

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



HASHİMOTO TİROİDİTİNDE D VİTAMİNİ
TEDAVİSİNİN NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI VE
KOROİD KALINLIĞI ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İREM EMİR ÖZÇİL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Tuba Taslamacıoğlu Duman

BOLU, EYLÜL 2022

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



HASHİMOTO TİROİDİTİNDE D VİTAMİNİ
TEDAVİSİNİN NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI VE
KOROİD KALINLIĞI ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İREM EMİR ÖZÇİL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Tuba Taslamacıoğlu Duman

BOLU, EYLÜL 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

İrem EMİR ÖZÇİL tarafından hazırlanan “**Hashimoto Tiroiditinde D Vitamini Tedavisinin Nötrofil-Lenfosit Oranı Ve Koroid Kalınlığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi**”adlı tez çalışması jürimiz tarafından **İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 2/09/2022

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç.Dr.Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN

.....

Üye
Prof.Dr.Muhittin ERTİLAV

.....

Üye
Doç.Dr.Attila Önmez

.....

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarımı kabullendiğimi beyan ederim.

.....
İREM EMİR ÖZÇİL

ÖZET

**HASHİMOTO TİROİDİTİNDE D VİTAMİNİ TEDAVİSİNİN NÖTROFİL-
LENFOSİT ORANI VE KOROID KALINLIĞI ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ
İREM EMİR ÖZÇİL
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR.TUBA TASLAMACIOĞLU DUMAN
BOLU, EYLÜL - 2022
V + 63**

Giriş : Hashimoto tiroiditi hem en yaygın otoimmün hastalık, hem de hipotiroidizmin en yaygın nedeni olarak kabul edilen tiroid bezinin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. D vitamininin immünomodülatör etkileri olduğu bilinmektedir ve otoimmün hastalıklar üzerine etkileri birçok çalışmaya konu olmuştur. Nötrofil-lenfosit oranı, hemogram parametrelerinden elde edilebilen kolay ve ucuz bir inflamatuvar belirteçtir. Koroid, fotoreseptörler de dahil olmak üzere dış retinanın beslenmesini sağlayan tabakadır. Aşırı koroidal incelleme sıklıkla fotoreseptör hasarına ve görme bozukluğuna yol açmaktadır. İnflamasyon da dahil olmak üzere pek çok faktör koroid kalınlığına etki etmektedir. Çalışmamızda, Hashimoto tiroiditinde D vitamini tedavisinin, nötrofil-lenfosit oranı ve koroid kalınlığı üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 18-65 yaş arası klinik, ultrasonografik ve laboratuvar parametreleri ile hashimoto tiroiditi tanısı konulan ve D vitamini eksikliği bulunan hastalar dahil edildi. Çalışmaya gebeler, kalp yetmezliği, malignite, ilerlemiş karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar, hepatit B ve C enfeksiyonu olanlar, diabetes mellitus, romatolojik hastalığı olanlar, son altı ay içinde akut koroner sendrom geçirenler, kronik inflamasyonu olanlar dahil edilmedi. Yine, çalışmaya kornea ve retina durumunun incelenmesini engelleyecek bir oküler hastalık varlığı, daha önce lazer uygulaması veya herhangi bir oküler cerrahi uygulanmış olması; sigara veya alkol tüketimi öyküsü; hormon tedavisi veya sistemik vazoaktif ilaçlar dahil olmak üzere son 3 ay içinde herhangi bir ilaç kullanımı öyküsü olan hastalar dahil edilmedi. Her hastanın sağ gözünden alınan ölçümler çalışmaya dahil edildi. Hastaların hemogram parametreleri, rutin

laboratuvar tetkikleri, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), tiroid otoantikörleri ve koroid kalınlıkları kaydedildi. Hastalara 3 ay boyunca D vitamini tedavisi verildikten sonra bu tetkikler tekrarlandı. Hastaların başlangıç ve üçüncü ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 46 Hashimoto tiroiditli hasta dahil edildi. 39'u kadın (%85) 7'si erkekti (%15). Kadınların yaş ortalaması 39 ± 11 yıl iken, erkeklerin yaş ortalaması 38 ± 10 yıl idi ($p=0,85$). Hastaların hashimoto tiroiditi tanı süreleri karşılaştırıldığında kadınlar ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p:0,201$). D vitamini tedavisi sonrasında hastaların nötrofil-lenfosit oranlarının anlamlı derecede azaldığı saptandı ($p:0,027$). D vitamini tedavisi sonrası koroid kalınlıklarında anlamlı artış olduğu bulundu ($p<0,001$). Ayrıca hastaların NLR değerleriyle D vitamini seviyeleri negatif korelasyon göstermekteydi (tedavi öncesi $r: -0,296$ $p:0,046$, tedavi sonrası $r: -0,432$ $p:0,003$). Koroid kalınlıkları ile D vitamini seviyeleri ise pozitif korelasyon göstermekteydi (tedavi öncesi $r: 0,520$ $p<0,001$ tedavi $r: 0,921$ $p<0,001$). D vitamini tedavisiyle tiroid otoantikörlerinden anti-tiroglobulin antikör seviyelerinin anlamlı olarak düştüğü saptandı ($p:0,042$).

Sonuç: Çalışmamızda D vitamini tedavisi sonrasında otoimmüniteyi gösteren anti-tiroglobulin antikörünün ve inflamasyon belirteci olan NLR'nin azalması, koroid kalınlıklarının ise artması, D vitamini eksikliğinin tiroid bezinde ve gözde inflamasyonla ilişkili olduğunu göstermektedir. Sonuçta; D vitamini eksikliğinin saptanması ve doğru tedavisinin inflamasyon sonucu gelişen hastalıklardan korunma adına önemli olduğu düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Hashimoto, Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), Koroid kalınlığı, D vitamini

ABSTRACT

**EVALUATION OF THE EFFECT OF VITAMIN D THERAPY ON
NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO AND CHOROIDAL THICKNESS
IN HASHIMOTO THYROIDITIS
THESIS IN MEDICINE
IREM EMIR OZCIL**

**BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES
INTERNAL MEDICINE
(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. TUBA TASLAMACIOĞLU DUMAN)**

BOLU, SEPTEMBER 2022

VI+ 63

Introduction and objective: Hashimoto's thyroiditis is a chronic inflammatory disease of the thyroid gland that is considered both the most common autoimmune disease and the most common cause of hypothyroidism. Vitamin D is known to have immunomodulatory effects and its effects on autoimmune diseases have been the subject of many studies. Neutrophil-lymphocyte ratio is an easy and inexpensive inflammatory marker that can be obtained from hemogram parameters. The choroid is the layer that supplies the outer retina, including the photoreceptor. Excessive choroidal thinning often leads to photoreceptor damage and visual impairment. Many factors, including inflammation, affect choroidal thickness. In our study, we aimed to investigate the effect of vitamin D treatment on neutrophil-lymphocyte ratio and choroidal thickness in Hashimoto's thyroiditis.

Material and Method: Patients aged 18-65 years who were diagnosed with Hashimoto's thyroiditis with clinical, ultrasonographic and laboratory parameters and had vitamin D deficiency were included in our study. Pregnant women, patients with heart failure, malignancy, advanced liver or kidney disease, hepatitis B and C infection, diabetes mellitus, rheumatological disease, acute coronary syndrome in the last six months, and chronic inflammation were not included in the study. Pregnant women, patients with heart failure, malignancy, advanced liver or kidney disease, hepatitis B and C infection, diabetes mellitus, rheumatological disease, acute coronary syndrome in the last six months, and chronic inflammation were not included in the study. Again, the presence of an ocular disease that would prevent

the examination of the cornea and retinal status, previous laser application or any ocular surgery; a history of smoking or alcohol consumption; Patients with a history of any drug use in the last 3 months, including hormone therapy or systemic vasoactive drugs, were excluded. Hemogram parameters, routine laboratory tests, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), thyroid autoantibodies and choroidal thickness of the patients were recorded. These examinations were repeated after the patients were given vitamin D treatment for 3 months. The initial and third month values of the patients were statistically compared.

Results: Forty-six patients with Hashimoto's thyroiditis were included in our study. 39 patients (85%) were female and 7 (15%) were male. While the mean age of women was 39 ± 11 years, the mean age of men was 38 ± 10 years ($p=0.85$). When the diagnosis time of patients with Hashimoto's thyroiditis was compared, no significant difference was found between men and women ($p:0.201$). It was determined that the neutrophil-lymphocyte ratios of the patients decreased significantly after vitamin D treatment ($p:0.027$). It was found that there was a significant increase in choroidal thickness after vitamin D treatment ($p<0.001$). In addition, patients' NLR values and vitamin D levels were negatively correlated (pre-treatment $r:-0.296$ $p:0.046$, post-treatment $r: -0.432$ $p:0.003$). Choroidal thicknesses and vitamin D levels were positively correlated (pre-treatment $r: 0.520$ $p<0.001$ treatment $r: 0.921$ $p<0.001$). Anti-thyroglobulin antibody levels, one of the thyroid autoantibodies, were found to decrease significantly with vitamin D treatment ($p:0.042$).

Conclusion: In our study, the decrease in anti-thyroglobulin antibody indicating autoimmunity and NLR, which is an inflammation marker, and the increase in choroidal thickness after vitamin D treatment show that vitamin D deficiency is associated with inflammation in the thyroid gland and eye. As a result, we think that the detection and correct treatment of vitamin D deficiency is important in the prevention of diseases that develop as a result of inflammation.

KEYWORDS: Hashimoto, Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), Choroidal thickness, Vitamin D

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	i
ETİK BEYAN	ii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİL LİSTESİ	xi
TABLO LİSTESİ	xii
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xiii
TEŞEKKÜR	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 HASHİMOTO TİROİDİTİ	4
2.1.1 Tanım.....	4
2.1.2 Epidemiyoloji	4
2.1.3 Risk faktörleri	5
2.1.4 Sınıflandırılması	9
2.1.5 Patofizyoloji	10
2.1.6 Klinik	12
2.1.7 Tanı	12
2.1.8 Tedavi	14
2.2 NÖTROFİL LENFOSİT ORANI (NLR)	15
2.3 KOROİD KALINLIĞI	16
2.4 D VİTAMİNİ.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı	24
3.1 Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri.....	24
3.2 Biyokimyasal testler	25
3.3 Optik koherans tomografi (OKT)	25
3.4 İstatistiksel analiz.....	26
4. BULGULAR	27
4.1 Hashimoto tiroiditli hastaların D vitamini tedavisi öncesi demografik verilerinin ve hastalık sürelerinin incelenmesi	27
4.2 Hashimoto tiroiditli hastaların D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal verilerinin incelenmesi.....	27
4.3 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası hemogram parametrelerinin karşılaştırılması	29

4.4 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması	29
4.5 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması	30
4.6 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası tiroid otoantikordaki değişimin karşılaştırılması	30
4.7 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası 25-OH vitamin D düzeylerinin karşılatırılması	31
4.8 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası koroid kalınlıklarının karşılaştırılması	31
4.9 Hashimoto tiroiditli hastaların D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası verilerin korelasyon analizi	31
4.10 D vitamini düzeyinin koroid kalınlığını öngörmedeki rolü	33
4.11 Düşük ve normal koroid kalınlığına sahip hastaların cinsiyet dağılımı	33
4.12 Düşük ve normal koroid kalınlığı olan grupların karşılaştırılması	34
4.13 Serum D vitamini düzeyinin koroid kalınlığını predikte etmedeki duyarlılık ve özgüllüğü	36
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
7. KAYNAKLAR	47

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2-1 Hashimoto tiroiditi patofizyolojisi	11
Şekil 2-2 Göz anatomisi.....	16
Şekil 2-3 Farklı yaşlardaki kişilere ait OCT ile koroid kalınlığı ölçümü görüntüsü , oklar koroid tabakasını göstermektedir. A.36 yaşındaki kişiye ait koroid dokusu B. 83 yaşındaki kişiye ait koroid dokusu.....	19
Şekil 2-4 D vitamininin vücutta üretilmesi (90).	20



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2-1 Hashimoto tiroiditi klinik-patolojik tiplerinin özellikleri(7)	10
Tablo 2-2 Hashimoto tiroiditi klinik bulgular(31).....	12
Tablo 2-3 Tam Kan Sayımı Tablosu	15
Tablo 4-1 Çalışmaya katılan hastaların cinsiyetleri ve yaş ortalamaları.....	27
Tablo 4-2 Çalışmaya katılan hastaların hashimoto tiroiditi tanı süreleri	27
Tablo 4-3 Hashimoto tiroiditli hastaların D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası verilerinin incelenmesi	29
Tablo 4-4 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası RDW değerleri.....	29
Tablo 4-5 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası crp ve nötrofil-lenfosit oranındaki değişim	30
Tablo 4-6 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyon testlerinin incelenmesi.....	30
Tablo 4-7 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası tiroid otoantikörlerindeki değişim	30
Tablo 4-8 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası 25-OH vit D düzeylerinin incelenmesi.....	31
Tablo 4-9 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası koroid kalınlıklarının incelenmesi	31
Tablo 4-10 Hashimoto tiroiditli hastaların D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası verilerin korelasyon analizi	32
Tablo 4-11 Binary lojistik regresyon analizi ile D vitamini düzeyinin koroid kalınlığını öngörmedeki rolünün değerlendirilmesi.....	33
Tablo 4-12 İnce ve normal koroid kalınlığına sahip hastaların cinsiyet dağılımı ve kikare testi ile değerlendirilmesi	34
Tablo 4-13 Düşük ve normal koroid kalınlığı olan gruplarda 25-OH vitamin D düzeyinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4-14 Düşük ve normal koroid kalınlığı olan grupların karşılaştırılması	35
Tablo 4-15 25-OH vit D değerinin koroid kalınlığını ön görmedeki duyarlılık ve özgüllüğünün ROC analizi ile değerlendirilmesi	36

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

1,25(OH)₂ vit D	: 1,25 -dihidroksi vitamin D
25-OH vit D	: 25-hidroksi vitamin D
ALT	: Alanin amino transferaz
Anti-Tg	: Anti tiroglobulin antikoru
Anti-TPO	: Tiroid peroksidaz antikoru
APC	: Antijen sunan hücreler
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATA	: Anti tiroid antikorlar
Ca	: Kalsiyum
COVID-19	: Koronavirüs hastalığı
CRP	: C reaktif protein
Cyp	: Sitokrom p
D2	: Ergokalsiferol
D3	: Kolekalsiferol
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
DC	: Dendritik hücreler
FCRL-3	: Fc reseptörü benzeri protein 3
FM	: Fizik muayene
FOXE-1	: Forkhead box protein E1
GFR	: Glomeruler filtrasyon hızı
GH	: Graves hastalığı
GPxs	: Glutasyon peroksidazlar
GWAS	: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
Hb	: Hemoglobin
HCV	: Hepatit C virüsü
HLA	: Human lökosit antijen
HT	: Hashimoto tiroiditi

Htc	: Hematokrit
IFN-a	: İnterferon -a
IFN-g	: İnterferon gama
IG-G4	: İmmünglobulin G4
IL	: İnterlökin
IOM	: Amerika Tıp Enstitüsü
IU	: İnternasyonel ünite
K	: Potasyum
KHC	: Kronik hepatit C
KK	: Koroid kalınlığı
L-T4	: Levotiroksin
Lym	: Lenfosit
Mcv	: Ortalama eritrosit volümü
MHC	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
Na	: Sodyum
Neu	: Nötrofil
NF-kb	: Nükleer faktör kappa beta
NLR	: Nötrofil-lenfosit oranı
OİTH	: Otoimmün tiroid hastalığı
OKT	: Optik koherans tomografi
P	: Fosfor
PDW	: Trombosit dağılım aralığı
Plt	: Platelet
PTH	: Parathormon
RAI	: Radyoaktif iyot
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
sT3	: Serbest triiyodotironin
sT4	: Serbest tiroksin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin

Tg	: Tiroglobulin
Th-1	: T helper 1
Th-2	: T helper 2
TLR	: Toll like reseptör
TNF-a	: Tümör nekrozis faktör alfa
TPO	: Tiroid peroksidaz
Treg	: Regülatuvar T hücreler
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
TSH-R	: Tiroid stimüle edici hormon reseptörü
US	: Ultrasonografi
VDR	: D vitamini reseptörü
WBC	:Beyaz küre sayısı

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübesi ile yol gösteren, örnek aldığım saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Tuba Taslamacıoğlu Duman'a ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen hocam Doç. Dr. Gülali Aktaş'a,

Eđitimime katkılarından dolayı başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Muhittin Ertlav olmak üzere, Prof. Dr. Hikmet Tekçe, Doç. Dr. Nadire Küçüköztaş, Doç. Dr. Güray Can, Dr. Öğr. Üyesi Müjgan Gürler, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali Köseki, Dr. Öğr. Üyesi Murat Taşçı'ya,

Asistanlık süresince ailelerimizden çok birlikte zaman geçirdiğimiz, beraber güzel anılar biriktirdiğim tüm asistan ve uzman doktor arkadaşlarıma,

Her konuda desteklerini benden esirgemeyen, benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem İlknur Emir'e, babam Adnan Emir'e, her daim destekçim olan kardeşim Eren Emir'e,

Sevgisi ve desteğiyle her daim yanımda olan biricik eşim, en yakın arkadaşım Anıl Tamer Özçil'e, tez çalışmama minik parmaklarıyla katkı sağlayan canım kızım Duru'ma ,

En içten teşekkürlerimi sunarım...

İrem Emir Özçil

Bolu-2022

1. GİRİŞ

Hashimoto tiroiditi (HT) en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Görülme sıklığı 1.000'de 0,3-1,5 olup, kadınlarda çok daha sık (5-20 kat) görülmektedir. Yavaş gelişen hipotiroidi, tiroid bezinin inflamatuvar hücrelerle büyümesi ve/veya otoimmüneye bağlı atrofiyle meydana gelir. En sık 30-50 yaş arası kadınlarda görülür. HT patofizyolojisinde tiroid bezinde lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz infiltrasyonu ile lenfoid folliküller oluşur. Folliküller zamanla hücre membranında hasara sebep olarak tiroid parankiminde atrofi gelişir. HT, diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte sıklıkla izlenebilir. Bu hastalıklar arasında en sık görülenler; kronik otoimmün gastrit (%2,8), vitiligo (%2,7) ve romatoid artrit (%2,4). Başlangıç genellikle asemptomatiktir. Aşıkâr hipotiroidi geliştikten sonra hipotiroidi kalıcı hâle gelebilir. Fizik muayene (FM) bulguları da hipotiroidinin süresi ve hastanın yaşına göre değişkendir. Sert ve düzensiz guatr olması, subklinik veya aşıkâr hipotiroidi HT düşündürür. Tiroid peroksidaz antikorunu (anti-TPO) veya anti-tiroglobulin antikorundan (anti-Tg) biri %90 ihtimalle bazen her ikisi yüksek bulunur. Tiroid ultrasonografisi (US) ile değerlendirmesinde; parankim heterojen, ekojenite azalmış ve sınırları belirsiz psödonodüller görülebilir (1).

1,25-Dihidroksivitamin D (1,25-(OH)₂ vit D), D vitamininden türetilen ve yeterli serum kalsiyum ve fosfor düzeyinin korunmasında önemli bir rol oynayan steroid hormondur. D vitamini durumunu değerlendirmek için serum 25 hidroksi vitamin D (25-OH vit D) düzeyi ölçülmelidir. Serum 25-OH vit D düzeyi: >20 ng/ml durumunda kemik sağlığı için yeterli D vitamini düzeyi, 10-20 ng/ml D vitamini yetersizliği, <10 ng/ml D vitamini eksikliği olarak kabul edilir. D vitamininin bağışıklık sistemi hücreleri üzerindeki endokrin etkisinin, anti-inflamatuvar ve

immün düzenleyici etkiler oluşturduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. D vitamininin otoimmünitedeki rolünün altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz, tip 1 diyabetes mellitus, multipl skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, otoimmün tiroid hastalıkları (yani Hashimoto tiroiditi ve Graves) gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda daha düşük D vitamini seviyeleri bulunmuştur(2).

Sistemik inflamasyon düzeyini belirlemede C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa), total lökosit sayısı (WBC), eritrosit sedimentasyon hızı gibi parametreler kullanılabilir. Son yıllarda sistemik inflamatuvar cevabı belirlemede nötrofil-lenfosit oranı (NLR) kullanılmaya başlanmıştır. Tam kan sayımında yüksek nötrofil sayısı, devam eden inflamasyonu öngörür ve azalmış lenfosit sayısı da yine inflamasyonun bir göstergesidir. NLR, inflamatuvar hastalıkta hem inflamatuvar yükü (nötrofil sayısı ile) hem de düzenleyici mekanizmaları (lenfosit sayısı ile) yansıtır(3). NLR bu sebeple son dönemde inflamasyonun bir belirteci olarak kabul edilir. Diyabet, hipertansiyon, astım, romatoid artrit gibi hastalıklardaki inflamasyonu değerlendirmede ve kolorektal kanser, meme, akciğer, over ve prostat kanserinde prognozu belirlemede kullanılabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir(4).

Koroid, retinanın dış katmanlarına oksijen ve besinlerin kaynağı olmasının yanı sıra fundusun görünür pigmentasyonunu sağlar. Koroid damarları kolayca genişleyebilir ve büzülebilir, bu nedenle göz içi veya göz dışı damar basıncındaki değişiklikler koroid kalınlığını etkileyebilir. Koroid birçok retina hastalığının patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığından, koroidin anatomik yapısını ve fonksiyonel durumunu anlamak önemlidir. Optik koherens tomografi (OKT), ışık dalgalarının yansıtıcılığını kullanarak retinanın yüksek çözünürlüklü enine kesit

görüntülerini sağlayan, girişimsel olmayan, interferometrik bir optik görüntüleme tekniğidir. Bir çalışmada, D vitamini eksikliği olan hastalarda koroid kalınlığı (KK) değerlerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha ince olduğunu ve D vitamini değerleri ile KK düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca D vitamini replasman tedavisi sonrası KK değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir(5). Bu çalışmada Hashimoto tiroiditli hastalarda inflamatuvar hastalıklarla ilişkisi olduğu düşünülen D vitamininin, inflamatuvar belirteç olarak öngörülen nötrofil lenfosit oranı ve koroid kalınlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 HASHİMOTO TİROİDİTİ

2.1.1 Tanım

Hashimoto tiroiditi (HT), bir asırdan uzun zaman önce tanımlanmış olmasına rağmen etyopatogenezi halen tam açıklanamayan tiroid bezinin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. En yaygın otoimmün hastalık, en yaygın endokrin bozukluk ve hipotiroidizmin en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir(6).

HT, kronik lenfositik tiroidit olarak da adlandırılır. Tiroid bezinin otoimmün destrüksiyonu sonucu gelişir. HT primer olarak ortaya çıkabileceği gibi ilaçlar ya da farklı otoimmün hastalıklar sonucu da ortaya çıkabilir. Temeldeki patoloji otoimmün kaynaklı epitel hücre apoptozu gelişmesi ve bunun sonucunda tiroid bezinin fonksiyon kaybına uğramasıdır(7).

2.1.2 Epidemiyoloji

En sık görülen otoimmün tiroid bozukluğu olan HT, dünyanın iyot bakımından yeterli bölgelerinde hipotiroidizmin önde gelen nedenidir(8). Görülme sıklığı 1.000'de 0,3-1,5 dir.(1)

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar şunu göstermiştir:

- a. HT riski kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir.
- b. Hashimoto tiroiditinde hipotiroidi yaşa bağlıdır.
- c. Coğrafi bir heterojenlik vardır.
- d. İyot bakımından yeterli durumda HT insidansı, eksik olana göre daha yüksektir.
- e. Antitiroid antikorların (ATA) prevalansı ırklara göre değişir, yaşla birlikte artar ve sigara içmeyle azalır.

Whickham anketinde bildirildiği gibi, HT'nin bir sonucu olarak spontan hipotiroidizmin ortalama insidansı ve prevalansı sırasıyla kadınlarda 3.5-5/1000 (ortalama yaş 57) ve erkeklerde 0.6- 1/1000 idir(9).

2.1.3 Risk faktörleri

HT'nin nedeninin, tiroidin kendisine otoimmün saldırı ile sonuçlanan immünolojik toleransın bozulmasını belirleyen genetik duyarlılık ve çevresel risk faktörlerinin bir kombinasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

2.1.3.1 Genetik duyarlılık

Pek çok epidemiyolojik araştırma, HT'ye genetik yatkınlık için kanıt göstermiştir.

1) Hastaların kardeşlerinin %20-30'unda görülmesi;

2) Dizigotik olanlar için %0-7 orana göre monozigotik ikizler için %29 ila %55 uyum oranı olması;

3) Etkilenen hastaların kardeşlerinin yaklaşık %50'sinde dolaşan ATA varlığı olması genetiğin rolü olduğunu desteklemektedir(10).

Diğer otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH) genleri olan FCRL3, TSH reseptörü (TSH-R) ve HLA sınıf I, ileri vaka kontrol çalışmalarıyla tanımlanmış ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ile doğrulanmıştır. Ayrıca GWAS ve Immunochip, diğer OİTH risk genlerini tanımlamıştır:

a) tiroid morfogenezinde yanıt elemanlarının tiroglobulin (Tg) ve tiroid peroksidaz (TPO) promotörlerine bağlanmasında rol oynayan FOXE1;

b) CD4+ ve CD8+ hücrelerinde (9) eksprese edilen GDCG4p14 ve RNASET2;

c) B hücrelerinin olgunlaşması sırasında ifade edilen BACH2 bunlara örnek verilebilir. Kayda değer, bilinen on bir duyarlılık geninden yedisi T hücrelerinin rolünde yer alır; bu bulgular, OİTH immün-patogenezinde T hücrelerinin öneminin altını çizmektedir. (11).

2.1.3.2 Otoimmün tiroid hastalıkları duyarlılık genleri

Kronik otoimmün tiroiditte tiroid antijenlerine yönelik çeşitli antikolar ve spesifik T hücreleri tanımlanmıştır ve başlıca antijenler tiroglobulin (Tg), tiroid

peroksidaz (TPO) ve TSH-R'dür. Bununla birlikte, OİTH'li hastalardan elde edilen serumlar ile hem spesifik hem de spesifik olmayan diğer birçok antijen arasında bir reaksiyon olabilir. Yaklaşık 660 kDa'lık bir homodimerik glikosile iyodo-proteini olan Tg geninin ürünü, tiroid bezi içindeki ana proteini temsil eder (yaklaşık %80). Tiroid hormonlarının sentezi, tiroisitler tarafından üretilen Tg'e bağlıdır. Sentezden sonra, bazı durumlarda Tg, kısmen tiroid hacmine bağlı olan bir geçit yoluyla dolaşıma salınır. Vasküler sisteme giren Tg, bağışıklık hücrelerine maruz kalır. Tg antijenitesi, hayvan tiroidit modellerinde gösterildiği gibi, iyodinasyon seviyesine bağlıdır. Tg, OİTH da ilk tetikleyici olabilir (12). Genetik ve bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile ilgili başka bir konu, dendritik hücrelerin (DC) eksozomlar tarafından aktivasyonunu değerlendirmek için yürütülen bir Çin çalışmasında düzenlenmektedir. HT'li hastaların eksozomları esas olarak CD4+ monositleri ve CD11c+ DC'ler tarafından alınmış ve kontrol grubunun eksozomlarından farklı davrandıkları görülmüştür: DC'lere antijenler sunabilir ve nükleer faktör kappa beta (NF-Kb) yoluyla DC'nin aktivasyonuna neden olan toll like reseptörleri (TLR) bağlayabilirler. Dolayısıyla, bu CD4+ T lenfosit farklılaşmasında bir denge kaybına yol açar ve muhtemelen ve potansiyel olarak HT başlangıcına katkıda bulunur(13).

2.1.3.3 İyot alımı

Aşırı iyot alımı, daha yüksek OİTH prevalansı ile bağlantılıyken, iyot eksikliği olan bölgelerde daha düşük bir prevalans gösterilmiştir(14,15).

2.1.3.4 Stres

Antijene özgü olmayan mekanizmalar tarafından immün baskılanmanın indüklenmesi, muhtemelen kortizolün immün hücreler üzerindeki etkileri ve ardından tiroid otoimmünitesine yol açan immün hiperaktivite nedeniyle duygusal veya psikolojik stres OİTH ile ilişkilendirilebilir(16).

2.1.3.5 Gebelik ve cinsiyet steroidleri

Bu hastalığın kadın cinsiyette daha sık görülmesi göz önüne alındığında, cinsiyet steroidlerinin OİTH'da patogenetik bir rolü olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, yaşlı kadınlar genç kadınlara göre HT'yi daha fazla yaşayabileceğinden, muhtemelen östrojen varlığı/yokluğu sınırlı bir öneme sahiptir(11).

CD4+ CD25+ düzenleyici T hücreleri hamilelik sırasında artar, bu da hem T hem de B hücrelerinin işlevinin azalmasına yol açar. Bu bağışıklık baskılanmasının sonucunda, geri tepme sonucu muhtemelen doğum sonrası HT gelişimine katkıda bulunur. Hamilelik sırasında meydana gelen bağışıklık baskılanması, T helper 2 (Th2) bağışıklık baskınlığına geçiş ve sitokin profillerinde bir değişiklik ile ilişkilidir (11). Ayrıca progesteron, plasenta tarafından salındıktan sonra bağışıklık sisteminin modülatörü olarak önemli bir role sahiptir. Postpartum tiroidit hastalarının yaklaşık %20'si sonraki yıllarda klasik HT geliştirir(17).

2.1.3.6 Radyasyon maruziyeti

Çernobil kazası gibi nükleer afetlere maruz kalan çocuklarda yüksek oranda ATA tanımlanmıştır. Bunun sonucunda tiroid disfonksiyonları ve tiroid kanserleri gibi riskler artmaktadır(8).

2.1.3.7 Selenyum

Tiroid bezi vücudun en büyük selenyum deposudur. Tiroisit seviyesinde bulunan tiyoredoksin redüktazlar ve glutatyon peroksidazlar (GPxs) gibi selenoproteinler, redoks durumunu kontrol eder ve hücreleri oksidatif hasardan korur; özellikle glutatyon peroksidaz 3 (GPx-3), hidrojen peroksit (H₂O₂)'in oksidatif kapasitesini inhibe eder. Düşük selenyum seviyeleri immün

disfonksiyonla ilişkili olduğundan azalmış selenyum alımı OİTH gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilir(18).

2.1.3.8 D vitamini

Son zamanlarda, D vitamininin otoimmün hastalıklar üzerindeki terapötik etkileri nedeniyle dünya çapında geniş ilgi uyandırmış ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır. D vitamininin immünomodülatör etkisi olması nedeniyle antijen sunumunu engelleyebileceği öne sürülmüştür (19). D vitamini reseptöründeki farklı polimorfizmler, örneğin BsmI ve TaqI polimorfizmleri, OİTH riskinde önemli role sahiptir (20). D vitamininin, T-lenfositler ve antijen sunan hücreler, özellikle dendritik hücreler üzerine etki ederek otoimmün inflamasyonun aktivitesini baskılayabileceği ve OİTH için doğrudan koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir(21). Bir meta-analizde gösterildiği gibi, OİTH olan deneklerde, kontrollere göre serum D vitamini seviyeleri daha düşük olduğu bulunmuş ve 6 aylık D vitamini replasmanından sonra tiroid peroksidaz antikoru (anti TPO) ve antitiroglobulin antikoru (anti Tg) seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Oral D vitamini takviyesinin düşük maliyeti ve minimum yan etkisi nedeniyle, klinik olarak gerekli olduğunda kalsiyum ve 25 hidroksi vitamin D (25-OH vit D) düzeylerinin düzenli periyotlarla izlenmesi ile HT'li hastalarda D vitamini takviyesi önerilebilir(20). Bununla birlikte, bu sonuçları doğrulamak için başka uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.3.9 Virüsler

Virüslerin OİTH patogenezi üzerindeki etkisi çelişkili bulgularla araştırılmıştır. Ancak farklı çalışmalar hepatit C virüsü (HCV) ile OİTH arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır(22). Tiroid hastalıkları, kronik hepatit C (KHC) hastaları arasında yaygın olarak görülmektedir, özellikle yüksek anti-TPO düzeyleri olan kadınlarda hipotiroidizm gelişme riski yüksektir. Birkaç çalışma, HCV ve mikst kriyoglobulinemili hastalarda yüksek bir OİTH prevalansı göstermiştir. Özellikle,

bir vaka kontrol çalışması, dolaşımdaki anti-Tg ve anti-TPO düzeylerinin ve hipotiroidizmin, HCV negatif deneklere kıyasla mikst kriyoglobulinemili deneklerde daha sık gözleendiğini göstermiştir. Ayrıca KHC ve mikst kriyoglobulinemi hastalarında OİTH varlığında da papiller tiroid kanseri prevalansının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca KHC mevcut olan olguların tiroid dokusunda HCV'nin varlığı gösterilmiştir (23).

2.1.3.10 İlaçlar

İnterferon-a (IFN-alfa) ile tedavi, OİTH'nin başlamasını indükleyebilir ve önceden yüksek anti-TPO seviyeleri olan kadınlarda hipotiroidizmi tetikleyebilir. Tiroid hücrelerinde toksisite yaratarak veya bağışıklık sistemini tetikleyerek otoimmün hipotiroidizme yol açabilir (24).

Alemtuzumab tedavisi (CD52 miyoklonal antikoru) veya aktif anti-retroviral ilaçlarla tedavi, lenfositler gibi hücrelerin tükenmesine neden olur; bununla birlikte, CD4+ T-hücreleri arttığında (iyileşme fazı), otoreaktif klonların ortaya çıkması meydana gelebilir. Bu nedenle, hem alemtuzumab tedavisi hem de aktif anti-retroviral tedavi, Graves hipertiroidizmi (GH) ve daha az sıklıkla hipotiroidizm olarak ifade edilen immün rekonstitüsyon sendromunu tetikleyebilir (25).

2.1.4 Sınıflandırılması

Etiyolojiye göre HT birincil ve ikincil formlar olarak sınıflandırılabilir.

Primer HT, tiroiditin en sık şeklidir ve tanımlanabilir bir nedeni olmayan durumları içerir. Primer HT, altı ana sınıftan oluşan bir klinik-patolojik spektrumu kapsar: klasik form (26), fibröz varyant, IgG4 ile ilişkili varyant, juvenil form (27), Haşitoksikoz ve ağrısız (veya sessiz) tiroidit. Primer HT, tek başına, diğer tiroid hastalıkları veya diğer otoimmün hastalıklarla (tip 1 diabetes mellitus ve Sjögren sendromu gibi) ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir.

İkincil HT bir etiyolojik ajanın net olarak tanımlanabileceği formları içerir. Sıklıkla iyatrojeniktir ve immünomodülatör ilaçların uygulanmasıyla indüklenir. Örneğin, HCV enfeksiyonunun tedavisi için IFN-a uygulamasının tiroiditi

görünümünü indüklediği bilinmektedir(28). Tablo 2-1 de HT sınıflandırılması gösterilmiştir.

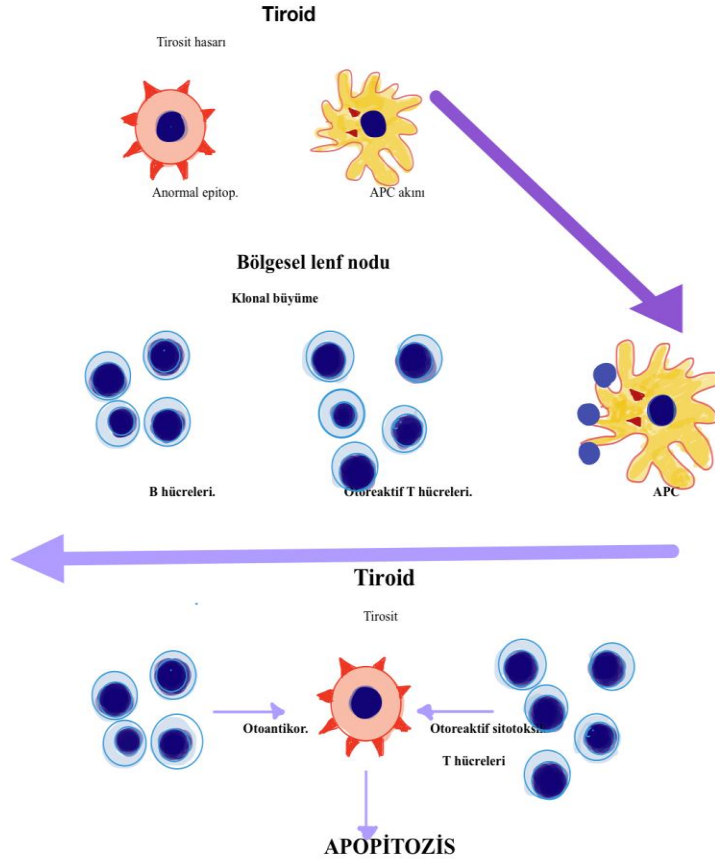
Alt tip	Klasik	Fibröz	IgG4 ilişkili	Juvenil	Hashitoksik ozis	Postpartum
Pik yaş	40-60	60-70	40-50	10-18	40-60	20-40
K/E oranı	12/1	10/1	3/1	6/1	5/1	-
Tiroid fonksiyonu	Çoğu hastada normal	Hipotiroidizm	Hipotiroidizm	Normal /subklinik hipotiroidizm	Hipertiroidizm	Hipertiroidizm
Ultrasono grafik bulgular	Hipoekonejite	Nodüler yapı ve hipoekojenite	Belirgin hipoekojenite	Hipoekonejite	Hipoekonejite	Hipoekonejite
24 saat RAI uptake	Değişken	Azalmış	Bilinmiyor	Değişken	Artmış	Azalmış
Fibrozis	Var	Şiddetli	Var	Yok	Yok	

Tablo 2-1 Hashimoto tiroiditi klinik-patolojik tiplerinin özellikleri(7)

2.1.5 Patofizyoloji

HT patogenezi, otoimmün saldırı sonucu tiroid foliküllerinin harabiyetinin olduğu, çevresel ve genetik faktörü de içeren çok aşamalı bir süreçtir. Otoimmün tiroidit gelişiminde anahtar faktör, viral veya bakteriyel enfeksiyon ya da iyot gibi toksinlerin başlatıcı etkisiyle tiroid bezinde inflamatuvar olayların başlaması ve immün toleransın bozulmasıdır(29). Hasarlı tiroid hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajların farklı alt sınıfları dahil olmak üzere majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf II-pozitif antijen sunan hücrelerin akışıyla sonuçlanan yeni epitoplara sergileyebilir veya gizli epitoplara açığa çıkarabilir. Bu hücreler, bölgesel lenf düğümleri içindeki naif lenfositlere tiroide özgü antijenler sunar. CD4 T hücreleri, CD8 sitotoksik T hücreleri ve immünoglobulin G (IgG) antikoru üreten

B hücreleri tiroitte birikir ve tiroidite neden olur (şekil 1). Başlangıçta, bölgesel lenf düğümlerinde kendi kendine tepki veren hücrelerin üretimi gerçekleşir; ancak daha sonra lenfoid doku doğrudan tiroid bezinde gelişir. Oтореaktif lenfositlerin hedefi olan tiroisitler giderek yok edilir ve sonuçta hipotiroidizme yolaçar(30).



Şekil 2-1 Hashimoto tiroiditi patofizyolojisi

Hashimoto tiroiditinin başlaması ve ilerlemesi ile ilgili olayların bir şeması. Genetik olarak duyarlı hastalarda tiroisitleri döşeyen hücreler çevresel etkenler nedeniyle hasara uğrar. Hasarlı tiroisitler yeni antijenler kazanır veya otoimmün reaksiyonu başlatan gizli epitoplari açığa çıkarır. Bu epitoplari makrofajları ve antijen sunan hücreleri (APC) çeker. Anormal epitoplari maruz kalan makrofajlar ve APC'ler, her ikisi de tiroid dokusunu istila eden ve tiroisitlerin apoptozisine neden olan oтореaktif T hücrelerinin (OR T hücreleri) ve B hücrelerinin (otoantikör üretebilen) çoğalmasının gerçekleştiği bölgesel lenf düğümlerine gider. Bu da tiroid parankiminin aşamalı olarak tahrip olmasına sebep olur(29).

2.1.6 Klinik

Klinik özellikler, hem lokal hem de sistemik belirtileri içerir.

Lokal belirtiler, tiroid bezine anatomik olarak yakın olan servikal yapıların kompresyonundan kaynaklanır ve dispne (trakeanın kısıtlanmasından) ,disfoni (rekürren laringeal sinirin tutulumundan), ve disfajiyi (özofagusa baskıdan) içerir.

Sistemik belirtiler, tiroid bezinin işlev kaybından ve ardından birincil hipotiroidizmden kaynaklanır. Tiroid hormonlarının çoğu organ ve doku üzerindeki derin ve geniş etkisi göz önüne alındığında, hipotiroidizmin belirti ve semptomları çok sayıda ve değişkendir(7).

Halsizlik , yorgunluk	Kas güçsüzlüğü
Soğuk intoleransı	Cilt kuruluğu
Artralji	Miyalji
Konstipasyon (ileri drumda psödoobstrüksüyon durumu)	Menoraji
Depresyon	Kilo alımı
Konsantrasyon güçlüğü	Saçlarda incelme, saç dökülmesi
Hafıza problemleri	

Tablo 2-2 Hashimoto tiroiditi klinik bulgular(31)

2.1.7 Tanı

Hashimoto tiroiditi için belirli tanı kriteri yoktur. Anti-TPO ve anti-Tg'den bir veya ikisinin yüksekliği, klinik ve ultrason bulguları ile tanı konur.

(a) Tiroid Fonksiyon Testleri

Başlangıç genellikle asemptomatiktir. Hastalar asemptomatik ötiroididen hipotiroidide izlenen semptomlara kadar değişken bir yelpazededir. Hastalığın

erken döneminde tiroid folikül hasarı ile dolaşıma karışan tiroid hormonları nedeni ile geçici tirotoksikoz (hashitoksikoz) görülebilir. Hastalar bu dönemi genellikle farkında olmadan geçirebilirler. Hastalığın farkındalığını hipotiroidinin gelişme hızı ve şiddeti belirler. HT, tiroid fonksiyonunun genellikle yavaş bir şekilde kaybına neden olur. Aşikâr hipotiroidi geliştikten sonra hipotiroidi kalıcı hâle gelir. Hastalar tanı konduğunda semptomatik olmayabilir ve rutin tetkikler sırasında tanı konulabilir. Tiroid stimulan hormon (TSH) hafif yüksek olma eğilimindedir (>2,5mU/L). Hastaların bir kısmı belirgin hipotiroidi belirtilerine sahiptir. Fizik muayene bulguları da hipotiroidinin süresi ve hastanın yaşına göre değişkendir(1).

Ötiroidi TSH normal, sT3 ve sT4 normal

Subklinik hipotiroidi TSH yüksek, sT3 ve sT4 normal

Aşikâr hipotiroidi TSH yüksek, sT3 ve sT4 düşük

(b) Tiroid Antikorları

Hashimoto tiroiditinde TPO ve Tg olmak üzere 2 majör tiroid antijenine karşı tiroid otoantikorlarının varlığı söz konusudur. HT'de hastaların sırasıyla %90'ından fazlasında ve %80'inde anti-tiroperoksidaz antikoru (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin antikoru (anti-Tg) mevcuttur(32). TPO, tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) dahil olmak üzere tiroid hormonlarının sentezinde anahtar bir enzimdir. Tiroid hormonları, aynı zamanda tiroid hormonları için bir kaynak görevi gören folikül içinde büyük bir glikoprotein olan Tg üzerinde yapılır. Tg, dolaşıma salgılanır, yarı ömrü yaklaşık 3 gündür (33).

Anti-Tg, antijen sunan hücreler (APC'ler) yoluyla otoantijenlerin alımını artırarak Th1/Th2 yanıtını hızlandırır (34). Ayrıca, anti-TPO seviyeleri ile TNF-a ve interferon y (IFN-y) üretimi arasındaki korelasyon gösterilmiş ve yakın zamanda anti-TPO'nun IFN-y, TNF-a ve interlökin-6 (IL-6) dahil sitokin üretimini desteklediği gösterilmiştir. Serum anti-TPO ve anti-Tg titreleri ile tiroide inflamatuvar reaksiyon ve hipotiroidi gelişimi arasında pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir(35).

(c) Tiroid Ultrasonografisi

Klinik ve laboratuvar bulgularının yanında ultrasonografi (US), HT tanısında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. HT'nin sonografik görünümü çeşitli bulguları içerir. Tiroid bezi sıklıkla diffüz büyümüştür, parankimal ekojenite kabalaşmıştır, normalden daha hipoekoiktir ve renkli Doppler sonografide sıklıkla hipervaskülerdir (36). Ultrasondaki mikronodüler patern, %95 pozitif prediktif değeri ile Hashimoto tiroiditi için oldukça tanısaldır(37).

Tiroid parankiminin altında yatan heterojenite sebebiyle, bu hastalarda ayrı nodülleri değerlendirmek daha zordur. Bu yüzden daha dikkatli olarak nodüllerin değerlendirilmesi gerekmektedir (38).

2.1.8 Tedavi

HT tedavisinin ana amacı hipotiroidizmin kontrolüdür ve sentetik bir hormon olan levotiroksin (L-T4) 'in kilo başına 1,6-1,8 mikrogram dozunda oral yoldan verilmesinden oluşur(39). Normal dolaşımdaki tirotropin (TSH) seviyelerine ulaşmak için ikame tedavi verilmelidir. Seçilmiş vakalarda L-T4 tedavisi gerekli olmayabilir ve sadece klinik gözlem gereklidir. Glukokortikoidlerin tedavideki rolü, tiroiditi düzenleyebilecekleri ve tiroid fonksiyonunu akut olarak iyileştirebilecekleri için araştırılmıştır, ancak yüksek doz ve uzun süre tedavi ile ilişkili riskler faydadan çok zarar getireceğinden önerilmemektedir(40). Bununla beraber, kısa süreli prednizolon kullanımı, IgG4-hastalık alt grubunda önerilebilir(41).

HT'nin yönetimi için diyet faktörünün önemi son yıllarda sorgulanmıştır(42). Aşırı iyot alımının, genetik olarak yatkın kişilerde tiroglobulinin immünojenitesini arttırarak tiroid otoimmünesini tetiklediği öne sürülmüştür (43). Bu nedenle, gebelikte toplam 250 mg/gün iyot takviyesi önerilmesine rağmen, HT'de yüksek iyot takviyesi önerilmemektedir (40). HT hastalarında selenyum takviyesinin etkinliği tartışılrsa da, birkaç selenoprotein tiroid fonksiyonunda yer aldığından, tiroid hormonu homeostazında kilit bir rol oynar. Selenyum eksikliği olan HT hastalarında seleno-metionin şeklinde oral yoldan verilmesi faydalı olabilir

ve tiroid bezini otoimmün reaksiyondan koruyabilir ancak bununla ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır (44).

2.2 NÖTROFİL LENFOSİT ORANI (NLR)

Tam kan sayımı (Hemogram) günümüzde en sık kullanılan laboratuvar testlerindedir. Tablo 2-3 de tam kan sayımı tablosu gösterilmektedir.

Hemogram Parametreleri	Birim
WBC (Beyaz Kan Hücresi)	10^3 hücre / ml
NEU (Nötrofil)	% ve 10^3 hücre/ml
LYM (Lenfosit)	% ve 10^3 hücre/ml
HGB (Hemoglobin)	g / dl
HCT (Hematokrit)	% / hacim
MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi)	fl
RDW (Kırmızı Hücre Dağılım Aralığı)	%
PLT (Trombosit Sayısı)	10^3 hücre / ml
MPV (Ortalama Trombosit Hacmi)	fl
PDW (Trombosit Dağılım Aralığı)	fl

Tablo 2-3 Tam Kan Sayımı Tablosu

Hastalıkların değerlendirilmesinde bağışıklık sistemi elemanlarını (nötrofiller, lenfositler ve trombositler) içeren hemogram parametreleri kullanılır ve bağışıklık sistemi elemanları inflamasyonun kontrolünde rol oynar(3). Nötrofili, enflamatuvar durumlar sırasında gelişir ve araziidonik asit metabolitlerinin salınması ve trombosit aktivasyonu ile tetiklenir ve göreceli lenfopeniye neden olur. Bu nedenle NLR'nin, alta yatan inflamatuvar süreçleri doğru bir şekilde yansıttığı düşünülmektedir(45).

NLR, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve otoinflamatuvar hastalıklarda inflamasyonun şiddetini belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır(46). Ayrıca, hastalığın ilerlemesini ve mortaliteyi öngördüğü için hastalık aktivitesinin bir belirteci olarak da kullanılır.

Beyaz küreler ve alt tipleri koroner arter hastalığında prognostik inflamatuvar belirteç olarak çalışılmıştır. Nötrofillerin anstabil angina ve miyokard infarktüsünde aktive olduğu gösterilmiştir. Yüksek nötrofil sayısı metastatik melanomlarda ve renal hücreli karsinomlarda mortalite göstergesidir(47).

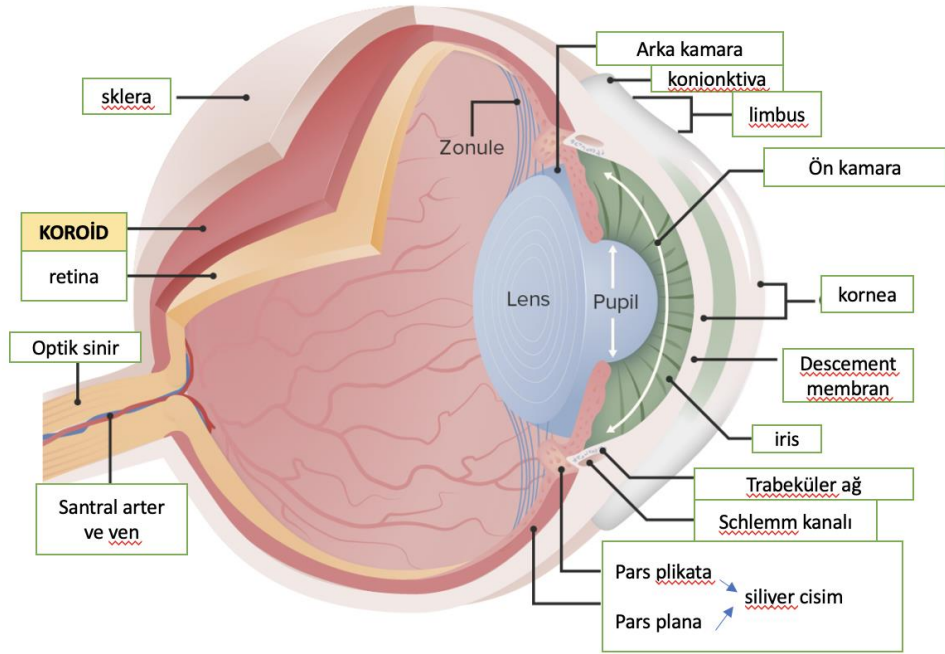
Lenfositler tümöre karşı immün yanıtta kritik role sahiptir. Düşük lenfosit sayısı-pankreas kanserlerinde mortalite göstergesidir. Lenfositlerin alt grubu olan

CD4+ T lenfositler sitokinler salgılayarak CD8+ T lenfosit profilerasyonunu sağlar. CD8+ T lenfositler ise sitotoksik aktivite ve apoptozisi indükleyerek tümöre karşı immün yanıt oluştururlar. NLR ile bu iki beyaz küre alt tipinin prognostik özelliğini tek bir değerde toplamak mümkündür(48).

NLR, çeşitli koşullardan etkilenebilir. İlaç tedavisi, dehidratasyon, aşırı hidrasyon, seyreltilmiş kan örnekleri ve in vitro numune kullanımı buna örnek verilebilir(49).

2.3 KOROİD KALINLIĞI

Koroid, gözün arka kısmının orta tabakasını oluşturan başlıca vasküler ve pigmentli dokudur. Oro serratadan, optik sinire kadar uzanmaktadır. Skleradan koroide giren çok sayıda kan damarı ve sinir ile bağ dokusu aracılığı ile ve özellikle arkadan, skleraya bağlanır (50). Birim ağırlık başına, koroid vücuttaki tüm dokular arasında en yüksek kan akışına sahip dokudur(51).



Şekil 2-2 Göz anatomisi

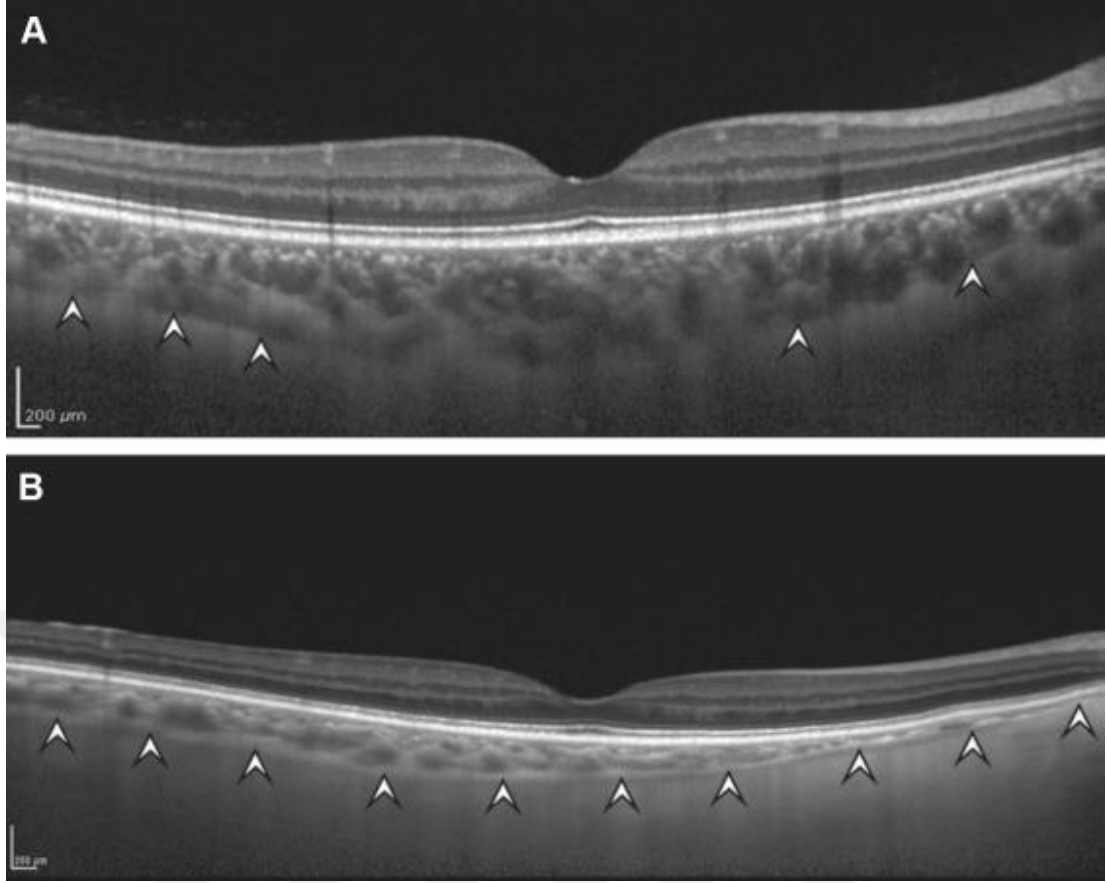
Kalınlığı önde 0,17 mm (170 µm) ile arkada 0,22 mm (220 µm) arasında değişir. Bununla birlikte, bir Heidelberg sistemi kullanılarak kısmi koherens inferometri(52) ve geliştirilmiş derinlik görüntüleme (53) gibi teknolojilerdeki son gelişmeler, sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 300 µm subfoveal koroid kalınlığı gösterilmiştir. Spektral- domain optik koherens tomografi (OKT) aletleri kullanılarak koroid kalınlığı haritalaması, daha ince koroid alanının optik disk etrafına yayıldığını ve optik sinirden uzaklaştıkça peripapiller koroidin kalınlığının arttığını gösterir(54). Koroid kalınlığının in vivo olarak doğru ölçümü, koroid incelmeye yol açan hastalık başlangıcını ve ilerlemesini izlemede önemli bir adımdır (55).

Koroid, yaşa bağlı makula dejenerasyonu(56), polipoidal koroidal vaskülopati(57) , santral seröz koryoretinopati (58) ve yüksek miyopiye bağlı koryoretinal atrofiler gibi görmeyi tehdit eden birçok hastalığın kaynağıdır. Ayrıca fotoreseptörler de dahil olmak üzere dış retina koroid damar sistemi tarafından beslenir; aşırı koroidal incelmeye ve vasküler dokuların kaybı sıklıkla fotoreseptör hasarına ve görme bozukluğuna yol açar. Bu nedenle koroidin araştırılması oftalmologlar için önemli hale gelmiştir(59).

Koroid kalınlığına etki eden faktörler:

1. Cinsiyet: erkeklerde kadınlardan daha kalındır (60,61).
2. Yaş: artan yaşla birlikte koroid incelir (62). Yaş ile birlikte vasküler yoğunlukta, lümen alanında ve koryokapillaris çapında azalma olur(54,63).
3. Günlük varyasyon: sabah saatlerinde koroid daha kalın iken , akşam saatlerine doğru incelmeye gösterir(64). Bunun sebebi; gündüz saatlerinde sempatik aktivite ile beraber vaskülaritenin artmasıdır (65).
4. Menstrual siklus: Hormonal etkiden dolayı midluteal fazda kalınlıkta azalma meydana gelir(66,67).
5. Gebelik: ikinci trimesterde koroid kalınlığı artar. Bunun nedeni hormonal etkilere bağlı vücutta su tutulmasıdır (68).
6. Diyabetes mellitus: diyabetik mikroanjyopati ile olası ilişki nedeniyle diyabetik olmayan sağlıklı kontrollere kıyasla kalınlıkta azalma meydana gelir (69,70).
7. Hiperkolesterolemi: tam olarak mekanizması bilinmese de kolesterol yüksekliği olan bireylerde sağlıklı kontrollere göre koroidin daha kalın olduğu gösterilmiştir(71).

8. Hipertansiyon: hipertansif bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla interstisyel sıvı tutulumuna bağlı olabileceği düşünülen koroid kalınlaşması mevcuttur(72).
9. Sigara kullanımı: Nitrik oksit biyoyararlanımının azalmasından kaynaklanan vasküler disfonksiyon ve artan sistemik vasküler direnç nedeniyle sigara içenlerde koroid kalınlığı içmeyen kişilere göre azalmıştır (55,73,74).
10. Sistemik inflamatuvar durumlar: romatolojik hastalıklardan ankilozan spondilit (75) ve behçet hastalığında(76) üveite sekonder koroid kalınlık artışı olurken, , sarkoidozda(77) granülomlara bağlı olarak koroid kalınlığı artar. Reynaud fenomeninde ise daha yüksek bazal sempatik ton; sistemik vazospazm veya skleroz ile ilişkili olarak koroid kalınlığı azalır(78).
11. Tümörler : metastatik tümörlerde kitle etkisine bağlı olarak koroid kalınlığı artar(79), sturge weber sendromunda koroid hemanjiomları nedeniyle koroid kalınlığı artar(80).
12. Nörolojik hastalıklar: Alzheimer hastalığında kalınlıkta azalma meydana gelir, mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır(81), migren atağı esnasında muhtemel vazospazm ile ilgili olarak koroid kalınlığının azaldığı gösterilmiştir(82,83).
13. D vitamini: Koroid kalınlığının D vitamini ile ilişkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada D vitamini eksikliğinin, koroid incilmesi ile ilişkili olduğu ve koroid incelmesinin de yaşa bağlı makula dejenerasyonu , retina hastalıkları ve diyabetik retinopati gibi hastalıklar için risk faktörü olduğu vurgulanmıştır(84). Tarçın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada , asemptomatik D vitamini eksikliği olan deneklerde akış aracılı vazodilatasyon ile endotel disfonksiyonunun D vitamini replasmanını takiben önemli ölçüde düzeldiğini göstermiştir(85). Birkaç çalışma, D vitamininin renin-anjiyotensin sistemi üzerindeki etkisini ve endotel hücre bağımlı damar vazodilatasyonunu iyileştirmedeki rolünü göstermiştir(86). D vitamini anti-inflamatuvar etkisinin yanı sıra, metabolik hasar veya oksidatif strese bağlı endotel disfonksiyonu da engeller(87).



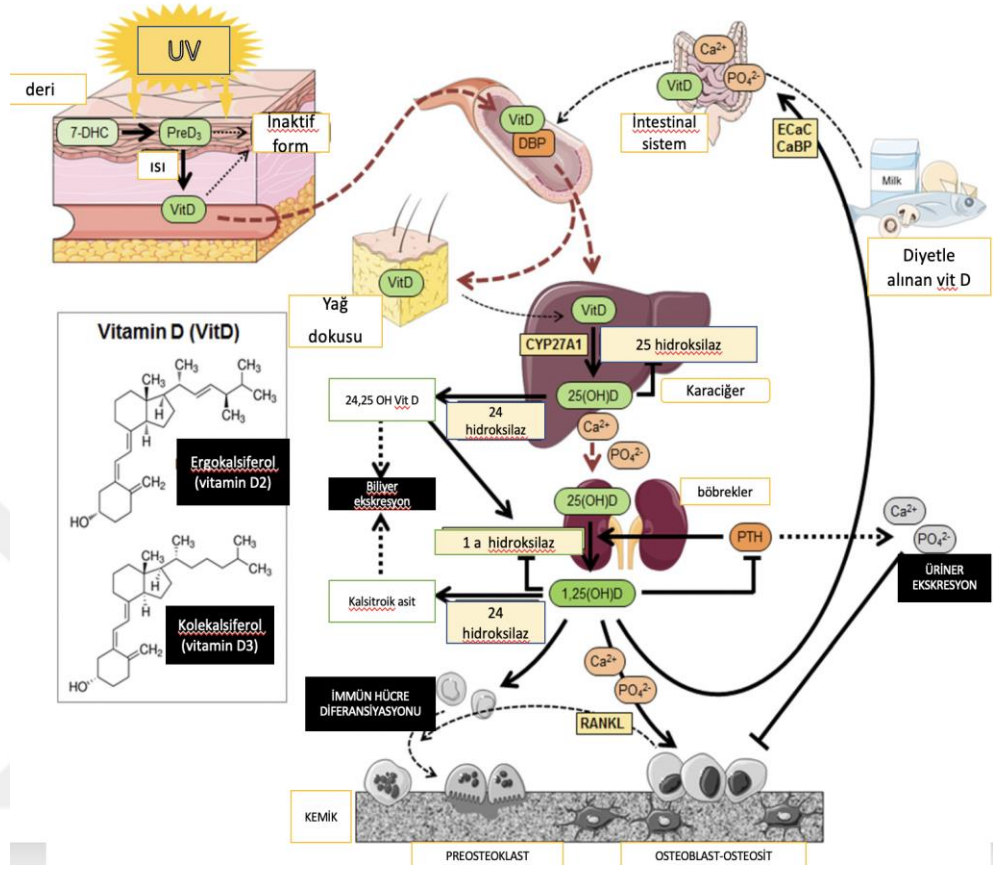
Şekil 2-3 Farklı yaşlardaki kişilere ait OCT ile koroid kalınlığı ölçümü görüntüsü , oklar koroid tabakasını göstermektedir. A.36 yaşındaki kişiye ait koroid dokusu B. 83 yaşındaki kişiye ait koroid dokusu

2.4 D VİTAMİNİ

D vitamininin iki ana formu vardır: ultraviyole ışığa maruz kaldıktan sonra deride oluşan kolekalsiferol yani D3 vitamini ve bitkilerin veya bitkisel gıdaların ışığa maruz kalmalarıyla elde edilen ergokalsiferol yani D2 vitamini(88).

D3 vitamini (kolekalsiferol), diyetten elde edilebilen, ancak ağırlıklı olarak UV ışığa yanıt olarak deride 7-dehidroksikolesterolden sentezlenen bir sekosteroid hormondur. Kolekalsiferol, D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile bağlanır ve karaciğere taşınır. Karaciğerde çeşitli sitokrom p450 (Cyp) sistemine ait hidroksilazlar tarafından kolekalsiferol 25-OH-vit D'ye dönüştürür. Cyp2R1, bu süreçten sorumlu temel 25-hidroksilaz olarak kabul edilir(19). Daha sonra DBP, 25-OH vit D'yi böbreklere taşır. Böbrek proksimal tübüllerinde 1 α -hidroksilaz ile

1,25(OH)₂ vit D' ye dönüştürülür(89). Kalsitriol olarak da adlandırılan 1,25(OH)₂ vit D, aktif D vitamini metabolitidir.



Şekil 2-4 D vitamininin vücutta üretilmesi (90).

D vitamini metabolizmasında feedback mekanizmasına göre, düşük kalsiyum ve fosfat değerleri, 1α-hidroksilaz aktivitesinin artmasına neden olur. 1α-hidroksilaz transkripsiyonu uyarılarak, parathormon (PTH) artışı ile böbrekte 1,25(OH)₂ vit D sentezi artırılır. Kalsiyum, fosfat, PTH ve 1,25(OH)₂ vit D'nin yanı sıra fibroblast büyüme faktörü 23 ve fosfatürik faktör de D vitamini metabolizmasında destekleyici rol oynar(89).

D vitamini vücudumuzda önemli görevleri vardır:

- Gastrointestinal sistemden kalsiyum ve fosfor emilimi
- Yeni kemik oluşumu , kalsiyum ile remodelling
- IL-6 baskılanması ile anti-neoplastik ve anti-inflamatuar etki

- Kan basıncında azalma ve kalp kasında remodeling
- Sinir sisteminde nöronal farklılaşma, olgunlaşma, maturasyon
- İskelet kasında kas liflerinin proliferasyonu ve farklılaşması(90,91).

Klinik uygulamada D vitamini düzeyini belirlemek için, inaktif form olan 25-OH vit D serumda ölçülür: yetişkinler için optimal seviyeler 30 ng/mL' nin üzerindedir, oysa yaşlı insanlar için 40 ng/mL' den fazlası önerilir (92). 25-OH vit D'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamakla birlikte, kılavuzların çoğu D vitamininin: 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) üzerinde olmasını yeterli, 10 ile 20 ng/ml (25-50 nmol/L) arasındaki düzeyi yetersizlik, 10 ng/ml'nin (25 nmol/L) altındaki düzeyi eksiklik olarak kabul etmektedir(93,94). 25-OH vit D düzeyi >150 ng/ml olduğu durumlarda vitamin D intoksikasyonundan bahsedilir (95).

Yetersiz ultraviyole(UV) maruziyeti, diyetle alım azlığı, yaşlanmaya bağlı karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında azalma, aşırı güneş kremi kullanımı gibi nedenlerle D vitamini eksikliği görülebilir(96).

Klinik bulgular D vitamini eksikliğinin süresi ve derecesine bağlıdır. Çoğu hasta asemptomatiktir. Serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfat normaldir. Bu hastalarda sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik kaybı meydana gelir ve osteoporoz gelişir(97,98). Uzamış ve ağır D vitamini eksikliğinde kemik mineral yoğunluğunda azalmanın yanında osteomalazi, kemik hassasiyeti, yaygın kas-kemik ağrısı, yürüme zorluğu, kas güçsüzlüğü ve kırıklar gelişebilir.

19-70 yaş arası Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine ,IOM)'nün kemikleri korumak için minimum günlük D vitamini (kolekalsiferol) önerisi 600 IU, 71 yaş ve üstü için 800 IU'dir(99).

25-OH vit D düzeyi 20 ng/ml altında olan kişilere D vitamini yüklemesi verilmelidir. Yükleme tedavisinde vitamin D3 (kolekalsiferol) 50.000 IU/hafta, 6-8 hafta süre ile verilir ve serum 25-OH vit D düzeyinin 20 ng/ml ve üzerine çıkarılması hedeflenir. 50.000 IU/hafta dozundan daha yüksek doz verilmemelidir. Hedeflenen serum D vitamini düzeyine ulaşıldıktan sonra, D vitamini günlük idame dozu ile devam edilmelidir. Hedeflenen serum düzeyine ulaşılmadığı durumlarda D vitamini tedavisine 50.000 IU/hafta, 3-6 hafta süre ile devam edilebilir(93,100).

Tüm erişkinlerde D vitamini alımı için güvenli üst sınır 4000 IU/gün olarak belirlenmiştir(101).

Son yıllarda birçok çalışma, kanser, hipertansiyon, bulaşıcı ve kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları, astım, psikiyatrik durumlar, otizm gibi çeşitli hastalıkların gelişiminde D vitamini eksikliğinin rolüne işaret etmektedir(102–105). Özellikle D vitamininin immünomodülatör etkisi ile ilgili çalışmalar ilgi uyandırmaktadır(106). Bağışıklık sistemi hücreleri (örneğin makrofajlar ve lenfositler) D vitamini reseptörünü (VDR) eksprese eder ve bu nedenle D Vitamini tarafından modüle edilir. D vitamini, hem doğrudan hem de dolaylı olarak bağışıklık hücrelerinin çoğalmasını, farklılaşmasını ve işlevini düzenlemeye katkıda bulunur(73).

D vitamininin immün sistem üzerine etkileri: Dendritik hücreler (DC) ve makrofajlar 1,25(OH)₂ vit D tarafından düzenlenir, bu sebeple doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinde önemli bir rol oynar. 1,25(OH)₂ vit D, monositin makrofaj farklılaşmasını uyarır, makrofajları immüno-supresif olan prostaglandin E2 üretmesi için uyarır ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör ekspresyonunu azaltır. Ayrıca 1,25(OH)₂ vit D, kemokinlerin ve proinflamatuar sitokinlerin makrofajlar tarafından üretimini azaltır. D vitamini eksikliği, makrofaj olgunlaşmasını ve makrofaj spesifik membran antijenlerinin, lizozomal asit fosfatazın ve antimikrobiyal etkisi olan hidrojen peroksitin üretimini bozar. 1,25(OH)₂ vit D, membran belirteçlerinin, enzimlerin ve serbest oksijen radikallerinin ekspresyonunu artırır ve kemotaksi, fagositozu artırır (107). Aktive makrofajlar IFN γ 'ya ve TLR'lerin aktivasyonuna yanıt olarak 1,25(OH)₂ vit D üretir. İnsan monosit kültürlerine 100 nM 1,25(OH)₂ vit D eklenmesinin, doğuştan gelen bağışıklık reseptörleri TLR2, TLR4 ve TLR9'un ekspresyonunu inhibe ettiği ve TLR9'a bağımlı IL-6 üretimini değiştirdiği gösterilmiştir (108). 1,25(OH)₂ vit D, hücre yüzeyinde sınıf 2 majör histouyumluluk kompleksi (MHC) antijenlerinin ekspresyonunu azaltır ve antimikrobiyal yanıtta yer alan bir peptid olan katelisinidin üretimini indükler (109).

DC'lerin proliferasyonu ve farklılaşması 1,25(OH)₂ vit D ile azalır, bu da monositlerin DC'lere farklılaşmasını ve DC'lerin farklılaşmasını, olgunlaşmasını ve hayatta kalmasını engeller, böylece DC'ler tarafından T hücresi stimülasyonunu azaltır.

1,25(OH)₂ vit D'nin T hücreleri üzerindeki etkisi hem DC'ler aracılığıyla dolaylı hem de T-hücre proliferasyonunun inhibisyonu yoluyla doğrudandır(110) . Ayrıca 1,25(OH)₂ vit D, T-hücre farklılaşmasını etkiler, Th1 yanıtını inhibe eder ve Th2 yanıtını uyarır, IL-5 ve IL-10 üretimini artırır ve dolaylı olarak IFN γ üretimini azaltır (111). Son olarak, CD8+ T hücrelerinin aracılık ettiği sitotoksik yanıt 1,25(OH)₂ vit D tarafından inhibe edilir (112). Sonuç olarak, 1,25(OH)₂ vit D, Th1 ve Th17 proinflamatuvar yanıtlarını inhibe eder ve Th2, Treg ve Tr1 immünomodülatör yanıtlarını destekler. Net sonuç, efektör T-hücresi bağışıklık tepkisinin down regülasyonudur.

1,25(OH)₂ vit D'nin B hücreleri üzerindeki etkileri, B hücresi proliferasyonunun inhibisyonunu, plazma hücrelerine farklılaşmayı ve özellikle sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalarda immünooglobulinlerin üretimini içerir (113) . Birçok çalışma, sağlıklı kontrollere kıyasla otoimmün hastalıkları olan (inflamatuvar barsak hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus, SLE, romatoid artrit vb) hastalarda serum 25-OH vit D düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuştur ve D vitamini takviyesinin otoimmün hastalıkların şiddetini azalttığı ya da önlediğini bildirmiştir(114–119).

D vitaminin NLR ile ilişkisi: D vitamininin inflamasyon ile ilişkisi nedeniyle NLR ile ilişkisi olabileceği düşünülerek çok sayıda çalışma yapılmış ve D vitamini yüksek olan kişilerde NLR nin daha düşük olduğu gösterilmiştir(120) . COVID-19'lu bir grup hasta üzerinde yapılan bir çalışmada oral 25-OH vit D ile tedavinin, hastanede yatan COVID-19 hastalarında lenfosit yüzdesini arttırdığı, NLR'yi önemli ölçüde azaltarak bağışıklık fonksiyonunu iyileştirmede potansiyel bir faydaya sahip olduğu gösterilmiştir (121). Akbaş ve arkadaşlarının çalışması D vitamini eksikliği olan 4120 hastayı geriye dönük olarak incelemiş ve D vitamini ile NLR arasında negatif korelasyon bildirmiştir(122). Bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında 25-OH vit D düzeyleri ile NLR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir(123). Diyabetik hastalar üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada D vitamini yetersizliği olan diyabetik hastalarda daha yüksek NLR değerleri saptanmış ve D vitamini eksikliğinde artmış kardiyovasküler risk vurgulanmıştır(124). Başka bir çalışmada, D vitamini takviyesi ile inflamatuvar sürecin azaldığını gösteren diğer çalışmalara benzer şekilde, mega doz D vitamini takviyesinin NLR'yi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir(125).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı

Çalışmamıza Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniğine Mart-Ağustos 2022 arasında başvuran ve klinik, ultrasonografik ve laboratuvar parametreleri ile Hashimoto Tiroiditi tanısı konulan hastalar dahil edildi. Çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulu'nun 08/03/2022 tarihli ve 2022/63 sayılı onayı ile gerçekleştirildi.

Prospektif olarak tasarlanan çalışmamıza D vitamini eksikliği ve yetersizliği bulunan (25-OH vit D <20 ng/ml olan) hastalar dahil edildi. Olguların demografik özellikleri, ilaç kullanımları, laboratuvar verileri kaydedildi. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı. Hastaların HT'inde istenen rutin kanlar ile beraber 25-OH vit D düzeylerine, anti-Tg ve anti-TPO değerlerine ve rutin göz muayanelerinde OKT ile koroid kalınlıklarına bakıldı. 25-OH vit D <10 ng/ml olan hastalara 8 hafta boyunca haftalık 50.000 iu D vitamini yüklemesi, sonrasında 2000 iu/gün idame D vitamini verildi. 25-OH vit D 10-20 ng/ml olan hastalara 2000 iu/gün idame D vitamini verildi. Hastalara D vitamini tedavisi sonrası üçüncü ayda bu tetkikler tekrarlandı. Hastaların başlangıç ve üçüncü ay değerleri karşılaştırıldı. Hastaların ötiroidisinin sürdürülmesi amacıyla levotiroksin uygun dozda verildi, ancak çalışmanın asıl amacını oluşturmadığından dozlar kaydedilmedi.

3.1 Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniği'ne Hashimoto tiroiditi tanısı olan 18-65 yaş arası hastalar dahil edildi.

Çalışmaya gebeler, kalp yetmezliği, malignite (solid organ tümörleri, lenfoma, lösemi vb.), ilerlemiş karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar, hepatit B ve C enfeksiyonu olanlar, diabetes mellitus, romatolojik hastalığı olanlar, son altı ay içinde akut koroner sendrom geçirenler, 18 yaşından küçük hastalar ve kronik inflamasyona neden olan herhangi bir hadiseye sahip bireyler dahil edilmedi.

Çalışmaya kornea ve retina durumunun incelenmesini engelleyecek bir oküler hastalık varlığı, daha önce lazer uygulaması veya herhangi bir oküler cerrahi

uygulanmış olması; sigara veya alkol tüketimi öyküsü; hormon tedavisi (levotiroksin tedavisi hariç) veya sistemik vazoaktif ilaçlar dahil olmak üzere son 3 ay içinde herhangi bir ilaç kullanımı öyküsü olan hastalar dahil edilmedi. Her hastanın sağ gözünden alınan ölçümler çalışmaya dahil edildi.

3.2 Biyokimyasal testler

Çalışmamıza katılan tüm hastaların rutin yapılan tetkikleri hastanemizin biyokimya laboratuvarında yapıldı. Tüm katılımcılardan sabah 8-10 saat açlık sonrası pıhtı aktivatörü içeren jel separatörlü kuru sarı kapaklı biyokimya tüplerine (BD Vacutainer SST II Advance Plus Blood Collection Tubes, BD Company, Plymouth, UK), K2-EDTA içeren mor kapaklı tam kan sayımı tüplerine (BD Vacutainer K2E 5.4 mg Plus Blood Collection Tubes, BD Company, Plymouth, UK) venöz kan örnekleri alındı. Biyokimya tüplerine alınan kanlar pıhtılaşma tamamlanıncaya kadar oda ısısında bekletildi. Elde edilen serumlardan albümin (g/L), aspartat aminotransferaz (AST) (U/L), alanin aminotransferaz (ALT) (U/L), üre (mg/dl), kreatinin (mg/dl), glukoz (mg/dl), C-reaktif protein (CRP) (mg/L) düzeyleri Architect c8000 (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe; TSH (mIU/ml), sT3 (ng/dl), sT4 (ng/dl), Anti-TPO (kIU/L), anti-Tg (kIU/L) ve 25-OH vit D (μ g/L) düzeyleri ise Architect i2000SR (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe kemilüminesan mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemiyle ölçüldü. GFR (ml/dk) düzeyleri CKD-EPI formülüne göre hesaplandı.

3.3 Optik koherans tomografi (OKT)

Hastaların OKT incelemeleri, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Göz Hastalıkları bölümünde Spectralis SDOCT sistemi (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) kullanılarak temporal, nazal ve subfoveal koroid kalınlıkları ölçüldü. Bu ölçümlerin ortalamaları alınarak koroid kalınlığı belirlendi. Göz muayeneleri sabah saatlerinde (10.00-12.00 saatleri arasında) yapıldı. Tüm SDOCT taramaları ve ölçümleri aynı deneyimli operatör (ÜD) tarafından fovea boyunca yatay 30° çizgi tarama EDI modunu kullanarak Spectralis SDOCT sistemi (yazılım sürümü 5.3) ile. 100 otomatik gerçek zamanlı (ART) görüntüleme değeri ve aktif göz izleme özelliği kullanılarak, 100 karenin ortalaması alındıktan sonra çizgi tarama görüntüleri analiz için kaydedildi.

3.4 İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS(Statistical Package for the Social Sciences) yazılımı (SPSS 20.0 for Windows, IBM Co, Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Hasta popülasyonunda başlangıç ve üçüncü ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması için paired samples T test kullanıldı. Bu veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon pearson korelasyon testi ile incelendi. Serum vitamin D düzeyinin koroid kalınlığının belirlenmesinde bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı lojistik regresyon analizi ile araştırıldı. Hasta popülasyonu OKT değerlerine göre iki gruba ayrıldığında laboratuvar parametrelerinin gruplar arasında normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan parametrelerin karşılaştırılması için bağımsız örneklem T testi kullanıldı ve bu parametreler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan parametrelerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve bu parametreler ortanca (min-max) olarak ifade edildi. Non parametrik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı ve bu parametreler n (%) olarak belirtildi. Vitamin D'nin koroid kalınlığını öngörmedeki duyarlılık ve özgüllüğü ROC analizi ile belirlendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1 Hashimoto tiroiditli hastaların D vitamini tedavisi öncesi demografik verilerinin ve hastalık sürelerinin incelenmesi

Çalışmamıza 46 hashimoto tiroiditli hasta dahil edildi. Hastaların 39'u kadın (%85) 7'si erkekti (%15). Kadınların yaş ortalaması 39 ± 11 yıl iken, erkeklerin yaş ortalaması 38 ± 10 yıl idi ($p=0,85$). Hastaların hashimoto tiroiditi tanı süreleri karşılaştırıldığında kadınlar ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p:0,201$). Tablo 4-1 ve 4-2 de bulgular gösterilmiştir.

Hastaların 38'i (%83) levotiroksin alıyor iken , 8'i (%17) ise levotiroksin almıyorken ötiroid idi.

	Kadın	Erkek	p
Yaş (yıl), (Ort±SS)	39±11	38±10	0,851
Cinsiyet n (%)	39 (85)	8 (15)	

Tablo 4-1 Çalışmaya katılan hastaların cinsiyetleri ve yaş ortalamaları

	Kadın	Erkek	p
Hashimoto süresi (yıl), median(min-max)	3 (1-12)	2 (1-6)	0,201

Tablo 4-2 Çalışmaya katılan hastaların hashimoto tiroiditi tanı süreleri

4.2 Hashimoto tiroiditli hastaların D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal verilerinin incelenmesi

Hastaların D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası verileri incelendiğinde ALT, AST, üre, kreatinin, glukoz, albümin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (hepsi için $p>0,05$). Bulgular Tablo 4-3 de gösterilmiştir.

	D VİTAMİNİ TEDAVİSİ ÖNCESİ	D VİTAMİNİ TEDAVİSİ SONRASI	p
WBC(mg/dl), (Ort±SS)	7059±1619	7261±1583	0,442
NEU (mg/dl), (Ort±SS)	4193±1165	4133±1156	0,743
LYM(mg/dl), (Ort±SS)	2089±747	2265±779	0,235
HB(g/dl), (Ort±SS)	13,4±1,4	13,4±1,2	0,500
HCT(%), (Ort±SS)	40,7±3,6	40,5±2,9	0,562
MPV(fl), (Ort±SS)	10,3±1,2	10,4±0,9	0,112
MCV (fl), (Ort±SS)	86,3±4,8	86,1±3,9	0,635
RDW(%), (Ort±SS)	13,3±1,2	13,0±1,0	0,040
PLT(g/L), (Ort±SS)	280956±64700	278369±66200	0,532
AST(U/L), (Ort±SS)	19±5	19±7	0,905
ALT(U/L), (Ort±SS)	18±7	18±9	0,869
Üre(mg/dl), (Ort±SS)	27±8	26±7	0,319
Kreatinin(mg/dl), (Ort±SS)	0,79±0,15	0,78±0,13	0,383
25-OH vit (µg/L), (Ort±SS)	11,2±4,5	25,5±6,3	<0,001
Glukoz (mg/dl), (Ort±SS)	87±11	88±12	0,729
TSH (µu/mL), (Ort±SS)	4,10 ± 2,75	3,43 ± 2,42	0,088
sT3 (ng/L), (Ort±SS)	2,31 ± 0,77	2,54 ± 0,44	0,089
sT4 (ng/L), (Ort±SS)	0,96 ± 0,14	0,93 ± 0,10	0,035
Anti TPO (kIU/L), (Ort±SS)	409,7±366,1	375,7±323,8	0,124
Anti-Tg (kIU/L), (Ort±SS)	216,5±355,4	195,8±343,6	0,042

CRP (mg/L), (Ort±SS)	1,7±2,5	1,4 ±1,6	0,380
Albumin (g/L), (Ort±SS)	4,57±0,57	4,67±0,45	0,208
NLR(neu/lym), (Ort±SS)	2,2±0,8	1,9±0,8	0,027
Koroid kalınlığı (µm), (Ort±SS)	276,4±69,0	298,4±74,8	<0,001

Tablo 4-3 Hashimoto tiroiditli hastaların D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası verilerinin incelenmesi

4.3 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

Hastaların D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası hemogram parametrelerinden lökosit (wbc), nötrofil (neu), lenfosit (lym), hemoglobin (hb), hemotokrit (hct), ortalama platelet volümü (mpv) ve platelet (plt) sayılarında anlamlı fark saptanmadı (hepsi için $p>0,05$). Bulgular Tablo 4-3 de gösterilmiştir. Hemogram parametrelerinden eritrosit dağılım genişliği (RDW) vitamin D tedavisi sonrasında öncesine göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,040$). Bulgular Tablo 4-4 de gösterilmiştir.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
RDW(%), (Ort±SS)	13,3±1,2	13,0±1,0	0,040

Tablo 4-4 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası RDW değerleri

4.4 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması

İnflamasyon belirteci olarak çalışılan NLR, D vitamini tedavisi sonrasında anlamlı olarak azalmış bulundu ($p=0,027$). C-reaktif protein (CRP) de ise D vitamini öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,380$). Bulgular tablo 4-5 de gösterilmiştir.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
NLR (neu/lym),(Ort±SS)	2,2±0,8	1,9±0,8	0,027
Crp (mg/L), (Ort±SS)	1,7±2,5	1,4 ±1,6	0,380

Tablo 4-5 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası crp ve nötrofil-lenfosit oranındaki değişim

4.5 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

Hastaların D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası TSH, sT3, sT4 değerleri incelendiğinde TSH ve sT3 değerlerinde anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). sT4 değerlerinde ise tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir azalma saptandı ($p=0,035$). Bulgular Tablo 4-6 de gösterilmiştir.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
TSH ($\mu\text{u/mL}$), (Ort±SS)	4,10 ± 2,75	3,43 ± 2,42	0,088
sT3 (ng/L), (Ort±SS)	2,31 ± 0,77	2,54 ± 0,44	0,089
sT4 (ng/dL), (Ort±SS)	0,96 ± 0,14	0,93 ± 0,10	0,035

Tablo 4-6 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyon testlerinin incelenmesi

4.6 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası tiroid otoantikordaki değişimin karşılaştırılması

D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası tiroid otoantikordaki değişim incelendiğinde Anti-Tg antikorunun tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p=0,042$). Anti-TPO antikorunda ise anlamlı değişim saptanmadı ($p=0,124$). Tablo 4-7 de gösterilmiştir.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Anti Tg (kIU/L) (Ort±SS)	216,5±355,4	195,8±343,6	0,042
Anti TPO (kIU/L) (Ort±SS)	409,7±366,1	375,7±323,8	0,124

Tablo 4-7 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası tiroid otoantikordaki değişim

4.7 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası 25-OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

D vitamini tedavisiyle çalışmaya katılan hastaların 25-OH Vit D değerleri anlamlı olarak artmış bulundu ($p<0,001$). Tablo 4-8 da gösterilmiştir.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
25 OH vit D ($\mu\text{g/L}$), (Ort \pm SS)	11,2 \pm 4,5	25,5 \pm 6,3	<0,001

Tablo 4-8 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası 25-OH vit D düzeylerinin incelenmesi

4.8 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası koroid kalınlıklarının karşılaştırılması

Hastaların koroid kalınlıkları incelendiğinde D vitamini tedavisi sonrasında koroid kalınlıkları anlamlı olarak artmış bulundu ($p<0,001$). Bulgular Tablo 4-9 de gösterilmiştir.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Koroid kalınlığı (μm), (Ort \pm SS)	276,4 \pm 69,0	298,4 \pm 74,8	<0,001

Tablo 4-9 D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası koroid kalınlıklarının incelenmesi

4.9 Hashimoto tiroiditli hastaların D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası verilerin korelasyon analizi

D vitamini tedavisi öncesi koroid kalınlığı ile D vitamini tedavisi öncesi NLR ($r: -0,310$ $p:0,036$) negatif korelasyon gösterirken, D vitamini tedavisi öncesi koroid kalınlığı ile başlangıç serum 25-OH vit D seviyeleri ($r: 0,520$ $p<0,001$) ve tedavi sonrası koroid kalınlığı ($r: 0,921$ $p<0,001$) ise pozitif korelasyon göstermekteydi.

D vitamini tedavisi sonrası koroid kalınlığı ile tedavi sonrası 25-OH vit D seviyeleri pozitif korelasyon gösteriyordu ($r:0,368$ $p:0,012$). Tedavi öncesi NLR

ile 25-OH vitamin D seviyeleri arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,296 p:0,046). Benzer şekilde tedavi sonrası NLR ile tedavi sonrası 25-OH vit D seviyeleri arasında da negatif korelasyon saptandı (r: -0,432 p:0,003) .

D vitamini tedavisi öncesi 25-OH vit D seviyeleri ile tedavi öncesi CRP arasında negatif korelasyon saptandı(r:-0,326 p:0,027). Benzer şekilde D vitamini tedavisi sonrası 25-OH vit D seviyeleri ile tedavi sonrası CRP arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,317 p:0,032)

Tablo 4-10 de vitamin D tedavisi öncesi ve sonrasına göre verilerin korelasyon analizi gösterilmektedir.

	Koroid kalınlığı önce	Koroid kalınlığı sonra	NLR önce	NLR sonra	Crp önce	Crp sonra	25-OH vit D önce	25-OH vit D sonra
Koroid kalınlığı önce		r: 0,921** p: 0,000	r: -0,310* p: 0,036	r: -0,122 p: 0,420	r: -0,163 p: 0,278	r: -0,069 p: 0,649	r: 0,520** p: 0,000	r: 0,369* p: 0,012
Koroid kalınlığı sonra	r: 0,921** p: 0,000		r: -0,319* p: 0,031	r: -0,080 p: 0,596	r: -0,199 p: 0,185	r: -0,146 p: 0,333	r: 0,469 p: 0,001	r: 0,368 p: 0,012
NLR önce	r: -0,310* p: 0,036	r: -0,319* p: 0,031		r: 0,158 p: 0,294	r: 0,211 p: 0,159	r: 0,379** p: 0,009	r: -0,296 p: 0,046	r: -0,307* p: 0,038
NLR sonra	r: -0,122 p: 0,420	r: -0,080 p: 0,596	r: 0,158 p: 0,294		r: -0,080 p: 0,597	r: 0,147 p: 0,331	r: 0,063 p: 0,678	r: -0,432** p: 0,003
Crp önce	r: -0,163 p: 0,278	r: -0,199 p: 0,185	r: 0,211 p: 0,159	r: -0,080 p: 0,597		r: 0,487** p: 0,001	r: -0,326 p: 0,027	r: -0,014 p: 0,926
Crp sonra	r: -0,069 p: 0,649	r: -0,146 p: 0,333	r: 0,379 p: 0,09	r: 0,147 p: 0,331	r: 0,487** p: 0,001		r: -0,276 p: 0,063	r: -0,317* p: 0,032
25-OH vit D önce	r: 0,520** p: 0,000	r: 0,469 p: 0,001	r: -0,296 p: 0,046	r: 0,063 p: 0,678	r: -0,326 p: 0,027	r: -0,276 p: 0,063		r: 0,237 p: 0,113
25-OH vit D sonra	r: 0,369* p: 0,012	r: 0,368* p: 0,012	r: -0,307* p: 0,038	r: -0,432** p: 0,003	r: -0,014 p: 0,926	r: -0,317* p: 0,032	r: 0,237 p: 0,133	

Tablo 4-10 Hashimoto tiroiditli hastaların D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası verilerin korelasyon analizi

* Aralarında pozitif korelasyon olan parametreleri gösteren r ve p değerleri koyu renkle ifade edilmiştir.

4.10 D vitamini düzeyinin koroid kalınlığını öngörmedeki rolü

Binary lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre serum vitamin D'nin koroid kalınlığını öngörmeye bağımsız bir belirteç olduğu tespit edildi ($p=0,04$, OR:1,21, %95 güven aralığı:1,01-1,45). Tablo 4-11 da Binary lojistik regresyon analizi ile D vitamini düzeyinin koroid kalınlığını öngörmedeki rolünün değerlendirilmesi görülmektedir.

	OR	%95 CI	p
cinsiyet	0,771	0,08-7,32	0,821
yaş	1,039	0,97-1,11	0,293
NLR	0,695	0,30-1,70	0,415
25-OH vit D	1,206	1,01-1,45	0,042
CRP	1,006	0,70-1,35	0,969
RDW	1,134	0,65-2,00	0,661
Anti-Tg	0,999	0,10-1,00	0,350
sT4	1,867	0,01-?	0,828

Tablo 4-11 Binary lojistik regresyon analizi ile D vitamini düzeyinin koroid kalınlığını öngörmedeki rolünün değerlendirilmesi

4.11 Düşük ve normal koroid kalınlığına sahip hastaların cinsiyet dağılımı

İleri analiz olarak koroid kalınlığına etki eden faktörlerin araştırılması için hasta popülasyonu koroid kalınlığına göre ($<250 \mu\text{m}$) düşük veya normal koroid kalınlığı grupları olarak ikiye ayrıldı. Bu gruplar arasında da başlangıç laboratuvar parametreleri ve karakteristik özellikler karşılaştırıldı.

Çalışmamızdaki 46 hastanın 16 sının koroidi ince ($<250 \mu\text{m}$) 30'unun koroidi normal kalınlıktaydı. Koroidi ince olanların 14'ü kadın, 2'si erkek idi. Koroidi normal kalınlıkta olanların 25'i kadın 5'i erkek idi. Kadın ve erkekler arasında koroid kalınlığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p:1,000$). Tablo 4-12'da ince ve normal koroid kalınlığına sahip hastaların cinsiyet dağılımı ve kikare testi ile değerlendirilmesi gösterilmiştir.

	OKT grubu		p
	DÜŞÜK KOROİD KALINLIĞI	NORMAL KOROİD KALINLIĞI	
Cinsiyet(E), n(%)	2(12,5)	5(16,7)	1,000
Cinsiyet(K), n(%)	14(87,5)	25(83,3)	

Tablo 4-12 İnce ve normal koroid kalınlığına sahip hastaların cinsiyet dağılımı ve kıkare testi ile değerlendirilmesi

4.12 Düşük ve normal koroid kalınlığı olan grupların karşılaştırılması

Hasta grubu koroid kalınlığı ince ve normal olarak ikiye ayrıldığında 25-OH vit D düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu görüldü (p:0,009). Koroid kalınlığı ince olan grupta 25-OH vit D anlamlı olarak daha düşük saptandı. Tablo 4-13’de düşük ve normal koroid kalınlığı olan gruplarda 25-OH vitamin D düzeyinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

	DÜŞÜK KOROİD KALINLIĞI	NORMAL KOROİD KALINLIĞI	p
25 OH-vit D (µg/L) , median(min-maks)	8,8 (4-16)	11,7 (4-19)	0,009

Tablo 4-13 Düşük ve normal koroid kalınlığı olan gruplarda 25-OH vitamin D düzeyinin karşılaştırılması

Diğer parametreler için iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Tablo 4-14’de düşük ve normal koroid kalınlığı olan grupların karşılaştırılması gösterilmiştir.

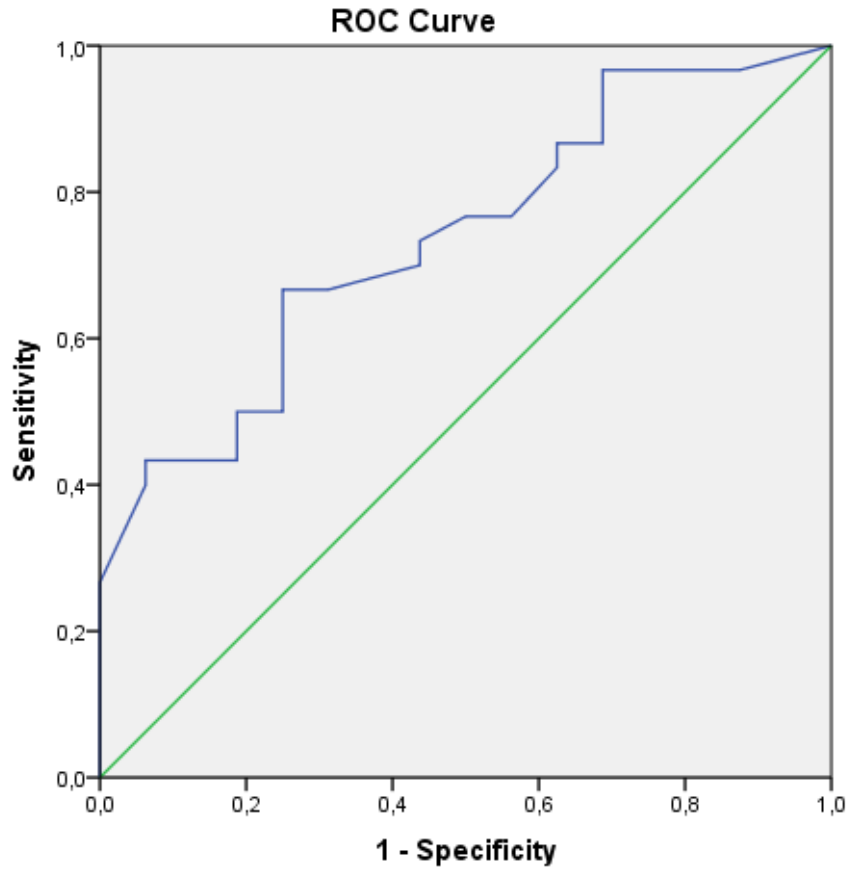
	DÜŞÜK KOROİD KALINLIĞI	NORMAL KOROİD KALINLIĞI	p
Yaş(n), (Ort±SS)	39 ± 11	39 ± 11	0,818
WBC(mg/dl), (Ort±SS)	7154 ± 1243	7008 ± 1805	0,775
NEU (mg/dl), (Ort±SS)	4511 ± 935	4024 ± 1253	0,180

LYM(mg/dl), (Ort±SS)	1950 ± 584	2163 ± 820	0,363
HB(g/dl), (Ort±SS)	13,2 ± 1,5	13,4 ± 1,4	0,635
MCV (fl) ,(Ort±SS)	86,4±5,4	86,2 ± 4,7	0,932
HCT(%), (Ort±SS)	40,5 ± 3,7	40,8 ± 3,5	0,770
MPV(fl) ,(Ort±SS)	10,4 ± 1,1	10,2 ± 1,1	0,587
PLT(g/L), (Ort±SS)	274312 ± 72353	284500 ± 61242	0,616
Üre (mg/dl), median (min-max)	24 (17-44)	25 (17-45)	0,826
Kreatinin (mg/dl), median (min-max)	0,73(0,55-0,97)	0,77 (0,63-1,49)	0,356
AST(U/L), (Ort±SS)	20 ± 7	18 ± 4	0,214
ALT(U/L), median(min-maks)	14 (9-31)	18 (8-37)	0,611
Glukoz (mg/dl), (Ort±SS)	86±10	88±13	0,687
TSH (µu/mL), (Ort±SS)	4,35 ± 2,92	3,97 ± 2,70	0,664
sT3 (ng/L), median(min-maks)	2,52 (1,09-5,48)	2,20 (1,00-3,25)	0,138
sT4 (ng/L), (Ort±SS)	0,96± 0,09	0,97 ± 0,16	0,889
Anti TPO (kIU/L), median(min-maks)	360 (11-1000)	177 (1-1000)	0,203
Anti-Tg (kIU/L), median(min-maks)	14 (2-1000)	51 (2-1000)	0,982
CRP median(min-maks)	0,1 (0,1-10)	0,1 (0,1-7)	0,950
Albumin median(min-maks)	4,8 (4-5,3)	4,6 (4,0-5,3)	0,587
Koroid kalınlığı (µm), median(min-maks)	215 (170-234)	296 (250-527)	<0,001

Tablo 4-14 Düşük ve normal koroid kalınlığı olan grupların karşılaştırılması

4.13 Serum D vitamini düzeyinin koroid kalınlığını predikte etmedeki duyarlılık ve özgülüğü

25-OH vit D değerinin koroid kalınlığını ön görmedeki duyarlılık ve özgülüğü ROC analizi ile değerlendirildi . Serum 25-OH vit D 10,9 un üzerinde olduğunda %67 duyarlılık %75 özgülük ile normal koroid kalınlığını predikte etmektedir (AUC (Accuracy):0,74, p=0,009, %95 GA:0,59-0,88). Tablo 4-15 de 25-OH vit D değerinin koroid kalınlığını ön görmedeki duyarlılık ve özgülüğünün ROC analizi ile değerlendirilmesi görülmektedir.



Diagonal segments are produced by ties.

Tablo 4-15 25-OH vit D değerinin koroid kalınlığını ön görmedeki duyarlılık ve özgülüğünün ROC analizi ile değerlendirilmesi

(AUC: Accuracy):0,74, p=0,009, %95 GA:0,59-0,88)

5. TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditli hastalarda D vitamini tedavisinin inflamatuvar belirteçlere ve koroid kalınlığına etkisini incelediğimiz çalışmamızdan çıkan ana sonuçlar;

- (a) D vitamini tedavisinden sonra NLR anlamlı olarak azalmaktadır,
- (b) D vitamini tedavisinden sonra KK'da anlamlı olarak artış olmaktadır,
- (c) Hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası D vitamini düzeyleri ile NLR arasında negatif korelasyon saptanmaktadır,
- (d) Hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası D vitamini düzeyleri ile CRP değerleri arasında negatif korelasyon gözlenmiştir,
- (e) Hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası D vitamini ile KK arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır,
- (f) D vitamini tedavisi öncesi KK ile NLR arasında negatif korelasyon gözlenmiştir.

Hastalar koroid kalınlığına göre iki gruba ayrıldığında koroidi ince olan grupta 25-OH vit D'nin daha düşük olduğu bulundu. Koroid kalınlığında cinsiyetler arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. Çalışmamızda 25-OH Vit D'nin koroid kalınlığını öngörmeye bağımsız bir belirteç olduğu tespit edildi. Serum 25-OH vit D 10,9 un üzerinde olduğunda %67 duyarlılık %75 özgüllük ile normal koroid kalınlığını predikte etmekte olduğu görüldü.

HT riski kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (9). Birçok çalışmada HT'nin, kadınlarda erkeklerden daha sık (4-10 kez) olmak üzere yılda yaklaşık 0.3-1.5/1000 kişide görüldüğü gösterilmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu bir şekilde kadınlar erkeklere göre çoğunlukta idi (%85'i kadın (n:39) %15'i (n:7) erkek). Yine literatür ile benzer olarak çalışma hastalarının yaş ortalaması HT yaş ortalaması ile uyumluydu (8,29,126).

Hashimoto hastalarında tiroid fonksiyonları ve tiroid otoantikörleri ile D vitamini arasındaki ilişki açısından literatürü incelediğimizde genel olarak D vitamini eksikliğinin otoimmüniteyi negatif yönde etkilediği görülmektedir. Çalışmalar, 1,25(OH)₂ vit D' nin sitokin ve monosit-makrofaj sisteminde üretim için gerekli olan ara madde şeklinde görev aldığını ve bu nedenle güçlü bir immün-modülatör olduğunu ortaya koymaktadır(106,109). Serum Vit D düzeyleri, 20 ng/mL altına indiğinde monosit ve makrofajların immün yanıt başlatmadığı

düşünülmektedir. D vitamininin, T-lenfositler ve antijen sunan hücreler, özellikle dendritik hücreler üzerine etki ederek otoimmün inflamasyonun aktivitesini baskılayabileceği ve OİTH için doğrudan koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir(21). Literatür örneklerine baktığımızda; Ünal ve arkadaşlarının yaptığı 405 kişiden oluşan bir çalışmada yeni tanı almış Graves ve Hashimoto tiroiditi hastaları üç gruba ayrılarak incelenmiş (graves hastalığı, hashimoto tiroiditi ve kontrol) ve hastalar 25-OH vit D <20 olanlar D vitamini eksikliği olarak kabul edilmiştir. OİTH hastaları karşılaştırıldığında, D vitamini eksikliği olan grupta anti-Tg ve anti-TPO seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca tiroid otoantikörlerinin D vitamini ile ilişkisi incelendiğinde anti-Tg ve anti-TPO ile D vitamini düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. sT4 düzeyiyle ilgili ise anlamlı bir veriye ulaşılamamıştır(127). Wang ve arkadaşlarının yaptığı 1714 kişiden oluşan bir çalışmada ise hastaların tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri (anti-TPO ve anti-Tg) ve D vitamini düzeyleri kayıt edilmiş ve aralarındaki ilişki incelenmiştir. Anti-Tg (+) grubun, anti-Tg (-) gruba kıyasla daha düşük 25-OH vit D düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Anti-Tg (+) deneklerde D vitamini eksikliği prevalansı, anti-Tg (-) deneklerde gözlenenenden daha yüksek olduğu görülmüş, ancak istatistiksel bir fark bulunamamıştır(128). Bu iki çalışmada HT hastalarında sağlıklı kontrollere göre D vitamini daha düşük bulunmuştur. Yapılan prospektif bir çalışmada da D vitamini eksikliği olan hastalara bizim çalışmamızdaki gibi D vitamini tedavisi verilerek değerlendirme yapılmıştır. Bu çalışmaya OİTH tanısı konan ve D vitamini eksikliği bulunan (25-OH vit D<20 ng/ml) 82 hasta dahil edilmiştir. Hastalar rastgele iki gruba ayrılmış ve birinci gruba 1 ay boyunca 1000 IU/gün D vitamini tedavisi verilmiş, ikinci gruba ise tedavi verilmemiştir. Tüm hastalarda TSH, sT4, anti-TPO, anti-Tg ve D vitamini düzeyleri çalışmanın başlangıcında ve 1. ayda tekrar ölçülerek aralarındaki ilişki incelenmiştir. İki grup arasında karşılaştırma yapıldığında D vitamini tedavisi verilen grupta anti-TPO ve anti-Tg seviyelerinde anlamlı bir şekilde azalmıştır. D vitamini tedavisi verilmeyen grupta ise değerlendirilen parametrelerde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Ayrıca tiroid fonksiyon testlerinin iki grupta da D vitamini replasmanı ile anlamlı olarak değişmediği görülmüştür(129). Bizim çalışmamızda da tiroid otoantikörlerinden anti-Tg düzeyi tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirildiğinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ancak anti-TPO değerinde tedavi sonrası azalma olmasına rağmen bu azalma

istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun sebebi olarak hasta popülasyonunun göreceli küçük olmasını görüyoruz. Çalışmamızda D vitamini tedavisi sonrası tiroid fonksiyon testleri ötiroidi olarak sebat etmekle birlikte, sT4 düzeyleri normal aralıkta olmasına rağmen tedavi sonrası anlamlı olarak azalmıştır. Çalışmamızda hastalarımızın 8'i hariç tümü L-tiroksin tedavisi almaktaydı, doz titrasyonu bu süreçte ötiroidiyi sağlamak amaçlı yapılmıştır ve bu farklılığın sebebinin hastaların tedaviye uyum sıkıntısı olabileceği düşünülmektedir. Yine inflamasyonun azalması da tiroid doku yıkımının azalmasına sebep olarak sT4 seviyelerindeki düşüğe katkı sağlamış olabilir.

Son yıllarda inflamasyon markerlarından NLR'nin Hashimoto tiroiditi için tanısal bir marker olabileceği öngörülmektedir. Nötrofili, inflamatuvar durumlar sırasında gelişir ve araşidonik asit metabolitlerinin salınması ve trombosit aktivasyonu ile tetiklenir ve göreceli lenfopeniye neden olur. Bu nedenle NLR'nin, altta yatan inflamatuvar süreçleri doğru bir şekilde yansıttığı düşünülmektedir(45). NLR, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve otoinflamatuvar hastalıklarda inflamasyonun şiddetini belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (46,131–134). Ayrıca, hastalığın ilerlemesini ve mortaliteyi öngördüğü için hastalık aktivitesinin bir belirteci olarak da kullanılır. Yapılan bir çalışmada, 100 kontrol 377 Hashimoto tiroiditli hasta alınmış ve tiroid fonksiyon testleri, hemogram parametreleri, inflamatuvar belirteçleri (NLR,CRP) karşılaştırılmıştır. HT'li olan hastaların NLR ve CRP değerlerinin kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur(4). Bilge ve arkadaşlarının yaptığı 205 kişiden oluşan başka bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla HT'li hastalarda NLR'nin daha yüksek olduğu saptanmıştır(47).

D vitamininin inflamasyon ile ilişkisi nedeniyle NLR ile ilişkisi olabileceği düşünülerek çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde D vitamini normal 40 hasta ve D vitamini düşük 45 hastanın hemogram parametreleri karşılaştırılmış ve D vitamini eksik olan grupta NLR'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca NLR için yapılan ROC analizinde, 1,69'dan büyük bir NLR'nin D Vitamini eksikliği için %76 duyarlılığa ve %55 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir.(120). Akbaş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada D vitamini eksikliği olan 4120 hasta geriye dönük olarak incelenmiş ve D vitamini ile NLR arasında negatif korelasyon bildirilmiştir(122). Baş ve arkadaşlarının yaptığı toplam 300 kişilik bir çalışmada kronik hastalık öyküsü olmayan hastalar D

vitamini düşük ve normal olarak gruplara ayrılmış ve D vitamini düzeyi ile NLR arasında negatif korelasyon saptanmıştır(135). D vitamini düşük ve normal olan gruplar arasında, yaş, Hb, nötrofil, lenfosit, eozinofil, lökosit, platelet sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, NLR değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Konuksever ve arkadaşlarının sağlıklı çocuklar üzerinde yaptığı bir çalışmada da 6 yıl boyunca 16.321 çocuğun D vitamini ve hemogram parametreleri arasındaki ilişki incelenmiş, katılımcılar D vitamini eksikliği olup olmamasına göre 2 gruba ayrılmıştır. D vitamini durumu ile inflamatuvar belirteç seviyeleri (NLR, trombosit/lenfosit oranı (PLR), lenfosit/monosit oranı (LMR), trombosit dağılım genişliği (PDW), RDW) arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Tüm inflamatuvar belirteçler, D vitamini durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. D vitamini seviyeleri, NLR ile anlamlı şekilde negatif, RDW ile pozitif korelasyon göstermiştir(136). Bu çalışmalarla benzer olarak çalışmamızda D vitamini ile NLR arasında negatif korelasyon saptandı ve D vitamini tedavisinden sonra hastaların NLR değerlerinde anlamlı azalma olduğu görüldü. Ayrıca Konuksever ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadakinin aksine RDW'nin D vitamini tedavisinden sonra anlamlı olarak azaldığı bulundu. Diğer hemogram parametrelerinde (hb, hct, mcv,neu, lym, plt) ise anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde İran'da 12-18 yaşları arasında 580 sağlıklı adölesan üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada katılımcıların D vitamini tedavisi öncesinde kan örnekleri alınmış, sonrasında 9 hafta boyunca, haftalık 50.000 IU D vitamini içeren kapsül almaları sağlanarak, hastaların mega doz D vitamini sonrasında hsCRP, NLR ve diğer biyokimyasal değerleri incelenmiştir. Hastaların D vitamini tedavisinden sonra hsCRP, NLR ve RDW'lerinde anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür(125). Bizim çalışmamızda farklı olarak hsCRP kullanılmamış, CRP ölçümü yapılmıştır. D vitamini tedavisi sonrasında CRP düzeylerinde anlamlı farklılık olmamakla birlikte tedavi öncesi ve sonrasında CRP ve D vitamini düzeyleri negatif korele olarak bulunmuştur. Bu durumun herhangi inflamasyona sebep olacak ek hastalığı olanların çalışmaya alınmaması ve hastaların çoğunda bazal CRP düzeylerinin normal sınırlarda olması ile ilgili olabileceğini düşündük. Hastaların D vitamini düzeyi arttıkça CRP'lerinin azalması da Hashimoto tiroiditinde mevcut olan inflamasyonun D vitamini ile azaldığını gösterebilir. Çalışmamız NLR ve RDW sonuçları açısından ise bu çalışma ile benzerdir.

Koroid, gözün arka kısmının orta tabakasını oluşturan başlıca vasküler ve pigmentli dokudur. Fotoreseptörler de dahil olmak üzere dış retina, koroid damar sistemi tarafından beslenir; aşırı koroidal incelme ve vasküler dokuların kaybı sıklıkla fotoreseptör hasarına ve görme bozukluğuna yol açar ve çeşitli hastalıklara sebep olabilir. Bir çalışmada D vitamini eksikliğinin, koroid incelmeleri ile ilişkili olduğu ve koroid incelmelerinin de yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retina hastalıkları ve diyabetik retinopati gibi hastalıklar için risk faktörü olduğu vurgulanmıştır(84). Bu nedenle koroidin araştırılması oftalmologlar için önemli hale gelmiştir(59). KK'na D vitamininin etkisi ile ilgili literatür incelendiğinde D vitamini tedavisinden sonra koroidin incelendiği prospektif bir çalışmaya rastlanmıştır. Öncül ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada D vitamini eksikliği tanısı alan 65 hasta (grup 1) ve D vitamini düzeyleri normal olan 60 sağlıklı birey (grup 2) dahil edilerek subfoveal, nazal ve temporal bölgelerindeki koroid kalınlığı ölçülmüş, D vitamini eksikliği olan gruba 300.000 iu oral D vitamini verilerek 3 ay sonra D vitamini >20 ng/ml olanlarda koroid kalınlığı ölçümleri tekrarlanmıştır. Grup 1'deki ölçülen KK değerleri grup 2'dekinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ve grup 1 de D vitamini replasman tedavisinden sonra, tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında KK'nın anlamlı olarak arttığı bulunmuştur(5). Başka bir çalışmada D vitamini eksikliği olan bireylerle normal bireyler karşılaştırılmış ve subfoveal KK ile inferior ve nazal peripapiller KK değerlerinin D vitamini eksikliği olan grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca D vitamini düzeyleri ile KK değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(85). Orta dereceli yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan hastalarda D vitamini ve çeşitli gıda takviyeleri sonrası 6. ayda koroid kan akışındaki değişimin incelendiği güncel bir çalışmada koroid kalınlığının ve koryokapiller damar yoğunluğunun takviye sonrası anlamlı olarak arttığı bulunmuştur(138). Ancak bu çalışmada folik asit, lutein vb başka antioksidanlar da takviye olarak verildiğinden D vitamininin bu değişimdeki etkisi net olarak bilinmemektedir. D vitamini eksikliğinin, koroid incelmeleri ile ilişkili olduğu ve koroid incelmelerinin de yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retina hastalıkları ve diyabetik retinopati gibi hastalıklar için risk faktörü olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır. Bu nedenle D vitamini göz sağlığı açısından da önem arz etmektedir. Kabataş ve arkadaşlarının yaptığı, yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan 114 hasta ve kontrol olarak alınan sağlıklı 105 hastadan oluşan bir çalışmada

kontrollere göre yaşa bağlı makula dejenerasyonu olanlarda D vitamininin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan hastalarda subfoveal koroid kalınlığı daha düşük olduğu ve D vitamini düzeyinin koroid kalınlığı ile pozitif korelasyon göstermekte olduğu bulunmuştur(139). Bizim çalışmamızda da D vitamini tedavisinden sonra hastaların koroid kalınlıklarının arttığı görüldü ve hastaların D vitamini değerleri ile koroid kalınlıklarının pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. KK, erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğuna dair çalışmalar mevcut olsa da(60,61) çalışmamızda kadınlarla erkekler arasında koroid kalınlıkları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda 25-OH Vit D'nin koroid kalınlığını öngörmede bağımsız bir belirteç olduğu tespit edildi. Serum 25-OH vit D 10,9 un üzerinde olduğunda %67 duyarlılık %75 özgüllük ile normal koroid kalınlığını predikte etmekte olduğu görüldü.

Ayrıca çalışmamızda tedavi öncesinde koroid kalınlığı arttıkça NLR'nin azaldığını bulduk. Tedavi öncesi ve sonrası koroid kalınlıklarının da birbiriyle pozitif korelasyon gösterdiğini gördük. Bu konuda literatürü incelediğimizde herhangi bir çalışmaya rastlamadık dolayısı ile çalışmamız ötiroid Hashimoto hastalarında D vitamini tedavisi ile NLR ve KK arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda bulunan NLR ve KK'daki değişiklikler, inflamasyonun sadece tek bir organla sınırlı kalmayabileceğini, aynı zamanda HT'deki kronik sistemik inflamasyon durumunu da yansıttığını göstermekte ve D vitamini tedavisiyle bu inflamasyonun azaldığına işaret etmektedir. Tüm bu bilgilerin ışığında çalışmamızda Hashimoto tiroiditinde D vitamini tedavisinin inflamasyonu baskılayarak tedavide yarar sağlayabileceğini ve göz sağlığına olumlu etkileri olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları çalışmaya alınan olgu sayısının az ve çalışmanın tek merkezli olmasıdır. Çalışmamıza aldığımız hastaları ek inflamasyon açısından oldukça dikkatli olarak seçmeye çalıştığımız için ve yine sigara alkol kullanımını da KK'na etkisi ve inflamasyona etkisi nedeniyle dışladığımız için de hasta sayısını arttırmakta zorlandık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hashimoto tiroiditli hastalarda D vitamini tedavisinin inflamatuvar belirteçlere ve koroid kalınlığına etkisini incelediğimiz çalışmamızda D vitamini düzeyi arttıkça hastaların NLR ve CRP'lerinin azalması, inflamasyonun azaldığını göstermekte olduğundan, yine tedavi sonrası otoantikorlardan anti-Tg ve sT4 düzeyinin azalması tiroid doku hasarının azaldığını ve otoimmün yanıtın baskılandığını düşündürmektedir. Dolayısıyla D vitamini tedavisinin Hashimoto tiroiditinde inflamasyonu azaltarak tedaviye olumlu yönde katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Koroidin incelmesinin yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retina hastalıkları ve diyabetik retinopati gibi hastalıklar için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ayrıca D vitamini eksikliği koroidin incelmeye neden olduğu için D vitamini eksikliğinin taranması ve tedavisi göz sağlığı açısından daha önemli hale gelmektedir.

NLR, CRP, KK, tiroid otoantikorları beraber değerlendirildiğinde D vitamini eksikliğinin tek bir organda değil, göz gibi uç bir organda dahi sistemik bir inflamasyona neden olduğu görülmektedir. Bu nedenle D vitamini eksikliğinin saptanması ve doğru tedavisinin inflamasyon sonucu gelişen hastalıklardan korunma adına önemli olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda aşağıda belirtilen sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Çalışmamıza 46 hashimoto tiroiditli hasta dahil edildi. 39'u kadın (%85) 7'si erkekti (%15).
2. Kadınların yaş ortalaması 39 ± 11 yıl iken, erkeklerin yaş ortalaması 38 ± 10 yıldır ($p=0,85$). Hastaların hashimoto tiroiditi tanı süreleri karşılaştırıldığında kadınlar ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p:0,201$).
3. Hastaların 38'i (%83) levotiroksin alıyor iken, 8'i (%17) ise levotiroksin almıyorken ötiroid idi.

4. Hastaların D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası verileri incelendiğinde üre, kreatinin, glukoz, albumin, ALT,AST değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (hepsi için $p>0,05$).
5. Hastaların D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası hemogram parametrelerinden lökosit (wbc), nötrofil (neu), lenfosit (lym), hemoglobin (hb), hemotokrit (hct), ortalama platelet volümü (mpv) ve platelet (plt) sayılarında anlamlı fark saptanmadı (hepsi için $p>0,05$). Hemogram parametrelerinden eritrosit dağılım genişliği (RDW) vitamin D tedavisi sonrasında öncesine göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,040$).
6. İnflamasyon belirteci olarak çalışılan NLR, D vitamini tedavisi sonrasında anlamlı olarak azalmış bulundu ($p=0,027$). C-reaktif protein (CRP) de ise tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,380$).
7. Hastaların D vitamini tedavi öncesi ve sonrası TSH, sT3, sT4 değerleri incelendiğinde TSH ve sT3 değerlerinde anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). sT4 değerlerinde ise tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir azalma saptandı ($p=0,035$).
8. D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası tiroid otoantikörlerindeki değişim incelendiğinde Anti-Tg antikorunun tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p=0,042$). Anti-TPO antikorunda ise anlamlı değişim saptanmadı ($p=0,124$).
9. D vitamini tedavisiyle çalışmaya katılan hastaların 25-OH Vit D değerleri anlamlı olarak artmış bulundu ($p<0,001$).
10. Hastaların koroid kalınlıkları incelendiğinde D vitamini tedavisi sonrasında koroid kalınlıkları anlamlı olarak artmış bulundu ($p<0,001$).
11. Tedavi öncesi D vitamini düzeyleri ile NLR arasında negatif korelasyon saptanmıştır($r:-0,296$ $p:0,046$).
12. Tedavi sonrası D vitamini düzeyleri ile NLR arasında negatif korelasyon saptanmıştır($r:-0,432$ $p:0,003$).
13. Tedavi öncesi D vitamini düzeyleri ile CRP değerleri arasında negatif korelasyon gözlenmiştir ($r:-0,326$ $p:0,027$).

14. Tedavi sonrası D vitamini düzeyleri ile CRP değerleri arasında negatif korelasyon gözlenmiştir (r: -0,317 p:0,032).
15. Tedavi öncesi D vitamini ile KK arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır, (r: 0,520 p<0,001)
16. Tedavi sonrası D vitamini ile KK arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. (r: 0,921 p<0,001)
17. D vitamini tedavisi öncesi KK ile NLR arasında negatif korelasyon gözlenmiştir (r: -0,310 p:0,036) .
18. Binary lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre serum vitamin D'nin koroid kalınlığını öngörmede bağımsız bir belirteç olduğu tespit edildi (p=0,04, OR:1,21, %95 güven aralığı:1,01-1,45).
19. İleri analiz olarak koroid kalınlığına etki eden faktörlerin araştırılması için hasta popülasyonu koroid kalınlığına göre (<250 µm) düşük veya normal koroid kalınlığı grupları olarak ikiye ayrıldı. Çalışmamıza katılan 46 hastanın 16'sının koroidi ince (<250 µm) 30'unun koroidi normal kalınlıktaydı. Koroidi ince olanların 14'ü kadın, 2'si erkek idi. Koroidi normal kalınlıkta olanların 25'i kadın 5'i erkek idi. Kadın ve erkekler arasında koroid kalınlığı açısından anlamlı fark bulunmadı (p:1,000).
20. Koroid kalınlığı ince olan grupta 25-OH vit D anlamlı olarak daha düşük saptandı (p:0,009).
21. Koroidi ince ve normal olan grup arasında hemogram (wbc, neu, lym, hb, hct, mcv, mpv, plt) ve diğer biyokimyasal parametreler (üre, kreatinin, glukoz, albümin, CRP, NLR, alt, ast, TSH, sT3, sT4, anti-TPO, anti-Tg) açısından anlamlı fark saptanmadı (hepsi için p>0,05).
22. ROC analizi yapıldığında serum 25-OH vit D 10,9 un üzerinde olduğunda %67 duyarlılık %75 özgüllük ile normal koroid kalınlığını predikte etmekte olduğu görüldü (AUC (Accuracy):0,74, p=0,009, %95 GA:0,59-0,88).

Çalışmamızla ilgili literatürü incelediğimizde D vitaminin; inflamasyon, NLR ve Hashimoto tiroiditi ile ilişkinin incelendiği çalışmalar olduğu görüldü. Yine D vitamini ile KK arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Fakat; NLR ve KK arasındaki ilişkinin D vitamini tedavisi ile birlikte değerlendirildiği çalışmaya rastlamadık. Dolayısı ile çalışmamız ötiroid Hashimoto hastalarında D vitamini tedavisi ile NLR ve KK arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ilk çalışma olarak literatüre katkı sağlamaktadır. D vitamini eksikliğinin saptanması ve doğru tedavisinin, Hashimoto tiroiditinde prognoza olumlu katkısı olabileceği ve koroid incelmesine bağlı gözde gelişen birçok hastalıktan korunma adına önemli olduğu kanaatindeyiz. Ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

(Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.)

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2020, (99,100 sf)
2. D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun Rev* [Internet]. 2015;14(5):363–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.008>
3. Yao Y, Simard AR, Shi F, Hao J. IL-10-Producing Lymphocytes in Inflammatory Disease. 2013;(December 2012):1–13.
4. Onalan E, Aslan M. Could neutrophil to lymphocyte ratio be a marker in Hashimoto's thyroiditis? *J Pak Med Assoc*. 2020;70(8):1381–3.
5. Öncül H, Alakus MF, Çağlayan M, Öncül FY, Dag U, Arac E. Changes in choroidal thickness after vitamin D supplementation in patients with vitamin D deficiency. *Can J Ophthalmol*. 2020;55(6):486–91.
6. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;84(3):223–43.
7. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014;13(4–5):391–7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>
8. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, vd. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;33(6):101367. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>
9. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, vd. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7(6):481–93.
10. Tomer Y, Davies TF. Searching for the Autoimmune Thyroid Disease Susceptibility Genes: From Gene Mapping to Gene Function. *Endocr Rev*. 2003;24(5):694–717.
11. Brown R, Francis GL. Autoimmune thyroid disorders. *J Thyroid Res*. 2011;2011.
12. Hodge SE, Ban Y, Strug LJ, Greenberg DA, Davies TF, Concepcion ES, vd. Possible Interaction Between HLA-DR β 1 and Thyroglobulin Variants in Graves' Disease. *Thyroid*. 2006;16(4):351–5.
13. Cui X, Liu Y, Wang S, Zhao N, Qin J, Li Y, vd. Circulating exosomes activate dendritic cells and induce unbalanced CD4+ T cell differentiation in hashimoto thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4607–18.
14. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):765–9.
15. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, vd. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med*. 2006;354(26):2783–93.

16. Bagnasco M, Bossert I, Pesce G. Stress and autoimmune thyroid diseases. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(5–6):309–17.
17. Othman S, Phillips DI, Parkes AB, Richards CJ, Harris B, Fung H, vd. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Obstet Gynecol Surv*. 1990;45(10):711–2.
18. Duntas LH. Selenium and the thyroid: A close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5180–8.
19. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol*. 2017;7(JAN).
20. Wang S, Wu Y, Zuo Z, Zhao Y, Wang K. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine* [Internet]. 2018;59(3):499–505. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1532-5>
21. Bizzaro G, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions. *Immunol Res*. 2015;61(1–2):46–52.
22. Zignego AL, Gragnani L, Piluso A, Sebastiani M, Giuggioli D, Fallahi P, vd. Virus-driven autoimmunity and lymphoproliferation: The example of HCV infection. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;11(1):15–31.
23. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Colaci M, Fallahi P, Piluso A, vd. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non- Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepatol*. 2015;7(3):327–43.
24. Stegemann JP. 基因的改变 NIH Public Access. *Tissue Eng*. 2007;23(1):1–7.
25. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: Autoimmune thyroid disease: Old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6).
26. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama S. Hashimoto's thyroiditis: Celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins Hospital Surgical Pathology Records. *Thyroid*. 2013;23(2):142–50.
27. De Luca F, Santucci S, Corica D, Pitrolo E, Romeo M, Aversa T. Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. *Ital J Pediatr*. 2013;39:17–9.
28. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: Toward a new classification. *Hepatology*. 2006;43(4):661–72.
29. Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtar M. Hashimoto thyroiditis: a century later. *Adv Anat Pathol*. 2012;19(3):181–6.
30. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis*. 2005;2(1):1–21.
31. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *South African Fam Pract*. 2012;54(5):384–90.
32. Zaletel K. Determinants of thyroid autoantibody production in Hashimoto's thyroiditis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2007;3(2):217–23.
33. Hocevar M, Auersperg M, Stanovnik L. The dynamics of serum thyroglobulin elimination from the body after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol*. 1997;23(3):208–10.
34. Nielsen CH, Hegedüs L, Rieneck K, Moeller AC, Leslie RGQ, Bendtzen K. Production of interleukin (IL)-5 and IL-10 accompanies T helper cell type 1 (Th1) cytokine responses to a major thyroid self-antigen, thyroglobulin, in health and autoimmune thyroid disease.

- Clin Exp Immunol. 2007;147(2):287–95.
35. Nielsen CH, Brix TH, Leslie RGQ, Hegedüs L. A role for autoantibodies in enhancement of pro-inflammatory cytokine responses to a self-antigen, thyroid peroxidase. *Clin Immunol* [Internet]. 2009;133(2):218–27. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.07.014>
 36. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2000;10(3):251–9.
 37. Yildiz AE, Elhan AH, Fitoz S. Prevalence and sonographic features of ectopic thyroidal thymus in children: a retrospective analysis. *J Clin Ultrasound*. 2018;46(6):375–9.
 38. Sheth S. Role of ultrasonography in thyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):239–55.
 39. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res*. 2001;56(SUPPL. 1):74–81.
 40. Topliss DJ. Clinical update in aspects of the management of autoimmune thyroid diseases. *Endocrinol Metab*. 2016;31(4):493–9.
 41. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Ozaki Y, Maruyama M, vd. Clinical features of a new disease concept, IgG4-related thyroiditis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(4):325–30.
 42. Abbott RD, Sadowski A, Alt AG. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet as Part of a Multi-disciplinary, Supported Lifestyle Intervention for Hashimoto’s Thyroiditis. *Cureus*. 2019;11(4).
 43. Carayanniotis G. Recognition of thyroglobulin by T cells: The role of iodine. *Thyroid*. 2007;17(10):963–73.
 44. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto’s thyroiditis: A systematic review and a meta-analysis. *Thyroid*. 2010;20(10):1163–73.
 45. Yang W ming, Zhang W heng, Ying H qun, Xu Y mei, Zhang J, Min Q hua, vd. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. *Int Immunopharmacol*. 2018;62:293–8.
 46. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Küçük H, Gürsoy S, vd. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Disease Severity in Ulcerative Colitis. *J Clin Lab Anal*. 2013;27(1):72–6.
 47. Bilge M, Yesilova A, Adas M, Helvacı A. Neutrophil- and Platelet- to Lymphocyte Ratio in Patients with Euthyroid Hashimoto’s Thyroiditis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(8):545–9.
 48. Fong KM, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118(6):1136–52.
 49. Balta S, Ozturk C, Balta I, Demirkol S, Demir M, Celik T, vd. The Neutrophil – Lymphocyte Ratio and Inflammation. 2015;1–2.
 50. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(5):387–429.
 51. Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res*. 1973;15(1):15–29.

52. Brown JS, Flitcroft DI, Ying G, Francis EL, Schmid GF, Quinn GE, vd. In vivo human choroidal thickness measurements: evidence for diurnal fluctuations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(1):5–12.
53. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):496–500.
54. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(4):2173–6.
55. Ulaş F, Çelik F, Doğan Ü, Çelebi S. Effect of smoking on choroidal thickness in healthy smokers. *Curr Eye Res.* 2014;39(5):504–11.
56. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(3):496–503.
57. Gomi F, Tano Y. Polypoidal choroidal vasculopathy and treatments. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(3):208–12.
58. Spaide RF, Hall L, Haas A, Campeas L, Yannuzzi LA, Fisher YL, vd. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina.* 1996;16(3):203–13.
59. Harris A. Retinal and choroidal blood flow in health and disease. *Retina.* 2001;
60. Cooke JP, Creager MA, Osmundson PJ, Shepherd JT. Sex differences in control of cutaneous blood flow. *Circulation.* 1990;82(5):1607–15.
61. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):8438–41.
62. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, Wang H, Chuang J, Kozak I, vd. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2572–8.
63. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(3):445–50.
64. Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, Brown MJ, Causon RC. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(6):1210–5.
65. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5121–9.
66. Minson CT, Halliwill JR, Young TM, Joyner MJ. Influence of the menstrual cycle on sympathetic activity, baroreflex sensitivity, and vascular transduction in young women. *Circulation.* 2000;101(8):862–8.
67. Ulaş F, Doğan Ü, Duran B, Keleş A, Ağca S, Çelebi S. Choroidal thickness changes during the menstrual cycle. *Curr Eye Res.* 2013;38(11):1172–81.
68. Ataş M, Açmaz G, Aksoy H, Demircan S, Ataş F, Gülhan A, vd. Evaluation of the macula, retinal nerve fiber layer and choroid in preeclampsia, healthy pregnant and healthy non-pregnant women using spectral-domain optical coherence tomography. *Hypertens Pregnancy.* 2014;33(3):299–310.
69. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim J-G, Yoon YH. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(5):3378–84.
70. Esmacelpour M, Považay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Kapoor K, vd. Three-

- dimensional 1060-nm OCT: choroidal thickness maps in normal subjects and improved posterior segment visualization in cataract patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(10):5260–6.
71. Wong RL, Zhao P, Lai WW. Choroidal thickness in relation to hypercholesterolemia on enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina*. 2013;33(2):423–8.
 72. Ahn SJ, Woo SJ, Park KH. Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(12):7775–85.
 73. Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JI, Charles S. Smoking and choroidal thickness in patients over 65 with early-atrophic age-related macular degeneration and normals. *Eye*. 2014;28(7):838–46.
 74. Sızmaz S, Küçükerdönmez C, Pınarcı EY, Karalezli A, Canan H, Yılmaz G. The effect of smoking on choroidal thickness measured by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(5):601–4.
 75. Kola M, Kalkisim A, Karkucak M, Turk A, Capkin E, Can I, vd. Evaluation of choroidal thickness in ankylosing spondylitis using optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(6):434–8.
 76. Coskun E, Gurler B, Pehlivan Y, Kisacik B, Okumus S, Yayuspayı R, vd. Enhanced depth imaging optical coherence tomography findings in Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(6):440–5.
 77. Modi YS, Epstein A, Bhaleeya S, Harbour JW, Albini T. Multimodal imaging of sarcoid choroidal granulomas. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013;3(1):1–4.
 78. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Pierro L, Del Turco C, Miserocchi E, Schioppo T, vd. Choroidal impairment and macular thinning in patients with systemic sclerosis: the acute study. *Microvasc Res*. 2015;97:31–6.
 79. Al-Dahmash SA, Shields CL, Kaliki S, Johnson T, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis in 14 eyes. *Retina*. 2014;34(8):1588–93.
 80. Cacciamani A, Scarinci F, Parravano M, Giorno P, Varano M. Choroidal thickness changes with photodynamic therapy for a diffuse choroidal hemangioma in Sturge–Weber syndrome. *Int Ophthalmol*. 2014;34(5):1131–5.
 81. Gharbiya M, Trebbastoni A, Parisi F, Manganiello S, Cruciani F, D’Antonio F, vd. Choroidal thinning as a new finding in Alzheimer’s disease: evidence from enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography. *J Alzheimer’s Dis*. 2014;40(4):907–17.
 82. Zengin MO, Elmas Z, Cinar E, Kucukerdonmez C. Choroidal thickness changes in patients with migraine. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(1):33–7.
 83. Demircan S, Ataş M, Arık Yüksel S, Ulusoy MD, Yuvacı İ, Arifoğlu HB, vd. The impact of migraine on posterior ocular structures. *J Ophthalmol*. 2015;2015.
 84. Öncül H, Alakus MF, Çağlayan M, Öncül FY, Dag U, Arac E. Changes in choroidal thickness after vitamin D supplementation in patients with vitamin D deficiency. *Can J Ophthalmol*. 2020;55(6):486–91.
 85. Vural E, Hazar L, Çağlayan M, Şeker Ö, Çelebi ARC. Peripapillary choroidal thickness in patients with vitamin D deficiency. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(2):578–83.
 86. Shah GB, Sharma S, Mehta AA, Goyal RK. Oculohypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in acute and chronic models of glaucoma. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36(2):169–75.

87. Yang L, Ma J, Zhang X, Fan Y, Wang L. Protective role of the vitamin D receptor. *Cell Immunol.* 2012;279(2):160–6.
88. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):4–8.
89. Yildirim MEC, İsmayılzade M, Dadaci M, Ince B. Vitamin D and Systemic Effects of Vitamin D Deficiency. *Selcuk Tip Derg.* 2018;2(34):84–9.
90. Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, Stöckle U, Ochs G, De Zwart P, vd. Crucial role of vitamin D in the musculoskeletal system. *Nutrients.* 2016;8(6):319.
91. Pojednic RM, Ceglia L. The emerging biomolecular role of vitamin D in skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev.* 2014;42(2):76.
92. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, vd. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr [Internet].* 2020;74(11):1498–513. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>
93. Bess Dawson-Hughes MD. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment.
94. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, vd. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(10):2194–207.
95. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. Waltham, MA UpToDate. 2014;
96. Uchitomi R, Oyabu M, Kamei Y. Vitamin D and sarcopenia: Potential of vitamin D supplementation in sarcopenia prevention and treatment. *Nutrients.* 2020;12(10):3189.
97. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *Jama.* 1999;281(16):1505–11.
98. Garg MK, Tandon N, Marwaha RK, Menon AS, Mahalle N. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(1):41–6.
99. Del Valle HB, Yaktine AL, Taylor CL, Ross AC. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. 2011;
100. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. C. 16, Osteoporosis international. Springer; 2005. s. 713–6.
101. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium. Food Nutr Board. 2011;
102. Feldman D, Krishnan A V, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev cancer.* 2014;14(5):342–57.
103. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, vd. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol.* 2008;68(3):261–9.
104. Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(11):885–901.
105. Jamilian H, Amirani E, Milajerdi A, Kolahdooz F, Mirzaei H, Zaroudi M, vd. The effects of vitamin D supplementation on mental health, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2019;94:109651.

106. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology*. 2011;134(2):123–39.
107. Helming L, Böse J, Ehrchen J, Schiebe S, Frahm T, Geffers R, vd. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon γ -mediated macrophage activation. *Blood*. 2005;106(13):4351–8.
108. Dickie LJ, Church LD, Coulthard LR, Mathews RJ, Emery P, McDermott MF. Vitamin D3 down-regulates intracellular Toll-like receptor 9 expression and Toll-like receptor 9-induced IL-6 production in human monocytes. *Rheumatology*. 2010;49(8):1466–71.
109. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, vd. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* (80-). 2006;311(5768):1770–3.
110. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem*. 2003;89(5):922–32.
111. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med*. 2002;8(4):174–9.
112. Meehan MA, Kerman RH, Lemire JM. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 enhances the generation of nonspecific suppressor cells while inhibiting the induction of cytotoxic cells in a human MLR. *Cell Immunol*. 1992;140(2):400–9.
113. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007;179(3):1634–47.
114. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006;5(2):114–7.
115. Amital H, Szekanecz Z, Szücs G, Danko K, Nagy E, Csépany T, vd. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1155–7.
116. Nielen MMJ, Van Schaardenburg D, Lems WF, Van de Stadt RJ, De Koning MH, Reesink HW, vd. Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3719–20.
117. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(4):530–5.
118. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369(9573):1627–40.
119. Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. A 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*. 2002;51(5):1367–74.
120. Erkus E, Aktas G, Atak BM, Kocak MZ, Duman TT, Savli H. Haemogram parameters in vitamin D deficiency. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018;28(10):779–82.
121. Maghbooli Z, Sahraian MA, Jamalimoghadamsiahkali S, Asadi A, Zarei A, Zندهدل A, vd. Treatment with 25-hydroxyvitamin D3 (calcifediol) is associated with a reduction in the blood neutrophil-to-lymphocyte ratio marker of disease severity in hospitalized patients with COVID-19: a pilot multicenter, randomized, placebo-controlled, double-bli. *Endocr Pract*. 2021;27(12):1242–51.
122. Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, Akbas N, Askin S, Polat M. Vitamin D and

- inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Arch Med Sci.* 2016;12(4):721–7.
123. Baradaran A, Hoseini Z, Hedayati P, Shirvani R. Evaluation of the relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and 25-hydroxy vitamin D levels in hemodialysis patients, Isfahan, Iran. *J Prev Epidemiol.* 2021;6(2):e26–e26.
 124. Atilé NS, Yavaş R, Bilir BE, Bilir B. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with vitamin D levels in type 2 diabetes mellitus. *Çinde: Endocrine Abstracts.* Bioscientifica; 2016.
 125. Tabatabaeizadeh S, Avan A, Bahrami A, Khodashenas E, Esmaili H, Ferns GA, vd. High dose supplementation of vitamin D affects measures of systemic inflammation: Reductions in high sensitivity C-reactive protein level and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) distribution. *J Cell Biochem.* 2017;118(12):4317–22.
 126. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto thyroiditis. 2017;
 127. Unal AD, Tarcin O, Parildar H, Cigerli O, Eroglu H, Demirag NG. Clinical immunology Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. *Cent Eur J Immunol.* 2014;39(4):493–7.
 128. Wang X, Zynat J, Guo Y, Osiman R, Tuhuti A, Zhao H, vd. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid-globulin antibody in female individuals. *Int J Endocrinol.* 2015;2015.
 129. Simsek Y, Cakır I, Yetmis M, Dizdar OS, Baspınar O, Gokay F. Effects of Vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2016;21.
 130. Cervellin G, Salvagno G, Bonfanti L, Bonelli P, Guidi GC, Lippi G. Association of hyponatremia and hypovitaminosis D in ambulatory adults. *J Med Biochem.* 2015;34(4):450.
 131. Hussain M, Babar MZM, Akhtar L, Hussain MS. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR): A well assessment tool of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Pakistan J Med Sci.* 2017;33(6):1366.
 132. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(5):573–7.
 133. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, vd. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(4):217–21.
 134. Zhang J, Zhang H-Y, Li J, Shao X-Y, Zhang C-X. The elevated NLR, PLR and PLT may predict the prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(40):68837.
 135. Baş FY, Arslan B. The Association Between the Neutrophil Lymphocyte Ratio and Vitamin D Levels.
 136. Konuksever D, Yücel SP, Bölük O, Koçak M, Kılıç BO, Saç RÜ. The Association of Vitamin D Deficiency with Hemogram-Derived Inflammatory Biomarkers in Children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;
 137. Altaş EU, Tosun A. Assessment of Vitamin D and Inflammatory Response Relationship Using Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume. *Turk Osteoporoz Derg.* 2018;24(1):11.
 138. D’Aloisio R, Di Antonio L, Toto L, Rispoli M, Di Iorio A, Delvecchio G, vd. Choroidal Changes in Blood Flow in Patients with Intermediate AMD after Oral Dietary Supplement Based on Astaxanthin, Bromelain, Vitamin D3, Folic Acid, Lutein, and Antioxidants.

Medicina (B Aires). 2022;58(8):1092.

139. Kabataş N, Doğan AŞ, Yılmaz M, Kabataş EU, Biçer T, Çalışkan S, vd. Association between age-related macular degeneration and 25 (OH) vitamin D levels in the Turkish population. Arq Bras Oftalmol. 2021;85:7–12.

