ).

### 2.1.7. Hashimoto Tiroiditi'nde T Lenfositlerinin Rolü

Düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin bir alt kümesidir. İmmün yanıtı baskılayarak ve otoimmün hastalıkları önleyerek toleransı sürdürmedeki rollerinden dolayı büyük ilgi görmüştür.

Treg kusurlarının, otoimmün tiroid hastalığı, tip 1 diyabet ve multiple skleroz dahil olmak üzere çok sayıda otoimmün hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle, Treg fonksiyonunun kilit bir modülatörü olan transkripsiyonel represör olan Foxp3'teki mutasyonlar, ciddi multi sistemli otoimmün hastalığı içeren bir sendrom olan IPEX sendromuna yol açar ( Glick ve ark., 2013 ).

### 2.1.8. Hashimoto Tiroiditi Histolojik Değişkenleri

Histopatolojik olarak HT heterojendir. Fibroz ve atrofik değişkenler, Riedel'in troiditleri, IgG4 tiroditlerini içeren birden çok histolojik değişkenler vardır.

#### 2.1.8.1. Fibroz Değişkeni

HT bulunan tüm hastaların yaklaşık olarak %10-13 'ünde bu alt tip kendini göstermiştir. Normal tiroid parenkiması tahrip edicidir ve yoğun olarak selüler fibroz dokusu ve kolajen stroma tarafından yer değiştirilir. Fibrozlar troid kapsül boyunca genişlemezler. Klinik olarak belirgin hipotiroidizm ve anti tiroglobülin antikor

titresindeki gözle görülebilir yükselme bu değişkenin karakteristiğidir. Bu durum hatasal olarak tümör olarak tanımlanabilir ( Hiromatsu ve ark., 2013 ).

#### **2.1.8.2. Fibroz atrofi değişkeni**

Bu bez çok küçük (1-6 gram) ve bol miktarda fibroz doku parenkimal atrofi ve lenfoplazmositik infiltrasyon ile karakterize edilmiştir. Bu değişken klinik olarak miksedema ve Tg'nin yüksek içerikten bulunmasıyla ilişkilidir. Anti-TSH'nin bloklandığı reseptör antikolar, atrofik tiroiditi bulunan hastaların %10 unun serumunda bulunmaktadır ( Hiromatsu ve ark., 2013 ).

#### **2.1.8.3.Riedel'in Tiroiditi**

Bernard Riedel ilk defa bu rahatsızlığı, sert guatrı ve trakeal kompresyon belirtileri bulunan iki hasta aracılığıyla 1896'da tanımlanmıştır. Daha sonra bazı uzmanlar , Riedel'in Tiroiditi'nin birincil tiroid hastalığı olmadığını ancak bu hastalığın daha ziyade sistemik bozukluk ve multifokal fibrosklerozun bir tezahürü olduğunu belirtmişlerdir. Otoimmün tiroid rahatsızlıkları arasında Riedel'in Tiroiditi'nin içeriği hala tartışma konusudur. Riedel'in Tiroiditi vakaların üçte biri zamanında yapılmış tanının multifokal fibrosklerozun klinik bulguları ile ilişkilidir ( Hiromatsu ve ark., 2013 ).

#### **2.1.8.4. IgG4 Tiroiditleri**

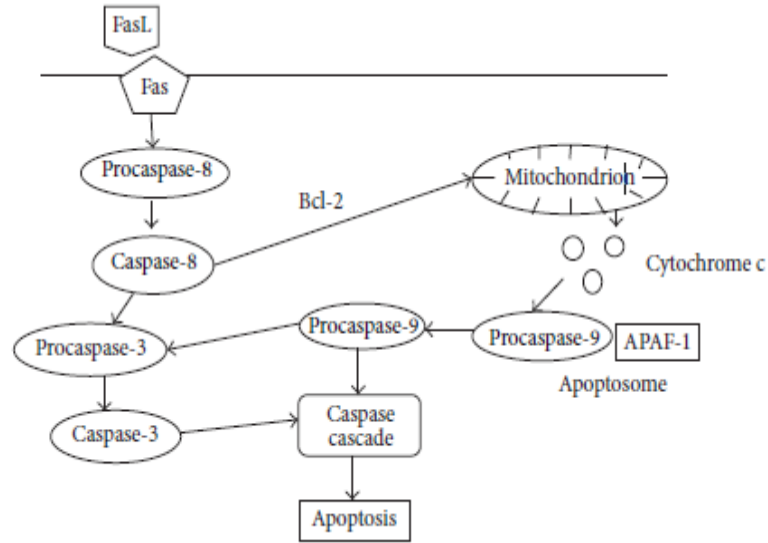
İmmunoglobülin G4 ile ilişkili hastalık, IgG4 'ün yükselmiş serum ve doku konsantrasyonu ve etkilenen organların tumaefaktif genişlemesi sonucu karakterize edilmiş çoklu organ sistem rahatsızlığı olarak tanımlanmaktadır. Hashimoto Tiroiditi'nin son zamanlardaki benzersiz bir alt tiplerinden "IgG4 Tiroiditleri" terimi önerilmiştir. Bu hastalık, lenfoplazmositik infiltrasyon fibroz, tiroid içindeki yükselmiş IgG4-pozitif plazma hücreleri ve yüksek miktarda IgG4 serum konsantrasyonu ile tanımlanır ( Hiromatsu ve ark., 2013 ).

### 2.1.9. Antitiroid Antikorları

Yaklaşık 1990'larda antijen olarak kullanılan Tg ya da TPO, farelerde yapılan çalışmanın sonucunda deneysel otoimmün tiroidlerinde indüklendiği görüldü. Ayrıca bu antijenlerin insan HT' sinin patogeneğinde rol oynayabileceği öne sürüldü ( Pyzik ve ark., 2015 ). Sonuç olarak, tamamlayıcı-bağımlı antikor- aracılığıyla sitotoksiste, T hücresi ve sitokin bağımlı apoptozisle karşılaştırıldığında tiroid dokusunda daha fazla hasara yol açmaktadır ( Chiovato ve ark., 1993 ). T hücrelerine tiroid antijenlerin sunulmasından daha önemlisi salınan B hücrelerinin tiroid antikorlarının rolüdür. Tiroglobülin geni, farklı immünojensitenin tiroglobülin çeşitliliği için kodlanan otoimmün tiroid için duyarlılık içeren gen olabilir ( Ban ve ark., 2003 ).

### 2.1.10. Hashimoto Tiroiditi'nde Apoptozis Mekanizması

Hashimoto Tiroiditi'nde apoptosiz FasL(CD95L) ile onun reseptörü Fas(CD95) in bağlanması aracılığıyla indüklenen apoptosizin dışsal yolağında başlar. Ligand bağlanmasından sonra, Fas adaptör olan bir protein, örneğin; FADD (Fas ilişkili ölüm domain protein) kombin oluşturur. Ardından prokaspaz 8 'e bağlanır. Aktive edilmiş olan kaspaz 8 proteinleri selektif olarak etkileyen, aktivitelerini baskılayan veya aktive eden ve bir hücrenin son tahrifatına yol açan kaspaz 3 ü indükler. Dahası bu süreçte aktive edilmiş bileşenler, kaspaz-8 molekülleri, Bcl-2'den proapoptotik protein vasıtasıyla sitokrom c'yi serbest bırakan apoptoz aktivasyonunun kendine özgü yolunu başlatır. Sitokrom c, Procaspase-9 ve apoptotik proteaz ile aktive edici faktör-1 (APAF-1) ile apoptozom kompleksini oluşturur. Aktive edilmiş olan kaspaz 9, çekirdeğin ve sitoplazmik substratların parçalanmasına yol açan kaspaz 3'ü reaktive eder. Bütün bu süreçler hücre ölümüne yol açar (Şekil 2-3) ( Pyzik ve ark., 2015 ).



**Şekil 2-3.** Hashimoto Tiroiditi'nde apoptozisin şematik gösterimi ( Pyzik ve ark., 2015 )

### 2.1.11. Hashimoto Tiroiditi Polimorfizmi

Polimorfizm; bir lokus için toplulukta en az iki farklı fenotipik. özelliğe neden olan farklı iki allelin varlığıdır. %1'den daha sık bulunur. Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) insan genomunda en çok bulunan (ortalama her 1000 nükleotide bir) DNA dizi değişimleridir. Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda Hashimoto Tiroiditi ile ilişkilendirilmiş birçok gen polimorfizmine rastlanmıştır (Şekil 2-4). Polimorfizmleri saptanan genler arasında Human Lökosit Antijen (HLA), Protein Tirozin Fosfataz Nonreseptör-Tip 22 (PTPN22), Tiroglobulin, Vitamin D reseptörü, sitokin genleri bulunmaktadır ( İslamova, 2017 ).

İlişkili ırk	Gen	İlişkili varyantlar
HLA-DR	DR3, DR5 (guatr )	Kafkas
	DR3 ve HLA B8 (atrofik)	Kafkas
	DR9 ve HLA Bw46.87	Çin
HLA-DQ	DQw2 (HLA DR3)	Kafkas
	DQ AO30I (HLA DR4)	Kafkas
	DQ B020I (HLA DR3)	Kafkas
CTLA-4	A/G 49SNP, CT60 TNP	Kafkas, Japon
	3'UTR AT mikrosatellit	Kore, Çin
PTPN22	R620W TNP	Kafkas
Tiroglobulin	S734A TNP	Kafkas
	T2334C TNP	Japon
	MI028V, RI999W TNP	

Şekil 2-4. Tiroid hastalıklarında otoimmünitenin genetik temeli ( İslamova, 2017 )



### 2.1.12. MikroRNA

MikroRNA'lar (miRNA'lar), immün fonksiyonlarda ve otoimmünitenin gelişiminde çok önemli roller oynayabilen küçük kodlayıcı olmayan RNA'lardır. Son zamanlarda, dolaşımdaki miRNA'ların tanımlanmasının hastalık patogenezi ve klinik durum hakkında önemli ve yeni bilgiler sağlayabildiği bilinmektedir. Bununla birlikte, Otoimmün tiroid hastalıklarındaki miRNA'ların dolaşımdaki rolü henüz tarif edilmemiştir.

Ancak Yamada ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada; Mikroarray analizi ile sağlıklı deneklere kıyasla Otoimmün tiroid bulunan hastalardaki serumdan farklı miRNA'ların, eksprese edildiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca daha ileri analizler , HT'li hastalarda miR-22, miR-375 ve miR-451 serum seviyelerinin arttığını göstermiştir. Öte yandan, Graves'li hastalarda miR-16, miR-22, miR-375 ve miR-451'in serum seviyeleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında arttığını da gözlemlemişlerdir (Yamada ve ark., 2014)

### 2.1.13. Hashimoto Tiroiditi'nin Klinik Yönleri

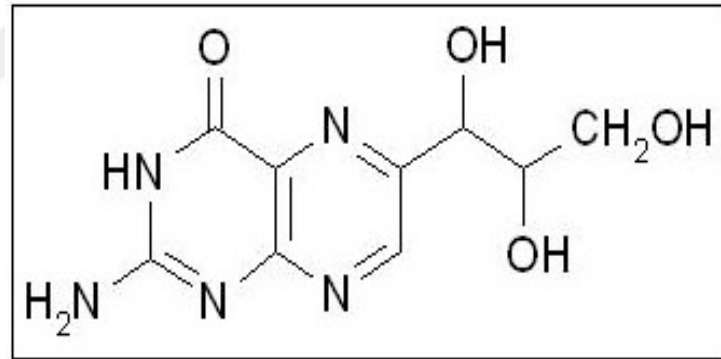
Kronik otoimmün tiroiditi olarak bilinen Hashimoto Tiroiditi iyodun yeterli (ABD vs.) ya da aşırı (Japonya vs.) olduğu ülkelerde daha yaygındır. Bu durumda, tiroid bezi genellikle hassas değildir ve düzenli olmayan bir şekilde genişler. Atrofi, genellikle dağınık olarak infiltre olmamış lenfositlere sahip bez olarak belirtilmiştir. Hashimoto Tiroiditi'nin yaygınlığı orta yaşlı kadınlarda %40 a kadar yükselir. Anti-TPO antikorlu tarafından tanımlanmış hastaların %50 sine yakını ötiroide sahipken, geride kalan hastaların çoğunluğu ise normal serbest T4 seviyeleri tarafından tanımlanmış subklinikal hipotiroidi sahipleri ve bu hastaların serum TSH seviyeleri yüksekmiş ve yalnızca küçük bir çoğunluğunun şiddetli hipotiroidi vardır. Her yıl yaklaşık % 2.5 oranında aşikar olarak hipotiroidin gelişiminin antiTPOAb varlığında olduğu tahmin edilmektedir. Diğer taraftan, her yıl % 4.5 oranında TSH ve pozitif TPOAb yükselmiş insanlarda hipotiroidin geliştiği görülmüştür ( Dong ve ark., 2014).

## 2.2. Neopterin

Bir metabolit olan GTP olan neopterin, aktive edilmiş T hücreleri tarafından salgılanan interferon gama ile uyarıldıktan sonra makrofajlarda üretilir. İnsanlarda neopterin, makrofaj aktivasyonunun bir işaretidir. Bu marker bakteriyel ve viral enfeksiyonların, otoimmün hastalıkların, uyku apnesinin ve malign koşulların değerlendirilmesinde klinik olarak kullanılmıştır ( Spencer ve ark., 2010 ).

İnsanlarda neopterin, hücrel bağışıklık sisteminin aktivitesinin artmasıyla ilişkili hastalıklar için hassas bir belirteç olarak bilinir ( Ulvi ve ark., 2008 ).

Neopterin ilk olarak 1967 yılında Sakurai ve Goto tarafından insan idrarından elde edilmiştir. Yaklaşık 12 yıl sonra viral enfeksiyonlu hastaların yanı sıra kanserli hastalarda da yüksek neopterin düzeyleri tespit edilmiştir. Neopterin düzeylerinin yükselmesinin ön koşulu hücrel bağışıklık sisteminin etkin olmasıdır ( Bodur, 2006 ).

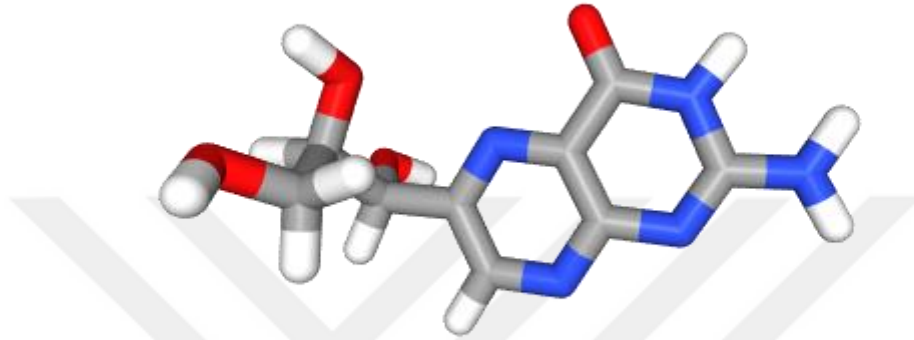


Şekil 2-5 Neopterin (D-erythro-1', 2', 3'-trihydroxypropylpterin) ( Usanmaz, 2013 )

Neopterin 2-amino-4-okso-6 (1,2,3-trihidroksipropil) pteridin yapısındadır (Şekil 2-5) ve molekül ağırlığı yaklaşık 253 daltondur (Şekil 2-6). Kimyasal yapısı olarak dört izomeri vardır: D-eritro, L-eritro, D-treo ve L-treo

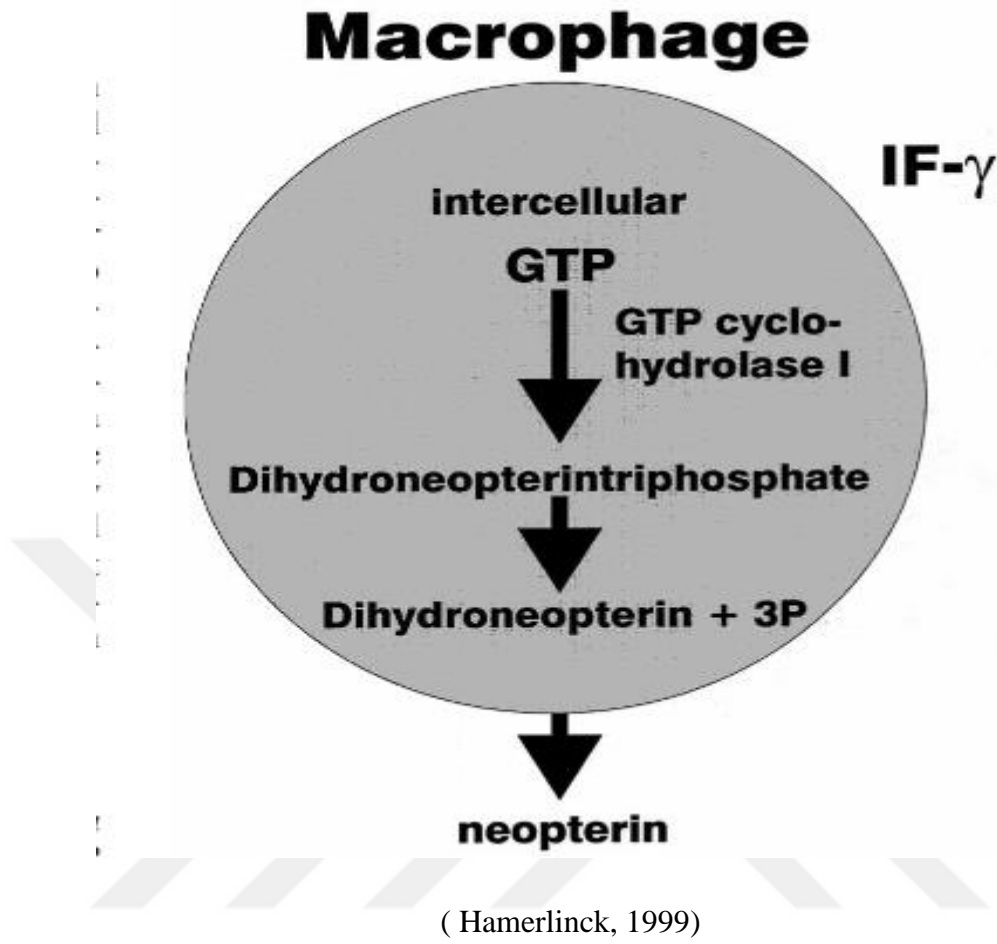
Neopterin, vücutta bulunan guanozin trifosfat siklohidrolaz-I (GTPCH-1) enzimi ile GTP ile sentezlenir. GTPCH-1, pteridinlerin biyosentezinde kilit rol oynayan bir enzimdir. GTP ilk önce ara ürün olan 7,8 dihidroneopterin trifosfata dönüşür ve neopterin veya dihidroneopterin, fosfatazlarla hidrolizasyonun ardından oluşur (Şekil 2-7) ( Akgul ve ark., 2013 ).

Aktive edilmiş lenfositler, Th tarafından salınan interferon gama (IFN $\gamma$ ) ile uyarılması üzerine guanozin trifosfattan (GTP) insan monositleri / makrofajları ve dendritik hücreleri tarafından üretilir (Şekil 2-8) ( Michalak ve ark., 2017 ).

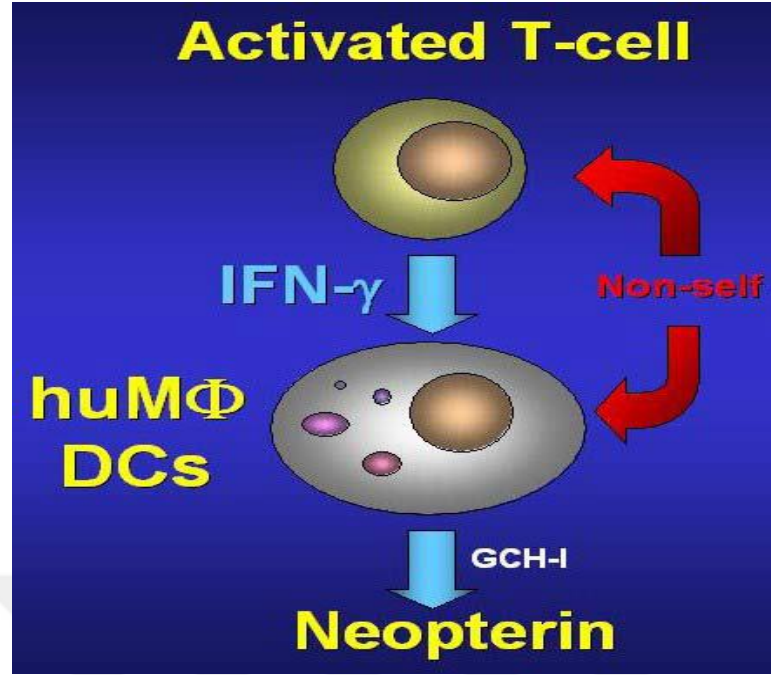


**Şekil 2-6** Neopterin 3 boyutlu yapısı

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135398721#section=3D-Conformer> )



Şekil 2-7 Neopterin sentezi



**Şekil 2-8 Neopterin İmmun Yanıt Sonrası Neopterin Üretimi**

İmmun Yanıt Esnasında, TH1 Aktive T Hücreleri İnterferon Gama Salımına Neden olur ve Dentritik Hücreler GTP Siklohidrolaz Enzimini Uyararak Neopterin Üretimine Neden Olurlar ( Usanmaz, 2013)

### 2.2.1. Neopterin ve Otoimmün Hastalıklar

Otoimmün hastalıkların meydana gelmesinde hücrel bağışıklık sisteminin önemli bir yeri vardır. Bu nedenle bu hasta grubunda neopterin düzeylerinin artması beklenir ve özellikle hastalığın etkinliği açısından takibi önemlidir. RA'lı hastalarda, SLE'de, Sjögren sendromunda. Graves hastalığında, insüline bağımlı diyabette, akut romatizmal ateşte, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında, Wegener granülomatosisinde, Polimiyozit/Dermatomyozit'de yükselmiş neopterin düzeyleri gösterilmiştir ( Tak, 2006 ).

Bu yukarıdaki bilgiler ışığında anlaşılacağı üzere, neopterin, hücrel immün yanıtın belirteci olarak bilinmektedir. Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere yukarıda sayılan hastalıklarla birlikte şiddetli koşullarda seviyeleri yükselir. Neopterin, diyabette hastalık ilerlemesi ve komplikasyon belirteci olarak da bildirilmiştir ( Yadav ve ark., 2012 ).

### 2.2.2. Yüksek Neopterin Seviyeleri İle İlişkili Hastalıklar

Neopterin ve dihidroneopterinin yükselmiş konsantrasyonları, bağışıklık sisteminin aktif olduğu çeşitli ölümcül ve ölümcül olmayan hücrelere sahip hastalardan alınan serum, beyin omurilik sıvısı ve idrarda bulunmuştur ( Wachter ve ark., 1985 ).

Serumdaki ya da idrardaki neopterin konsantrasyonları böbrek fonksiyonları normal olduğu sürece tanısal uygulamalar için eşit değerdedir ( Fuchs ve ark., 1994 ). Neopterin konsantrasyonları kontrollere göre karşılaştırıldığında ciddi hastalıklarda özellikle yükselebilir ve ciddi hastaların neopterin konsantrasyonlarındaki önemli ölçümler durum sürecinin görüntülenmesine yardımcı olabilir.

Neopterin, makrofajların aktivasyonuna bağlı olarak salınabildiği için, hücre bağımlı bağışıklığın aktivitesini içeren durumların bir çeşidiyle ilişkilidir ( Weiss ve ark., 1992 ). Neopterin seviyelerin ölçümü alogreft alıcılarındaki komplikasyonları erken göstergesinde yararlıdır. Böbrek, karaciğer, pankreas ve kalp gibi dokuların alogreftleri alınmış hastalardaki immünolojik reddetmeler, kullanılan geleneksel tanı prosedürleri yerine serum ya da idrardaki yükselmiş neopterin seviyeleri tarafından gösterilir. Neopterin seviyelerindeki benzer değişimler kemik iliği naklinden sonraki hastalarda da meydana gelir ( Niederwieser ve ark., 1984 ).

Genellikle hepatitler, kızamık ve herpes enfeksiyonları (herpes simpleks, Epstein-Barr, sitomegalo virüs) gibi akut viral enfeksiyonlar yüksek neopterin seviyeleri ile ilişkilendirilir. Neopterin seviyelerin yükselmesi, Kawasaki hastalığının akut fazı sürecinde de meydana gelir. Enfeksiyonlarda, antikorlar patojenlere karşı belirlenebilir olduğunda yüksek neopterin seviyeleri genellikle azalır. En yüksek neopterin seviyeleri, kan zehirlenmesi bulunan hastalarda zayıf prognosizlerle ve sitomegalovirüs enfeksiyonları sürecindeki alogreft alıcılarıyla ilişkilidir. Bunun yanında ayrıca en yüksek neopterin seviyeleri beyin enfeksiyonu bulunan hastalardaki beyin omurilik sıvısında ve bazı multiple skleroz hastalıklarında bulunabilir.

Romatizmal artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, otoimmün tiroidit, sistemik lupus eritematozus ve erken başlangıçlı otoimmün diyabet gibi oto agresif hastalıklarda neopterin seviyeleri, hastalığın akut fazında en yüksektir ve hastalık aktivitesinin genişlemesiyle alakalıdır ( Hamerlinck, 1999 ).

### 2.2.3. Neopterinin immünolojik Rolü

Molekülleri tanıma yeteneği canlının bağışıklık sistemi, yabancı organizmalara karşı sistemin oluşturduğu bütün reaksiyonları kapsamaktadır. Konak organizmaya giren yabancı patojenler, antijen sunucu hücreler (antigen presenting cells, APC) tarafından karşılanmakta ve T/B lenfositlere sunulmaktadır. Timusa bağımlı antijenler ile karşılaşan APC hücreleri, antijeni Th (T helper) lenfositlere sunarken, IL-1 salarak da bu lenfositlerin çoğalmalarına ve lenfokin sekrete etmelerine sebep olmaktadır. Timusa bağımsız antijenler doğrudan B lenfositlere sunulmaktadır. APC tarafından uyarılan Th lenfokinler, T/B lenfositleri farklı duruma getirir ve immün cevap ürünlerinin açığa çıkmasını sağlar ( Umut, 2006 ).

T-lenfositler ve doğal öldürücü hücreler tarafından salınan sitokinlere cevap olarak salınan neopterin, malignitelerin, otoimmün hastalıkların, transplante edilmiş organların reddi, ateroskleroz ve T lenfositlerin ve doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonu ile bağlantılı enfeksiyonlarla da salınmayı içeren hücre aracılı immün aktivasyonunun bir göstergesidir ( Eisenhut, 2013 ).

Çeşitli hastalıklarda NP derişimleri saptanmış ve sTNF-R (soluble tümör nekroz faktör reseptörü), sIL-R (soluble interlökin reseptörü) ve IFN-  $\gamma$  gibi diğer sitokin immün aktivasyon derişimleriyle bağıntının olduğu görülmüştür. Periferal kan hücrelerinin kullanılması ile aktive olmuş T lenfositlerden meydana gelen INF-  $\gamma$ 'nın harekete geçirilmesi ile makrofajlardan NP sentezi olduğu gözlenmiştir ( Umut, 2006 ).

#### 2.2.4. İmmün Aktivasyon Biomarkeri Olarak Neopterin

Yükselmiş neopterin konsantrasyonlarına, immün aktivasyonu ile ilişkili olan çeşitli hastalıklarda karşılaşılmıştır. Yüksek neopterin konsantrasyonları viral enfeksiyon ve kanserli hastaların idrarlarında orjinal olarak bulunur. Sonraki araştırmalarda neopterin konsantrasyonunun immün sisteminin aktivasyonun sağlayan farklı hastalıklarda yükseldiği görülmüştür. Üriner neopterin ile güçlüce ilişkili serum neopterin konsantrasyon neopterin/kreatin oranı olarak ifade edilmiştir.

Neopterin konsantrasyonu, enfeksiyonun erken safhalarında yükselir. Yüksek neopterin konsantrasyonu ayrıca viral hepatitli olan hastalarda rapor edilmiştir. Bunlara ek olarak yükselmiş neopterin seviyesi yukarıda sayılan otoimmün hastalıklarda da yükselme göstermiştir.

Otoimmün hastalıklarda bir biomarker olan neopterin, bağışıklık kontrol noktalarını hedefleyen monoklonal antikorların ortaya çıkışıyla bile bir ilişkisi olabilir. Ancak immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilmiş hastalarda gözlemlenen otoimmünitadaki biomarkerler hakkında sınırlı bilgiler vardır ve neopterin bu düzenlemede yer alıp almadığı ile ilgili hiçbir bilgi yoktur ( Melichar ve ark., 2017 ).



### 3-GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubu

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilmiş olan bu çalışmaya, Hashimoto Tiroiditi tanısı ile takipli 40 hasta ve kendisinde Hashimoto Tiroiditi tanısı bulunmayan 40 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol hastaları ayaktan çocuk polikliniğine başvurmuş ve Hashimoto Tiroiditi için tetkik edilmiş olup tiroid oto antikorları (Anti-TPO ve Anti- TG) da negatif, TSH ve sT4 düzeyleri normal saptananlardan seçilmiştir (Tablo 3-1). Bu çalışma için, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.09.2017 tarihinde görüşülen 17-KAEK-125 kayıt numarası ile onay alınmıştır.

**Tablo 3-1:** Hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin araştırmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri

<b>Dahil Edilme Kriterleri</b>	<b>Araştırmanın Hasta Grubu İçin Dahil Etme</b>
	<p style="text-align: center;"><b>Ölçütleri;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hashimoto Tiroiditi Tanısı Konulmuş olması</li> <li>2. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması</li> <li>3. 5-18 yaş arası olması</li> </ol>
	<p style="text-align: center;"><b>Araştırmanın Kontrol Grubu İçin Dahil Etme</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Ölçütleri;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hashimoto Tiroiditi tanısı konulmamış olması</li> <li>2. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması</li> <li>3. 5-18 yaş arası olması</li> </ol>

	4. Ateş , diyabet ve herhangi kalıtsal bir hastalığının olmaması
<b>Dahil Edilmeme Kriterleri</b>	<b>Araştırmanın Hasta Grubu İçin Dahil Etmeme Ölçütleri;</b>  1. Hashimoto Tiroiditi Tanısı konulmamış olması 2. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamış olması 3. 5-18 yaş aralığının dışında kalması
	<b>Araştırmanın Kontrol Grubu İçin Dahil Etmeme Ölçütleri;</b>  1. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamış olması 2. 5-18 yaş arası Hashimoto Tiroiditi tanısı konmuş olması 3. Ateş, diyabet ve herhangi bir kalıtsal rahatsızlığının bulunması

### 3.2. Çalışmada Kullanılan Araç Ve Gereçler

- Santrifüj aleti ( Iso-Fuge 8/45, Digital Clinical Centrifuge )
- Pipet ve pipet uçları
- Ependorf tüpleri
- + 4 °C Buzdolabı ( Arçelik, 570465 MB )
- -20 °C Derin dondurucu ( Arçelik, 2052DY )
- -80 °C Derin dondurucu ( Nuair, NU-9483E )
- ELIZA mikroplate okuyucu ( Heales MB-530 )

-Etüv cihazı (Memmert, Beschickung-Loading 100- 800 )

### 3.3. Kimyasal Maddeler ve Kit İçeriği

- Distile su
- Standart solüsyonu ( Bioassay Technology Laboratory, Cat. No: E3155Hu )
- Standart diluent ( Bioassay Technology Laboratory, Cat. No: E3155Hu )
- Streptavidin-HRP ( Cat. No: E3155Hu )
- Stop solüsyonu( Cat. No: E3155Hu )
- Substrat solüsyonları A ve B ( Cat. No: E3155Hu )
- Wash buffer konsantrasyonu ( Cat. No: E3155Hu )
- Biotinlenmiş Neopterin (Cat. No: E3155Hu )

### 3.4. Yöntem

#### 3.4.1. Kan Serumlarının Eldesi

5-18 yaş grubu aralığındaki bireylerden hem hasta hem kontrol olmak üzere, toplam 80 kan örneği toplandı. Alınan kan örnekleri 3 600 rpm devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısımları, ependorf tüplerine aktarılarak yaklaşık 4 hafta boyunca -20°C'de, 4 haftanın sonunda -80 °C'de ELISA çalışmasının yapılacağı tarihe kadar muhafaza edildi.

#### 3.4.2-ELISA Yönteminin Uygulanması

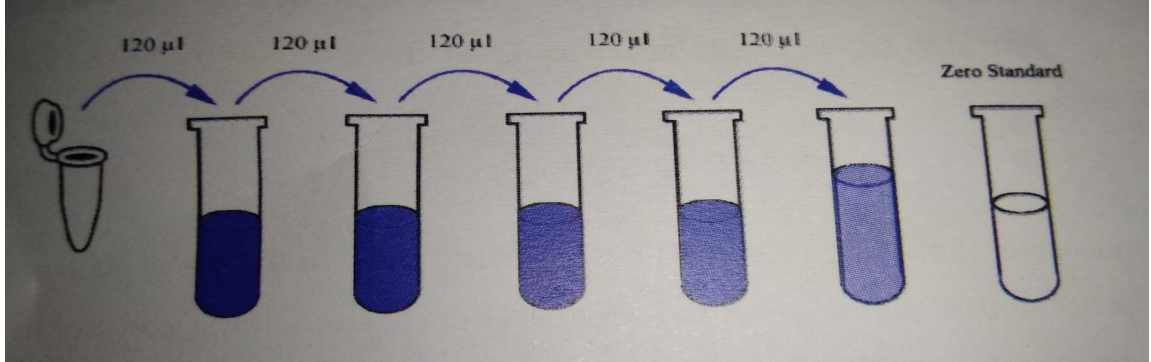
Yaptığımız ELISA yönteminin aşamalarına geçmeden önce bu yöntemin temel prensibi şu şekilde gerçekleşmektedir.

Plate, neopterin ile kaplanmış olarak kitle beraber elimize ulaşmıştır. Örnekte bulunduğunu düşündüğümüz neopterin eklenir ve kuyucuklarda kaplanmış antikora bağlanır. Biotinlenmiş neopterin eklenir ve örnekteki neopterinle bağlanır. Streptavidin- HRP eklenir ve biotinlenmiş neopterin antikora bağlanır. İnkübasyondan sonra yıkama süreci boyunca serbest Streptavidin-HRP yıkanarak uzaklaştırılır.

Substrat solüsyon eklenerek neopterin miktarı oranınca renk değişimi gözlenmesi beklenir. Reaksiyon asidik stop solüsyonu eklenerek sonlandırılır ve absorbans değerleri 450 nm de ölçülür.

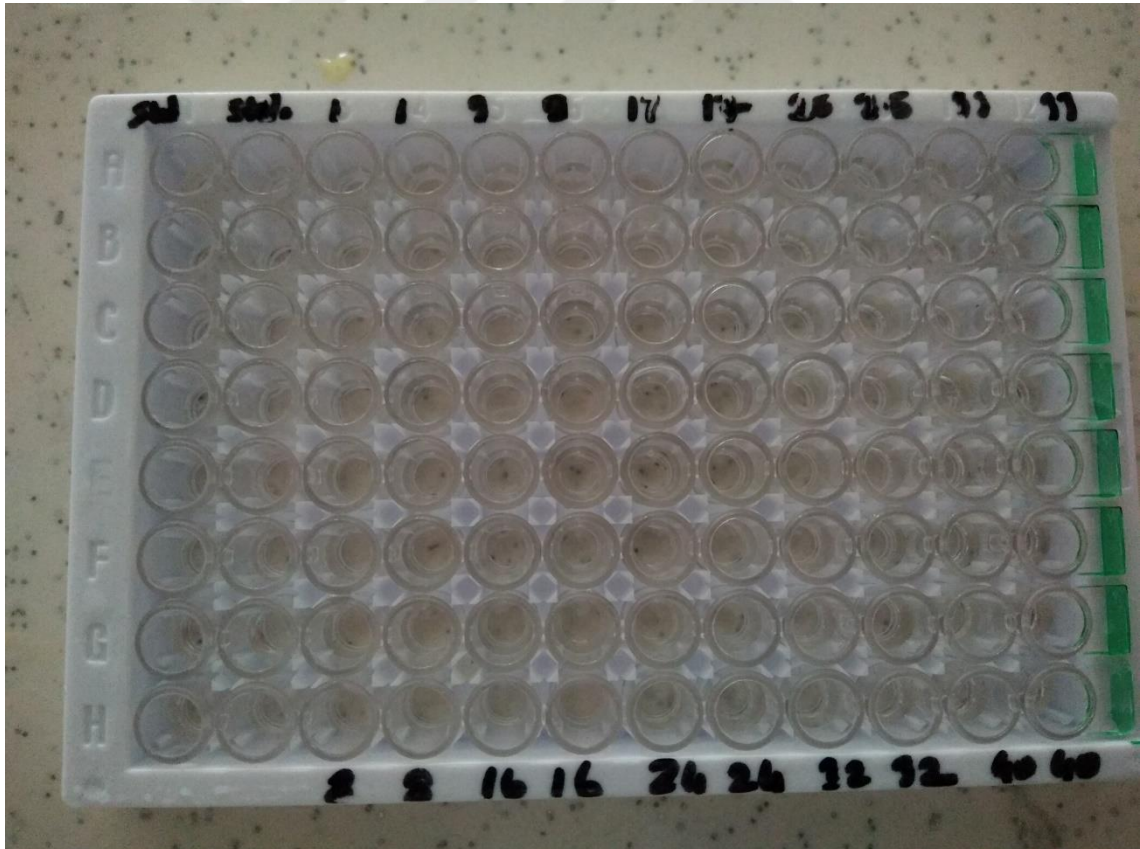
### 3.4.2.1 ELİSA KİT PROSEDÜRÜ

1-Öncelikle 7 tane olmak üzere ependorf tüplerine standart solüsyonları Şekil 3.1’de gösterildiği şekilde hazırlandı.



Şekil 3-1 Standartlar solüsyonlarını hazırlanışı

2-50 µl’lik hazırladığımız standart tüplerden kuyucuklara ilave edildi.



Şekil 3-2 Plate gösterimi

**3-**40 µl'lik örneklerden Şekil 3.2'deki hazırlanan kuyucuklara ilave edildi.

**4-**Standartlar hariç diğer bütün örneklerimizin üzerine biotinlenmiş neopterin ilave edildi.

**5-**Standart 7'nin konulduğu kuyucuk hariç diğer tüm kuyucuklara 50 µl Streptavidin-HRP eklendi ve bu eklenmeden sonra plate 37°C olarak ayarlanmış etüvde 60 dk bekletilmek üzere inkübasyona bırakıldı.

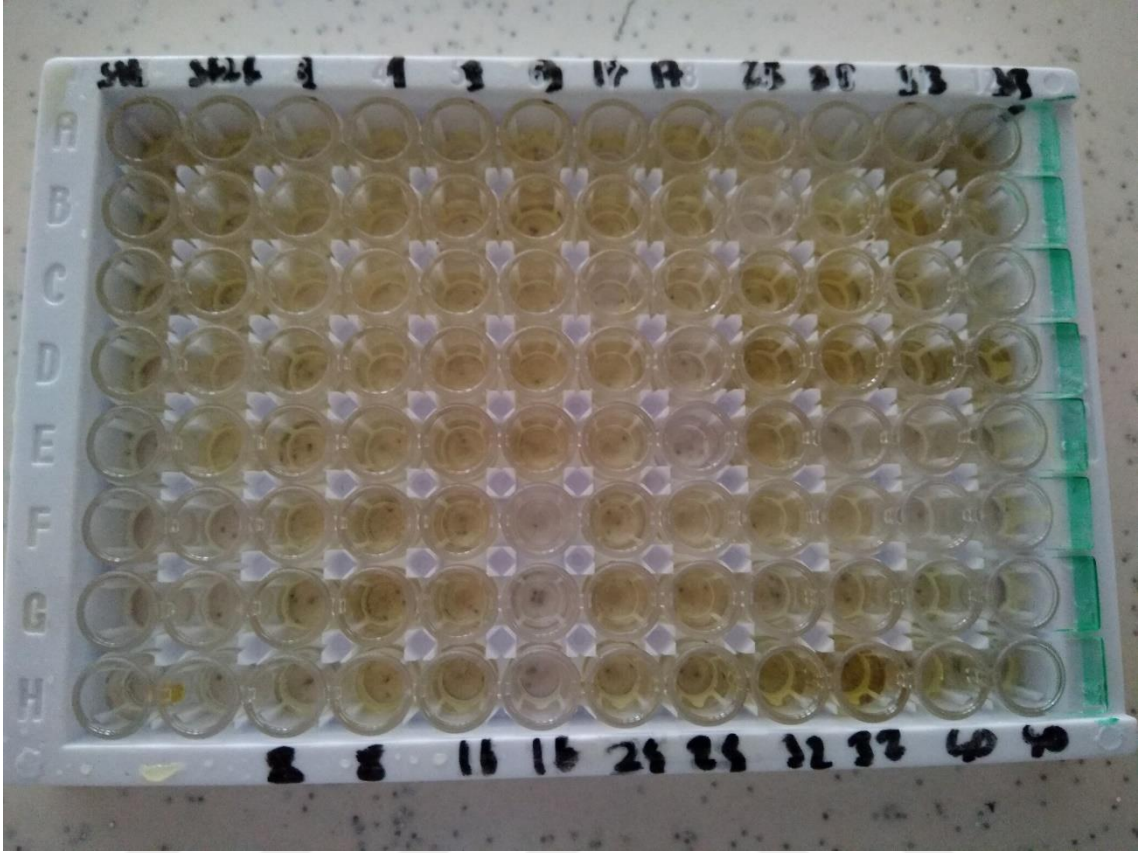
**6-** Yıkama işlemine geçmeden önce Wash Buffer hazırlandı.20 µl wash buffer konsantrasyonu 500 ml ilk distile su ile karıştırarak elde edildi ve yıkama işlemine geçildi.

**7-**Wash buffer'dan 300 µl çoklu pipet yardımıyla çekilerek bütün kuyucuklara konuldu ve 30 sn bekletilerek döküldü. Bu işlem tam randıman sağlanması için 6 kez tekrarlandı.

**8-**Yıkama işlemi tam anlamıyla yapıldıktan sonra her bir kuyucuğa önce 50 µl substrat A solüsyonu daha sonra substrat B solüsyonu eklendi.

**9-**Bu işlemden sonra plate 37°C olarak ayarlanmış etüvde 10 dk bekletilmek üzere inkübasyona bırakıldı.

**10-**Her bir kuyucuğa 50 µl Stop solüsyonu konularak mavi olan rengin sarıya döndüğü gözlemlendi (Şekil 3.3).



Şekil 3-3 Renk değişiminin gözlenmesi

11-Stop solüsyonu ekledikten 10 dk sonra ELİSA mikropate okuyucu yardımıyla her bir kuyucuğun, 450 nm de absorbans değerleri ölçüldü.

### 3.5-Veri Analiz Yöntemleri

NP konsantrasyonlarının değerlendirilmesi için seri olarak hazırlanmış olan standartlar ile yapılan çalışma sonucunda standart grafik ve bu grafiğe ait olan denklem excel programı yardımıyla belirlendi. Çizilen bu grafik ve grafiğe ait denklem yardımıyla bilinmeyen örneklere ait konsantrasyonlar ng/L cinsine göre hesaplandı. Buradan çıkan sonuçlar SPSS paket programında hesaplanarak istatistiki sonuçlar oluşturuldu.

#### 4-BULGULAR

Kontrol ve Hasta gruplarında yaş, neopterin konsantrasyonları ve tsh değerleri değişkenlerine bir analiz yaptığımızda, iki grup arasındaki neopterin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı (  $p>0.05$  ) Tablo 4.1’de ortaya konulmuştur.

Tablo 4.1’de yaş, neopterin ve tsh değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri görülmektedir. Görüleceği gibi kontrol grubunda neopterin düzeylerin ortalama değeri  $86,4170 \pm 3,59284$  iken, hasta grubunda bu ortalama değer  $101,32 \pm 9,75378$  olarak bulunmuştur. Tablo 4.2’de hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyet dağılımı ayrıca belirtilmiştir.

Tablo 4.1’de katılımcı yaş verilerine baktığımızda hasta ve kontrollerin birbirleriyle uyumlu ( $p>0.05$ ) olduğunu görülmektedir.

**Tablo 4-1 Kontrol ve Hasta gruplarının değerlerinin SPSS analiz sonucu**

Grup		Kişi sayısı	Ortalama Değer	Standart Sapma	Standart Hata	Önemlilik Derecesi
Yaş	Kontrol	40	12,9760	3,69344	0,58398	0,169
	Hasta	40	14,1267	3,03041	0,55328	
Neopterin	Kontrol	40	86,4170	22,72314	3,59284	0,158
	Hasta	40	101,3238	61,68835	9,75378	
Tsh	Kontrol	40	2,7517	2,59210	0,45123	0,006
	Hasta	40	7,6895	8,50338	1,60699	

Tablo 4-2 Hasta ve Kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı

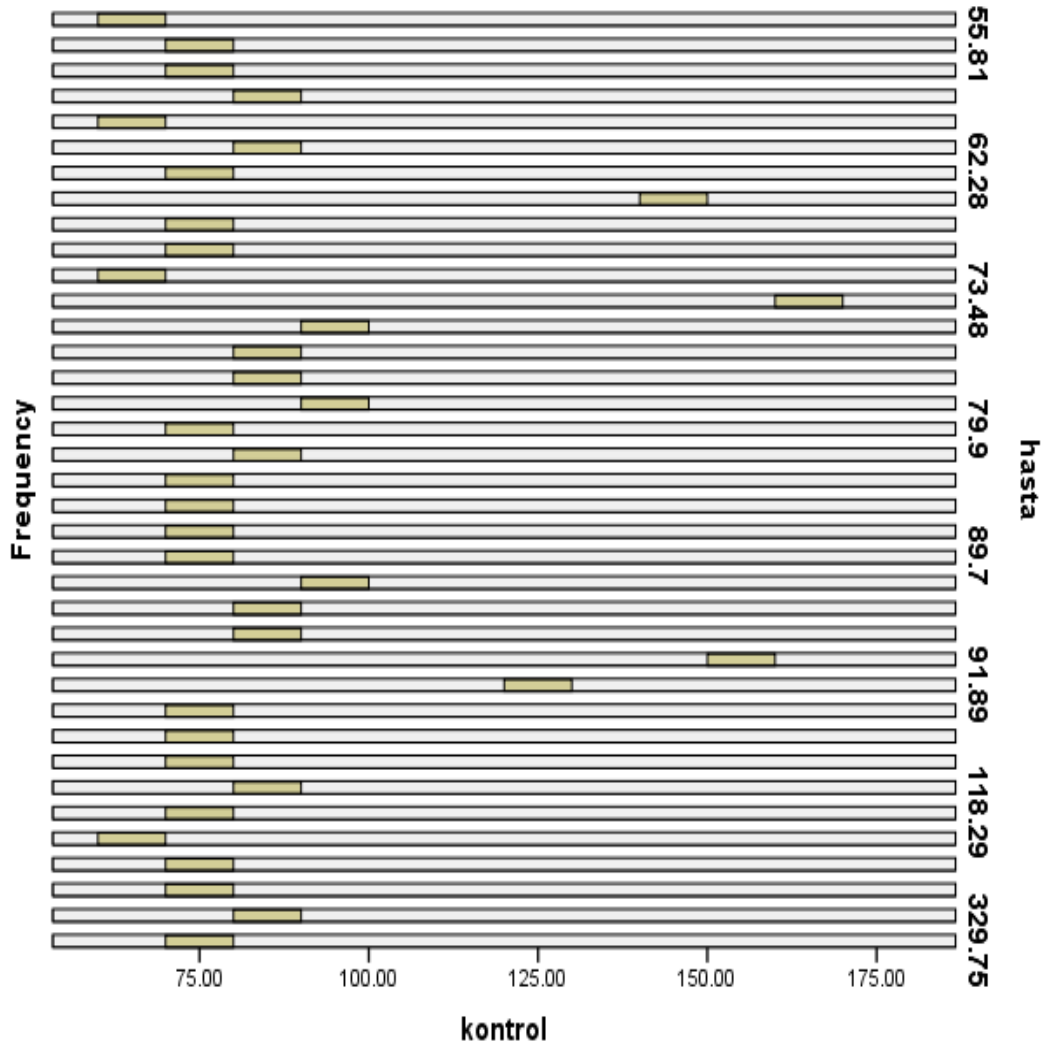
		Grup		Total
		Kontrol	Hasta	
Cinsiyet	Erkek	18	10	28
	Kadın	22	30	52
Total		40	40	80

Tablo 4.3 de hasta grubunun kendi içerisindeki istatistiki korelasyon değerleri verilmiştir. Bu tablodan görüleceği üzere  $p < 0,05$  olan yaş-neopterin düzeyleri, tsh-neopterin düzeyleri değişkenleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu görülmektedir.

Tablo 4-3 Hashimoto Troiditi bulunan hastaların kendi içerisinde istatistiki değerleri

		Yaş	Tsh	Neopterin
Yaş	Önemlilik Derecesi	1	0.165	<b>0.039</b>
	Kişi Sayısı	40	40	40
Tsh	Önemlilik Derecesi	0.165	1	<b>0.016</b>
	Kişi Sayısı	40	40	40
Neopterin	Önemlilik Derecesi	<b>0.039</b>	<b>0.016</b>	1
	Kişi Sayısı	40	40	40





Şekil 4-1- Hasta ve kontrol grubu neopterin seviyeleri dağılımı

Şekil 4-1’de hasta grubu ve kontrol grubu bireylerinin neopterin seviyeleri tek bir çatı altında toplanarak gösterilmiştir.

## 5-TARTIŞMA

Hashimoto'nun Tiroiditi , ikisi de henüz tam olarak anlaşılamayan genetik faktörler ve çevresel koşullar arasındaki etkileşimin neden olduğu kronik bir otoimmün tiroid hastalığıdır ( Lontiris ve Mazokopakis, 2017 ).

Tiroid bezinin kronik otoimmün bir hastalığı olarak Hashimoto Tiroiditi hipotiroidizmin en sık nedenidir ( Baric ve ark., 2017 ).

Aynı zamanda, Hashimoto Tiroiditi kronik enflamasyonla seyreden, çocukluk çağının en sık tiroid hastalığıdır ( Kızıltoprak, 2018 ).

Bu hastalıkla immünolojik birlikteliği olduğunu düşündüğümüz, neopterin, pteridin grubuna ait olan bir pirazino-pirimidin bileşiğidir. Hücre aracılı bağışıklık ile ilişkili bir biyokimyasal marker olduğu bilinmektedir. Aktive edilmiş yardımcı T lenfositler tarafından salınan interferon gama (IFNy) ile uyarılması üzerine, guanosin trifosfattan (GTP) insan monositleri / makrofajları ve dendritik hücreleri tarafından üretilir. Neopterin çok önemli bir klinik parametredir, ancak fizyolojik rolü şu ana kadar tam olarak tanımlanmamıştır. Neopterin seviyesi, çeşitli hastalıkların patogenezinde ve ilerlemesinde önemli olan hücresel bağışıklık sisteminin aktivasyon aşamasını yansıtır ( Michalak, 2017 ).

Romatizmal artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, otoimmün tiroidit, sistemik lupus eritematozus ve erken başlangıçlı otoimmün diyabet gibi oto agresif hastalıklarda neopterin seviyeleri, hastalığın akut fazında en yüksektir ve hastalık aktivitesinin genişlemesiyle alakalıdır ( Hamerlinck, 1999 ).

Bu bilgiler ışığında immünolojik bir hastalık olan Hashimoto Tiroiditi ile neopterin seviyesi arasında bir bağ olduğu aşıkardır.

Wagner ve ark. (1993) yaptıkları çalışmada, 17 otoimmün tiroiditi bulunan hastalarla 24 kontrol grubunu karşılaştırarak neopterin düzeylerini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmanın sonucu olarak, otoimmün tiroiditi olan hastalarda yaş ve cinsiyet eşliğinde normal kontrollere kıyasla anormal neopterin düzeyleri olmadığını ve neopterin serum seviyelerinin hipotiroidizm tarafından etkilenmediğini ortaya koymuşlardır. Bizim yaptığımız çalışmada da görüleceği üzere Hashimoto Tiroiditi bulunan 5-18 yaş aralığındaki hastalarla, aynı yaş aralığında bulunan kontroller arasında neopterin düzeylerinin bakımından anormal bir fark oluşturmadığı görülecektir.

Kondera-Anasz ve Mertas ( 1999 ) yaptıkları çalışmada; yaş aralığı 26 ile 55 aralığında değişen, yaş ortalamaları 42.3 olan 88 ( 64 kadın,24 erkek) tane hipotiroid hastası ile yaşları 24 ile 50 arasında değişen, yaş ortalamaları 39.6 olan 36 ( 20 kadın,16 erkek) tane kontrol grubunu karşılaştırarak serum neopterin seviyelerini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmanın sonucunda, tiroiditi bulunan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, anlamlı olacak ( $p<0.001$ ) şekilde tiroiditi bulunan hastalarda yüksek neopterin seviyelerine rastlamışlardır.

Gülkesen ve ark. ( 2016 ) yaptıkları çalışmada; yaş aralığı 29 ile 75 yaş aralığında değişen 33 ( 9 erkek,24 kadın ) Romatoid Artrit'i bulunan hastalarla yaşları 18 ile 75 arasında değişen 24 ( 11 erkek,13 kadın) tane sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırarak neopterin seviyelerini araştırmışlardır. Yaptıkları araştırmanın sonucunda otoimmün bir hastalık olan Romatoid Artrit ile neopterin seviyeleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık olmadığını (0.078) ortaya koymuşlardır. Yapılan çalışmamızda da otoimmün bir hastalık olan Hashimoto Tiroiditi ile neopterin arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark ortaya konamamıştır.

Plata-Nazar ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada yaş aralığı 3.8 ile 17.9 arasında olan 67 ( 36 kız, 31 erkek) Juvenil İdiopatik Artrit hastalığı bulunan çocuk ile yaşları birbirine yakın toplam 105 (47 kız, 58 erkek) çocuğun bulunduğu kontrol grubunu karşılaştırarak serum neopterin kullanımını araştırmışlardır. Yapılan çalışmanın sonucunda otoimmün bir hastalık olan Juvenil İdiopatik Artrit ile neopterin arasında bir pozitif bir korelasyon olduğu ve bu hastalıkta bir marker olabileceği belirtilmiştir.

Yukarıdaki çalışmalar da göstermiştir ki tiroid ve otoimmün hastalığı bulunan bulunan bireylerle, neopterin seviyeleri arasında bir ilişki olduğu kesindir. Ancak bazı çalışmalarda hasta ve kontrol grupları arasındaki neopterin seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak gözle görülebilir nitelikte olmasına rağmen bazı çalışmalarda ve bizim çalışmamızda bu fark net bir biçimde ortaya konulamamıştır.

## 6-SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma özgün bir çalışma olarak nitelendirilebilir. Bu yaş aralığında ilk defa Hashimoto Tiroiditi adlı tiroid hastalığının neopterin adlı yapı ile otoimmün birlikteliği araştırılmış ve sonuçlar ortaya konulmuştur.

Yapılan çalışmada 5-18 yaş arası Hashimoto Tiroiditi bulunan bireylerle aynı yaş aralığındaki kontrol grubu bireyleri karşılaştırıldığında neopterin düzeyleri arasında istatistiki olarak belli bir fark ortaya çıkmamıştır. Bu da çalışmanın sonucu olarak 5-18 yaş arası Hashimoto Tiroiditi bulunan çocuklarda neopterin biyomarker olarak kullanılamayacağı anlaşılmıştır.

Yapılan çalışmada yaş ortalamalarını dikkate aldığımızda hasta yaş ortalaması 14,12 çıkmıştır. Hashimoto Tiroiditi yaşa bağımlı olarak artan bir hastalıktır. Bu hastalığının seyrinin yaşa bağımlı olarak artması dolayısıyla neopterin seviyelerinin de artması olarak da değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeyi göz önüne aldığımızda hastalardaki neopterin seviyelerinin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belli bir fark oluşturmayacak derecede düşük çıkmasının bir nedeni olarak varsayılabilir.

## KAYNAKLAR

- Akgul, E.O., Aydın, I., Caycı,T., Kurt, Y.G., Aydın, F.N., Agıllı, M.** (2013). The indicator of cellular immune response in body fluids: Neopterin. *Gülhane Tıp Derg.*; 55: 237-243. doi:10.5455/gulhane.39000
- Ajjan, R.A., Weetman, A.P.** (2015). The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res.*, 47(10):702-10. doi: 10.1055/s-0035-1548832
- Ateş, İ.** (2015). Hashimoto Tiroiditinde Oksidatif stres düzeyi ve tiroid ve otoantikorları ile ilişkisi. (Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi). YÖK Ulusal Tez Merkezi veri tabanından elde edildi. (Tez no:451272)
- Ban, Y., Greenberg, D.A., Concepcion, E., Skrabanek, L., Villanueva, R., Tomer, Y.** (2003). Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(25):15119-24
- Barić, A., Brčić, L., Gračan, S., Torlak Lovrić, V., Gunjača, I., Šimunac, M., Brekalo, M., Boban, M., Polašek, O., Barbalić, M., Zemunik, T., Punda, A., Boraska Perica, V.** (2017). Association of established hypothyroidism-associated genetic variants with Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.*, 40(10):1061-1067. doi: 10.1007/s40618-017-0660-8.
- Baydar, T., Palabıyık, S., Sahin, G.** (2009). Neopterin: Günümüzün Popüler Biyogöstergesi mi? *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 29(5):1280-91
- Berdowska, A., Zwirska, K., Korczala, K.** (2001). Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Phar Ther.*, 26:319-329.
- Binay, Ç., Şimşek, E.** (2016). Çocuk ve Adolesanlarda Hashimoto Tiroiditi. *Osmangazi Journal of Medicine*, (2), 1-8
- Bodur, Ş.** (2006). Otistik bozukluğu olan çocuklarda immünolojik belirleyici ve serum neopterin düzeyleri. (Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi). YÖK Ulusal Tez Merkezi veri tabanından elde edildi. (Tez no: 192345)
- Caturegli, P., De Remigis, A., Chuang, K., Dembele, M., Iwama, A., Iwama, S.** (2012). Hashimoto's Thyroiditis: Celebrating the Centennial Through the Lens of the Johns Hopkins Hospital Surgical Pathology Records. *American Thyroid Association* , 23(2):142-50. doi: 10.1089/thy.2012.0554.

- Chiovato, L., Bassi, P., Santini, F., Mammoli, C., Lapi, P., Carayon, P., Pinchera, A.** (1993). Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 77(6):1700-5
- Chistiakov, D.A.** (2005). Immunogenetics of Hashimoto's Thyroiditis. *Journal of Autoimmune Diseases*, 2, 1.
- Dayan, M.C., Daniels, G.H.** (1996). Chronic Autoimmune Thyroiditis, *N Engl J Med*, 335:99-107. DOI: 10.1056/NEJM199607113350206
- Değirmenciöglü, S.** (2015). Hashimoto Tiroiditinde " Transforming Growth Factor Beta 1" gen polimorfizminin incelenmesi. (Yayımlanmamış doktora tezi). YÖK Ulusal Tez Merkezi veri tabanından elde edildi. (Tez no:408315)
- Dong, Y.H., Fu, D.G.** (2014). Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18: 3611-3618
- Eisenhut, M.** (2013). Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. Hindawi Publishing Corporation, 2013:196432. doi: 10.1155/2013/196432
- Fuchs, D., Stahl-Henning, C., Gruber, A., Murr, C., Hunsmann, G., Wachter, H.** (1994). Neopterin: its clinical use in urinalysis. *Kidney Int Suppl*, 47: S8–11.
- Fuchs, D., Weiss, G., Reibnegger, G., Wachter, H.** (1992). The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious and malignant diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 29: 307–341
- Glick, A.B., Wodzinski, A., Fu, P., Levine, A.D., Wald, D.N.** (2013). Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 23(7):871-8. doi: 10.1089/thy.2012.0514
- Gökçe, E.** (2017). Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Hashimoto Tiroiditi tanısı ile takip edilen çocukların değerlendirilmesi. (Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi). YÖK Ulusal Tez Merkezi veri tabanından elde edildi. (Tez no:466491)
- Gülkesen, A., Akgöl, G., Tuncer, T., Kal, G.A., Telo, S., Poyraz, A.K., Kaya, A.** (2016). Relationship Between Leptin and Neopterin Levels and Disease Activation Parameters in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arch Rheumatol*, 31(4):333-339
- Hamerlinck, F.F.V.** (1999). Neopterin: a review. *Exp Dermatol*, 8: 167–176

- Hiromatsu, Y., Satoh, H., Amino, N.** (2013). Hashimoto's Thyroiditis: History and Future Outlook. *HORMONES*, 12(1):12-18
- Hoffmann, G., Schobersberger, W.** (2004). Neopterin: a Mediator of the Cellular Immune System. *Pteridines*, pp. 107-112
- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135398721#section=3D-Conformer>
- İslamova, F.** (2017). Hashimoto tanılı olgularda sitotoksik T Lenfosit ilişkisi protein-4 (CTLA-4) ve Selenoprotein S (SEPS1) gen polimorfizmlerinin incelenmesi. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). YÖK Ulusal Tez Merkezi veri tabanından elde edildi. (Tez no:495026)
- Jorgensen, K.T., Rostgaard, K., Bache, I., Biggar, R.J., Nielsen, N.M., Tommerup, N., Frisch, M.** (2010). Autoimmune diseases in women with Turner's Syndrome. *Arthritis Rheum*, 62(3):658-66. doi: 10.1002/art.27270
- Karakurt, F.** (2012). Hashimoto Tiroiditi hastalarında Adinopektin düzeyleri üzerine Parp-1 gen polimorfizmlerinin etkisinin araştırılması. (Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi). YÖK Ulusal Tez Merkezi veri tabanından elde edildi. (Tez no:526036)
- Kondera-Anasz,Z., Mertas,A.** (1999). Level of Serum Neopterin and Interleukin-6 In Patients with Thyroid Diseases. *Pteridines*, pp. 197-201
- Kızıltoprak, H.** (2018). Hashimoto tiroiditli çocuklarda oküler yüzeyin impresyon sitolojisi ile değerlendirilmesi. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). YÖK Ulusal Tez Merkezi veri tabanından elde edildi. (Tez no:303199)
- 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, *Hell J Nucl Med*. 20(1):51-56. doi: 10.1967/s002449910507
- Lin, J.-D.** (2001). The role of apoptosis in autoimmune thyroid disorders and thyroid cancer, *BMJ*. 322:1525–7
- MacDonald, T.T.** (2002). Suppressor T cells, rebranded as regulatory T cells, emerge from the wilderness bearing surface markers. *Gut*. 51: 311-312
- Melichar, B., Spisarova, M., Bartouskova, M., Krcmova, K. L., Javorska, L., Studentova, H.** (2017). Neopterin as a biomarker of immune response in cancer patients. (13):280. doi: 10.21037/atm.2017.06.29

- Michalak, L., Bulska, M., Strzabala, K., Szcześniak, P.** (2017). Neopterin as a marker of cellular immunological response, *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 24;71(1):727-736
- Mincer, L.D., Jialal I.** (2018). Hashimoto Thyroiditis
- Mutluay, R., Yeğın, Z.A.** (2003). Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit, Struma Lymphomatosa)
- Niederwieser, D., Huber, C., Gratwohl, A., Bannert, P., Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., Speck, B., Wachter, H.** (1984). Neopterin as a new biochemical marker in the clinical monitoring of bone marrow transplant recipients. *Transplantation*, 38:497–500
- Özsu, E., Mutlu Yeşiltepe, R., Çizmeci, Y., Hatun, Ş.** (2011). Hashimoto Tiroiditli hastalarımızın özellikleri. *Türk Ped. Arş*, 46: 252-5
- Pyzik, A., Grywalska, E., Matyjaszek, B., Rolinski, J.** (2015). Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far. *Journal of Immunology Research*, Article ID 979167, 8 pages 35-Shubhangi, K.P.,
- Plata-Nazar, K., Szumera, M., Luczak, G., Liberek, A., Sznurkowska, K., Szlagatys-Sidorkiewicz, A., Magdalena, L., Kaminska, B.** (2015). Clinical usefulness of serum neopterin in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pteridines*, 26(2): 69–72
- Rajani, G.T., Aruna, A. J.** (2008). Neopterin: Biomarker of cell-mediated immunity and potent usage as biomarker in silicosis and other occupational diseases. *Indian J Occup Environ Med*, 12(3): 107–111
- Spencer, M.E., Jain, A., Matteini, A., Beamer, B.A., Wang, N.-Y., Leng, S.X., Punjabi, N.M., Walston, J.D., Fedarko, N.S.** (2010). Serum Levels of the Immune Activation Marker Neopterin Change With Age and Gender and Are Modified by Race, BMI, and Percentage of Body Fat. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*, 65(8):858–865. doi:10.1093/gerona/glq066
- Tak, R.** (2006). Romatoid artrit'li hastalarda serum neopterin düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki. (Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi). YÖK Ulusal Tez Merkezi veri tabanından elde edildi. (Tez no: 192314)
- Tomer, Y., Huber, A.** (2009). The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun*, 32(3-4): 231–239.



- Ulvi, H., Emre, H., Demir, R., Aygul, R., Varoglu, A., Kara, F.** (2008). Neopterin Levels in Patients with Cerebrovascular Disease. *Eurasian J Med*, 40(2): 79–82
- Umut, G.** (2006). Serum neopterin ve CRP düzeylerinin araştırılması. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). YÖK Ulusal Tez Merkezi veri tabanından elde edildi. (Tez no:182181)
- Usanmaz, M.** (2013). Kırım-kongo kanamalı ateşinde neopterin serum seviyelerinin ve klinik seyirle ilişkinin araştırılması. (Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi). YÖK Ulusal Tez Merkezi veri tabanından elde edildi. (Tez no: 329954)
- Volpe, R.** (1993). Suppressor T lymphocyte dysfunction is important in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a perspective. *Thyroid*, 3: 345-352
- Yadav, A.K., Sharma,V., Jha,V.** (2012). Association between Serum Neopterin and Inflammatory Activation in Chronic Kidney Disease. Hindawi Publishing Corporation, Article ID 476979, 6 pages doi:10.1155/2012/476979
- Yamada, H., Itoh, M., Hiratsuka, I., Hashimoto, S.** (2014). Circulating microRNAs in autoimmune thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 81: 276-281
- Zdraveska, N., Kocova, M.** (2012). Hashimoto Thyroiditis in Childhood – Review of the Epidemiology, Genetic Susceptibility and Clinical Aspects of the Disease. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 5(3):336-345.
- Wagner, R., Hayatghebi, S., Rosenkranz, M., Reinwein. D.** (1993). Increased serum neopterin levels in patients with Graves' disease. *Exp Clin Endocrinol.*, 101(4):249-54.
- Watcher, H., Fuchs, D., Hausen, A.** (1992). Neopterin: Biochemistry, Methods, Clinical Application. Berlin and New York

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Burhan ERTEKİN

**Doğum Tarihi:** 30.01.1992

**Öğrenim Durumu:** Yüksek Lisans Devam Ediyor

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	BİYOMÜHENDİSLİK	Gaziosmanpaşa Üniversitesi	2010-2014
Y. Lisans	TIBBİ BİYOLOJİ AD	Gaziosmanpaşa Üniversitesi	2016-Devam Ediyor