



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**OTOİMMÜN TİROİT HASTALIğI OLAN HASHİMOTO TİROİDİTİNDE ZONULİN
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Zehra SUCUOğLU İşLEYEN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2018



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

OTOİMMÜN TİROİT HASTALIğI OLAN HASHİMOTO TİROİDİTİNDE
ZONULİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Zehra SUCUOğLU İŞLEYEN

Tez Danışmanı : Doç.Dr Ahmet Engin Atay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2018

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, klinik şefim sayın,

Doç. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum, bilgilerinden faydalandığım, tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamasında destek olan sayın Doç.

Dr. Ahmet Engin ATAY'a

Asistanlık eğitimim boyunca bilgilerinden faydalandığım eğitim görevlilerimiz

Uzm. Dr. Mürselin GÜNEY ve Doç. Dr. Elif YORULMAZ'a

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazım aşamasında destek olan, yol gösteren ve bilgileri ile katkıda bulunan Sayın

Uzm. Dr. Erdal GÜNDOĞAN, Uzm. Dr. Hakan SARI'ya, Uzm. Dr. Suat Hayri KÜÇÜK'e

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm uzman ve eş kıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan hekimlere,

Bu mesleğe girmemi ve sevmemi sağlayan sevgili babam ve kıymetli annem

Mustafa SUCUOĞLU ve Suna SUCUOĞLU'na

Bu süreçte her zaman yanımda olan, sevgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili

Eşim Dr.Hasan Burak İşleyen'e

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zehra SUCUOĞLU İŞLEYEN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ.....	1
ŞEKİL LİSTESİ	3
TABLO LİSTESİ	3
KISALTMALAR	4
1.ÖZET	5
2.GİRİŞ	7
3.GENEL BİLGİLER	9
3.1.Tiroid Bezi Yapısı Ve Fonksiyonları	9
3.2.Tiroid Hormonlarının Sistemik Etkileri	13
3.3.Tiroiditler	14
3.3.1.Akut Tiroidit.....	14
3.3.2.Subakut Granümatöz Tiroidit (De Quervain Tiroidit)	15
3.3.3.Sessiz (Ağrısız) veya Postpartum Tiroidit (PPT)	16
3.3.4.Riedel Tiroidit (Ig G4 aracılı)	17
3.3.5.Hashimoto Tiroiditi (Kronik Otoimmün Tiroidit)	17
3.3.5.2.Etyopatogenez.....	19
3.4.Otoimmünite	24
3.5.Zonula Okludens Toksini.....	25
3.6.Zonulin.....	26
3.6.1.Serum Zonulin Düzeyi ile İlişkili Major Hastalıklar	31
4.Gereç Ve Yöntem.....	31
5.Bulgular	35
6.Tartışma ve Sonuç	44
7.Referanslar	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Tiroid Bezinin Yerleşimi ve Anatomisi.....	3
Şekil 2: Tiroid Hormon Sentezi.....	5
Şekil 3 : Tiroid Hormon Sentezi.....	6
Şekil 4 : Hasimoto tiroiditi usg görüntüsü	13
Şekil 5 : Tight Junction'ın Şematik Yapısı.....	19
Şekil 5 : Tight Junction'ın Elektronmikroskopisi	21
Şekil 6 : Zonulin hareket mekanizmasının şematik görünümü	22

TABLO LİSTESİ

TABLO 1 : Zonulin ilişkili Hastalıklar.....	25
TABLO 2 : Kontrol grubu ile yeni tanı ve tedavi alan Hashimatolu bireyleri demografik verilerinin karşılaştırılması	29
TABLO 3 : Kontrol grubu ile yeni tanı ve tedavi alan Hashimatolu bireyleri tiroid hormon düzeyleri ve tiroid otoantikor düzeylerinin karşılaştırılması.....	30
TABLO 4 : Kontrol grubu ile yeni tanı ve tedavi alan Hashimatolu bireyleri biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması	31
TABLO 5 : Grupların D Vitamini, ferritin ve vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması.....	33
TABLO 6 : Grupların zonulin düzeylerinin karşılaştırılması	33
TABLO 7 : TSH düzeylerine göre zonulin düzeyi ortalamaları	34
TABLO 8 : Zonulin düzeyi ile demografik, biyokimyasal ve hormonal parametrelerin korelasyon analizi	35

KISALTMALAR

Anti TPO:	Anti Tiroid Peroksidaz	PGE2:	Prostaglandin E2
Anti TG:	Anti Tiroglobulin	sT4:	Serbest tiroksin
ALT:	Alanin aminotransferaz	sT3:	Serbest triiyodotronin
AST:	Aspartat aminotransferaz	TβR:	TGF beta reseptör
VKI:	Vücut kütle indeksi	Tg:	Tiroglobulin
CDK:	Siklin bağımlı kinaz	IFN-α:	İnterferon gama
cTL:	Sitotoksik T lenfosit	IL-1:	İnterlökin 1
GH:	Graves Hastalığı	IL-2:	İnterlökin 2
HDL-K:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol	IL-4:	İnterlökin 4
HLA-I:	İnsan lökosit antijen I	TGF-β:	Transforme edici büyüme faktör beta
HLA-II:	İnsan lökosit antijen II	Th1:	TYardımcı hücre 1
HT:	Hashimoto tiroiditi	Th2:	TYardımcı hücre 2
ICAM-1:	İntrasellüler adhezyon molekülü-1	TJ:	Tight Junction
IL-6:	İnterlökin 6	TNF-α:	Tümör nekroz edici faktör alfa
NK:	Doğal öldürücü hücreler	TRH:	Tirotropin salınım hormonu
NO:	Nitrik oksit	TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
PCR/PZR:	Polimeraz zincir reaksiyonu	USG:	Ultrasonografi

1.ÖZET

Hashimoto tiroiditi, diğer adıyla kronik lenfositik tiroidit, çocuk ve adolesanlarda en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Hashimoto tiroiditi'nde otoimmünitenin nasıl tetiklendiği tam olarak bilinmemektedir.

Bağırsak epitel bariyerindeki bozukluk submukozal immün hücrelerin antijenlere maruz kalmasına ve uygun olmayan immün cevabın oluşmasına sebep olur. Zonulin proteinin anormal up-regülasyonu bağırsak geçirgenliğinde artışa sebep olarak otoimmün hastalıkların oluşumunda önemli bir rol oynar. Tip 1 DM, çölyak ve hashimoto tiroiditi ile ilgili yapılan çalışmalarda bağırsak geçirgenliğinin ve zonulin up-regülasyonun arttığını gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte bağırsak geçirgenliği ve zonulin proteini ile hashimoto tiroiditi arasındaki bağlantıyı gösteren çok az çalışma mevcuttur.

Çalışmaya 53 yeni tanı hashimoto tiroiditli erişkin hasta, 70 tiroid hormon replasman tedavisi alan erişkin hasta ve 62 sağlıklı kontrol alındı. Hashimoto tiroidit tanılı hastalar diğer otoimmün ve sistemik hastalıklar, kontrol grubu da herhangi otoimmün ve sistemik hastalıklar açısından dikkatli bir anamnez ile incelenerek çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda yeni tanı ve tedavi alan hashimoto hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı zonulin yüksekliği görülmedi. Ancak zonulin up-regülasyonu etkileyen birçok çevresel faktör olması bu verinin dikkatli incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda anti TPO ve zonulin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon izlenmiştir. Bununla birlikte zonulin proteininin yaş, BMI ve kolesterol düzeyleri ile etkilendiği sonucuna ulaşılmıştır.

Otoimmünitenin bir göstergesi olan anti TPO düzeyi ile serum zonulin düzeyleri arasında bir korelasyon izlenmesi, hashimoto tiroiditin patogenezinde bu molekülün rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarının daha geniş ölçekli ve daha uzun takip süreli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler : zonulin, tight-junction, hashimoto tiroiditi, kolesterol

ABSTRACT

Hashimoto thyroiditis, also known as chronic lymphocytic thyroiditis, is the most common autoimmune thyroid disease in children and adolescents. It is not known exactly how autoimmunity is triggered in Hashimoto thyroiditis.

Disorder in the intestinal epithelial barrier causes submucosal immune cells to be exposed to the antigens and to produce an inappropriate immune response. Abnormal up-regulation of the zonulin protein plays an important role in the formation of autoimmune diseases by causing increased intestinal permeability. There are studies showing increased intestinal permeability and zonulin up-regulation in studies of Type 1 DM, celiac and hashimoto thyroiditis, and there are few studies showing the relationship between intestinal permeability and zonulin protein with hashimoto thyroiditis.

We studied 53 new diagnosed adult patients with hashimoto thyroiditis, 70 adult patients receiving thyroid hormone replacement therapy and 62 healthy controls. Other autoimmune and systemic diseases were diagnosed with Hashimoto thyroiditis, and the control group was studied with careful in terms of any autoimmune and systemic diseases.

There was no significant zonulin elevation in the hashimoto patients who received new diagnosis and treatment according to the control group. However, many environmental factors affecting zonulin up-regulation suggest that this data should be carefully examined. Significant correlation was observed between anti TPO and zonulin levels in patients included in our study. However, the effect of zonulin protein on age, BMI and cholesterol levels has been meaningful.

A correlation between anti TPO levels, an indicator of autoimmunity, and serum zonulin levels suggests that this molecule may play a role in the pathogenesis of hashimoto thyroiditis. The results of this study should be supported by larger scale and longer follow-up studies.

Key words: zonulin, tight-junction, hashimoto thyroiditis, cholesterol

2.GİRİŞ

Hashimoto tiroiditi Dünyageneralinde olduğu gibi toplumumuzda çok sık rastlanılan bir hastalıktır. Hashimoto tiroiditinde tiroid hormonlarının yeteri kadar üretilmemesi sonucunda hastaların hayat kalitesi etkileyecek şekilde semptomlara yolaçmakla birlikteuzun dönemtiroid bezininfonksiyonel yetersizliği özellikle kalp damar hastalıkları açısından risk teşkil etmektedir[1].

Hashimoto tiroiditi otoimmun kökenli hastalıklar grubundadır ve temel patogenetik mekanizma olarak T-hücre aracılıklı ve antikor-bağımlı hücresele sitotoksisite sonucunda tiroisitlerde kompleks bir mekanizmayla meydana gelen hasardır. Burada sitotoksik T hücrelerininetkisiyle tiroid peroksidaz ve tiroglobuline karşı gelişen antikorların kompleman aktivasyonu ve/veya antikora bağlı hücre sitotoksisitesi sonucunda veya interferon-gamma ve interlökin-1 gibi sitokinlere bağlı gelişmektedir. T hücrelerinin önemli bir rolü olup, direkt sitotoksik etkileri yanında, interferon-gamma gibi sitokinler üretmeleri ve B hücrelerininantikor sentezini stimule etmeleri yoluyladır. Tiroid-antijenine spesifik helper T hücrelerinin aktivasyonuila antiroid bir immun cevap ortaya çıkmaktadır[2]. Burada tiroid proteinine benzer bir protein içeriği olabilecek bir virüs tarafından aktivasyon olası mekanizmalardan biridir[3]. T helper hücrelerinin aktivasyonu sonrasında B hücrelerinden tiroiddokusundaki antijenlere karşı antikorlar salınmaktadır. Otoimmun tiroiditlerin etyolojisinde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Subklinik Yersinia enterocolica infeksiyonunun Türkiye’de otoimmun tiroid hastalıklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [4]. Literatürde vaka raporu olarak herpes simlex virüsünün, helicobacterpylorinin, Human T lymphotropic virus-1 (HTLV-1 gibi patojenlerin Hashimoto tiroiditiyle ilişkisi olabileceği gösterilmiştir[5].

Son dönemlerde bağırsakların gıda alımı ve yıkımı haricinde, mukoza bariyerinden çevresel antijenlerin giriş trafiğini sağlamak gibi bir rolü ortaya çıkmıştır[6]. Bağırsakta bulunan sıkı bağlantılar (tight junctions) özellikle makromoleküllerin parasellüler geçişinden sorumlu olduğu için self- olmayan antijenlere karşı, tolerans ve immun cevap arasındaki dengeyi sağlamaktadır[7]. Zonulin denilen proteinin sıkı bağlantıları modüle ederek intestinal

geçirgenliği geri dönüşümlü olarak düzenlediği gösterilmiştir. İnce bağırsaklarda bakterilere maruziyet ve glutene maruziyet Zonulin salınımını tetikleyen faktörler arasında tespit edilmiştir[6]. Enterik infeksiyonların, intestinal bariyeri bozmak aracılığıyla allerjik, otoimmün ve enflamatuvar hastalıklar gibi çeşitli durumlarda rol oynadığı düşünülmektedir. Çölyak hastalığında Zonulin düzeylerinin arttığı ve glutenin uzaklaştırılmasıyla düzeylerinin azaldığı, bağırsakların normal bariyer fonksiyonu yapmaya başladığı ve otoimmün cevabın sonlandığı gösterilmiştir[8]. Tip 1 diyabet hastalarında %50 oranında Zonulin düzeylerinin arttığı, bunun artmış bağırsak geçirgenliği ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Sıçan çalışmalarında zonulin up-regülasyonunun tip 1 diyabetiklerde diyabet başlangıcından önce meydana geldiği gösterilmiştir[9]. Klinikte Zonulin inhibitörü olan larazotidin tip 1 diyabet eğilimli farelerde hastalık gelişimini engellediğine dair çalışmalar vardır[10].

Hashimoto tiroiditi organ spesifik otoimmün hastalıklar arasında sık karşılaştığımız bir hastalıktır. Tip 1 DM ve çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıklar ile zonulin up-regülasyonu arasında anlamlı fark görülmesi hashimoto patogenezinde de zonulinin yeri olduğunu düşündürmüştür.

Hashimoto tiroiditinde bağırsak epitel morfolojisinin bozulduğu ve intestinal geçirgenliğin arttığı bazı çalışmalar tarafından gösterilmiştir. İntestinal mikrobiyanın diğer otoimmün hastalıklar gibi hashimoto tiroiditin de patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. İntestinal geçirgenliği gösteren zonulin proteinindeki up-regülasyonun hashimoto tiroiditin patogenezinde rol aldığını düşündüren klinik çalışmalar da mevcuttur[11, 12].

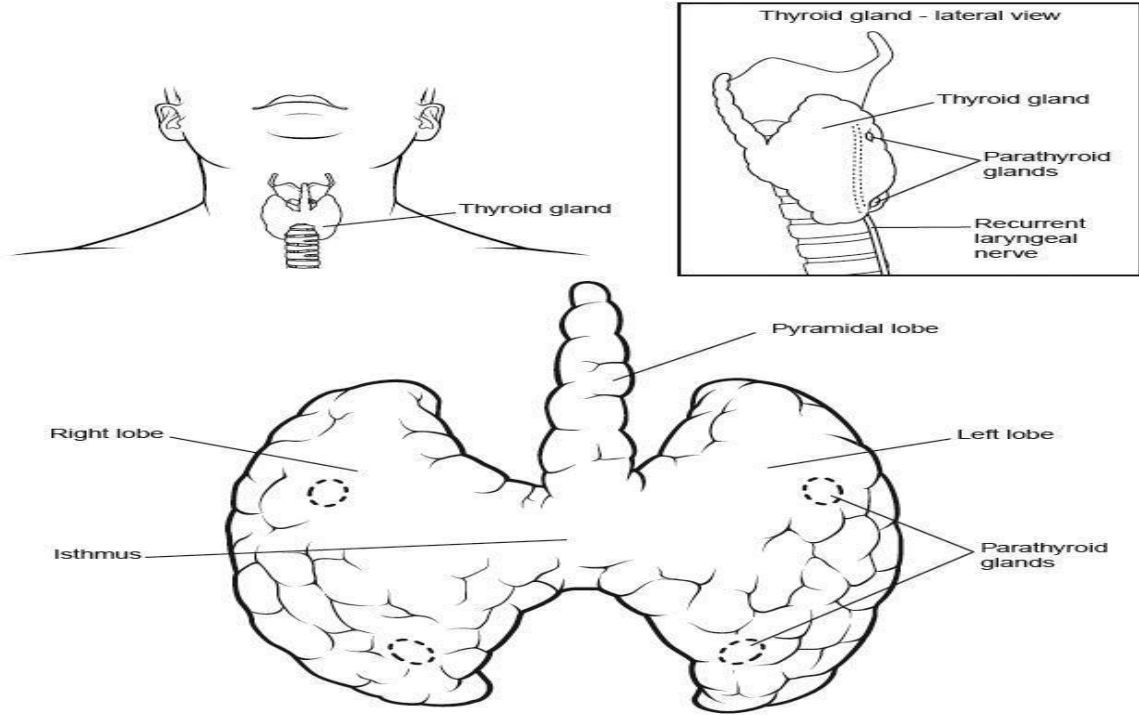
Zonulin değerlerindeki bir artış Hashimoto hastalığının etyopatogenezinde intestinal çeşitli mikroorganizmalar tarafından oynanan tetikleyici rolün indirekt bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Tasarlanan çalışmanın amacı otoimmün tiroid hastalıklarından Hashimoto hastalığında Zonulin düzeylerinin belirlenmesi ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasıdır.

3.GENEL BİLGİLER

3.1.Tiroid Bezi Yapısı Ve Fonksiyonları

Tiroid bezi boynun ön tarafında, trakeanın hemen önünde yer alan endokrin bir organdır. Ağırlığı yaklaşık 15-25 gram olup, her bir lobun uzunluğu 2.5-4 cm, genişliği 1.5-2 cm, kalınlığı 1-1.5 cmdir. İnsan vücudundaki en büyük endokrin organdır, başlıca görevi tiroid hormonlarının salgılanmasıdır[1]

Tiroid bezi birbirine isthmus ile bağlı olan iki lobdan oluşur, larinks ve trakeanın kıkırdak dokularının ön ve yan kısımlarına gevşek bir bağ dokusu ile bağlıdır. Tiroid bezinin etrafı fibröz bir bağ dokusu ile sarılmıştır. Fibröz doku bantları ile parankim, düzensiz lobüllere ayrılmış olup, her lob 20-40 kadar folikülden oluşmaktadır.

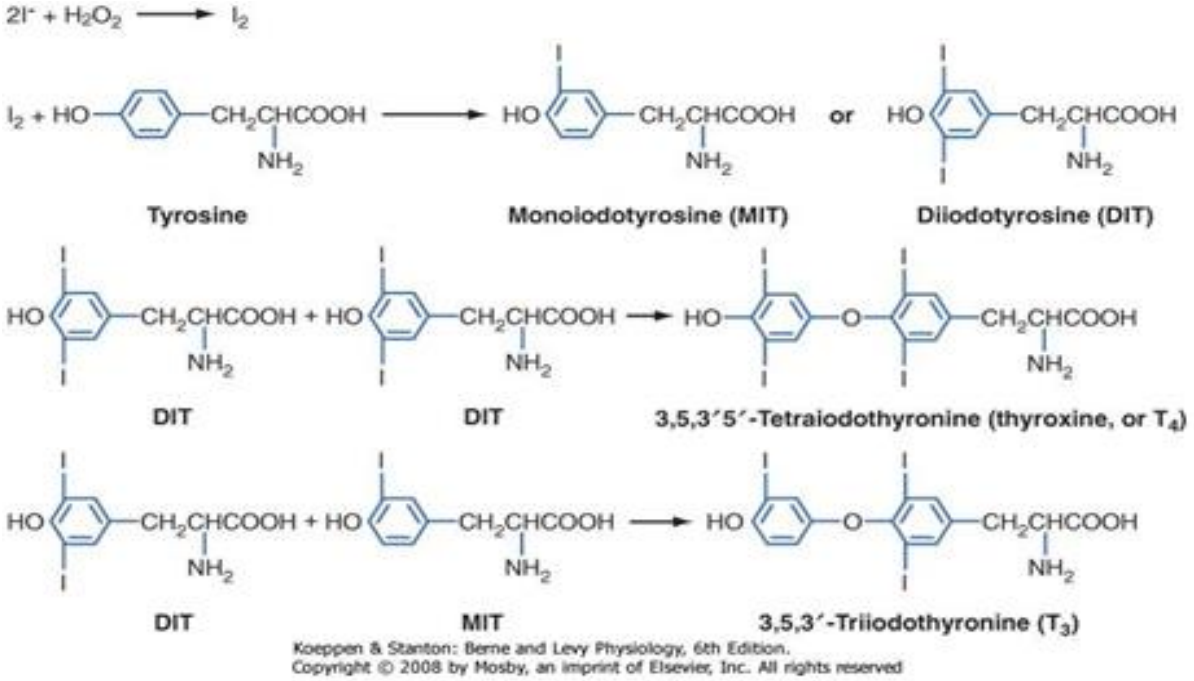


Şekil 1: Tiroid Bezinin Yerleşimi ve Anatomisi[13]

Tiroid bezi kan damarlarından zengindir. Başlıca arterleri eksternal karotidden çıkan süperior tiroid ve tiroservikal turunkustan çıkan inferior tiroid arterlerdir. Venöz drenaj süperior, lateral ve inferior tiroid venlerle olur. Tiroide olan kan akım hızı ortalama 5 mL/gr/dak'dır. Tiroid bezi dakikada kendi ağırlığının beş katı kadar kan akımına sahiptir. Tiroidin innervasyonu servikal ganglionlardan çıkan sempatik ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle olur[14].

Tiroid bezinde esas olarak 3 tip hücre vardır. Bunlar; folikül hücresi (tirosit), oksifili hücreler (Askanazy hücresi, onkosit, Hürthle hücresi) ve parafoliküler hücrelerdir. Tiroid hormonlarının yapımı ve salınmasından sorumlu olan hücre folikül hücresidir ve tiroid stimüle edici hormonun (TSH) etkisi altındadır. Oksifilik hücreler çok miktarda serotonin toplamaktadır ve tiroid hormonlarının prekürsörü olan tiroglobulini sentezleyebilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi esas olarak kalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur[15].

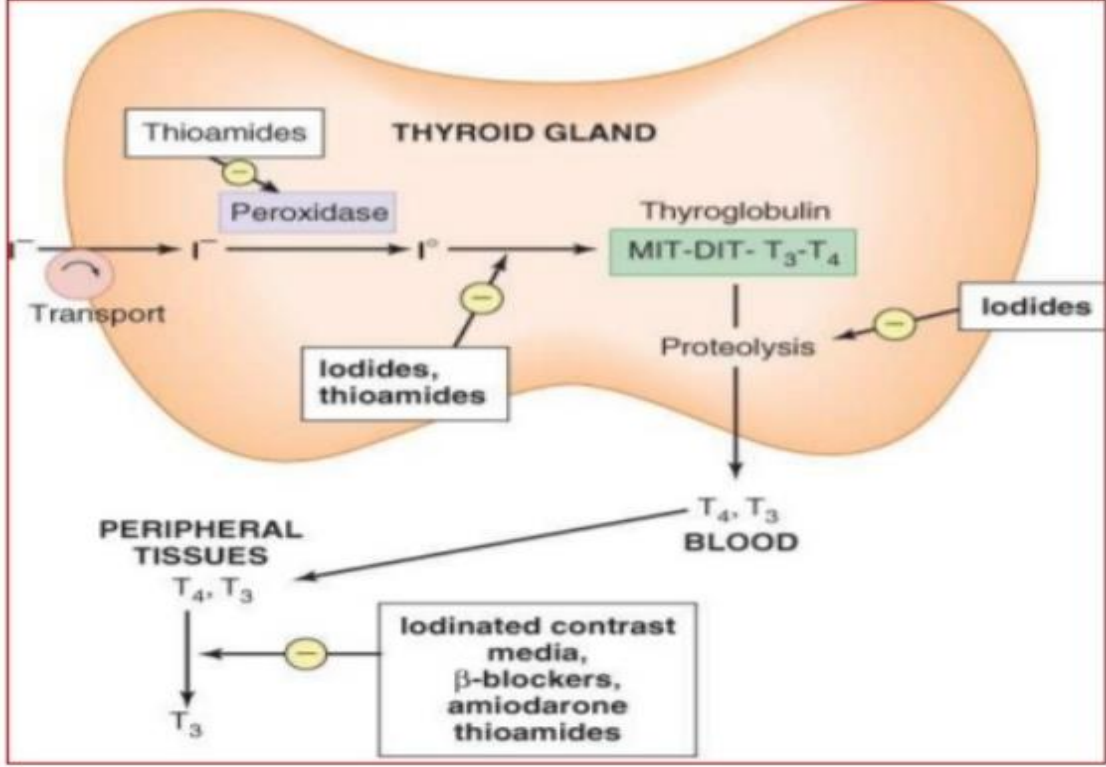
Tiroid bezi, triiyodotironin(T3), tiroksin(T4) ve kalsitonin olmak üzere üç farklı hormon salgılar. Hipotalamustan TRH ve hipofiz bezinden TSH salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlar. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diurnal şekilde salgılanır. Tiroid bezinde hormon üretimi, tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesi, TSH'ın bez üzerindeki etkilerine bağlıdır. Dolaşımdaki tiroid hormon düzeyi değişikliklerine, hipofiz TSH salınımını azaltarak veya artırarak yanıt verir. Böylece bazal tiroid hormon düzeyleri korunmaya çalışılır.



Şekil 2:Tiroid Hormon Sentezi[16]

TRH direkt olarak TSH salgılayıcı hücreler üzerine etkilidir ve ötiroid durumun korunmasında önemlidir. Dopamin ve somatostatin gibi nörotransmitterler TSH'ı baskırlar. İlaçlardan kortikosteroidler, TSH salınımını baskırlarken, amiodaron ise tiroid hormon üretiminde artış veya azalma yapabilir. İyot içeren bazı astım ilaçları, kontrast ajanlar ve ekspektoranlar da tiroid fonksiyonlarını etkileyebilirler.

Tiroid hormonlarının sentez ve sekresyonu çeşitli aşamalarından geçerek gerçekleşir. İlk aşama plazmada bulunan iyodun aktif transportla hücre içine alınmasıdır. Bu transport da tiroid hücre membranında bulunan 'Na/I symporter'denilen bir protein görev almaktadır. İkinci aşamada hücre içerisine giren iyot tiroid peroksidaz enzimi aracılığı ile oksidasyona uğrar. Oksidasyona uğrayan iyot tiroglobulin üzerindeki tirozil rezidülerine bağlanır. Bu olay organifikasyon olarak adlandırılır ve tirozine bir iyodun bağlanması ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyodun bağlanması ile diiyodotirozin(DIT) oluşur. Bu iki molekül hormonal yönden inaktif moleküllerdir. Son olarak ise iyodotirozin molekülleri oksidatif olarak coupling'e uğrarlar ve aktif moleküllere dönüşürler. Coupling aşamasında MIT ve DIT molekülleri birleşerek triiyodotirozin(T3) ve iki tane DIT molekülü birleşerek tiroksin(T4) oluşur[17].



Şekil 3 : Tiroid Hormon Sentezi[18]

Tiroid hormonları salgılandıktan sonra dolaşımda proteinlere bağlanır. Bunlar; albumin, TBPA (tiroksin bağlayan prealbumin), TBG (tiroksin bağlayan globulin)'dir. Fizyolojik koşullarda tiroksin bağlanma afinitesi en yüksek olan TBG'dir. Dolayısıyla dolaşımdaki T4'ün çoğu TBG'e bağlıdır.

Dolaşımdaki T4'ün tamamı ve T3'ün %20 kadarı tiroid bezinde üretilir. T3'ün büyük kısmı ise karaciğer, böbrek gibi dokularda T4'ün 5'deiyodinaz enzimi aracılığıyla deiyodinasyonu sonucunda ortaya çıkar. Tiroid hormonlarınon biyolojik aktivitesinin büyük kısmı T3'ün hücrenel etkileri sayesinde oluşur[19].

3.2.Tiroid Hormonlarının Sistemik Etkileri

Tiroid hormonlarının vücuttaki birçok organ ve sistem üzerinde metabolik etkileri bulunmaktadır. Tiroid hormonlarının artmış veya azalmış etkisine bağlı olarak kalp hızı, kan volumu, kardiyak output, sistemik vasküler rezistans, ejeksiyon fraksiyon (EF) ve izovolumetrik gevşeme zamanı gibi hemodinamik değişiklikler görülür. Son yıllarda subklinik hipotiroidinin de kardiyovasküler sistem üzerine etkisi araştırılmaya başlanmıştır. Tiroid hormonlarının vasküler sistem üzerine de önemli etkileri vardır. Vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olur ve bunun sonucunda sistemik vasküler rezistansı düşürür, dolayısı ile sistemik arteryel kan basıncı da düşer[20, 21].

Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlar. Tiroid hormonları; kemik iliğinde eritropoietik aktiviteyi ve serum eritropoietin(EPO) düzeyini artırır, hipertiroidik hastalarda eritrositoz, hipotiroidik hastalarda anemi görülmesinin nedenidir[22].

Tiroid hormonları nöromusküler sistemin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Fetal dönemde hipotiroidi mental retardasyona yol açarken erişkin dönemde ise hareketlerde yavaşlamaya neden olabilir. Tiroid hormonları yapısal proteinlerin sentezini artırır, hipertiroidide protein turnoverı arttığı için kas dokusunda kayıp meydana gelir[22].

Tiroid hormonları kemik turnoverını artırır, normal iskelet sistemi gelişimi için gereklidir. Hipotiroidide büyüme geriliği görülürken, hipertiroidide kemik kütlelerinde azalma, kemik yaşında ilerleme ve osteoporotik kırık riskinde artış olur[21].

Tiroid fonksiyonları gastrointestinal sistemin tüm kısımlarını etkiler, motiliteyi artırıcı etkisi vardır.Hipertiroidide ishal, hipotiroidide konstipasyon beklenir. Tiroid hormonları hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimini artırır, lipolizde de artış olur[23].

3.3.Tiroiditler

Tiroiditler, tiroid bezinin inflamasyonuna ve folikül hücrelerinin hasarına sebep olan hastalıklardır.Hasar çoğu immun aracılıklı olduğu düşünölen birçok farklı mekanizma ile meydana gelmektedir.

Tiroiditlerin klinik özelliklerine göre sınıflanması;

1. Akut tiroidit,
2. Subakut granölatöz tiroidit, De Quervain tiroiditi
3. Sessiz (ağrısız, postpartum),
4. Riedel tiroiditi (Ig G₄ aracılıklı),
5. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Otoimmün)

3.3.1.Akut Tiroidit

Tiroid dokusu yoğun iyot içeriği, kanlanması ve lenfatik drenajın iyi olması ve kapsül bulunması nedeni ile infeksiyonlara karşı dirençlidir. İmmun yetersizlik, tümör metastazı veya çevre dokulardaki apse ve fistül gibi nedenlerle akut süpüratif tiroidit meydana gelebilir. En sık sebep gram pozitif mikroorganizmalardır.

Tiroid bölgesinde ağrı, hassasiyet ve ısı artışı olur. Hastada yüksek ateş ve bölgesel lenfadenopati vardır. Genellikle tiroid hormon düzeyleri normal seyrederek, bazen tiroid dokusundaki harabiyete bağlı tirotoksikoz gelişebilir. Sedim ve CRP yüksektir, USG'de apse görülür. Aspire edilmesi hem tanı koydurucu hem de tedavi edicidir. En önemli neden stafilokok apseleridir. Bezde harabiyet yaygınsa kalıcı hipotiroidi gelişebilir[24, 25].

3.3.2.Subakut Granülatöz Tiroidit (De Quervain Tiroidit)

Subakut nonsüpüratif tiroidit, granülatöz, dev hücreli, De Quervain tiroiditi gibi farklı isimler de kullanılmaktadır.Genelde viral üst solunum infeksiyonlarını takiben ortaya çıkan bir tiroidittir.Kabakulak, kızamık, coxsackie, influenza, Ebstein-Barr virüs, HIV ve adenovirüsler etyolojiden sorumlu olarak gösterilmiş mikroorganizmalardır[24, 25].

SAT oluşumunda otoimmüitenin primer rolü olmadığı bilinmektedir, ancak hastaların çoğunda HLA-B35 pozitifdir, IL-2, TNF- α ve IF- α gibi sitokinlerinde hastalığı tetiklediği bilinmektedir.Viral infeksiyonların tiroid yüzey antijenlerini değiştirmesi ve buna karşı daha sonra reaktif bir inflamasyon geliştiği düşünülmektedir.Genellikle inflamasyon kalıcı olmamaktadır. Kadınlarda erkeklere göre 4 kat kadar yüksek görülmektedir[24].

Bulguların ortaya çıkmasından 2-8 hafta önce geçirilmiş üst solunum yolu infeksiyonu vardır. Tiroid bezi bölgesinde kulağa vuran, yutkunmakla artan ağrı, palpasyonda ağrı ve hassasiyet vardır.Tiroid dokusundaki ağrının yanı sıra miyalji, artralji, subfebril ateş gibi nonspesifik semptomlarda olabilir, Hafif-orta tirotoksikoz bulguları vardır.Taşikardi, tremor, sıcak intoleransı, terleme, sinirlilik, barsak hareketlerinde artış vardır.Tiroid bezi büyük, ağrılı, hassas ve serttir[24, 26].

Hastalığın klinik seyri tirotoksikoz-ötiroidi-hipotiroidi-ötiroidi şeklindedir.Hastaların sadece %10'unda kalıcı hipotiroidi gelişir.Sedim ve CRP yüksek, serum sT4, sT3 düzeyleri yüksek, RAIU düşük seviyededir.Tiroid antikoları genellikle negatiftir.USG'de bezin inflamasyondan etkilenen ve ağrılı bölgelerinde lokalize veya jeneralize hipoekojen, heterojen alanlar mevcuttur. Renkli Doppler ultrasonografi ile bakıldığında ise Graves hastalığından farklı olarak bez vaskülaritesi artmamıştır, etkilenmiş parankimde hemen hemen hiç kan akımı izlenmez[24].

Tedavi yaklaşımlarından biri; bölünmüş dozlarda NSAİİ ile tedaviye başlanması ve bir kaç gün içerisinde klinik yanıt görülmezse oral prednizolon/metilprednizolon tedavisine geçilmesidir. Kortikosteroid(KS) tedavisinde hedef, ağrı kontrolünü sağlayan en düşük idame dozunun saptanması ve ilacın 1-2 ay içerisinde göreceli olarak azaltılarak kesilmesidir.KS tedavisinin erken ve geç dönem tiroid fonksiyonları üzerine koruyucu etkisi yoktur.Çarpıntı, anksiyete, tremor varlığında ve özellikle kardiyak komorbidite ve riski varlığında beta blokörler tedaviye eklenmelidir[26]

3.3.3.Sessiz (Ağrısız) veya Postpartum Tiroidit (PPT)

Sessiz veya PPT, kronik otoimmün tiroiditin ayrı bir şekli olduğu düşünülmeyle birlikte etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. TFT’de geçici bozulmalar yapabilecek tiroid hastalığıdır ve genellikle TFT’de üç fazlı bir seyir görülür.İlk olarak foliküler hasara bağlı tiroid hormonları dolaşıma sızar ve tirotoksikoz gelişir. Tirotoksikozu takiben hasarlı tiroid dokusunun yeterli tiroid hormonu sentezleyemez, kısa süreli ötiroidizmi takiben hipotiroidik faz ortaya çıkar.Genellikle tiroisit fonksiyonlarının yeniden kazanımı ile ötiroidizm tekrar sağlanır[26].

Hafif-orta derecede tirotoksikoz olduğu için sıklıkla hiç farkedilmeden atlatılır, hafif çarpıntı, terleme, huzursuzluk görülebilir. Kendi kendisini sınırlayan bir hastalık olduğu için tedavi verilmeden izlem yapılmalıdır[26].

PPT, doğum yada abortus yapmış kadınlarda bir yıl içerisinde meydana gelir, gebelerin %8-10’unda görülür. Tip 1 diabetes mellitus, PPT öyküsü ve gebelikte anti-TPO pozitifliği riski artıran faktörlerdir. Tiroid bezi diffüz genişlemiştir. Ağrısız tiroidit ile benzer kliniğe ve laboratuvar bulgularına sahiptir. Patolojisinde lenfositik tiroidit izlenir.RAIU düşük bulunur.Postpartum hipotiroidi gebelik sonrası anti-TPO yüksekliği ile tanınabilir. Postpartum tirotoksikoz ve Graves ayrımı yapılmalıdır. Graves hastalığında yüksek titrede serum TRAB antikoru pozitifliği ve USG’de heterojenite varlığı ve artmış kan akımı görülür[24].

Asemptomatik ve TFT hafif bozuk hastalarda tedavi verilmeden 4-6 haftada bir takip edilmelidir. Semptomatik veya TSH 10 mU/L ise geçici LT4 verilebilir. PPT’ye bağlı tirotoksikozda hasta semptomatik ise tedaviye beta-blokör olarak propranolol veya metoprolol eklenebilir. Tiroid hormon replasman tedavisi verilen hastada 6 ay içinde ilacı sonlandırma düşünülmelidir.

Kalıcı hipotiroidizm riskini artıran durumlar; multiparite, US'de orta-ileri hipoekojen, heterojen parankim yapısı, başlangıç hipotiroidizmin ciddiyeti, yüksek doz tiroid hormon ihtiyacı (>50-75 pg/gün), anti-TPO antikor titresinin yüksekliği ve ileri maternal yaştır. Uzundönemde PPT'ye bağlı kalıcı hipotiroidizm riski devam ettiği için bu hastalarda yıllık TSHizlemi yapılmalıdır[26].

3.3.4.Riedel Tiroidit (Ig G4 aracılı)

Riedel struma, fibröz tiroidit ve invaziv tiroidit olarak da bilinen riedel tiroiditi nadir görülen bir tiroidittir. Multifokal fibrosklerozisin tiroid tutulumu olarak kabul edilmektedir. Otoimmünite ile ilişkili olduğu düşünülmekte ve IgG4 ilişkili hastalıklar arasında yer almaktadır.Bu hastalarda lenfoplazmositik doku infiltrasyonu, tıkaçıcı flebit ve serumda artmış IgG4 düzeyi görülmektedir[24].

Ani büyüyen taş gibi sert guatr, disfoni, disfaji, boyun ve göğüste baskı şikayetleri vardır, genelde hastalar ötiroid, bazen hipotiroidirler. Anti-TPO negatif veya bazen hafif titrede pozitif olabilir. Ultrasonografide karotisi çepeçevre sarmış ve yumuşak dokuya doğru ilerlemiş, ileri derecede heterojen tiroid bezi görülür.

Tedavide tiroid hormonu tedavisi sadece hipotiroidizmi düzeltir, esas hastalık süreci üzerine etkisi yoktur.Tedavide en sık kullanılan ve düzelme sağlayan KS ve tamoksifendir.Sigara içmenin bırakılması mutlaka önerilmelidir.Sıklıkla başlangıç dozu olarak 100 mg/gün prednizon önerilmektedir.Tamoksifen yanıt alınamayan ya da nüks olan vakalarda önerilmektedir[26].

3.3.5.Hashimoto Tiroiditi (Kronik Otoimmün Tiroidit)

Hashimoto tiroiditi(HT)'i organ spesifik otoimmün bir hastalık olup hipotiroidinin en sık sebebidir. İlk kez 1912 yılında Dr. Hakaru Hashimoto tarafından dört hastanın tiroid dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi sonucu tanımlanmıştır.

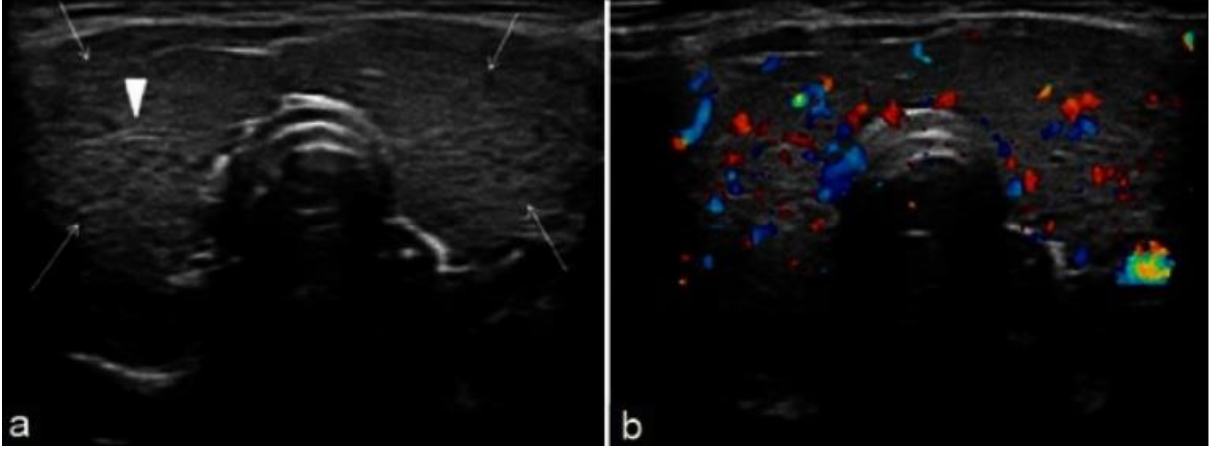
HT, histopatolojik bir tanı olup, tiroid bezinde lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz infiltrasyonu ile lenfoid foliküllerin oluşumu ile karakterizedir. Lenfoid foliküller zamanla hücre

membranında hasara yol açar ve tiroid parenkiminde atrofi gelişir. Böylece hormon üretimi bozulacak kadar hasar meydana gelmektedir[22].

Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da isimlendirilir. Kadınlarda çok daha sık (5-20 kat) görülmektedir. En sık 30-50 yaş arasında olmak üzere her yaş grubunda görülebilir. HT' li hastaların birinci derece akrabalarının %50' sinde tiroid otoantikörleri tespit edilmektedir. Otoimmün tiroid hastalıkları tüm organ-spesifik hastalıkların %30' undan fazlasından sorumludur[27, 28].

3.3.5.1.Histopatoloji

Tiroid bezi makroskopik olarak bakıldığında simetrik olarak büyümüştür. HT, tiroid bezinin lenfosit ve plazma hücreleri tarafından infiltrasyonu, foliküler yıkım, fibrozis ve kolloid eksikliği ile karakterizedir. Yaygın lenfosit infiltrasyonu ile germinal merkez oluşur ve yaygın apoptozis ile tiroid folikülleri oblitere olur. Çoğu durumda epitelyal hücrelerde yıkım ve fibrozis, folliküler bazal membranda dejenerasyon ve parçalanma görülür. Geri kalan epitelyal hücreler daha büyük ve sitoplazmalarında oksifilik değişiklikler görülebilir. Bu hücrelere Hurtle ya da Askanazy hücreleri denir[29]. HT için patognomik olan bu hücreler, asidofilik boyanır ve mitokondriden zengindirler Erken evrede izole alanlarda lenfosit infiltrasyonu olabilir ve buna fokal tiroidit denir. Lenfosit infiltrasyonun derecesi ile serumdaki antikorlar koreledir [30].



Şekil 4 : Hasimoto tiroiditi usg görüntüsü

Boynun transvers kesitinde (a) diffüz büyük tiroid glandı ve heterojen görünüm mevcut. Çok sayıda küçük ve ayırık hypoekoik nodüller(oklar). Renkli doppler görüntüleme(b) orta derecede artmış vaskülarite mevcut.[31]

3.3.5.2.Etyopatogenez

Tiroid hücrelerinin apoptotik yıkımı sonucunda tiroid hormon sentezi bozulur.Hipotiroidinin oluşması için tiroid dokusunun %90'a yakınının harap olması gerekmektedir.

Dolaşımda tiroid antikorlarının varlığı, tiroid bezinde lenfositik infiltrasyon olması, diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliğinin olması otoimmün bir hastalık olduğunun göstergeleridir[30].

Bütün otoimmün hastalıklarda olduğu gibi HT oluşmasında internal ve eksternal faktörlerin birlikteliği söz konusudur. Ancak genetik yatkınlık bu kompleks hastalığın oluşmasında en önemli faktördür[32].

Otoimmünitenin nasıl tetiklendiği tam olarak bilinmemektedir. Hastalık insidansının yaş ilerledikçe belirgin olarak artması çevresel faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir. Çevresel faktörler olarak, iyotalımı, infeksiyonlar, stres ve toksinler sorumlu olarak düşünülmüştür. İkinci bir hipotez de bakteri veya virüslerde bulunan bazı proteinlerin tiroid

bezindeki bazı proteinlere benzerlik göstermesi, bakteriye karşı oluşan immün yanıtın bu benzerlik sebebiyle tiroidi de etkilemesi olasılığıdır[1].

Hashimoto tiroiditinde kronik tiroisit hasarı ve foliküllerin parçalanması ana mekanizmayı oluşturmaktadır. Folikül lümeninde depo halde bulunan kolloid interstisyuma dökülür, yeni oluşan foliküllerin bir kısmı fonksiyon yeteneği kazanırken bir kısmı ise aynı mekanizmalarla parçalanır. Bu yapım ve yıkım mekanizması yıkım ağırlıklı olduğu için immün sistemin sitotoksik kolunun ağırlığı burada önemlidir.

Tiroid antijenlerine karşı gelişen çeşitli antikolar tarif edilmiştir. Bunlardan majör antijenler tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobulin (Tg) dir. HT hastalarının neredeyse tamamında serumunda TPO ve Tg antijenlerine karşı yüksek titrede antikor düzeyi saptanmaktadır. Bu antikolar dışında HT hastalarında Anti- Na/I cosimporter, Anti-kolloid-II ve ANA dahil birçok antikorda saptanabilmektedir[1, 33].

Tiroid dokusu hem B lenfositler hem de T lenfositler tarafından infiltre edilir. Öncelikli olarak B lenfositler antijenler tarafından uyarıldığında plazma hücrelerini aktive ederek tiroid antikolarını üretir ve tiroid dokusunda harabiyete yol açar[34]. T lenfositler ise CD 4 T helper lenfositlerin farklılaşması sonucu oluşan T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) lenfositler ile HT patogenezinde rol oynarlar. Th1 lenfositler proinflamatuvar sitokinleri (Interlökin 2, IFN- γ , TNF- α , Interlökin 1 β , Interlökin 12...) sentezleyerek iki farklı şekilde etki ederler. Birincisinde CD 8 sitotoksik T hücrelerini uyararak tiroid hücrelerinin apoptotik destrüksiyonuna, ikincisinde ise bu sitokinlerin makrofajları aktive etmesiyle direkt tiroisit yıkımına sebep olurlar[35, 36]. Th2 lenfositler ise antijenler tarafından uyarıldıklarında interlökin 4 (IL-4) ve interlökin 5 (IL-5) sentezleyerek tiroid otoantikolarının üretilmesine ve sonuçta tiroid foliküllerinin yıkımına neden olurlar[37].

Apoptozis (programlanmış hücre ölümü) masif tiroisit yıkımında major rol oynar. Fas reseptörünün Fas-L ligandı ile birleşmesi apoptozisi başlatır. Tiroisitlerde apoptozise yol açan Fas ve Fas L ligandının aşırı üretimi söz konusudur [38].

HLA moleküllerinin HT ve otoimmün tiroid hastalıklarının gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan birçok çalışmada HT ve GH' de tiroid epitelyal hücrelerinde HLA-II molekül ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir[39]. Genel popülasyon ile kıyaslandığındaHLADR5 HT'de daha sık görülmektedir. Primer miks ödemi olan hastalarda HLA-DR3 prevalansı artmışken, hem GH hem de HT' de HLA-AW30 prevalansı artmıştır[38].

3.3.5.3. Risk Faktörleri

Otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda ailesel yatkınlığın da olduğu bilinmektedir [29]. HT ile histokompatibilite lenfositik antijenleri, immünglobulin ağır zincirinin allotipleri, T hücre reseptörlerindeki varyasyonlar ve TPO gibi bazı genetik belirteçler arasında ilişki olduğu bilinmektedir. HT ile HLA DR3 ve DR5 haplotipleri arasında zayıf ama anlamlı bir ilişki saptanmıştır [40, 41].

İnfeksiyonlar, stres, cinsiyet, seks steroidleri, hamilelik, iyot alımı ve radyasyona maruz kalma HT için bilinen muhtemel tetikleyici risk faktörleridir.

Düşük iyot alımının olduğu yerde HT prevalansı düşük, yüksek iyot alımının olduğu yerde ise HT prevalansının yüksek olduğu saptanmıştır [42].

3.3.5.4. Klinik Bulgular

Tiroid bezinin büyümesi HT' de en sık klinik bulgudur. Hastalar doktora boyunda şişlik, rahatsızlık hissi yakınması ile başvurabilir ya da başka bir nedenle yapılan muayenede guatr saptanabilir. Tiroid bezi genelde diffüz olarak büyümüştür, orta sertlikte ve lastik kıvamındadır. Çoğu hastada guatr asemptomatik olsa da nadiren ağrı ve hassasiyet olabilir[22, 27].

Hashimoto tiroiditinde tiroid fonksiyonları kademeli olarak azalır. Hastaların yaklaşık % 5'i tirotoksikoz semptomları ile başvururlar [43]. Bu semptomlar graves hastalığında olduğu gibi gürültülü değildir. Kısa bir süre sonra tiroid hormon sentezi azalır ve hastalar ötiroid evresine geçerler.

Ötiroid yada sublinik hipotiroidi evresinde semptomlar belirgin olmadığı için hasta doktora başvurmaz, başka nedenle yapılan rutin tetkikler sırasında tespit edilebilir.

Kliniğe ilk başvuruda hastaların %20'sinde hipotiroidi semptom ve bulguları mevcuttur[43]. HT kaynaklı hipotiroidinin kalıcı olduğu düşünülürdü. Yapılan araştırmalar HT'nin geçici hipotiroidi yapabileceğini göstermektedir. Tiroid replasmanı altındaki HT hastalarının %20'sinde spontan iyileşme izlenmiştir[44].

Hipotiroidisi olanlarda klinikte řu semptom ve bulgular görülebılır:

- Halsızlık, yorgunluk
- Kilo alma
- Kabızlık
- Kuru ve kaba cilt
- Saçlarda dökülme
- Üşüme, ekstremitelerde soğukluk
- Yüz, el ve ayaklarda ödem
- Seste kabalaşma
- Menoraji, oligomenore, amenore
- Libidoda azalma
- Kramp, pareteziler
- Hafızda zayıflama
- Karpal tünel sendromu

HT olan hastalarda ve bunların yakınlarında diğerk otoimmün hastalık prevalansı artmıştır. Addison hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus, pernisyöz anemi, romatoid artrit, myastenia gravis, multipl skleroz ve vitiligo, HT' de daha sık görülmektedir [27].

3.3.5.5. Laboratuvar Bulguları

Hashimoto tiroiditi düşünölen hastalarda ilk olarak yapılması gereken tetkikler tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleridir. Hastalarının %50-75'i tanı anında ötiroid iken %22-50'sinde subklinik hipotiroidi, %5 kadarında aşıkarp hipotiroidi, çok az bir kısmında ise hipertiroidi izlenmektedir. Serum T3 ve T4 düzeylerinin normal olduğu, TSH'nın yüksek izlendiği duruma subklinik hipotiroidi olarak adlandırılmaktadır. Sonraki süreçte ise TSH yüksekliğine T3 ve T4 düşüklüğü eşlik ederek aşıkarp hipotiroidi tablosu ortaya çıkmaktadır[45].

Anti Tiroid Peroksidaz (Anti-TPO) antikörler olguların % 95'de ve anti tiroglobulin (anti-TG) antikörler % 60'da pozitifdir. Yaklaşık % 10 olguda antikörler negatif olabilir. Çok az

hastada sedimantasyon yüksekliği, poliklonal hipergammaglobulinemi veya antinükleer antikorlar saptanmıştır. Antikor düzeyleri hastalık sürecinde dalgalanma gösterir ancak hep pozitif kalır. Bezin atrofiye uğramasına bağlı ciddi bir düşüş görülür[45, 46].

Tanıda tiroid US tanı koydurucu özellikler taşır. İyi bir radyolog USG ile HT tanısı koyabilir. Tiroid US değerlendirmesinde; parenkim heterojen, ekojenite azalmış ve sınırları belirsiz pseudonodüller görülebilir. Hızlı büyüyen guatrlı olgularda veya nodül şüphesi olan olgularda mutlaka şüpheli olan nodüle yönelik biyopsi yapılmalıdır.

3.3.5.6. Tedavi

Ötiroid olan HT hastalarında tedavi gerekmez. Subklinik hipotiroidi hastalarında ise genel görüş TSH düzeyinin 10 mU/L olduğu bütün olguların tedavi edilmesidir. TSH düzeyinin 4.5-10 mU/L olan vakalarda ise hipotiroidiye bağlı semptom varlığında tedavi önerilmektedir.

Levotiroksin (LT4) tedavi dozu TSH düzeyi, yaş ve komorbid hastalık düzeyine göre değişkenlik gösterir. Genellikle subklinik hipotiroidi hastalarında 25-75 mcg/g dozlar yeterlidir. Aşıkar hipotiroidisi olan hastalarda kısmi tiroid fonksiyon rezervi var ise başlangıçta ihtiyaç yaklaşık 75-100 µg/gün'dür. Tiroid dokusu hiç olmayan hastalarda 100-250 µg/gün gibi dozlar gerekmektedir.

Tedaviye başladıktan sonra, doz ayarlaması 6-8 hafta aralıklarla serum TSH düzeyleri ölçülerek yapılmalıdır. Dozlarda artışın 12.5-25 µg/gün olarak yapılması ve değişim sonrasında kontrol için 6-8 hafta beklenmesi önerilmektedir. Uygun doza ulaşıldıktan sonra hastaların izlemi 6-12 aylık sürelerde serum TSH düzeyleri ölçülerek yapılmalıdır.

TSH hedefi hastaya göre değişkenlik gösterir. Genç ve orta yaşlılarda TSH hedefi 0.4-2.5 mU/mL olmalıdır. Hedef TSH 65 yaş üzerinde 3-6 mU/mL, 80 yaş üzerinde ise ≤10 mU/mL olarak belirlenmelidir. Gebelik planlayan olgularda bu hedef 0.4-2.5 mU/mL olabilir[26].

3.4.Otoimmünite

İmmun sistemin temel özelliklerinden biri kendine karşı tepkisiz olmasıdır, bu durum konağın doku bütünlüğü için vazgeçilmezdir. Kazanılmış immün sistem kendinden olan ve olmayan ayrımını yapabilme yeteneğini kazanması gerekir. Burada ‘tolerans’ adı verilen birkaç farklı mekanizma kullanılır. Tolerans antijene spesifiktir; indüksiyonu lenfositin antijeni belirlenmiş bir ortamda tanınmasını gerektirir. Kendine toleransın bozulması konakta kendinden olan antijenlere karşı immün yanıt verilmesi ile sonuçlanır. Bu tür reaksiyonlara ‘otoimmünite’ denir ve kronik otoimmün hastalığı neden olabilir[19].

Otoimmün hastalıklarda kalıtsal yatkınlık, çevresel faktörlerin olumsuz etkisi ve bağışıklık sisteminde bozukluklar rol oynamaktadır. Birçok otoimmün hastalıkta HLA genleri, immünoglobulin genler ve T lenfositlerinin antijen tanıma reseptörlerinin kalıtımı ile bağlantı bulunmuştur. Genetik yatkınlığın ve olumsuz çevresel faktörlerin bir araya gelmesi sitokinlerin T lenfositler tarafından üretilmesini stimüle eder. Böylece B lenfositlerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını ve otoantikorların üretimini uyarır. Bu antikorların bazıları çözünür antijenlere bağlanır ve kompleks formunda dokularda birikir bu da iltihaplanmaya neden olur. Bazı antikorlar ise doğrudan doku antijenlerine ve komplemana bağlanarak doku hasarına yol açar [19, 47].

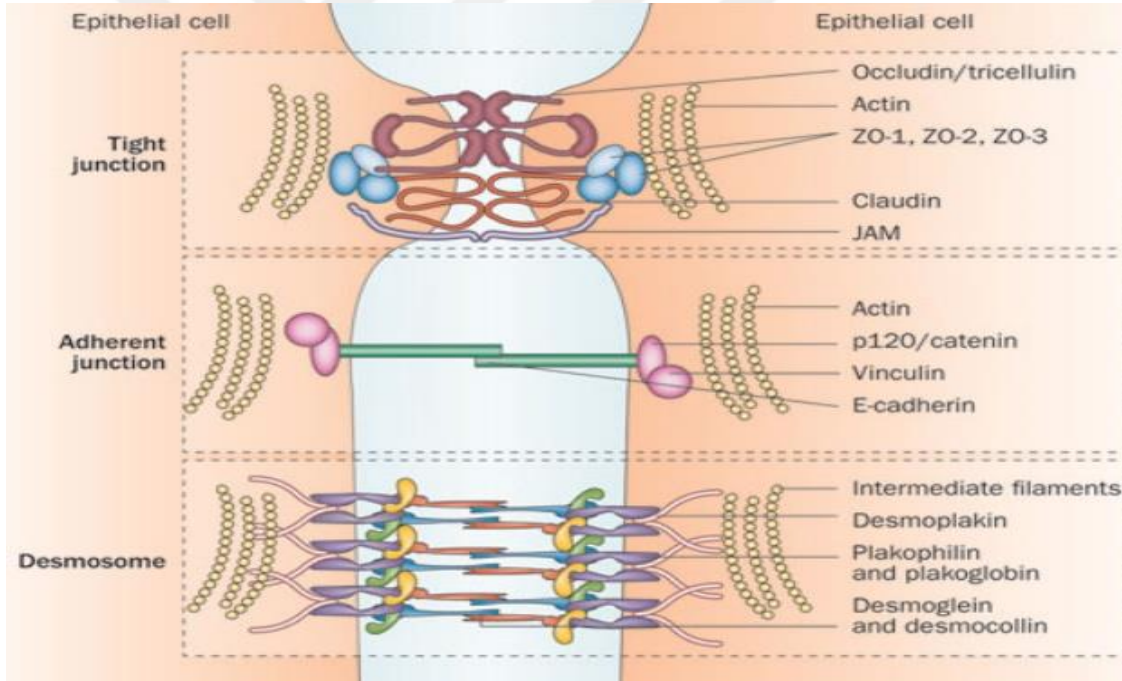
Genetik yapı, yaş, cinsiyet, olumsuz çevresel faktörler ve enfeksiyöz ajanlara maruz kalma gibi birçok faktör sistemik yada organ spesifik otoimmüniteye yol açar. HLA’daki allelik varyasyonların (yani farklı MHC genotiplerinin) otoimmüniteye zemin hazırladığı düşünülmekle beraber, MHC dışı genetik faktörlerin de otoimmün hastalık gelişiminde rolü olduğuna işaret eden çalışmalar da mevcuttur[48].

Otoimmün hastalıklardaki doku hasarı antikor aracılı ve hücre aracılı olmak üzere iki mekanizma ile meydana gelir. Organ spesifik bir otoimmün hastalık olan Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gibi farklı hastalık fenotiplerini kapsayan “otoimmün tiroid hastalığı” TSH reseptörünü (TSH-r) uyaran yada bloke eden farklı antikorlar ile karakterizedir. Bu reseptördeki antijenik epitopun konumu, antikorun valans ve afinitesi, ve muhtemelen diğer bazı faktörler antikor bağlanması neticesi aktivasyon mu yoksa blokaj mı gelişeceğini belirler.

Aynı zamanda, antikorların sadece genetik yatkınlığa sahip bireylerde otoimmün hastalığa yol açtığı bilinmektedir[49].

3.5.Zonula Okcludens Toksini

Zonula okcludens toksini, *Vibrio cholerae* tarafından üretilen bir zonulin prokaryotik muadilidir. *Vibrio cholerae* tarafından hazırlanan ve tight junction(TJ) yeterliliğini etkileyen enterotoksin olan zonula okcludens toksininin (Zot) keşfi, bağırsak parasellüler yolunun modülasyonunda yer alan karmaşık mekanizmalara ışık tutar. Zot yapısının fonksiyonel analizi, toksinin COOH terminali kısmının spesifik proteinaz aktive edici reseptör (PAR)2 bağlanmasına ve hücre içi sinyal iletimi aktivasyonunun hücre içi TJ'nin reversibl olarak açılmasına yol açtığını göstermiştir.



Şekil 5 : Tight Junction'ın Şematik Yapısı[50]

Tight junctionlar(sıkı bağlantı), adherent junctionlar ve desmosomlar epitelyum hücrelerini birbirine bağlayan üç ana bileşke kompleksidir. En apikal protein kompleksleri olan tight junctionlar, hücreler arası boşluğu kapatır ve bağırsak epitel bariyeri parasellüler permeabilitesini, yani iki epitel hücresi arasındaki moleküllerin ve / veya partiküllerin geçişini düzenlemektedir. Adherent junctionlar ve desmosomlar, epitel hücrelerini birbirine bağlar ve bağırsak epitel bariyerine mekanik kuvvet kazandırır.

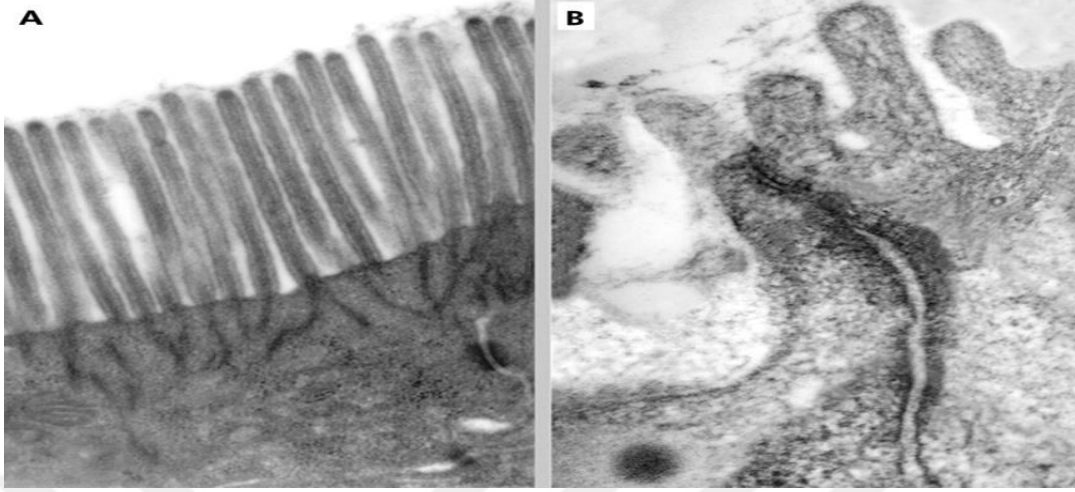
Toplu olarak ele alındığında, veriler Zot'un TJ'nı hızlı, geri döndürülebilir ve tekrarlanabilir bir biçimde düzenlediğini ve muhtemelen parasellüler yolun fizyolojik modülasyonu sırasında işlev gören hücre içi sinyalleri aktive ettiğini öne sürüyor. Zot, işlevsel ve immünolojik olarak epitelyal TJ'nin endojen modülatörüdür[51].

Zot hareketine, aktin mikrofilamentlerinin protein kinaz C (PKC) bağımlı polimerizasyonu ve daha sonra da TJ sökülmesine yol açan hücre içi olaylardan oluşan bir kaskat yolu aracılık edilir[52].

İmmünofloresan bağlanma çalışmaları, Zot bağlanmasının bağırsakta değişiklik gösterdiğini, jejunumda ve distal ileumda saptanabilir, ancak kolondan saptanamayacağını ve villus kripi ekseni boyunca azaldığını göstermiştir [53]. Zot, TJ'yi hızlı, reversibl ve tekrarlanabilir bir şekilde düzenler. Bunlar ışığında Zot'un zonulin olarak tanımladığımız ve immünolojik olarak ilişkili olan, epitelyal TJ'leri modüle eden endojen modülatörü gibi davrandığını düşünülmüştür.

3.6.Zonulin

Zonulin, intestinal geçirgenliği hücreler arası tight junctionlar aracılığı ile modüle eden bir proteindir. Bu protein büyük ihtimalle bağırsağın doğal bağışıklık sistemi ile bağlantılıdır ki zonulin up-regülasyonu çölyak hastalığında olduğu gibi birçok otoimmün hastalık patogenezinde anahtar rol oynar [54, 55].



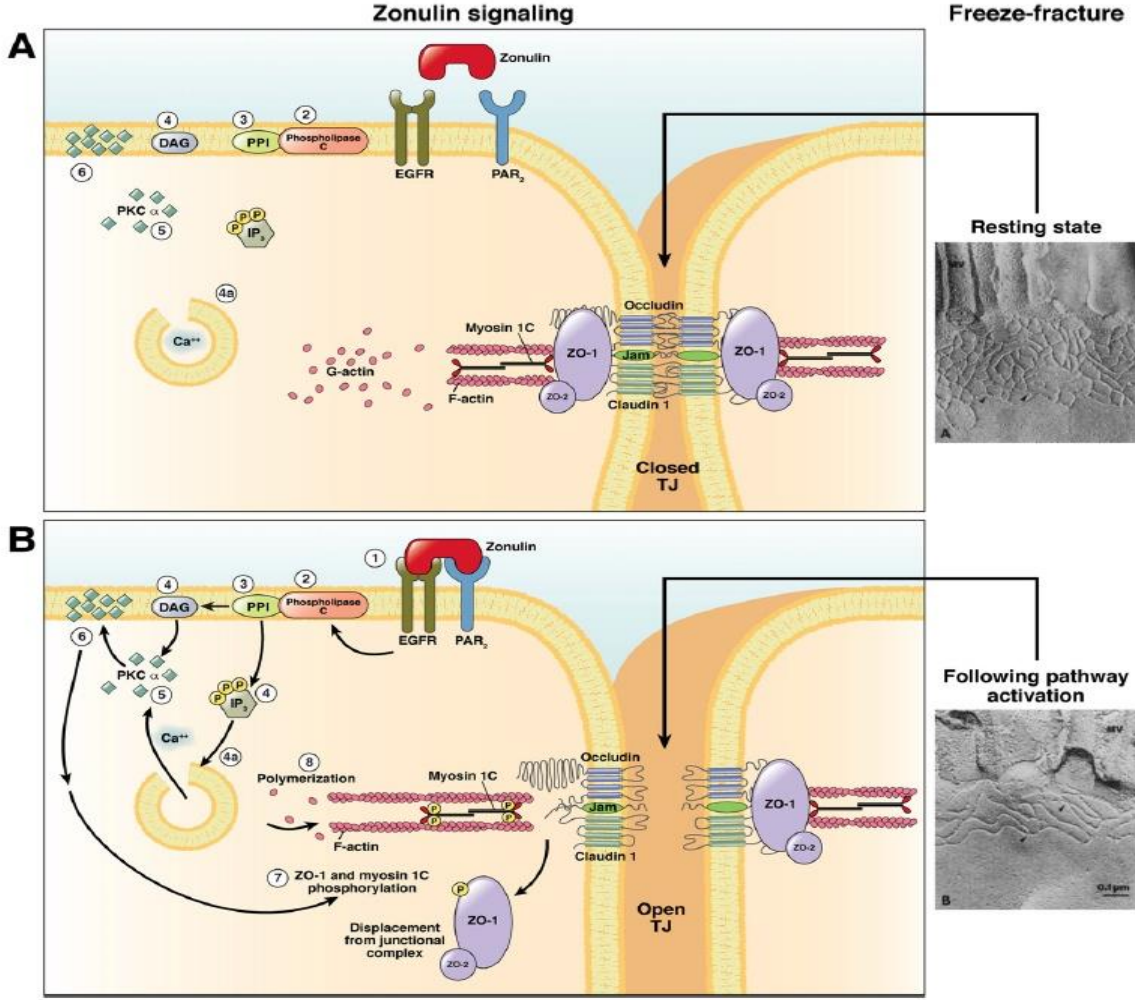
Şekil 5 : Tight Junction'ın Elektron mikroskopisi

(A)Normal duodenum mukozası. Hem mikrovillüler hemde görünür tight junction(TJ)'lar kalınlık ve yüksekliğe göre normaldir. (B)Tiroiditi olan hastanın duodenum mukozası. TJ komplekslerinin hücreler arası boşluğu normalden geniştir, bazı mikrovillüsler normalden kalın ve kısa olarak görülmektedir.

İnsan serumunun proteomik analizi ile zonulin pre-haptoglobin (HP) 2 olarak tanımlanmıştır; bu molekül insan HP'lerinden HP1 ile birlikte iki genetik varyanttan biri olan HP2 için inaktif öncüsü olarak kabul edilmiştir[56].

Olgun insan HP'leri, disülfid bağları ile kovalent ilişkili olan ve sadece β zinciri glikozile edilmiş olan α ve β polipeptid zincirlerinden oluşan heterodimerik plazma glikoproteinleridir[57]. Çok bölgeli yapısına rağmen HP'lere verilen tek görev, Hb'yi bağlayarak stabil HP-Hb kompleksleri oluşturma ve böylece Hb'nin neden olacağı oksidatif doku hasarını önlemektir. Buna karşın, HP'nin öncü formları için bir fonksiyon tarif edilmemiştir[58].

Pre-HP2 olan zonulin, çok fonksiyonlu bozulmamış tek zincirli form, PAR2 yoluyla EGFR transaktivasyonuna neden olarak bağırsak permeabilitesini düzenlemektedir[59]. Zonulin hedef reseptörünü diğer serin proteazlarına benzer bir şekilde aktive eden bir proteazdır. Zonulin sistemi, sıvının, makromoleküllerin ve kan akışı ile bağırsak lümeni arasındaki lökositlerin hareketinden sorumlu TJ düzenlemesi ve bunun tersi de dahil olmak üzere çeşitli işlevlerde yer alıyor gibi görünmektedir. Bağırsak zonulininin bir başka potansiyel fizyolojik rolü, proksimal bağırsağın mikroorganizma kolonizasyonuna karşı korunmasıdır[60, 61].



Şekil 6 : Zonulin hareket mekanizmasının şematik görünümü [62]

(A) Dinlenme hali: TJ proteinleri hem homofilik hem de heterofilik protein-protein etkileşimleriyle uğraşır ve TJ'i, dondurucu-kırılma elektron mikroskobu fotoğrafında gösterilen TJ ağının karmaşıklığı nedeniyle yansıtılan yetkili bir durumda kapatmaktadır. (B) Zonulin yol aktivasyonundan sonra: zonulin, epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) proteinaz ile aktive olan reseptör 2(PAR2) yoluyla transaktive eder(1). Protein daha sonra fosfatidil inositolü (PPI) (3) hidroliz ederek inositol 1,4,5-trifosfat (IP-3) ve diasilgliserolü(DAG) serbest bırakan fosfolipaz C'yi (2) aktive eder(4). Protein kinaz C (PKC) daha sonra doğrudan (DAG vasıtasıyla) (4) veya hücre içi Ca²⁺'nin (IP-3 yoluyla) serbest bırakılmasıyla (4a) aktive edilir (5). Membranla ilişkili, aktive PKC (6), Zonula occludens 1 (ZO-1) ve miyozin 1C'yi de içeren hedef proteinlerin fosforilasyonunu ve aynı zamanda F-aktin'de çözünebilir G-aktin'in polimerizasyonunu (7) katalize eder. TJ protein fosforilasyonu ve aktin polimerleşmesinin kombinasyonu aktin filamentlerinin yeniden düzenlenmesine ve daha sonra proteinlerin (ZO-1 dahil) birleşim kompleksinden yer değiştirmesine neden olur (8). Sonuç olarak, bağırsak TJ gevşer((bkz. donma-kırılma elektron mikroskopisi) Zonulin sinyali bittikten sonra, TJ başlangıçtaki sabit durumunu sürdürür.

Gastrointestinal sistem antijenlerin vücuda girmesi için muhtemel ana yol olarak görülmektedir. Bu teori, tip 1 DM patogeneğinde bağırsak bağı lenfoid dokunun (GALT) merkezi rolünü özetleyen çalışmalarla desteklenmektedir[63, 64]. Klinik kanıtların da gösterdiği gibi tip 1 DM'de dahil olmak üzere birçok otoimmün hastalıkta bağırsak geçirgenliğinde ciddi bir artış görülmektedir[65].

Artmış bağırsak geçirgenliği diyabet eğilimli biyolojik yetiştirilmiş (BBDP) farelerde otoimmün diyabetin başlangıcından önce ve tip 1 DM'li insanlarda tarif edilmiştir[9, 10, 66]. Zonulin bağımlı intestinal geçirgenliğin BBDP farelerinde tip 1 DM'nin başlangıcından 2-3 hafta öncesinde artmış olduğu gösterilmiştir[10].

Son yıllardaki araştırmalar, komplikasyonların başlangıcından önce hem tip 1 hem de tip 2 diyabette intestinal geçirgenliğin değiştiğini göstermiştir[67]. BBDP ratlar üzerine yapılan bir çalışmada tip 1 DM gelişmeden bir ay öncesinde intestinal geçirgenliğin arttığı gösterilmiştir[9] İntestinal geçirgenliğin arttığı dönemde pankreatik adacık hasarının bulgusu olmamasına rağmen takiben bu hasar ortaya çıkmaktadır[6, 9].

BBDP farelerine zonulin inhibitörü olan AT-1001'in verilmesi, otoantikor gelişimini bloke ettiği, zonulin bağımlı intestinal geçirgenliği geriletği ve diyabet insidansını azalttığı gösterilmiştir[10].

Otoimmün hastalıkların ortak paydası, otoimmün sürece yol açan birçok durumun önceden var olmasıdır. Birincisi, konak bağışıklık sisteminin gastrointestinal sistemde sunulan bir çevresel antijeni tanması ve muhtemelen yanlış yorumlamasına yönelik genetik yatkınlığıdır. İkincisi, ev sahibini antijene öncesinde maruz kalmasıdır. Antijen, normalde TJ tarafından korunan gastrointestinal mukozal immün sisteme parasellüler geçiş ile bağırsak lümeninden bağırsak submukozasına geçerek sunulmalıdır. Bağırsak geçirgenliğindeki artış, hastalık durumundan önce meydana gelir ve antijenin geçişindeki anormallik birçok organı etkileyerek otoimmün yanıtı yol açar[7].

Yapılan bir çalışmada tip 1 DM hastalarının birinci derece akrabalarında bakılan zonulin düzeyi ve bağırsak geçirgenliği kontrol grubuna göre artmış olarak tespit edilmiştir[8]. Bu da tip 1 diyabet tanısı olan hastaların bir kısmında otoimmüitenin gelişmesi için zonulinle ilişkili intestinal bariyerde kayıp olması gerektiğini düşündürmektedir.

Çölyak hastalığı bu teorinin referans noktasını oluşturmaktadır. Çölyak hastalığı diğer otoimmün hastalıklarından farklı olarak HLA genleri ile yakın bir genetik bağlantıya sahiptir. Doku transglutaminaza ve en önemli tetikleyici olan gliadine karşı son derece spesifik bir humoral yanıt oluşturmaktadır. Hastalığın tetikleyicisi olan gliadine maruz kalmak, zonulin up-regülasyonuna neden olarak, gliadin dahil olmak üzere antijenlerin bağırsak submukozasında TJ açılması ile parasellüler geçişine neden olmaktadır. Glutenin diyetten alınması ile zonulin düzeyleri azalmakta, bağırsağın eski bariyer fonksiyonuna geri dönmesine, otoantikör titrelerinin normale gelmesine ve intestinal hasarın gerilemesine neden olur[68].

Otoimmün predispozan genler ile tetikleyiciler arasındaki etkileşimin önlenmesi veya ortadan kaldırılması durumunda otoimmün yanıtın teorik olarak durdurulabileceğini düşündürmektedir. Tetikleyici antijeni ortadan kaldırarak bu etkileşimi önlemek sadece çölyak hastalığı için geçerlidir. Çünkü tetikleyicisi (gluten) bilinen tek otoimmün hastalık çölyak hastalığıdır[69, 70].

Hashimoto tiroiditinde bağırsak epitel morfolojisinin bozulduğu ve intestinal geçirgenliğin arttığı bazı çalışmalar tarafından gösterilmiştir. İntestinal mikrobiyanın diğer otoimmün hastalıklar gibi hashimoto tiroiditin de patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. İntestinal geçirgenliği gösteren zonulin proteinindeki up-regülasyonun hashimoto tiroiditin patogenezinde rol aldığını düşündüren klinik çalışmalar da mevcuttur[11, 12].

Yapılan çalışmalar obezite ile bağırsak geçirgenliği arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Obez hastalarda bağırsak geçirgenliği; metabolik sendrom risk faktörleri, obeziteye bağlı inflamasyon ve alkolsüz yağlı karaciğer ile korelasyon göstermektedir[67]. Dolaşımdaki zonulin seviyesi; vücut kitle indeksi, açlık insülin, açlık trigliserid, ürik asit ve IL- 6 düzeyi ile koreledir [71].

3.6.1.Serum Zonulin Düzeyi ile İlişkili Major Hastalıklar

Otoimmün Hastalıklar	Maligniteler	Nörolojik Hastalıklar
Ankilozan Spondilit	Gliomlar	Kronik İnflamatuvar Polinöropati
Çölyak Hastalığı	Meme Kanseri	Multipl Skleroz
İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	Akciğer Kanseri	Şizofreni
Romatoid Artrit	Over Kanseri	
Sistemik Lupus	Pankreas Kanseri	
Tip 1 Diyabetes Mellitus		

TABLO 1: Zonulin İlişkili Hastalıklar

4.Gereç Ve Yöntem

Çalışmaya 1 Mart 2017 - 31 Aralık 2017 tarihleri arasında S.B.Ü. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan her hastaya araştırmanın amacı anlatılarak onam formu imzası alınmıştır. Çalışma üç gruptan oluşmaktadır. Birinci grup daha önce tanısı konup tedavisi başlanmış ve takipteki Hashimoto Tiroidit'li hastalardan oluşmaktadır. İkinci grup yeni Hashimoto Tiroidit tanısı alan hastalardan, üçüncü grup ise sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastalar demografik verileri ve komorbiditeleri hasta ve yakınları ile görüşülerek ve kayıtları incelenerek dahil edildi. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Onam formunu imzalamak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Lokal Etik Kurulu tarafından etik onay alındı. Etik kurul tarih ve onay numarası: 08.02.2017 ve 2017/543.

Hashimoto tiroidit tanısı anamnez, fizik muayene bulguları, serum TPO ve/veya anti TG yüksekliği, ultrasonografi bulguları yardımı ile konmuştur. Hashimoto dışında diğer otoimmün hastalıklara ait belirti ve bulgu saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki bireylerin tümü tiroid otoantikorü yönünden negatif olup herhangi bir otoimmün bir hastalığa ait belirti ve bulgu saptanmamıştır. Hastaların demografik özellikleri hastanın medikal kayıtları incelenerek ve hasta ile görüşülerek belirlendi. Hastaların sigara kullanıp kullanmadığı, mesleği ve eğitim durumu yine hastalar ile görüşülerek kaydedildi. Hastaların fizik muayeneleri aynı hekim tarafından yapıldı. Hastaların vücut kitle indeksleri vücut ağırlığı/boy²(kg/m²) formülü ile hesaplandı.

Kan örnekleri 10-12 saat açlıktan sonra antekubital venden alındı. Kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifuj edildikten sonra analiz edilene kadar – 80 derecede muhafaza edildi. Hemogram analizi EDTA içeren tüplerde otomatik hemogram cihazında çalışıldı. (XE-5000; Sysmex Corp, Kobe, Japan). Reference range for MPV was 7,2-11,1 fentoliters (fL). Serum glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, aspartat aminotransferaz (AST), alanine aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), kalsiyum, sodyum, potasyum, klor, total protein, albumin, total kolesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), trigliserid gibi biyokimyasal parametreler fotometrik metotla Siemens Advia 1800 cihazında (Siemens Healthcare Diagnostics, Kobe, Japan) çalışıldı. İnsulin, C-peptide, TSH gibi hormon parametreleri chemiluminescence immunoassay metotla in Siemens Advia Centaur cihazında (XE-5000, Sysmex Corp. Kobe, Japan) çalışıldı. HbA1c testi HPLC metod kullanılarak (ADAMS A1c HA-8180V Kyoto, JAPAN) çalışıldı. İdrar analizi spektrofotometrik metotla Siemens Advia 1800 cihazında (XE-5000, Sysmex Corp. Kobe, Japan) çalışıldı.

Zonulin

Serum zonulin konsantrasyonları Abbkine, INC marka ELİSA kiti kullanılarak ölçülmüştür. -80°C'den çıkarılan örnekler önce -20°C'ye daha sonra +4°C'ye alınarak serumların kademeli olarak çözünmesi sağlandı. Her tüpe 150 ul Standart Diluent eklendikten sonra; stok standart tüpünden 150 ul seri dilüsyon ile dağıtıldı. Her aşamadan önce pipetaj yapılarak eşit dağılması sağlandı. 30X Yıkama solüsyonu distile su ile 1X olacak şekilde dilue edildi ve yıkama aşamalarında bu solüsyon kullanıldı.

Assay Prosedürü

1. Çalışmaya başlamadan önce tüm gerekli reaktifler hazırlandı.
2. Hazırlanan standart tüplerinden belirlenen kuyulara 50 µL standart eklendi.
3. Örneklerin test edileceği kuyulara 40 µL sample diluent eklendi. Aynı kuyulara 10 µL örnek eklendi. Blank olarak belirlenen kuyu boş bırakıldı.
4. Plate bir sealer ile kapatılarak ve 37 ° C'de 45 dakika inkübe edildi.
5. İnkübasyon sonrasında tüm kuyulardaki örnekler aspire edildi. 250 µL yıkama solüsyonu ile 5 kere yıkama yapıldı. 5. yıkama sonrasında plate bir filtre kağıdı üzerine ters çevirilerek kalan yıkama solüsyonundan arındırıldı.
6. Blank kuyusu dışındak tüm kuyulara 50 µL HRP-Konjugat saptama antikoru eklendi.
7. Plate yeni bir sealer ile kapatıldı ve 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi.
8. Yıkama işlemini 5. adımdaki gibi beş kez tekrarlandı.
9. Her kuyuya 50 µL kromojen A çözeltisi ve arkasından 50 µL bir kromojen B çözeltisi eklendi. Hafifçe karıştırıldı ve 15 dakika boyunca 37 ° C'de inkübe edildi. Bu aşamada ışıktan koruyundu.

10. Inkübasyon sonrası her kuyuya 50 µL Stop Solution eklendi. Kuyulardaki rengin maviden sarıya değişimi gözlemlendi.

11. Optik Yoğunluğu (O.D.), 450 nm'de Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer (Thermo Scientific™) kullanarak okuma yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

5.Bulgular

Hasta ve kontrol grubuna ait veriler aşağıda tablolarda gösterilmiştir.

Tablo-2: Kontrol grubu ile yeni tanı ve tedavi alan Hashimatolu bireyleri demografik verilerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu n:62		Yeni Hasta Grubu n:53		Tedavi Grubu n:70		P
Yas	37,32±11,13		36,51±11,22		42,76±13,17		0,006*
Cinsiyet	Erkek	11 17,74%	4 7,55%	5 7,14%			
	Kadın	51 82,26%	49 92,45%	65 92,86%			0,098+
BMI	27,31±6,44		27,25±5,91		29,37±6,89		0,105*

***Tek Yönlü Varyans Analizi +Kikare testi**

Kontrol, yeni hasta ve tedavi gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,006). Tedavi grubunun yaş ortalamaları kontrol ve yeni hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,026, p=0,013), kontrol ve yeni hasta gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. (p=0,930). Cinsiyet ve BMI açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Tablo-3: Kontrol grubu ile yeni tanı ve tedavi alan Hashimatolu bireyleri tiroid hormon düzeyleri ve tiroid otoantikör düzeylerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu	Yeni Hasta Grubu	Tedavi Grubu n:70	p‡
		n:62	n:53		
TPO	Ort±SS	14,05±4,45	250,7±219,73	258,2±196,57	0,0001
	Median	13,07 (11,2-	172,1 (43,67-	190,9 (92,89-	
	(IQR)	16,37)	414,25)	141,87)	
Anti TG	Ort±SS	22,53±23,76	545,37±760,56	608,15±1088,69	0,0001
	Median	15,6 (12,56-		218,95 (62,4-	
	(IQR)	21,69)	389,2 (54,18-646)	527,65)	
T4	Ort±SS	1,35±1,03	1,05±0,24	1,36±1,09	0,0001
	Median				
	(IQR)	1,25 (1,16-1,33)	1,05 (0,83-1,25)	1,22 (1,04-1,47)	
TSH	Ort±SS	2,83±2,1	7,64±8	8,82±20,74	0,0001
	Median				
	(IQR)	2,22 (1,57-3,23)	5,95 (3,29-8,96)	3,32 (1,23-6,13)	

*Kruskal Wallis testi

Kontrol, yeni hasta ve tedavi gruplarının anti TPO ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Beklendiği şekilde kontrol grubunun anti TPO ortalamaları yeni hasta ve tedavi grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$), kontrol, yeni hasta ve tedavi gruplarının Anti TG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Kontrol Grubunun Anti TG ortalamaları yeni hasta ve tedavi grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$).

Kontrol, yeni Hasta ve tedavi gruplarının TSH, T4 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Yeni hasta grubunun TSH, T4 ortalamaları kontrol ve tedavi grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$),

Tablo-4: Kontrol grubu ile yeni tanı ve tedavi alan Hashimatolu bireyleri biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu n:62	Yeni Hasta Grubu n:53	Tedavi Grubu n:70	p*
ALT	17,42±11,29	15,37±9,5	17,22±13,7	0,351
Albumin	4,81±0,32	4,73±0,31	4,81±0,27	0,223
ALP	62,6±17,08	63,57±21,09	70,23±16,86	0,034
Demir	68,39±32,18	64,56±33,94	76,73±48,76	0,219
Demir Bağlama	306,48±73,57	315,9±80,14	293,12±85,29	0,285
Glukoz	90,42±14,47	90,84±9,94	92,9±12,54	0,479
Kolestreol	177,33±41,06	183,28±41,43	207,07±38,79	0,0001
HDL	55,43±15,46	54,69±16,05	55,46±13,74	0,953
LDL	98,72±35,58	98,39±38,49	125,29±34,87	0,0001
Trigliserid	124,04±96,46	131,4±69,18	136,29±62,66	0,661
Kreatin	0,71±0,13	0,67±0,12	0,71±0,13	0,099
K	4,37±0,41	4,56±0,6	4,49±0,34	0,085
Na	140,54±2,48	140,08±2,39	140,07±1,8	0,400
Fosfor	3,48±0,54	3,38±0,46	3,33±0,46	0,192
Kalsiyum	9,34±0,34	9,12±0,41	9,34±0,42	0,003
Üre	24,26±7,82	24,97±6,71	26,31±8,33	0,300
Hemoglobin	13,3±1,9	12,78±1,63	13,26±1,43	0,182
Lökosit	7,87±1,83	7,83±1,85	7,56±1,77	0,560
Platelet	281,35±76,76	259,23±72,22	268,97±78,37	0,293

*Tek Yönlü Varyans Analizi

Kontrol, Yeni Hasta ve Tedavi gruplarının ALT , albumin, ALP, demir, demir bağlama kapasitesi, glukoz, trigliserid, kreatinin, sodyum, potasyum, fosfor, üre, hemoglobin, lökosit ve platelet ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,351).

Kontrol, Yeni Hasta ve Tedavi gruplarının ALP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,034). Kontrol Grubunun ALP ortalamaları Tedavi grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,045), diğer grupların ALP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir(p>0,05).

Kontrol, yeni Hasta ve tedavi gruplarının kolestreol, LDL, kalsiyum ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Tedavi Grubunun kolestreol, LDL ortalamaları Kontrol ve Yeni Hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(p=0,0001, p=0,003).

Tablo-5: Grupların D Vitamini, ferritin ve vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu n:62	Yeni Hasta Grubu n:53	Tedavi Grubu n:70	p*
D Vitamini	20,41±8,56	18,32±9,55	22,59±12,81	0,088
Ferritin	44,06±40,78	31,27±30,2	40,94±45,37	0,361
B12	351,28±137,46	329,76±152,76	353,58±126,07	0,596

***Tek Yönlü Varyans Analizi**

Kontrol, yeni hasta ve tedavi gruplarının D Vitamini, ferritin ve vitamin B12 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Anlamlı olmamakla birlikte tedavi alan grubun D Vitamini, ferritin ve vitamin B12 ortalamaları, yeni tanı alan gruptan daha yüksek idi.

Yeni hasta ve tedavi gruplarının USG nodül varlığı ve büyüklükleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,694).

Tablo-6: Grupların zonulin düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu n:62	Yeni Hasta Grubu n:53	Tedavi Grubu n:70	p‡
Ort±SS	584,25±787,90	293,25±537,03	236,13±392,82	
Median				
Zonulin (IQR)	96 (71,25-1241,75)	72 (60,5-192,75)	78 (61-116)	0,007

***Kruskal Wallis testi**

Kontrol, Yeni Hasta ve Tedavi gruplarının Zonulin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,007). Kontrol Grubunun Zonulin ortalamaları Yeni Hasta ve Tedavi grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,008, p=0,005), Yeni Hasta ve Tedavi gruplarının Zonulin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,933).

Tablo-7: TSH düzeylerine göre zonulin düzeyi ortalamaları

	0,3-4,5 TSH n:106	4,5-10 TSH n:47	>10 TSH n:20	P
Ort±SS	410,47±675,72	304,40±487,46	344,55±537,31	
Median				
Zonulin (IQR)	80 (64,5-276,5)	76 (62-241)	90 (66-491)	0,833

***Kruskal Wallis testi**

0,3-4,5 TSH, 4,5-10 TSH ve >10 TSH gruplarının Zonulin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,833)

Tablo-8: Zonulin düzeyi ile demografik, biyokimyasal ve hormonal parametrelerin korelasyon analizi

Zonulin					
	R	-0,284	p	0,224	
			r	-0,145	
Yaş	p	0,001	Kolestreol	p	0,057
	R	-0,172		r	0,04
BMI	p	0,024	HDL	p	0,604
	R	-0,089		r	-0,156
ALT	p	0,245	LDL	p	0,041
	R	0,093		r	-0,184
Albumin	p	0,226	Trigliserid	p	0,016
	R	-0,119		r	-0,068
ALP	p	0,119	Kreatin	p	0,372
	R	-0,004		r	-0,14
Demir	p	0,96	K	p	0,067
	R	0,011		r	-0,134
Demir Bağlama	p	0,891	Na	p	0,078
	R	-0,006		r	0,138
Transferrin			Fosfor	p	0,071
satürasyonu %	p	0,936		r	-0,018
Glukoz	R	-0,093	Kalsiyum	p	0,811

	R	0,095		r	-0,045
ALP	p	0,214	TSH	p	0,557
	R	0,064		r	-0,015
Üre	p	0,406	B12	p	0,843
	R	0,045		r	0,114
D Vitamini	p	0,561	Hemoglobin	p	0,137
	R	-0,008		r	-0,039
Feritin	p	0,912	Lökosit	p	0,613
	R	-0,153		r	-0,068
TPO	p	0,045	Platelit	p	0,374
	R	0,07		r	0,214
Anti TG	p	0,36	USG Boyut	p	0,256
	R	-0,036			
T4	p	0,641			

***Pearson Korelasyon testi**

Zonulin değerleri ile yaş, BMI, LDL, trigliserid ve anti TPO değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla p: 0,001, p:0,024, p:0,041, p:0,016, p:0,045).

Zonulin değerleri ile ALT, albumin, ALP, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, glukoz, kolesterol, HDL, kreatinin, K, Na, fosfor, kalsiyum, Üre, D vitamini, Ferritin, anti TG, sT4, TSH, vitamin B12, hemoglobin, lökosit, platelet ve USG boyut değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (p>0,05).

6.Tartışma ve Sonuç

Otoimmün hastalıkların ortak paydası daha önceden var olan birkaç durumun otoimmün süreci başlatmasıdır. Bunlardan ilki, konak bağışıklık sisteminin gastrointestinal sistemde sunulan bir çevresel antijeni tanıması ve muhtemelen yanlış yorumlamasına yönelik genetik yatkınlığının olmasıdır. İkinci olarak konak antijene maruz kalmalıdır. Son olarak ise antijen normalde TJ bütünlüğü ile korunan bağırsak lümeninden bağırsak submukozasına geçerek gastrointestinal bağışıklık sistemine sunulmalıdır. Her durumda artmış geçirgenlik hastalığın başlangıcından önce gelişir ve antijen sunumundaki anormallikler çoklu organ yanıtına neden olarak otoimmün süreci başlatır[7].

Sağlam olan bağırsak epitel bariyeri, hem patojenik hem de patojenik olmayan bakterilerin immünreaktif submukozaya girmesini engeller. Mukozal bariyerdeki hasar, submukozal immün hücrelerin bakterilere ve diyetdeki antijenlere maruz kalmasına ve uygun olmayan immün cevabın oluşmasına, sonuç olarak otoimmün hastalıkların oluşmasına sebep olur[72, 73].

Genetik olarak yatkın bireylerde, infeksiyon dahil olmak üzere birçok çevresel faktörün hashimoto tiroiditini tetiklediğine dair kanıtlar mevcuttur. Bağırsakta bulunan patolojik olmayan simbiyotik mikroorganizmalar da bağırsak dışı immün cevabı etkileyebilir. Bu nedenle bağırsakta bulunan dysbiosis(mikrobiyal düzensizlik) tiroglobulinin de dahil olduğu kendine özgü antijenlere karşı tolerans kaybına ve hashimoto tiroiditin altında yer alan otoimmüniteye neden olabilir.

Bağırsak geçirgenliğinin artması ve intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu tiroid otoimmünitesinin gelişmesi için bir risk faktörüdür. Ancak, bağırsak ve hashimoto tiroiditi arasındaki bağlantıyı gösteren çok az çalışma mevcuttur[74].

Birçok kanıt bağırsak ilişkili lenfoid doku(gut-associated lymphoid tissue, GALT)'nın tip 1 DM gelişiminde anahtar rol oynadığını göstermiştir[75]. Hashimoto tiroiditi de dahil olmak üzere bazı otoimmün hastalıklarda intestinal geçirgenlikte artış olduğunun gösterilmiş olması immün yanıtı sebep olan bazı antijenlerin intestinal bariyeri aştığını göstermiştir.

Zonulin proteini henüz ekspresyonun hangi mekanizmalarla uyarıldığı ve intestinal lümeneye nasıl sekrete olduğu tam olarak açıklanamamış olsa da, intestinal epitel hücreindeki reseptörüne bağlanarak TJ'ları geçici ve reversibl olarak açtığı düşünülmektedir.

Özışık G. ve arkadaşlarının zonulinin hashimoto patogenezindeki potansiyel rolü hakkında yaptığı çalışmada hashimoto hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum zonulin düzeyinde anlamlı yükseklik görülmüş. Bizim çalışmamızda ise serum zonulin düzeylerinde yeni tanı ve tedavi alan gruplarda sağlıklı bireylere göre artmış görülmedi. Yine Özışık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta grubunda serum TSH, anti TPO ve anti Tg konsantrasyonları ile zonulin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamış[12]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TSH ve anti TG düzeyleri ile zonulin arasında korelasyon saptanmamasına rağmen anti TPO düzeyleri ile zonulin arasında bir korelasyon görülmüştür. Tiroid dokusu için otoimmünitenin bir göstergesi olan anti TPO ile serum zonulin düzeyi ile ilişkisine benzer şekilde başka otoimmün parametreler ile zonulin arasında güncel çalışmalar mevcuttur. Örneğin Watts T. ve arkadaşlarının BB diyabet eğilimli fareler üzerinde yaptığı çalışmada, diyabet gelişen farelerde serumda adacık hücre antikoru(ICA) ile serum zonulin düzeyi arasında korelasyon izlenmiştir.

Hipotiroidinin sekonder hiperlipidemi nedenlerinden bir tanesi olduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Hipotiroidi tedavisi sonrası lipid profilinde düzelmelerin olması da bunun bir kanıtıdır. Bu nedenle hipotiroidi aterosklerotik kalp hastalıkları için bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda tiroid replasman tedavisinin LDL ve total kolesterol düzeyinde anlamlı gerilemeye sebep olurken, trigliserit ve HDL düzeyinde anlamlı değişikliğe sebep olmamıştır[76]. Obrien T. ve arkadaşlarının 268 primer hipotiroidisi, 27 sekonder hipotiroidisi olan hastada yaptığı bir çalışmada hiperlipidemi ile hem primer hem de sekonder hipotiroidi arasında ciddi bir bağlantı olduğu ve hipotiroidi tedavisi sonrasında hiperlipidemi de anlamlı düzelme olduğu görülmüştür[77]. Yine Mishkel M.A. ve arkadaşlarının yaptığı bir

çalışma da hipotiroidi hiiperlipideminin bir nedeni olarak görülmüştür[78]. Yaptığımız çalışmada buna benzer şekilde kontrol grubuna göre hashimoto tanısı olan hastalarda LDL ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı yükseklik bulunmuş iken trigliserit ve HDL düzeyleri arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

Yapılan bazı çalışmalar demir eksikliği anemisinin tiroid metabolizması üzerine etkileri olduğunu göstermiştir. Demir eksikliği anemisi plazmadaki total tiroksin(T4) ve total tiriiodotironin konsantrasyonları düşürür ve serum TSH düzeylerinde artışa sebep olabilir[79-81]. Beard J. Ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada anemisi olan farelere yapılan kan transfüzyonunun T3 ve T4 düzeylerinde iyileşmeye sebep olduğu görülmüştür[79]. Yine Beard JL ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı başka bir çalışmada demir eksikliği olan farelerde tiroid hormon metabolizmasının etkilendiğini göstermiştir[82]. Yaptığımız çalışmada ferritin düzeyleri kontrol ve hashimoto tiroiditi arasında istatiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmamakla birlikte kontrol grubunda ferritin düzeyleri yeni tanı hashimotolara göre bariz şekilde yüksek görülmüştür. . Bunun hashimoto tiroiditinde demir emiliminin azalması şeklinde açıklanabileceği gibi, demir eksikliğinin tiroid hormon metabolizması üzerine negatif etkilerine (anemi ve azalmış oksijen transportu) de bağlanabilir. Öte yandan, tedavi alan grupta ferritin, D vitamini ve B12 düzeylerinin henüz yeni tanı alıp tedavi almayan gruba göre daha yüksek olması tedavi etkisine bağlanabilir.

Sapone A. Ve arkadaşlarının tip 1 DM tanılı hasta ve hasta yakınları ile yaptığı bir çalışmada yüksek serum zonulin düzeyleri ve bunun artmış bağırsak geçirgenliği ile ilişkili olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada tip 1 DM hastalarının birinci derece yakınlarında da zonulin düzeylerinde yükselme ve bağırsak geçirgenliğinde artma görülmüştür. Bu da otoimmünitenin gelişmesi için zonulin bağımlı bağırsak bariyer fonksiyon kaybının gerekli ama tek başına yeterli olmadığını göstermektedir[8]. Bu bilgiden yola çıkarak çalışmamızdaki sağlıklı bireylerde var olan yüksek serum zonulin düzeyinin tek başına otoimmünite gelişimi için yeterli olmadığını desteklemektedir. Çalışmamızda serum zonulin düzeyi ile kan şeker düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hall E.J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda; çölyak hastası köpek yavrularının glutene maruz kalmadan öncede ince bağırsak geçirgenliğinin artmış olduğu gösterilmiştir[83, 84]. Bununla birlikte Meddings J.B. ve arkadaşlarının diyabet eğilimli BB sıçanları ile yaptığı çalışmada; bağırsak geçirgenliğinin otoimmün diyabet gelişiminden önce arttığını göstermiştir[9]. Bu durumu insanlar üzerinde göstermek güç olmakla birlikte; çölyak hastalarında başarılı bir tedavi sonrasında bile bağırsak geçirgenliğindeki defektin devam ettiğini biliyoruz[85]. Bu da bizim çalışmamızda sağlıklı bireylerde zonulin düzeyinin yüksek olması henüz ortaya çıkmamış otoimmün hastalıkların bu grupta daha sonradan ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Moreno-Navarrete J.M. ve arkadaşlarının 33 obez ve 90 obez olmayan hasta üzerinde yaptığı çalışmada serum zonulin düzeylerinin obez olan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada serum zonulin düzeyinin BMI, açlık insulin, açlık trigliserid ve ürik asid düzeyleri ile korele olarak arttığı görülmüştür. Küme T. ve arkadaşlarının obez çocuklar üzerinde yaptığı bir çalışmada obez çocuklarda serum zonulin düzeyinin anlamlı olarak yüksek saptandığı görülmüştür[86]. Benzer şekilde Ohlsson ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da serum zonulin düzeyleri ile obezite ve hiperlipidemi arasında anlamlı bir korelasyon saptanırken[87], bizim çalışmamızda ise BMI, LDL ve trigliserit ile serum zonulin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmiştir.

Serum zonulin düzeyinin yaş ilerledikçe nasıl değiştiğine dair elimizde yeterli veri olmamakla birlikte Zhang D. Ve arkadaşlarının polikistik over tanılı kadınlarda yaptığı çalışmada serum zonulin ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış[88]. Aynı zamanda Moreno-Navarrete J.M. ve arkadaşlarının obez hastalar üzerinde yaptığı çalışmada da serum zonulin ve yaş arasında korelasyon izlenmemiştir[71]. Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda yaş ilerledikçe hastalarda serum zonulin düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Buna gerekçe olarak otoimmün hastalıkların genç yaşlarda daha sık görülmesi ve yaş ilerledikçe sıklığının azalması gösterilebilir.

Henüz tanımlanmamış bir tetikleyicinin zonulin sekresyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda diyetdeki proteinlerin olası tetikleyiciler olduğunu düşündürmektedir. Örneğin hidrolize yemek ile beslenen BBDP farelerinde tip 1 DM insidansının azaldığı gösterilmiştir[9]. Yapılan birçok çalışmada yüksek yağlı diyetin bağırsak mikrobiyotasını ve bağırsak geçirgenliğini bozarak metabolik bozukluklara yol açtığı

gösterilmiştir[89]. Diyet alışkanlıkları gibi birçok faktörün intestinal geçirgenliği ve buna neden olan zonulin up-regülasyonu etkilemesi çalışmanın sonuçlarının dikkatli yorumlanması gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızda sağlıklı bireylerde yüksek gelen zonulin düzeyi ile hastaların diyet alışkanlıkları arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmüştür.

Bazı çalışmalarda bağırsak epitelinin morfolojisinde bozulma, intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu ve bağırsak geçirgenliğinde artış Tip 1 DM dekine benzer bir şekilde hashimoto tiroiditinde de gösterilmiştir[11, 90]. Ancak yaptığımız çalışmada hashimoto tiroiditli bireylerde serum zonulin düzeyi sağlıklı bireylere göre artmış olarak görülmedi. Bununla birlikte çalışmamızda in vivo olarak bağırsak geçirgenliğini ölçmek ve doku zonulin arasındaki ilişkinin ortaya konması daha gerçekçi sonuçlara varmamızı sağlayabilir.

Yapılan çalışmalar otoimmünitenin gelişmesi için genetik yatkınlığın ve antijen sunumunun yeterli olmadığını bunlara artmış intestinal geçirgenliğin eşlik etmesi gerektiğini göstermiştir. Her ne kadar zonulin düzeyi ile otoimmünite şiddeti arasında ilişkiler birçok çalışma ile ortaya konmuş olsa da, zonulin up-regülasyonu üzerinde çevresel birçok faktörün de rol oynadığı bilinmektedir. Çölyak hastalığı otoimmün hastalıklar arasında tetikleyici bilinen tek hastalıktır Çölyak hastalığında gluten zonulin sekresyonunu uyarır ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olur. Böylece gastrointestinal immün sistem sürekli olarak glutene maruz kalır[91]. Gluten gibi başka diyet ve çevresel faktörlerin zonulin up-regülasyonuna sebep olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kontrol grubuna göre yeni tanı alıp henüz tedavi başlanmamış Hashimoto grubunda ALP düzeyinin yüksek ve kalsiyum düzeyinin düşük olması, tiroid hormon metabolizması ve kemik metabolizması kompleks etkileşimini düşündürmektedir. Ayrıca tedavi grubu ile kontrol bireyler arasındaki bu parametreler açısından benzerlik olması tedaviye sekonder kalsiyum absorpsiyonundaki düzelme ile ilgili olabilir. dl panciera ve arkadaşlarının 66 hipotiroidik köpek üzerinde yaptığı bir çalışmada köpeklerin alkalin fosfataz düzeylerinde anlamlı yükseklik görülmüş[92]. Ribot C. Ve arkadaşlarının primer hipotiroidi hastalarında yaptığı bir çalışmada hipotiroidi nedeni ile tedavi alan hastalarda kemik mineral dansitesinde azalma tespit edilmiştir[93].

Çalışmanın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Birinci olarak çalışmada vaka sayısı rölatif olarak düşük idi. Bunun nedeni olarak da DM, HT, KBH yada romatolojik hastalıklar gibi eşlik eden patolojilerin bulunduğu hastaların çalışmadan dışlanmasıdır. İkinci olarak ise çalışmamızda tedavi altındaki hashimoto tiroiditi hastalarının yeni tanı alan hastalara göre metabolik parametreleri, demir, ferritin, vitamin d düzeyleri açısından daha iyi durumda olduğu görülmüş olup yeni tanı hashimoto hastalarında takip altında bu değerlerin değişiminin nasıl olacağıın izlenmesi önemli bulgular sağlayabilir. Üçüncü olarak ise doku zonulin düzeyinin histopatolojik incelemesinin her ne kadar invaziv bir işlem olsa da daha net olarak zonulin aktivitesini ve zonulinin diğer parametreler ile ilişkisini yansıtabilir. Bu çalışma türk popülasyonu üzerinde yapılmış olup, beslenme alışkanlığı gibi çevresel faktörlerin serum zonulin düzeyi ve diğer parametreler ile ilişkisini etkileyebileceğinin göz önünde bulunması gerekmektedir. Bu nedenle bu çalışma sonuçlarının diğer toplumlarla genelleme yapmanın önündeki bir engeldir.

Sonuç olarak, tight junction regülasyonundan sorumlu olan zonulin proteini ile otoimmün hastalıkların ilişkisi güncel ve artan sıklıkta çalışma yapılan bir konu olup yeni ve daha farklı dizayn edilmiş çalışmalar bu konuyla ilgili bilgi ve birikimimizi artıracaktır. Artan sayıda hayvan çalışmasına ek olarak, insanlar üzerinde yapılacak çalışmaların mikrobiota ve intestinal geçirgenliğin kronik otoimmün hastalık patogenezindeki rolünü aydınlatmada yol gösterici olabileceği ve bunlara yönelik tedavinin gelecekte hastalık gelişmesine önleyici medikal yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlayabileceği kanaatindeyiz.

7.Referanslar

1. Werner, I.s., The Thyroid. 9 ed. Causes of hypothyroidism. 2005. 700.
2. Yi-chi, M.K., M. Bagnasco, and G.W. Canonica, How do T cells mediate autoimmune thyroiditis? Immunology today, 1986. 7(11): p. 337-339.
3. Forouhi, N., et al., T cell regulation of thyroglobulin autoantibody IgG subclasses in Hashimoto's thyroiditis. Clinical and experimental immunology, 1987. 69(2): p. 314.
4. Çorapçioğlu, D., et al., Relationship between thyroid autoimmunity and Yersinia enterocolitica antibodies. Thyroid, 2002. 12(7): p. 613-617.
5. Desailoud, R. and D. Hober, Viruses and thyroiditis: an update. Virology journal, 2009. 6(1): p. 5.
6. Fasano, A., Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. Physiological reviews, 2011. 91(1): p. 151-175.
7. Fasano, A. and T. Shea-Donohue, Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 2005. 2(9): p. 416.
8. Sapone, A., et al., Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. Diabetes, 2006. 55(5): p. 1443-1449.
9. Meddings, J., et al., Increased gastrointestinal permeability is an early lesion in the spontaneously diabetic BB rat. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 1999. 276(4): p. G951-G957.
10. Watts, T., et al., Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005. 102(8): p. 2916-2921.
11. Sasso, F., et al., Ultrastructural changes in enterocytes in subjects with Hashimoto's thyroiditis. Gut, 2004. 53(12): p. 1878-1880.
12. G., Ö., İntestinal Permeabilite Düzenleyici Zonulin'in Hashimoto Hastalığı Patogenezinde Potansiyel Rolü. 2006.

13. Doğan, M., et al., The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and the relationship between urinary iodine level and Hashimoto thyroiditis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2011. 24(1-2): p. 75-80.
14. Gardner, D.G., D. Shoback, and F.S. Greenspan, *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. 2007: McGraw-Hill Medical.
15. Burtis CA, A.E., *Fundamentals of Clinical Chemistry*. Vol. 5. 2005.
16. Berne, R.M. and M.N. Levy, *Principles of physiology*. 2000: Mosby Incorporated.
17. Fournier, C., et al., In vivo beneficial effects of cyclosporin A and 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on the induction of experimental autoimmune thyroiditis. *Clinical immunology and immunopathology*, 1990. 54(1): p. 53-63.
18. BG., K., *Basic & Clinical Pharmacology*. 11 ed. 2009.
19. Goldman L., S.A.I., *Cecil Medicine*. 24 ed. *İmmünoloji ve İnflamasyonun Prensipleri*. 2015. 221-230.
20. Klein, I. and K. Ojamaa, Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1994. 78(5): p. 1026-1027.
21. Attia, J., P. Margetts, and G. Guyatt, Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: a systematic review. *Archives of internal medicine*, 1999. 159(7): p. 658-665.
22. Ilicin G, Ü.S., Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G., *İç Hastalıkları*. 3 ed. Vol. 2. *Güneş Kitapevi*. 2217- 19.
23. Lauritano, E.C., et al., Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007. 92(11): p. 4180-4184.
24. Pearce, E.N., A.P. Farwell, and L.E. Braverman, Thyroiditis. *New England Journal of Medicine*, 2003. 348(26): p. 2646-2655.
25. Fountoulakis, S. and A. Tsatsoulis, On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. *Clinical endocrinology*, 2004. 60(4): p. 397-409.
26. Derneği, T.E.v.M., *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu*. *Türkiye Klinikleri*, 2017. 1.
27. Jackson IMD, H.J., *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3 ed, ed. B. KL. *Lippincott Williams&Wilkins*. 456-458.

28. Tunbridge WM, V.M., Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000. 29: p. 239-253.
29. OKAMOTO, Y., et al., Thyroid peroxidase activity-inhibiting immunoglobulins in patients with autoimmune thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1989. 68(4): p. 730-734.
30. YOSHIDA, H., et al., Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1978. 46(6): p. 859-862.
31. Chaudhary, V. and S. Bano, Thyroid ultrasound. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 2013. 17(2): p. 219.
32. Erdoğan, G., Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik 2. baskı. MN Medikal-Nobel, 2005: p. 342-343.
33. Fiducia, M., et al., Hashimoto's thyroiditis and autoimmunity parameters: descriptive study. *Minerva medica*, 2007. 98(2): p. 95-99.
34. Chiovato, L., et al., Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1993. 77(6): p. 1700-1705.
35. Weetman, A., Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clinical endocrinology*, 2004. 61(4): p. 405-413.
36. Weetman, A.P., Autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*, 2004. 37(4): p. 337-340.
37. Grubeck-Loebenstien, B., et al., Analysis of intrathyroidal cytokine production in thyroid autoimmune disease: thyroid follicular cells produce interleukin-1 alpha and interleukin-6. *Clinical and experimental immunology*, 1989. 77(3): p. 324.
38. Limachi, F. and S. Basso, Apoptosis: life through planned cellular death regulating mechanisms, control systems, and relations with thyroid disease. *Thyroid*, 2002. 12(1): p. 27-34.
39. Chistiakov, D.A., Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Autoimmune Diseases*, 2005. 2(1): p. 1.
40. McLachlan, S.M. and B. Rapoport, The molecular biology of thyroid peroxidase: cloning, expression and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease. *Endocrine reviews*, 1992. 13(2): p. 192-206.

41. Tomer, Y. and T.F. Davies, Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocrine reviews*, 2003. 24(5): p. 694-717.
42. Walsh, J.P., et al., Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. 91(7): p. 2624-2630.
43. Fatourechi, V., W. McConahey, and L. Woolner. Hyperthyroidism associated with histologic Hashimoto's thyroiditis. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1971.
44. Takasu, N., et al., Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. *The Lancet*, 1990. 336(8723): p. 1084-1086.
45. Larsen PR., D.T., *The Thyroid Gland*. 10 ed. 2003: WB Saunder's Company. 436-469.
46. P., S., *Thyroid Autoantibodies*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001. 30: p. 315-318.
47. Kong, P.L., et al., Intrinsic T cell defects in systemic autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003. 987(1): p. 60-67.
48. McDevitt, H.O., The role of MHC class II molecules in susceptibility and resistance to autoimmunity. *Current opinion in immunology*, 1998. 10(6): p. 677-681.
49. CHIOVATO, L., et al., Incidence of antibodies blocking thyrotropin effect in vitro in patients with euthyroid or hypothyroid autoimmune thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1990. 71(1): p. 40-45.
50. Lewis, J.E., et al., Cross-talk between adherens junctions and desmosomes depends on plakoglobin. *The Journal of cell biology*, 1997. 136(4): p. 919-934.
51. Fasano, A., et al., *Vibrio cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1991. 88(12): p. 5242-5246.
52. Fasano, A., et al., Zonula occludens toxin modulates tight junctions through protein kinase C-dependent actin reorganization, in vitro. *The Journal of clinical investigation*, 1995. 96(2): p. 710-720.
53. Fasano, A., et al., The enterotoxic effect of zonula occludens toxin on rabbit small intestine involves the paracellular pathway. *Gastroenterology*, 1997. 112(3): p. 839-846.
54. Wang, W., et al., Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of cell science*, 2000. 113(24): p. 4435-4440.

55. Clemente, M., et al., New insights on celiac disease pathogenesis: gliadin-induced zonulin release, actin polymeration, and early increased gut permeability. *Gut*, 2003. 52: p. 218-223.
56. Tripathi, A., et al., Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as preheptoglobulin-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009. 106(39): p. 16799-16804.
57. Bjorkman, P.J., et al., Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature*, 1987. 329(6139): p. 506.
58. Asleh, R., et al., Genetically determined heterogeneity in hemoglobin scavenging and susceptibility to diabetic cardiovascular disease. *Circulation research*, 2003. 92(11): p. 1193-1200.
59. Fasano, A., Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2012. 1258(1): p. 25-33.
60. El Asmar, R., et al., Host-dependent activation of the zonulin system is involved in the impairment of the gut barrier function following bacterial colonization. *Gastroenterology*, 2002. 123(5): p. 1607-1615.
61. Fasano, A., Pathological and therapeutical implications of macromolecule passage through the tight junction. *Tight Junctions*, 2001. 2: p. 697-722.
62. Fasano, A., Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2012. 10(10): p. 1096-1100.
63. Vaarala, O., The gut immune system and type 1 diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2002. 958(1): p. 39-46.
64. DeMeo, M.T., et al., Intestinal permeation and gastrointestinal disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 2002. 34(4): p. 385-396.
65. Carratù, R., et al., Altered intestinal permeability to mannitol in diabetes mellitus type I. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 1999. 28(3): p. 264-269.
66. Damci, T., et al., Increased intestinal permeability as a cause of fluctuating postprandial blood glucose levels in Type 1 diabetic patients. *European journal of clinical investigation*, 2003. 33(5): p. 397-401.

67. De Kort, S., D. Keszthelyi, and A. Masclee, Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obesity Reviews*, 2011. 12(6): p. 449-458.
68. Fasano, A., Surprises from celiac disease. *Scientific American*, 2009. 301(2): p. 54-61.
69. Kohout, P., Small bowel permeability in diagnosis of celiac disease and monitoring of compliance of a gluten-free diet (gut permeability in celiac disease). *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2001. 44(3): p. 101-104.
70. Dickey, W., D.F. Hughes, and S.A. McMillan, Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *The American journal of gastroenterology*, 2000. 95(3): p. 712.
71. Moreno-Navarrete, J.M., et al., Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PloS one*, 2012. 7(5): p. e37160.
72. MacDonald, T.T. and G. Monteleone, Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science*, 2005. 307(5717): p. 1920-1925.
73. Vaarala, O., M.A. Atkinson, and J. Neu, The “perfect storm” for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes*, 2008. 57(10): p. 2555-2562.
74. Mori, K., Y. Nakagawa, and H. Ozaki, Does the gut microbiota trigger Hashimoto’s thyroiditis? *Discovery medicine*, 2012. 14(78): p. 321-326.
75. Hänninen, A., I. Jaakkola, and S. Jalkanen, Mucosal addressin is required for the development of diabetes in nonobese diabetic mice. *The Journal of Immunology*, 1998. 160(12): p. 6018-6025.
76. Arem, R., et al., Effect of L-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein (a). *Metabolism-Clinical and Experimental*, 1995. 44(12): p. 1559-1563.
77. O'BRIEN, T., et al. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1993. Elsevier.
78. Mishkel, M.A. and S.M. Crowther, Hypothyroidism, an important cause of reversible hyperlipidemia. *Clinica Chimica Acta*, 1977. 74(2): p. 139-151.

79. Beard, J., C. Finch, and W. Green, Interactions of iron deficiency, anemia, and thyroid hormone levels in the response of rats to cold exposure. *Life sciences*, 1982. 30(7-8): p. 691-697.
80. Beard, J., B. Tobin, and W. Green, Evidence for thyroid hormone deficiency in iron-deficient anemic rats. *The Journal of nutrition*, 1989. 119(5): p. 772-778.
81. Zimmermann, M., et al., Persistence of goiter despite oral iodine supplementation in goitrous children with iron deficiency anemia in Côte d'Ivoire. *The American journal of clinical nutrition*, 2000. 71(1): p. 88-93.
82. Beard, J.L., et al., Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. *The Journal of nutrition*, 1998. 128(8): p. 1401-1408.
83. Hall, E. and R. Batt, Enhanced intestinal permeability to ⁵¹Cr-labeled EDTA in dogs with small intestinal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1990. 196(1): p. 91-95.
84. Hall, E.J. and R.M. Batt, Abnormal intestinal permeability could play a role in the development of gluten-sensitive enteropathy in Irish setter dogs. *The Journal of nutrition*, 1991. 121(suppl_11): p. S150-S151.
85. Bjarnason, I. and T. Peters, In vitro determination of small intestinal permeability: demonstration of a persistent defect in patients with coeliac disease. *Gut*, 1984. 25(2): p. 145-150.
86. Küme, T., et al., The relationship between serum zonulin level and clinical and laboratory parameters of childhood obesity. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2017. 9(1): p. 31.
87. Ohlsson, B., M. Orho-Melander, and P.M. Nilsson, Higher levels of serum zonulin may rather be associated with increased risk of obesity and hyperlipidemia, than with gastrointestinal symptoms or disease manifestations. *International journal of molecular sciences*, 2017. 18(3): p. 582.
88. Zhang, D., et al., Serum zonulin is elevated in women with polycystic ovary syndrome and correlates with insulin resistance and severity of anovulation. *European journal of endocrinology*, 2015. 172(1): p. 29-36.

89. de La Serre, C.B., et al., Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2010. 299(2): p. G440-G448.
90. Cindoruk, M., et al., Increased colonic intraepithelial lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Journal of clinical gastroenterology*, 2002. 34(3): p. 237-239.
91. Clemente, M., et al., Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut*, 2003. 52(2): p. 218-223.
92. Panciera DL_ Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *Journal of the American Veterinary Medical* [01 Mar 1994, 204(5):761-767]
93. C. Ribote, F.Tremollieres, J.M.Pouilles, J.P.Louvet Bone Mineral Density And Thyroid Hormone Therapy, *Clinical Endocrinology*, Volume 33, Issue 2 August 1990 Pages 143–154