T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OTOİMMÜN TİROİDİ HASTALARDA SERUM OLEİK ASİT SEVİYELERİNİN T REGÜLATÖR HÜCRE SAYI VE FONKSİYONU, TİROİD OTOANTİKOR ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

EYLEM ÇAĞILTAY

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SEVGİ KALKANLI TAŞ

İMMÜNOLOJİ ANA BİLİM DALI
İMMÜNOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ
NİSAN/2025

TEZ KABUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü İmmünoloji Ana Bilim DalıİmmünolojiDoktora Programında Eylem ÇAĞILTAY tarafından hazırlanan "Otoimmün Tiroidi Hastalarda Serum Oleik Asit Seviyelerinin T Regülatör Hücre Sayı Ve Fonksiyonu, Tiroid Otoantikor Üzerine Etkilerinin Araştırılması" başlıklı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman/Başkan: Prof. Dr. Sevgi KALKANLI TAŞ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İmmünoloji
Bu tezin Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum — İMZA ……..

Üye: Prof. Dr. Ülkan KILIÇ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji
Bu tezin Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum — İMZA ……..

Üye: Prof. Dr. Nilgün IŞIKSAÇAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya
Bu tezin Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum — İMZA ……..

Üye: Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY
Üsküdar Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji
Bu tezin Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum — İMZA ……..

Üye: Prof. Dr. Selim NALBANT
Maltepe Üniversitesi, İç Hastalıkları
Bu tezin Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum — İMZA ……..

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 17/04/2025

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

(İmza)

Eylem Çağıltay

(Tez Savunma Tarihi)

İTHAF

“Aileme ithaf ediyorum”

TEŞEKKÜR

Doktora sürecim boyunca her daim desteğini hissettiğim, dönüm noktalarında doğru yola dönmemi sağlayan, beni nöbet ertesi günlerimde gelebildiğim doktora derslerimde anlayışla karşılayan, değerli akademisyen, bilim insanı ve saygıdeğer danışmanım sayın Prof. Dr. Sevgi Kalkanlı TAŞ'a,

Bana doktoranın ilk yolunu açan, çok değerli insan, akıl küpü ve başarı timsalı değerli sayın Dr.Öğretim Üyesi Duygu KIRKIK'a,

Güler yüzü ve çözüme dönüklüğüyle bilimsel açıdan her zaman desteğini yanımda hissettiğim sayın Prof. Dr. Gülbu Işıtmangil'e,

Doktora eğitimim süresinde akademik ilerlememde katkısı ve desteği olan, iş odaklı hocam sayın Prof. Dr. Ülkan KILIÇ'a,

Değerli akademisyen ve bilim insanı, mahcubiyet anlarında bile yanımda olan sayın Prof. Dr. Nilgün IŞIKSAÇAN'a

Doktora tezim süresince hasta ve sağlıklı örneklerimin süreçlerinde her zaman yanımda olan Dr. Yavuz ELBAŞ'a

Büyük emek ve özveriyle her anımda bana destek olan annem Afife ÇAĞILTAY, babam Ertuğrul ÇAĞILTAY ve kardeşim Onur ÇAĞILTAY'a

Günlük 96 hastaya kadar çıkmak zorunda kaldığım klinisyenliğimin yanında, bu yorgunluk ve zamansızlıkta tezimin tüm süreçlerinde değerli zamanlarından aldığım eşim Elif ÇAĞILTAY'a ve biricik mis kokulu canım kızım Su ÇAĞILTAY'a teşekkür ederim.

Emekli iken bile tezimi bırakmadığım için de kendime de kocaman bir aferin demek istiyorum. Bu günlere gelebilmemde kurduğu Cumhuriyet ile eşit koşullarda yarışmamın önünü açan; ''Sözlerim bilim ile çelişirse bilimi seçiniz'' diyen aziz Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e sonsuz saygı, minnet ve özlemimi sunuyorum.

Bu tez çalışması Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: 2022/134) tarafından desteklenmiştir.

Doç. Dr. Eylem ÇAĞILTAY

İÇİNDEKİLER

İTHAF iv
TEŞEKKÜR v
İÇİNDEKİLER vi
TABLOLAR LİSTESİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
SİMGELER VE KISALTMALAR x
ÖZET x
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. TİROİD BEZİNİN FONKSİYONLARI 3
2.2. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ 4
2.3. TİROİD HORMONU SENTEZİ 6
2.4. TİROİD BEZİNİ ETKİLEYEN HASTALIKLAR 9
2.5. OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI 10
2.5.1. Hashimoto Tiroiditi 11
2.5.2. Hashimoto Tiroiditi Patogenezinde İmmün Sistem Elemanlarının Rolü 12
2.5.3. Hashimoto Tiroiditi Patogenezinde T Lenfositlerin Rolü 14
2.5.4. Hashimoto Tiroiditi Patogenezinde T Regülatör Hücrelerin Rolü 15
2.5.4.1. Bağışıklık toleransının sürdürülmesi 15
2.5.4.2. Sitokin üretimi ve bağışıklık düzenlemesi 16
2.5.4.3. Efektör T hücre aktivasyonunun inhibisyonu 16
2.5.4.4. Th17 hücre düzenlemesindeki rolü 16
2.5.4.5. Apoptoz ve hayatta kalma mekanizmaları 16
2.6. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ 17
2.6.1. Tiroid Hormon Testlerinin Hastalıkların Tanı ve Takibinde Değerlendirilmesi 17
2.6.1.1. Tiroid uyarıcı hormon (TSH) 17
2.6.1.2. Tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) 17
2.6.1.3. Tiroid otoantikorları 18
2.7. YAĞ ASİTLERİ 18
2.7.1. Tiroid Hormonları ve Yağ Asidi Metabolizması 19
2.7.1.1. Lipogenez düzenlemesi 19
2.7.1.2. Lipolizi teşvik etme 20

2.7.1.3. Yağ asidi oksidasyonu üzerindeki etki 20
2.7.1.4. Kolesterol metabolizması üzerindeki etki 20
2.7.1.5. Diğer hormonlarla etkileşim 20
2.7.2. Yağ Asitlerinin Otoimmün Tiroid Hastalıklarındaki Rolü 21
2.7.3. Oleik Asidin Otoimmün Tiroid Hastalıklarındaki Etkisi Ve Önemi 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1. ETİK İZİN 25
3.2. HASTA VE KONTROL GRUBU BELİRLEME KRİTERLERİ 25
3.3. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE HAZIRLANMASI 26
3.3.1. Kimyasallar ve Solüsyonlar 26
3.3.2. Araç ve Gereçler 26
3.3.3. Kullanılan Yazılımlar 27
3.4. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE HAZIRLANMASI 27
3.5. KLİNİK LABORATUVAR TESTLERİNİN UYGULANMASI 28
3.6. OTOİMMÜN TİROİD HASTALARINDA SERUM OLEİK ASİT SEVİYESİNİN ÖLÇÜMÜ 29
3.7 KANDAN MONONÜKLEER HÜCRE İZOLASYONU 30
3.8. MONONÜKLEER HÜCRE KÜLTÜRÜ YAPILMASI 30
3.9. AKAN HÜCRE ÖLÇER YÖNTEMİYLE TREG HÜCRE POPÜLASYONUN ÖLÇÜLMESİ 31
3.10. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 31
3.11. GC-MS YÖNTEMİ İLE BELİRLENEN SERUM OLEİK ASİT SEVİYELERİNİN ANALİZİ 32
3.12. AKAN HÜCRE ÖLÇER İLE TREG POPÜLASYONLARININ ANALİZİ 33
4. BULGULAR 36
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE LABORATUVAR BULGULARI 36
4.2. SERUM OLEİK ASİT SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 38
4.3. TREG HÜCRE POPÜLASYONU ÖLÇÜMÜ 38
4.4. KORELASYON ANALİZİ 42
5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 51
KAYNAKLAR 53
EKLER 61

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4.1: Kontrol ve hastalara ait demografik veriler 36

Tablo 4.2: Kontrol ve hastalara ait tiroid fonksiyon testleri, plazma lipit profili, glukoz, HbA1c, insülin ve D vitamini değerlerinin karşılaştırılması 37

Tablo 4.3: Hastalara ait kültür öncesi ve 48 saat kültür sonrası ölçülen Treg hücre popülasyonu 39

Tablo 4.4: Kontrol ve hasta grubuna ait ölçülen serum oleik asidi değerlerinin, yaş, VKİ ve tiroid fonksiyon testleri düzeyleri ile korelasyon analizi..... 42

Tablo 4.5: Kontrol ve hasta grubuna ait ölçülen serum oleik asidi değerlerinin, plazma lipit profili, glukoz, HbA1c, insülin ve D vitamini düzeyleri ile korelasyon analizi..... 43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Tiroid anatomisi (16) 4

Şekil 2.2: Tiroid hormon sentezi (26) 6

Şekil 3.1: Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) yöntemiyle elde edilen toplam iyon kromatogram (TIC) sonucu. 32

Şekil 3.2: Hasta grubundan bir kişiye ait kültür öncesi ve kültür sonrası uygulanmış analizler ve kapılama stratejisi gösterilmiştir 34

Şekil 3.3: Hasta grubundan bir kişiye ait kültür öncesi ve kültür sonrası akan hücre ölçer cihazında uygulanmış analizler ve kapılama stratejisi gösterilmiştir 35

Şekil 4.1: Hasta ve kontrol gruplarında ölçülen serum oleik asit seviyeleri gösterilmektedir 38

Şekil 4.2: Hastalarda akan hücre ölçer yöntemi ile elde edilen Treg hücre popülasyonlarının başlangıç ve 48 saat sonrası yüzdelik değerlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. 40

Şekil 4.3: Hasta grubunda Treg hücre popülasyonlarının başlangıç ve 48 saat sonrası yüzdelik değerlerinin değişim gösterilmiştir 41

Şekil 4.4: Hasta grubundan bir kişiye ait Treg hücre popülasyonlarının başlangıç ve 48 saat sonrası Treg hücre oranı gösterilmiştir 42

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA : Area Abundance

ACC : Asetil-CoA Karboksilaz

ANTİ-Tg : Anti-tiroidoglobulin Antikoru

ANTİ-TPO : Anti-tiroperoksidaz Antikoru

cAMP : Siklik AMP

c-FLIP : Hücresel FLICE İnhibe Edici Protein

CPT1 : Karnitin Palmitoiltransferaz 1

CV : Varyasyon Katsayısı

DIT : Diiodotirozin

ECLIA : Elektrokemilüminesans İmmünoassay

FA : Yağ Asitleri

FABPs : Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler

FAO : Yağ Asidi β-oksidasyonu

FAS : Yağ Asit Sentaz

FBS : Fetal Bovine Serum

GC-MS : Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi

GH : Graves hastalığı

HbA1c : Hemoglobin A1c

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HLA : İnsan Lökosit Antijeni

HMGCR : 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA Redüktaz

HMGCR : 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA Redüktaz

HT : Hashimoto Tiroiditi

IFN-γ : İnterferon-gamma

IL-10 : İnterlökin-10

IL-17 : Interlökin-17

IQR : Interquartile Range

İTA : İnferior Tiroid Arter

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LPL : Lipoprotein Lipaz

MIT : Monoiodotirozin

MUFA : Tekli Doymamış Yağ Asitleri

NIS : Sodyum-İyot Simporteri

OTH : Otoimmün Tiroid Hastalıkları

OXPHOS : Oksidatif Fosforilasyon

PKMH : Periferal Kan Mononükler Hücre

PUFA : Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

RA : Romatoid Artrit

RT : Retansiyon Zamanı

SFA : Doymuş Yağ Asitleri

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

ST3 : Serbest T3

ST4 : Serbest T4

STA : Süperior Tiroid Arter

T1DM : Tip 1 Diyabet Mellitus

T3 : Triiyodotironin

T4 : Tiroksin

TG : Tiroglobulin

TGF-β : Transformasyon Büyüme Faktörü-beta

Th : T Yardımcı Hücreleri

THR : Tiroid Hormonu Reseptörü

THRSP : Tiroid Hormonu Yanıt Verici Protein

TIC : Total Ion Chromatogram

TNF-α : Tümör Nekroz Faktör-alfa

TPO : Tiroid Peroksidaz

Treg : Regülatör T Hücreleri

TRH : Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSH : Tiroid Uyarıcı Hormon

UCP : Uncoupling Protein

UFA : Doymamış Yağ Asitleri

VCAM-1 : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

VLA-4 : Çok Geç Antijen-4

OTOİMMÜN TİROİDİ HASTALARDA SERUM OLEİK ASİT SEVİYELERİNİN T REGÜLATÖR HÜCRE SAYI VE FONKSİYONU, TİROİD OTOANTİKOR ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, otoimmün tiroidit tanısı almış Hashimoto tiroiditi hastalarında serum oleik asit düzeyleri ile regülatör T hücre (Treg) popülasyonlarının sayısı ve fonksiyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Ayrıca, serum oleik asit düzeylerinin tiroid otoantikor seviyeleri ve Treg hücre fonksiyonlarına olan etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya otoimmün tiroidit tanısı almış 28 hasta ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 28 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Katılımcılardan alınan kan örneklerinde tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4, sT3, anti-TPO, anti-TG), plazma lipid profili, glukoz, HbA1c, insülin ve D vitamini seviyeleri analiz edilmiştir. Treg hücre popülasyonları akım sitometrisi ile ölçülmüş, serum oleik asit düzeyleri gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS) yöntemiyle belirlenmiştir.

Bulgular: Otoimmün tiroidit hastalarında serum oleik asit düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Treg hücre popülasyonları, hasta grubunda kültür öncesi ve sonrasında anlamlı bir artış göstermiştir. Serum oleik asit düzeyleri ile Treg hücre sayıları arasında pozitif bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, tiroid otoantikor seviyelerinin otoimmün tiroidit hastalarında belirgin şekilde yüksek olduğu ve bu artışın inflamasyon süreçlerle ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Serum oleik asit düzeylerinin Treg hücre popülasyonlarını ve fonksiyonlarını destekleyebileceği ve bu durumun otoimmün tiroidit patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto Tiroiditi, Oleik Asit, Otoimmün Troid Hastalıkları, Regülatör T Hücre

THE INVESTIGATION OF SERUM OLEIC ACID LEVELS AT AUTOIMMUNE THYROIDITIS PATIENTS AND ITS RELATIONSHIP WITH THE NUMBER AND THE FUNCTION OF THE T REGULATORY CELLS AND THYROID AUTOANTIBODY LEVELS

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the relationship between serum oleic acid levels and the number and functions of regulatory T cell (Treg) populations in patients with Hashimoto's thyroiditis diagnosed with autoimmune thyroiditis. Additionally, the study aimed to investigate the effects of serum oleic acid levels on thyroid autoantibody levels and Treg cell functions.

Materials and Methods: The study included 28 patients diagnosed with autoimmune thyroiditis and 28 age- and sex-matched healthy controls. Blood samples collected from participants were analyzed for thyroid function tests (TSH, sT4, sT3, anti-TPO, anti-TG), plasma lipid profiles, glucose, HbA1c, insulin, and vitamin D levels. Treg cell populations were measured using flow cytometry, and serum oleic acid levels were determined by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS).

Results: Serum oleic acid levels were significantly higher in patients with autoimmune thyroiditis compared to healthy controls. Treg cell populations showed a significant increase in the patient group both before and after culture. A positive correlation was observed between serum oleic acid levels and Treg cell counts. Furthermore, thyroid autoantibody levels were markedly elevated in patients with autoimmune thyroiditis, and this increase was associated with inflammatory processes.

Conclusion: Serum oleic acid levels may support Treg cell populations and functions, potentially playing a role in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis.

Key Words: Autoimmune Thyroid Diseases, Hashimoto's Thyroiditis, Oleic Acid, Regulatory T Cells

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otoimmün hastalıklar, bağışıklık sisteminin kendi dokularını hedef alarak hasara yol açması ile karakterize olup, prevalansları giderek artmaktadır. Otoimmün tiroidit, otoimmün hastalıklar içinde en yaygın görülen formdur ve tiroid bezinde kronik inflamasyon, otoantikor üretimi ve tiroid fonksiyon bozuklukları ile karakterizedir. Bu süreç, tiroid hormonlarının sentezini etkileyerek hipotiroidizm ya da ötiroid durumlara yol açabilir (1).

Otoimmün tiroiditin patogenezinde regülatör T (Treg) hücrelerinin sayısı ve fonksiyonundaki bozuklukların önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Treg hücreleri, bağışıklık yanıtını baskılayarak immün homeostazın korunmasında kritik rol oynar. Bu hücrelerin fonksiyonel aktiviteleri, enerji metabolizmaları ile yakından ilişkilidir (2). Özellikle yağ asidi β-oksidasyonu (FAO) kaynaklı oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) süreçleri, Treg hücrelerinin süpresif aktivitelerini destekler. Bu süreçlerin düzenlenmesinde ana transkripsiyon faktörü olan FoxP3'ün etkili olduğu bilinmektedir (3-5). Bu bağlamda, yağ asitlerinin regülatör T hücre fonksiyonlarını ve otoimmün hastalıkların patogenezindeki rollerini anlamaya yönelik çalışmalar ve Treg hücrelerin enerji metabolizmalarını düzenleyen yağ asitlerinin, otoimmünite tedavisinde potansiyel terapötik hedef olabileceğini incelemek büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışma, otoimmün tiroiditli hastalarda, oleik asidin Treg hücrelerinin sayı ve fonksiyonları üzerindeki etkileriyle birlikte, hasta ve sağlıklı kontrollerde tiroid fonksiyon testleri ve serum oleik asit seviyelerinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Serum oleik asit düzeylerinin, Treg hücre fonksiyonları üzerindeki potansiyel etkisini ve bunun tiroid otoimmünitesinin patogenezindeki yerini incelemek hedeflenmiştir. Otoimmün tiroiditli bireylerde inflamatuvar süreçlerin ve oleik asidin potansiyel immünomodülatör etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Çalışma, otoimmün tiroiditli bireylerde Treg hücre popülasyonundaki değişikliklerin metabolik faktörlerle ilişkisini anlamayı, bu ilişkiden yola çıkarak otoimmün hastalıkların yönetiminde metabolik düzenleme stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Ayrıca, elde edilecek

sonuçların otoimmün tiroidit patogenezinde yağ asitlerinin rolüne dair yeni bakış açıları sunması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİNİN FONKSİYONLARI

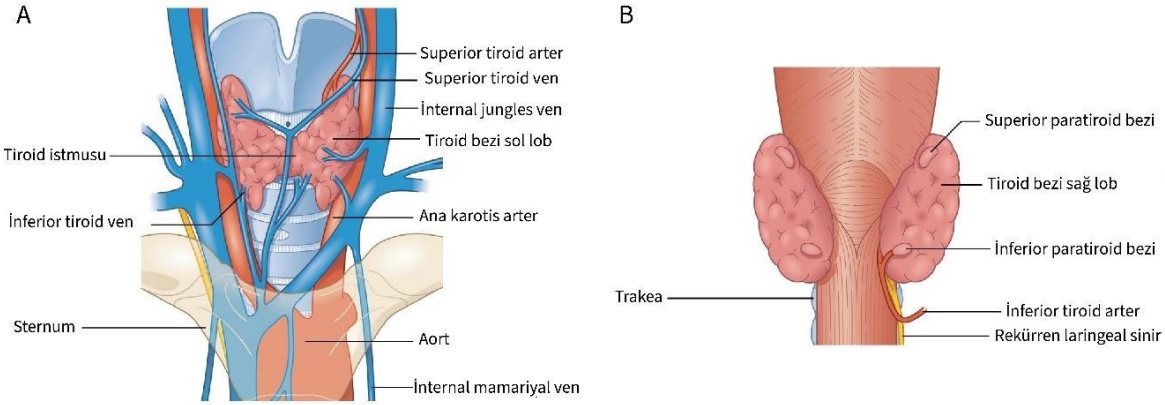
Tiroid bezi, vücuttaki çeşitli metabolik süreçleri düzenleyen hormonlar üreten, ön boyunda bulunan hayati bir endokrin organdır. Başlıca hormonları tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3), metabolik homeostazın korunmasında, büyüme, gelişim ve enerji harcaması üzerinde neredeyse tüm dokular üzerinde etkili ve kritik öneme sahiptir (6,7). Bu hormonların sentezi ve salınımı, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir; burada hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofiz bezinden tiroid uyarıcı hormon (TSH) salınımını uyarır ve bu da tiroid bezinin T4 ve T3 üretmesini teşvik eder (8).

Tiroid hormonları, lipit metabolizmasını, glukoz metabolizmasını ve genel enerji harcamasını düzenlemede önemli bir rol oynar. Lipitlerin mobilizasyonunu ve yıkımını kolaylaştırarak kolesterol metabolizmasını ve yağ asidi sentezini etkiler (9,10). Araştırmalar, hipotiroidizm gibi tiroid fonksiyon bozukluklarının, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserid seviyelerinin yükselmesiyle karakterize edilen dislipidemiye yol açabileceğini ve bu durumun kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceğini göstermiştir (9,11,12). Öte yandan, hipertiroidizm metabolizmayı hızlandırarak iştah artışına rağmen kilo kaybına neden olabilir (11).

Ayrıca, tiroid hormonları, özellikle hamilelik ve bebeklik döneminde normal büyüme ve gelişim için gereklidir. Nöronların olgunlaşmasında, protein sentezinin düzenlenmesinde, uzun kemiklerin büyümesinde ve genel metabolizma hızında rol oynarlar (13,14). Tiroid hormonlarının kritik bir bileşeni olan iyot, doğumsal hipotiroidizm ve diğer iyot eksikliği bozukluklarının önlenmesi için diyetle yeterli miktarda sağlanmalıdır (14). Tiroid fonksiyonu ile metabolik sağlık arasındaki ilişki, tiroid hormonlarının sentezini ve etkinliğini bozabilen çevresel faktörlerin etkisiyle daha da karmaşık hale gelir (15). Tiroid bezi, metabolizmayı, büyümeyi ve gelişimi düzenleyen tiroid hormonlarının üretimi yoluyla birçok fizyolojik sürecin ayrılmaz bir parçasıdır. Tiroid fonksiyon bozukluğu, önemli metabolik bozukluklara yol açabilir ve tiroid sağlığının korunması genel sağlık için oldukça önemlidir.

2.2. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezi, trakeanın üzerinde yer alan kelebek şeklinde hayati bir endokrin organdır. İki lobdan oluşur ve bu loblar bir istmus ile bağlanmıştır; bazı bireylerde istmusdan bir piramidal lob uzanabilir (16,17). Tiroid bezi, fibröz bir kapsülle çevrilidir ve bu kapsül pretrakeal fasya ile sarılmıştır. Bu yapı, tiroid bezine yapısal destek sağlar ve bezi trakeaya sabitleyerek yutkunma sırasında senkronize hareket etmesine olanak tanır (Şekil 2.1). Fibröz kapsül aynı zamanda bezin içerisine septalar göndererek loblara ayrılmasını sağlar ve bu septalar kan damarları ve sinirlerin geçişine olanak tanır (17). Tiroid bezinin anatomisi, rekürren larinksal sinir ve paratiroid bezleri gibi hayati yapılarla yakın ilişkisinden dolayı çeşitli cerrahi prosedürler için kritik öneme sahiptir. Tiroidektomi sırasında komplikasyonları önlemek için dikkatli diseksiyon gerektirir (18,19).



Şekil 2.1: Tiroid anatomisi (16)

Embriyolojik olarak, tiroid bezi, faringeal tabanın endoderminden köken alır ve foramen cecumdan boyundaki son konumuna kadar iner (20). Bu inme, daha sonra tiroid bezinin iki lobuna dönüşen iki loblu bir divertikül şeklinde gerçekleşir. Anatomik bir işaret olan Zuckerkandl tümseği, lateral anlagenin kalıntısıdır ve genellikle rekürren larinksal sinirin tanımlanmasında cerrahi prosedürlerde kullanılır (21,22). Tiroid bezinin anatomisindeki varyasyonlar, ek lobların veya alışılmadık vasküler beslenmenin varlığı gibi, cerrahi yaklaşımları ve sonuçları önemli ölçüde etkileyebilir (23,24). Mikroskobik olarak, tiroid bezi çok sayıda lobülden oluşur ve her lobülde küresel folikül bulunur. Bu foliküller, tek bir kübik epitel hücre

tabakasıyla çevrilidir ve içinde tiroglobulin açısından zengin bir kolloid içerir. Tiroglobulin, tiroid hormonlarının öncüsüdür. Foliküller arasında, kalsiyum homeostazında rol oynayan kalsitonin hormonunu salgılayan parafoliküler C hücreleri yer alır (25).

Fizyolojik olarak, tiroid bezi, esas olarak T4 ve T3 hormonlarının sentezi ve salınımı yoluyla metabolizmanın düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu hormonlar, tiroid bezinin foliküler hücrelerinde iyot ve tirozinden sentezlenir ve anterior hipofizden salınan TSH cevabında kana salınır (26). Tiroid hormonlarının üretiminin düzenlenmesi, yüksek T3 ve T4 seviyelerinin TRH ve TSH salınımını inhibe ettiği bir geri bildirim döngüsünü içerir ve bu sayede homeostazı korur (26).

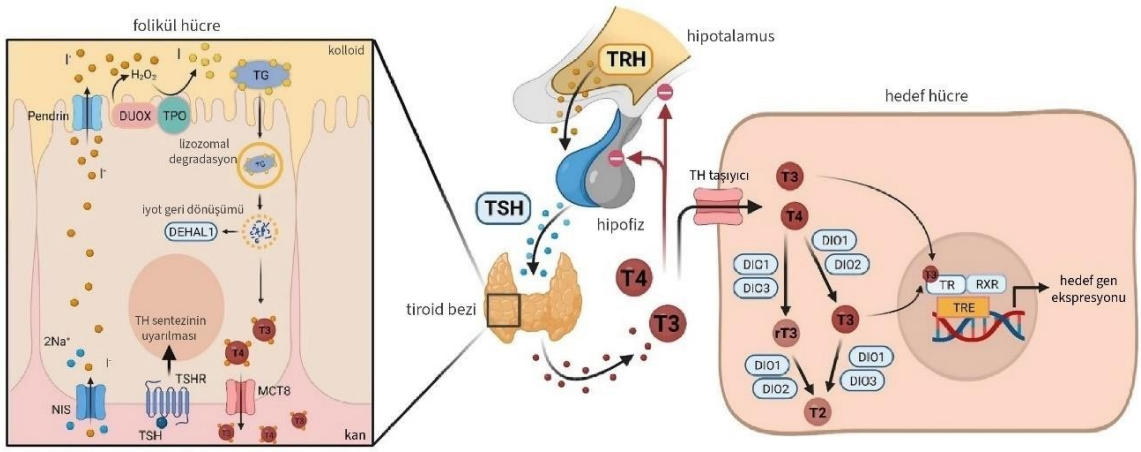
Tiroid bezinin vasküler beslenmesi esas olarak süperior tiroid arter (STA) ve inferior tiroid arter (İTA) tarafından sağlanmaktadır ve bu arterlerin anatomik seyri değişiklik göstermektedir (23,27). Tiroid bezi, sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinden otonom innervasyon alır. Sempatik lifler, servikal sempatik ganglionlardan gelir ve vazokonstrüksiyonu düzenler. Parasempatik innervasyon, vagus sinirinin dalları tarafından sağlanır. Özellikle cerrahi açıdan önemli olan rekürren larinks sinirleri bezin yakınında seyreder. Vasküler ilişkilerin anlaşılması, tiroid cerrahisi sırasında rekürren larinksal sinir veya paratiroid bezlerine istenmeyen zarar verme gibi cerrahi komplikasyonları minimize etmek için esastır (19). Ayrıca, bezin lenfatik drenajı, tiroid hastalıklarının, özellikle malignitelerin yayılmasında önemli bir rol oynar; bu nedenle, anatomisinin bilinmesi onkolojik değerlendirmeler için hayati öneme sahiptir. Tiroidden gelen lenf, prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf düğümlerine drene olur. İkincil drenaj, derin servikal lenf düğümlerine gerçekleşir. Bu lenfatik yol, özellikle tiroid malignitelerinin metastazında klinik olarak önemlidir (18).

Tiroid bezinin anatomisi ve fizyolojisi, metabolizma ve büyüme düzenlemesi işleviyle iç içe geçmiş bir şekilde bağlantılıdır. Yapısının, embriyolojik gelişiminin ve vasküler ilişkilerinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, etkili klinik yönetim ve cerrahi müdahaleler için gereklidir.

2.3. TİROİD HORMONU SENTEZİ

Tiroid hormonlarının, özellikle T4 ve T3 sentezi, insanlarda metabolik düzenleme, büyüme ve gelişim üzerinde derin etkileri olan kritik bir fizyolojik süreçtir. Tiroid bezi, bu hormonları, iyot bulunabilirliği, enzimatik aktivite ve hormonal düzenleme gibi çeşitli faktörlerin etkilediği karmaşık biyokimyasal tepkimelerin etkileşimi yoluyla sentezler (28). Bu hormonların sentezi ve salgılanması, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir ve hormonlar ile geri bildirim mekanizmalarının karmaşık bir etkileşimini içerir. Süreç, hipotalamusun TRH salgılamasıyla başlar. Bu hormon, ön hipofizi TSH salgılaması için uyarır. TSH, daha sonra tiroid bezine etki ederek iyot alımını artırır ve tiroid folliküllerinde tiroglobulinden T4 ve T3 sentezini teşvik eder (8,28,29).

Tiroid hormonlarının sentezi, tiroglobulindeki tirozin kalıntılarının iyodinasyonunu içeren birkaç önemli adımı kapsamaktadır. Bu süreç, tiroid peroksidaz (TPO) enzimi tarafından katalize edilir. TPO, iyodlanmış tirozinin birleşimini kolaylaştıran T3 ve T4 oluşumu için gerekli bir enzimdir (8). Sentezlendikten sonra, T4 kan dolaşımına salınır ve burada, hormonun iyot atomlarının uzaklaştırılmasıyla daha aktif bir form olan T3'e dönüştürülür. Bu süreç dejodinazlar tarafından gerçekleştirilir. Bu dönüşüm kritik bir öneme sahiptir, çünkü T3, tiroid hormonlarının biyolojik etkilerinin çoğunu hedef dokulardaki tiroid hormonu reseptörlerine (THR) bağlanarak gösteren formdur (8,25,26).



Şekil 2.2: Tiroid hormon sentezi (26)

Şekil 2.2'de gösterildiği üzere, tiroid hormonlarının (TH) seviyelerinin sabit bir dengede tutulması, sentez, metabolizma ve sinyalizasyon süreçlerinin birden fazla düzeyde sıkı bir şekilde kontrol edilmesiyle sağlanır. Bu süreç, hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) ekseni üzerinden düzenlenir. Hipotalamus, TRH salgılayarak hipofizin TSH üretimini uyarır. TSH, tiroid bezindeki TSH reseptörüne (TSHR) bağlanarak T4 ve T3 hormonlarının sentez ve salınımını teşvik eder. Dolaşımdaki TH seviyeleri, TRH ve TSH salgılanmasını negatif geri bildirim mekanizmasıyla düzenler. Tiroid bezinde hormon sentezi, öncelikle sodyum/iyodür simporteri (NIS) aracılığıyla folikül hücrelerine alınan iyodürün, Pendrin taşıyıcısıyla folikül lümenine taşınmasıyla başlar. TPO, çift oksidaz (DUOX) tarafından üretilen H_2O_2'yi kullanarak iyodürü iyodine oksitler ve tiroglobulin (Tg) molekülündeki tirozin kalıntılarını iyotlayarak monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşturur. İki DIT molekülü birleşerek T4, bir MIT ile bir DIT birleşerek T3 sentezlenir. Daha sonra tiroglobulin, folikül hücreleri tarafından pinositoz yoluyla alınır ve lizozomlarda parçalanarak serbest T4 ve T3 dolaşıma salınır. Bu süreçte iyodotirozin dehalogenaz (DEHAL1), MIT ve DIT'yi deiyodine ederek iyodür geri dönüşümünü sağlar. Dolaşımdaki T4 ve T3'ün büyük bir kısmı plazma proteinlerine bağlıdır ve sadece serbest fraksiyonlar (sT4 ve sT3) biyolojik olarak aktiftir. Serbest hormonlar, monokarboksilat taşıyıcı 8 (MCT8) ve organik anyon taşıyıcı 1C1 (OATP1C1) gibi transmembran taşıyıcılar aracılığıyla hedef hücrelere taşınır. Hücre içinde, iyototironin deiyodinazlar (DIO), tiroid hormonlarını aktive veya inaktive eder. DIO1 ve DIO2, T4'ü biyolojik olarak aktif T3'e dönüştürürken, DIO3, T4 ve T3'ü inaktif metabolitlere (rT3 ve 3,3'-T2) dönüştürerek etkilerini sonlandırır. Hedef hücrelerde T3, tiroid hormonu reseptörlerine (TRα ve TRβ) bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler ve hormonun biyolojik etkilerini ortaya çıkarır. TH taşıyıcıları, DIO enzimleri ve reseptörlerin ekspresyonu, yaşa ve dokuya özgü farklılıklar gösterir. Bu nedenle, tiroid hormonlarının hedef hücrelerdeki etkileri, taşıma, aktivasyon/inaktivasyon ve reseptör bağlanması süreçleri arasındaki karmaşık etkileşimlerin bir sonucudur. Bu mekanizmalar, tiroid hormonlarının organizmanın büyüme, metabolizma ve homeostazında oynadığı kritik rolü yerine getirmesini sağlar (26).

İyot, tiroid hormonları sentezi için gerekli bir moleküldür. Çünkü T3 ve T4'ün yapısına dahil edilir. Tiroid folikül hücreleri, sodyum-iyot simporteri (NIS) aracılığıyla kan dolaşımından iyot iyonlarını aktif olarak hücrelere taşıyarak iyotu

yoğunlaştırır. Folikül hücrelerine girdikten sonra, iyot iyonları, TPO enzimi tarafından iyoda oksitlenir ve ardından tiroglobulin (TG) içine dahil edilir (28,29). TPO, tiroid folliküllerinin kolloidinde depolanan büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindeki tirozin amino asidinin iyodinasyonunu katalize eder. Tiroglobulinin iyodinasyonu, monoiodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DIT) oluşumuna yol açar. Bu iyodlanmış tirozinler, T3 ve T4'ü oluşturmak üzere birleşebilir. Özellikle, iki DIT molekülü birleşerek T4'ü, bir MIT ve bir DIT molekülü ise T3'ü oluşturur. Bu bağlanma reaksiyonu da TPO tarafından katalize edilir. Bu süreç, normal tiroid fonksiyonunu sürdürmede iyot yeterliliğinin önemini göstermektedir. İyot eksikliği, hormon sentezinin bozulması nedeniyle guatr ve hipotiroidizm ile sonuçlanabilir (28-30). Ayrıca, selenyum, T4'ün T3'e deiyodine edilmesinde yer alan birkaç selenoproteinin bir bileşeni olarak tiroid hormonlarının sentezi ve metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır ve böylece aktif tiroid hormonlarının bulunabilirliğini düzenler (31).

Hipotalamustan salınan TRH yanıtı olarak ön hipofiz bezinden salgılanan TSH uyarısıyla tiroid bezi, proteoliz adı verilen bir süreçten geçer. Bu süreç, tiroglobulinden T3 ve T4'ün serbest bırakılarak kan dolaşımına salınmasını sağlar. TSH'nın tiroid folikül hücrelerindeki reseptörüne bağlanması, başta siklik AMP (cAMP) olmak üzere hücre içi sinyal yollarını aktive eder. Bu sinyal yolları, TPO ve tiroglobulin gibi tiroid hormonu sentezinde rol oynayan genlerin transkripsiyonunu artırır (32).

Tiroid hormonlarının sentezinin fizyolojik sonuçları, yalnızca metabolik düzenleme ile sınırlı değildir. Tiroid hormonları, kardiyovasküler, üreme ve sinir sistemleri dahil olmak üzere çeşitli organ sistemlerinin gelişiminde önemli bir rol oynar (30,33). Örneğin, embriyonik gelişim sırasında büyüme ve farklılaşma süreçlerini etkiler ve yaşam boyu metabolik homeostazın korunmasında gereklidir (34,35). Tiroid hormonlarının sentezindeki bozulmalar, gelişimsel gecikmeler ve bilişsel bozukluklarla karakterize olan konjenital hipotiroidizm gibi önemli sağlık sorunlarına yol açabilir (36).

Ayrıca, tiroid hormonlarının sentezi, diğer hormonal sistemlerin düzenlenmesi ile karmaşık bir şekilde bağlantılıdır. Örneğin, tiroid hormonları, hipofiz bezinden büyüme hormonunun salgılanmasını modüle edebilir ve bu da bu

endokrin sistemler arasında sinerjik bir ilişki olduğunu gösterir (8). Ayrıca, tiroid hormonlarının lipid metabolizmasını etkilediği ve metabolik sendrom ile kardiyovasküler hastalıklar riskini etkilediği gösterilmiştir (37). Bu çok yönlü etkileşim, tiroid hormonları sentezinin genel sağlık ve hastalık önleme açısından önemli olduğunu vurgulayan özelliklerdir.

Tiroid hormonlarının sentezi, metabolik düzenleme, büyüme ve endokrin fonksiyon için geniş kapsamlı etkileri olan hayati bir biyolojik süreçtir. Bu sentez için yeterli iyot ve selenyum seviyeleri kritik öneme sahiptir ve herhangi bir bozulma önemli sağlık sonuçlarına yol açabilir. Tiroid hormonları sentezinin mekanizmalarını ve önemini anlamak, tiroidle ilgili bozuklukların ele alınması ve genel sağlığın teşvik edilmesi için gereklidir (35,37).

2.4. TİROİD BEZİNİ ETKİLEYEN HASTALIKLAR

Tiroid bezi, işlevini ve genel sağlığını önemli ölçüde etkileyebilecek çeşitli hastalıklara duyarlıdır. Tiroidi etkileyen en yaygın durumlar arasında otoimmün hastalıklar, nodüler hastalıklar ve maligniteler yer almaktadır. Bu hastalıkların anlaşılması, etkili tanı ve yönetim için kritik öneme sahiptir.

Tiroidi etkileyen en yaygın otoimmün hastalıklardan biri Hashimoto tiroiditi (HT) olup otoimmün bir yanıt sonucu tiroid bezinin kronik iltihaplanması ile karakterizedir. Bu durum, tiroid dokusunun yavaş yavaş tahrip olmasına yol açarak birçok vakada hipotiroidizme neden olmaktadır (38). HT, diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisi nedeniyle önemli bir hastalıktır ve papiller tiroid kanseri gibi tiroid maligniteleri geliştirme riskini artırabilir (38,39). Pediatrik popülasyonlarda da HT, önemli bir otoimmün hastalık olarak kabul edilmektedir (39).

Graves hastalığı (GH), hipertiroidizme yol açan bir diğer büyük otoimmün hastalıktır. Tiroid bezinin TSH reseptörüne karşı otoantikorların uyarılması sonucu tiroid hormonlarının aşırı üretimi ile karakterizedir. Bu durum, kilo kaybı, anksiyete ve çarpıntı gibi belirtilere yol açabilir ve ayrıca acil tıbbi müdahale gerektiren, yaşamı tehdit eden bir durum olan tiroid krizi gibi komplikasyonlara neden olabilir (40).

Tiroidin nodüler hastalıkları, guatr ve tiroid nodülleri de yaygındır. Guatr, tiroid bezinin büyümesini ifade eder ve bu durum iyot eksikliği, otoimmün

hastalıklar veya nodüler hiperplazi nedeniyle ortaya çıkabilir (41). Tiroid nodülleri benign veya malign olabilir. Malign olanlar arasında papiller, foliküler ve medüller tiroid kanseri gibi çeşitli tiroid kanseri türleri bulunur (42). Tiroid nodüllerinin prevalansı yaşla birlikte artmakta olup, çoğu benign olsa da, küçük bir yüzdesi kanserli olabilir ve bu da görüntüleme ve ince iğne aspirasyon sitolojisi ile dikkatli bir değerlendirmeyi gerektirir (43,41).

Tiroid hemiagenezi, tiroid bezinin bir lobunun gelişmediği nadir bir konjenital anomalidir ve HT ve GH gibi diğer tiroid bozuklukları geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilidir (44,45). Tiroid hemiagenezli hastalar genellikle normal tiroid fonksiyonu ile başvursalar da, normal gelişmiş bir tiroid bezi olanlara kıyasla nodüler guatr ve maligniteler geliştirme riskleri daha yüksektir (44,46).

Bu durumların yanı sıra, tiroidi etkileyebilecek dış faktörler de vardır. Örneğin, radyasyona maruz kalma, tiroid kanseri riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir (47). Ayrıca, kronik böbrek hastalığı ve hemodiyaliz, tiroid bezinde morfolojik değişikliklere neden olarak fonksiyonunu ve hormon üretimini etkileyebilir (48). Tiroid bezi hastalıkları, öncelikle Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi otoimmün hastalıklar, nodüler hastalıklar ve tiroid hemiagenezi gibi konjenital anormalleri içeren geniş bir yelpazeye yayılmaktadır.

2.5. OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI

Otoimmün tiroid hastalıkları (OTH), tiroid bezini hedef alan anormal bir bağışıklık tepkisi ile karakterize edilen bir hastalık grubudur. OTH'ler, genel popülasyonun tahmini %5'ini etkileyen en yaygın otoimmün hastalıklardan biridir. Tiroid otoimmünitesi, tiroid antijenlerine karşı antikorların varlığı ile tanımlanır. Anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroidoglobulin (anti-Tg) gibi tiroid otoantikorlarının varlığı, bu hastalıkların tanısı ve ilerlemesinin izlenmesi için önemli biyomarkerler olarak hizmet etmektedir. En yaygın OTH'ler, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olarak bilinir. GH, bağışıklık sisteminin tiroid bezini aşırı miktarda tiroid hormonu üretmeye teşvik eden antikorlar ürettiği, hipertiroidizme neden olan otoimmün bir hastalıktır. HT ise bağışıklık sisteminin tiroid bezine saldırarak onu tahrip ettiği, hipotiroidizme yol açan bir otoimmün hastalıktır (31,49,50).

OTH'ler genellikle diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülür ve bu duruma poliotoimmünite adı verilir (51). Bu tür OTH'li hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla tiroid otoantikorlarının prevalansı daha yüksektir (52-54). OTH'ler, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), tip 1 diyabet mellitus (T1DM) ve Sjögren sendromu gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (52-55).

OTH'lerin gelişiminde hem genetik yatkınlık hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. D vitamini eksikliği, OTH'deki otoimmün duruma katkıda bulunan potansiyel bir çevresel faktör olduğu düşünülmektedir. CTLA-4 geni gibi genetik faktörlerin tiroid otoimmünitesinin gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (50,56). Oksidatif stres, GH ve Graves orbitopatisinin patogenezinde de rol oynamaktadır. Viral enfeksiyonlar ve bazı kimyasallara maruz kalma gibi çevresel faktörler de OTH'nin patogenezinde rol oynayabilir (57,58). Viral enfeksiyonlar (örneğin, Epstein-Barr virüsü) gibi çevresel faktörlerin OTH'nin başlangıcında rol oynadığı bildirilmiştir. Bu durum, enfeksiyon etkenlerinin genetik olarak yatkın bireylerde otoimmün yanıtları tetikleyebileceği veya kötüleştirebileceğini önermektedir (59).

Tiroid spesifik semptomların yanı sıra, OTH sistemik özelliklerle de kendini gösterebilir. Bunlar arasında kas-iskelet sistemi şikayetleri, sicca semptomatolojisi, gebelik kaybı ve nörolojik semptomlar yer alır (60,61). OTH'nın diğer otoimmün hastalıklarla birlikte bulunması, çeşitli otoimmün durumları olan hastalarda tiroid disfonksiyonu için tarama yapılmasının önemli olduğunu göstermektedir.

2.5.1. Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditi, kronik lenfositik tiroidit olarak da bilinen, bağışıklık sistemi tarafından tiroid bezinin hasarına yol açan bir otoimmün hastalıktır. HT, en yaygın otoimmün tiroid hastalığı olup hipotiroidizmin başlıca nedenidir. HT'nin patofizyolojisi, esas olarak tiroid peroksidaz ve tiroidoglobulin gibi tiroid spesifik antijenlere karşı otoantikorların üretilmesini içerir. Bu otoantikorlar, nihayetinde tiroid folikül hücrelerinin yok olmasına yol açan inflamatuar sürece katkıda bulunarak, tiroid hormon üretiminde azalma ve dolayısıyla hipotiroidizm ile sonuçlanır (38,62-64).

Klinik olarak, Hashimoto tiroiditi yorgunluk, kilo alımı, kuru cilt, kabızlık, soğuk intoleransı ve depresyon gibi hipotiroidizm ile tipik belirtilerle kendini gösterebilir. Bazı durumlarda, hastalar inflamatuar süreç nedeniyle tiroid bezinin büyümesi olan guatr yaşayabilir. İlginç bir şekilde, Hashimoto tiroiditi, akut alevlenmeler sırasında tekrarlayan ağrı ve artmış tiroid kan akışı ile karakterize edilen ağrılı kronik tiroidit adı verilen ağrılı bir varyant da gösterebilir (38,62,63,65,66).

HT, kadınlarda erkeklere kıyasla 7–10 kat daha sık görülen yaygın bir otoimmün hastalıktır. Bu hastalık, genetik yatkınlık, çevresel faktörlerle şekillenen X kromozomu inaktivasyon paternleri ve mikrobiyom kompozisyonu gibi etkenler nedeniyle gelişir ve öz tolerans mekanizmalarında bir dengesizliğe yol açar (66). Genetik yatkınlık, HT'nin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır; bu durum, ailevi kümelenme ve tip 1 diyabet ile çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla ilişkilerle desteklenmektedir (67). Viral enfeksiyonlar ve diyet bileşenleri gibi çevresel faktörler de hastalığın başlangıcını etkileyebilir (68).

Tiroid spesifik belirtilerin yanı sıra, HT'nin özellikle papiller tiroid karsinomu olmak üzere tiroid kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir. HT ve tiroid malignitelerinin bir arada bulunması, devam eden araştırmaların konusudur (69,70)

Hashimoto tiroiditinin yönetimi genellikle, tiroid hormon seviyelerini normalize etmek ve hipotiroidizm belirtilerini hafifletmek için tiroid hormonunun sentetik bir formu olan levotiroksin tedavisini içerir (71). Büyük guatrı olan ve kompresif belirtiler gösteren hastalarda cerrahi müdahale düşünülebilir (65). Tiroid fonksiyonu ve otoantikor seviyelerinin düzenli izlenmesi, hastalığın yönetimi ve tedavi ayarlamaları için gereksinimlerin değerlendirilmesi açısından hayati öneme sahiptir.

2.5.2. Hashimoto Tiroiditi Patogenezinde İmmün Sistem Elemanlarının Rolü

Hashimoto tiroiditi, otoantikorlar tarafından tiroid dokusunun yok edilmesi yoluyla hipotiroidizme yol açan yaygın bir otoimmün hastalıktır. Klinik etkileri, genetik bağlantıları ve yönetim stratejileri dikkate alındığında, bu durumun hasta sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini en aza indirmek için erken tanı ve uygun tedavi

büyük önem taşımaktadır. HT'nin patogenezinde, bağışıklık sistemi bileşenleri ile tiroid antijenleri arasındaki karmaşık etkileşim, hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (38,62).

HT'nin patogenezinin merkezinde, TPO ve Tg gibi tiroid spesifik antijenlere karşı otoantikorların üretimi yer almaktadır. B hücreleri, HT'nin ayırt edici özelliklerinden olan anti-Tg ve anti-TPO gibi otoantikorlar üretir. Bu otoantikorlar, bağışıklık sisteminin kendisi ile yabancı olanı ayırt edemediği bir otoimmün yanıtın göstergesidir ve tiroid folikül hücrelerinin yok olmasına yol açar. Bu otoantikorların varlığı, tiroid hasarının ciddiyeti ve hipotiroidizm derecesi ile ilişkilidir (72). Otoantikorların yanı sıra, HT, öncelikli olarak T hücre aracılı bir otoimmün hastalıktır. Özellikle T hücreleri olmak üzere lenfositlerin infiltrasyonu, HT'de gözlemlenen iltihaplanma sürecinde kritik bir rol oynamaktadır. T hücrelerinin aktive olması, pro-inflamatuar sitokinlerin salınımına neden olur ve bu durum dokuda daha fazla hasarı artırır. Özellikle Th1 ve Th17 hücreleri gibi otoreaktif T yardımcı hücreleri (Th hücreleri), otoimmün yanıtın başlatılmasında ve sürdürülmesinde merkezi bir rol oynar. Bu T hücreleri, Tg ve TPO gibi tiroid spesifik antijenleri tanıyarak tiroid dokusunun tahribine yol açar. Th hücre alt grupları arasındaki dengesizlik, HT'nin patogenezinde de ön plana çıkmaktadır. İnterferon-gamma (IFN-γ) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimi ile karakterize edilen artmış bir Th1 yanıtı ve interlökin-17 (IL-17) üretimi ile ilişkilendirilen Th17 yanıtı, tiroidde iltihaplanmayı ve doku hasarını artırabilir (38,62,73,76).

Dendritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunan hücreler, tiroid spesifik antijenlerini T hücrelerine sunarak otoimmün yanıtı başlatmada kritik bir rol oynar. Bozulmuş antijen sunumu ve merkezi ve periferal tolerans mekanizmalarındaki defektler, otoreaktif T hücrelerin aktivasyonuna yol açabilir (50).

Moleküler mimikri, HT'de otoimmün yanıtların başlatılmasını açıklamak için önerilen bir diğer mekanizmadır. Bu fenomen, bir patojenin tiroid antijenleri ile yapısal benzerlikler paylaşması durumunda meydana gelir ve bu da çapraz reaktivite ve sonrasında tiroide karşı bağışıklık aktivasyonuna yol açar (74). Genetik faktörler, özellikle insan lökosit antijeni (HLA) genlerindeki polimorfizmler, HT'ye karşı duyarlılıkta etkili olmuştur; bu genler, antijen sunumu ve T hücresi aktivasyonu

açısından kritik bir rol oynamaktadır (50,60). İyot alımı ve enfeksiyonlar gibi çevresel faktörler de genetik olarak yatkın bireylerde otoimmün yanıtı tetikleyebilir veya artırabilir (60).

Regülatör T hücreleri (Treg hücreleri) bağışıklık toleransının sağlanmasında ve otoimmünitenin önlenmesinde kritik bir rol oynar. HT hastalarında Treg fonksiyonunun bozulması veya Treg sayısındaki azalma, öz toleransın bozulmasına neden olur (75). HT'de, Tregs'in oranında ve işlevinde bir azalma gözlemlenmiştir. Bu durum, tiroid antijenlerine karşı tolerans kaybına sebep olabilir (61).

Hashimoto tiroiditinin patogenezi, otoantikorlar, T hücreleri ve düzenleyici mekanizmalar gibi bağışıklık sistemi bileşenleri ile genetik ve çevresel faktörler arasında çok yönlü bir etkileşimi içermektedir. Bu etkileşimlerin anlaşılması, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ve otoimmün tiroid hastalıklarında hasta sonuçlarının iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

2.5.3. Hashimoto Tiroiditi Patogenezinde T Lenfositlerin Rolü

Hashimoto tiroiditinin patogenezi, bu durumu karakterize eden otoimmün yanıtında kritik roller oynayan T hücrelerinden önemli ölçüde etkilenmektedir. T hücrelerinin bu süreçte önemli rolleri birkaç mekanizma aracılığıyla anlaşılabilir.

Öncelikle, T yardımcı hücreleri, özellikle Th1 ve Th17 alt grupları, HT'deki otoimmün yanıtta merkezi bir öneme sahiptir. Yapılan çalışmalar, HT'li hastalarda bu T hücresi alt gruplarının farklılaşmasında bir dengesizlik olduğunu göstermiştir. Özellikle, pro-inflamatuar sitokinler, örneğin IFN-γ üreten Th1 hücrelerinin artışı, hastalık ile ilişkilendirilmiştir. IL-17 salgılayan Th17 hücreleri de tiroid bezindeki iltihabi ortama katkıda bulunarak, doku hasarını ve otoimmüniteyi artırmaktadır. Bu sitokin aracılı yanıt, ek bağışıklık hücrelerinin bölgeye çağrılmasına neden olarak iltihaplanma sürecini daha da şiddetlendirir (75-78).

Ayrıca, HT'de T hücrelerinin aktivasyonu TPO ve Tg gibi tiroid antijenlerinin tanınması ile kolaylaştırılmaktadır. Bu otoantijenlerin varlığı, oto-reaktif T hücrelerinin aktivasyonunu tetikler ve bu hücreler, tiroide özgü proteinlere karşı otoantikorlar üretmek üzere B hücrelerini daha fazla uyarabilir. Elde edilen otoantikorlar, özellikle anti-TPO antikorları, HT'nin tanısında yaygın olarak

kullanılan biyomarkerlerdir ve devam eden otoimmün sürecin bir göstergesi olarak kabul edilir (2,72,75,77).

T hücrelerinin tiroid dokusuna yapışması ve infiltrasyonu, HT'nin patogenezinde de kritik bir öneme sahiptir. Aktive T hücreleri, tiroid içindeki endotelyal hücreler üzerinde vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ile etkileşime giren çok geç antijen-4 (VLA-4) gibi spesifik adezyon molekülleri ifade ederler. Bu etkileşim, T hücrelerinin tiroid bezine göçünü kolaylaştırır ve burada tiroid folikül hücreleri üzerinde sitotoksik etkilerini göstererek hücre ölümü ve tiroid disfonksiyonuna yol açar (79,80).

Treg'ler, bağışıklık toleransını sürdürmede kritik bir rol oynamaktadır. HT'de genellikle Treg'lerin sayısı ve işlevinde bir azalma gözlemlenmektedir; bu durum, tiroid antijenlerine karşı tolerans kaybına ve sonrasında otoimmün saldırıya katkıda bulunabilir. Efektör T hücreleri ile Treg'ler arasındaki dengesizlik, tiroide karşı kontrolsüz bağışıklık yanıtlarına yol açabilir ve hastalığın patogenezini daha da ilerletebilir (75,81).

T hücreleri, sitokin üretimi, antijen tanıma, adezyon ve tiroid dokusuna infiltrasyon yoluyla Hashimoto tiroiditinin patogenezinde bütünleyici bir rol oynamaktadır. T hücrelerinin yanıtlarındaki disregülasyon ve bağışıklık toleransının kaybı, bu otoimmün hastalığın karakteristik özelliği olan tiroid bezinin kronik iltihaplanması ve tahribatına katkıda bulunmaktadır.

2.5.4. Hashimoto Tiroiditi Patogenezinde T Regülatör Hücrelerin Rolü

Hashimoto tiroiditinde Treg hücrelerinin rolü çok yönlüdür ve bağışıklık homeostazının korunması ile aşırı otoimmün yanıtların önlenmesinde kritik öneme sahiptir. Treg hücreleri, FOXP3 transkripsiyon faktörünün ekspresyonu ile karakterize edilen ve gelişimleri ile işlevleri için gerekli olan özel bir CD4+ T hücresi alt grubudur (2,75). HT bağlamında, Treg hücreleri, hastalığın patogenezine katkıda bulunan birkaç spesifik rol oynamaktadır.

2.5.4.1. Bağışıklık toleransının sürdürülmesi: Treg hücreleri, TPO ve Tg gibi tiroid antijenlerini tanıyan oto-reaktif T hücrelerini baskılayarak kendi kendine toleransın korunmasında kritik bir rol oynarlar. HT'de Treg işlevinin bozulması veya sayılarındaki azalma, toleransın bozulmasına yol açarak tiroid bezini hedef alan oto-

reaktif T hücrelerinin aktivasyonuna neden olabilir. Bu tolerans kaybı, otoimmün tiroid hastalıklarının gelişiminde anahtar bir faktördür (77,80-83).

2.5.4.2. Sitokin üretimi ve bağışıklık düzenlemesi: Treg hücreleri, iltihaplanma yanıtını azaltmaya ve doku onarımını teşvik etmeye yardımcı olan interlökin-10 (IL-10) ve transformasyon büyüme faktörü-beta (TGF-β) gibi immün baskılayıcı sitokinler üretir. HT'de, pro-inflamatuar T yardımcı hücreleri ile Tregs arasındaki denge bozulmuş ve bu durum, tiroid hasarına katkıda bulunan artmış bir iltihabi yanıtın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Tregs'in bu sitokinleri üretimi, HT'nin patogenezinde rol oynayan Th1 ve Th17 hücrelerinin etkilerini dengelemek için esastır (84).

2.5.4.3. Efektör T hücre aktivasyonunun inhibisyonu: Treg hücreleri, hücre-hücre teması ve inhibitör sitokinlerin salgılanması gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla efektör T hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu doğrudan inhibe ederek düzenleyici etkilerini gösterirler. Bu etkileşim, oto-reaktif T hücrelerinin aşırı aktivasyonunu önlemede hayati öneme sahiptir. HT'de Treg hücrelerin işlevsel bozukluğu gözlemlenmiş olup, bu durum aktif efektör T hücrelerin artmış seviyeleri ve kötüleşen otoimmün yanıtlarla ilişkilidir (77,85).

2.5.4.4. Th17 hücre düzenlemesindeki rolü: HT'de Th17 ve Treg hücreleri arasında bilinen bir dengesizlik vardır; Th17 hücrelerinin artışı iltihaplanma ve doku hasarına katkıda bulunmaktadır. Treg hücreleri, Th17 hücrelerinin farklılaşmasını düzenlemede rol oynamaktadır ve işlev bozuklukları aşırı aktif bir Th17 yanıtına yol açabilir, bu durum HT'deki otoimmün süreci daha da sürdürür. Bu dengesizlik önemlidir, çünkü Th17 hücreleri, tiroid iltihaplanmasını artıran pro-inflamatuar sitokinlerin üretimi ile ilişkilidir (86,87).

2.5.4.5. Apoptoz ve hayatta kalma mekanizmaları: Treg hücreleri, HT'deki iltihabi ortamdan etkilenen apoptoza maruz kalabilir. c-FLIP (hücresel FLICE inhibe edici protein) ekspresyonu gibi faktörler, Treg hayatta kalması için kritik öneme sahiptir. HT'de artmış apoptoz nedeniyle Treg hücre kaybı, otoimmün yanıtları kontrol etme kapasitesinin azalmasına yol açabilir ve tiroidit gelişimini teşvik edebilir (88,89).

Treg hücreleri, bağışıklık toleransını sürdürme, sitokin üretimini düzenleme, efektör T hücre aktivasyonunu inhibe etme ve Th17 ile Treg hücreleri arasındaki

dengeyi yönetme yoluyla Hashimoto tiroiditinin patogenezinde hayati bir rol oynamaktadır. HT'deki Treg hücrelerinin işlev bozukluğu veya azalması, bağışıklık toleransının bozulmasına ve tiroid bezine yönelik sonrasında gelişen otoimmün saldırıya katkıda bulunarak, hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir yere sahiptir.

2.6. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid fonksiyon testleri, tiroid bezinin durumu ve işlevlerini değerlendirmek amacıyla kullanılan bir grup kan testidir. Bu testler, çeşitli tiroid hastalıklarının tanı ve takibinde kritik bir rol oynar (90,91).

2.6.1. Tiroid Hormon Testlerinin Hastalıkların Tanı ve Takibinde Değerlendirilmesi

Tiroid fonksiyon testleri, çeşitli tiroid bozukluklarının tanısı, yönetimi ve izlenmesi için gereklidir. Hipotiroidizm, yüksek TSH ve düşük ST4 seviyeleri ile karakterizedir. Hipertiroidizm, düşük TSH ve yüksek ST4 ve/veya ST3 seviyeleri ile karakterizedir. Subklinik tiroid disfonksiyonunda, normal ST4 ve ST3 seviyeleri ile anormal TSH seviyeleri görülür. Otoimmün tiroid bozuklukları, tiroid otoantikorlarının varlığı ile tanımlanır. Tiroid nodülleri ve kanserleri durumların değerlendirilmesi ve yönetiminde tiroid fonksiyon testleri yardımcıdır. Gebelikte tiroid disfonksiyonu ve gebelik sırasında tiroid hormon seviyelerindeki fizyolojik değişiklikler nedeniyle tiroid fonksiyonunun izlenmesi kritik öneme sahiptir (92,93). Diğer tıbbi durumlarda tiroid disfonksiyonu, otoimmün hastalıklar, diyabet ve yaşlı bireylerde tiroid bozukluklarını taramak ve izlemek için sıklıkla kullanılır (55,67,94).

2.6.1.1. Tiroid uyarıcı hormon (TSH): TSH, hipofiz bezi tarafından üretilir ve tiroid fonksiyonunun birincil düzenleyicisidir. TSH ölçümü, hipotiroidizm ve hipertiroidizm dahil olmak üzere tiroid bozukluklarının tanısında en hassas ve güvenilir testtir (90).

2.6.1.2. Tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3): T4 ve T3, tiroid bezi tarafından üretilen iki ana tiroid hormonudur. Serbest T4 (ST4) ve serbest T3 (ST3) düzeylerinin ölçülmesi, vücutta aktif tiroid hormonlarının bulunabilirliği hakkında bilgi verir (91).

2.6.1.3. Tiroid otoantikorları: Tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve tiroglobulin (anti-Tg) otoantikorları, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi otoimmün tiroid bozukluklarının belirteçleridir (91).

Tiroid fonksiyon testlerinin yorumlanmasında hastanın klinik durumu, tıbbi geçmişi ve yaş, gebelik durumu ile diğer tıbbi durumlar gibi faktörlerin dikkate alınması gerekir (94,95). Bu testlerin doğru şekilde yorumlanması, tiroid bozukluklarının doğru tanı ve yönetimi için büyük önem taşır.

2.7. YAĞ ASİTLERİ

Serum ve plazmada bulunan doymuş ve doymamış yağ asitleri (FA), kardiyovasküler sağlık, metabolik düzenleme ve hücresel işlevler gibi birçok alanda önemli rol oynamaktadır. Bu yağ asitlerinin rollerini anlamak, çeşitli sağlık koşullarını hafifletmek için diyet önerileri ve terapötik stratejiler geliştirilmesinde kritik öneme sahiptir.

Doymuş yağ asitleri (SFA) ve doymamış yağ asitleri (UFA), sağlık sonuçlarını etkileyen belirgin biyolojik etkilere sahiptir. Araştırmalar, özellikle tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) açısından daha yüksek UFA alımının, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin azalması ve daha düşük kolesterol seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Örneğin, UFA açısından zengin diyetlerin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol seviyelerini azaltırken, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyelerini artırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır; bu durum kardiyovasküler sağlık açısından faydalıdır. Aksine, aşırı SFA alımının lipid profilleri üzerinde olumsuz etkilerle ilişkili olduğu, ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler durumların gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (96-102).

Ayrıca, serumda SFA ve UFA arasındaki denge, çeşitli sağlık koşullarına yönelik bir biyomarker olarak hizmet edebilir. Örneğin, şiddetli kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda SFA'da önemli bir artış ve UFA'da bir azalma gözlemlenmiştir; bu durum yağ asidi bileşimi ile hastalık şiddeti arasında potansiyel bir bağlantıyı göstermektedir. Bu ilişki, serum yağ asidi profillerinin klinik ortamlarda izlenmesinin önemini vurgulamaktadır, çünkü bu profiller bireyin

metabolik durumu ve diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklara yönelik risk faktörleri hakkında bilgi verebilir (98,99,101,102).

Kardiyovasküler etkilerin yanı sıra, yağ asitlerinin iltihaplanma ve insülin sinyalizasyonu gibi hücresel süreçlerdeki rolü de kritik öneme sahiptir. Doymuş yağ asitleri, özellikle palmitik asit, insülin sinyalizasyonunu etkileyebilen iltihaplanma yollarını aktive edebilmektedir, bu da insülin direncine yol açmaktadır (103,104,105). Bu durum, serumda bulunan yağ asidi türlerinin metabolik sağlığı ve tip 2 diyabet geliştirme riskini etkileyebileceğini önermektedir. Öte yandan, UFAs'nın anti-inflamatuar etkilerle ve insülin duyarlılığını artırması ile ilişkilendirildiği, metabolik bozukluklara karşı koruyucu rolünü vurgulamaktadır (105).

Ayrıca, serum ve plazma yağ asidi bileşimi, diyet alışkanlıklarını ve yaşam tarzı seçimlerini yansıtabilir, bu da onu beslenme değerlendirmeleri için değerli bir araç haline getirmektedir. Doymuş yağ asitlerinin, diyetle doymamış yağ asitleri ile değiştirilmesinin serum lipid profilleri üzerinde olumlu etkiler ortaya çıkardığı gösterilmiştir, bu da lipid ile ilişkili sağlık sorunlarının yönetiminde diyet modifikasyonlarının önemini göstermektedir (106). Bu diyet yaklaşımı, dislipidemi ve ilgili komplikasyonlar için risk altında olan popülasyonlarda özellikle önemlidir.

Serum ve plazmada bulunan doymuş ve doymamış yağ asitlerinin önemi, kardiyovasküler sağlık, metabolik düzenleme ve hücresel fonksiyon üzerindeki belirgin etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bu yağ asitlerinin farklı rollerinin anlaşılması, optimal sağlık sonuçlarını desteklemek için dengeli bir diyetin önemini göstermektedir.

2.7.1. Tiroid Hormonları ve Yağ Asidi Metabolizması

T3 ve T4 başta olmak üzere tiroid hormonları, yağ asidi metabolizmasının düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu hormonlar, lipogenez, lipoliz ve yağ asidi oksidasyonu gibi çeşitli metabolik yolları etkileyerek vücuttaki genel lipid homeostazını etkiler.

2.7.1.1. Lipogenez düzenlemesi: Tiroid hormonları, yağ asitlerinin lipid öncüllerinden sentezlenmesi süreci olan *de novo* lipogenezi teşvik eder. Yağ asidi üretimi için hayati öneme sahip yağ asitsentaz (FAS) ve asetil-CoA karboksilazı

(ACC) gibi ana lipogenik enzimlerin ekspresyonunu artırırlar. Ayrıca, tiroid hormonları, tiroid hormonu yanıt verici protein (THRSP) tarafından düzenlenen lipid sentezi ile ilgili genlerin transkripsiyonunu destekler. Lipogenez teşviki, özellikle trigliserit ve kolesterol sentezinin arttığı karaciğerde belirgin bir şekilde görülmektedir (107,108).

2.7.1.2. Lipolizi teşvik etme: Tiroid hormonları, lipogenezi teşvik etmenin yanı sıra, depolanan yağların serbest yağ asitlerine parçalanması süreci olan lipolizi de kolaylaştırır. Trigliseritleri lipoproteinlerde hidrolize eden lipoprotein lipazı (LPL) enzimlerinin aktivitesini artırarak, enerji üretimi için serbest yağ asitlerinin mevcut olmasını artırır. Dahası, tiroid hormonları, yağ asitlerinin β-oksidasyonu için mitokondrilere taşınmasında kritik öneme sahip karnitin palmitoiltransferaz 1 (CPT1) gibi yağ asidi oksidasyonu ile ilgili genlerin ekspresyonunu uyarır (107).

2.7.1.3. Yağ asidi oksidasyonu üzerindeki etki: Tiroid hormonları, yağ asitlerinin oksidasyonla enerji üretiminde kullanıldığı mitokondrial yağ asidi β-oksidasyonunu aktive etmesi ile bilinir. Bu aktivasyon, mitokondrial işlev ve yağ asidi taşınması ile ilgili genlerin yukarı düzenlenmesi yoluyla gerçekleşir. Tiroid hormonlarının varlığı, yağ asitlerinin oksidasyonunu kolaylaştıran uncoupling protein (UCP) ve diğer proteinlerin ekspresyonunu artırarak enerji harcamasını artırır ve yağ birikimini azaltır (109,110).

2.7.1.4. Kolesterol metabolizması üzerindeki etki: Tiroid hormonları, kolesterol metabolizmasında da önemli bir rol oynamaktadır. Karaciğerde kolesterol sentezi ve alımı ile ilgili enzimlerin, örneğin 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA redüktazı (HMGCR) ve LDL reseptörlerinin ekspresyonunu düzenlerler. Hipotiroidizm, total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinin artışı ile ilişkilidirken, hipertiroidizm genellikle metabolizmanın hızlanması nedeniyle daha düşük kolesterol seviyelerine yol açar (108,111).

2.7.1.5. Diğer hormonlarla etkileşim: Tiroid hormonlarının yağ asidi metabolizması üzerindeki etkileri, insülin gibi diğer hormonlarla etkileşimler aracılığıyla da aracılık edilmektedir. Tiroid hormonları, insülin duyarlılığını ve genel metabolik durumu etkileyebilir; bu da lipid metabolizmasını etkiler. Örneğin, tiroid disfonksiyonu insülin direncine yol açabilir, bu da lipid metabolizmasını daha da karmaşık hale getirerek dislipidemi riskini artırır (112-113).

Tiroid hormonları hem lipogenezi hem de lipolizi etkileyerek, yağ asidi oksidasyonunu artırarak ve kolesterol metabolizmasını modüle ederek yağ asidi metabolizmasının önemli düzenleyicileridir. Bu hormonların etkileri, anahtar metabolik enzimlerin ve yolların düzenlenmesi yoluyla aracılık edilmekte olup, tiroid fonksiyonunun lipid homeostazını ve genel metabolik sağlığı sürdürmedeki önemini öne çıkarmaktadır.

2.7.2. Yağ Asitlerinin Otoimmün Tiroid Hastalıklarındaki Rolü

Yağ asitlerinin otoimmün tiroid hastalıklarındaki rolü, diyet yağları, bağışıklık yanıtı ve tiroid fonksiyonu arasındaki karmaşık etkileşim nedeniyle giderek daha fazla ilgi çeken bir araştırma konusu haline gelmiştir. Özellikle doymuş ve doymamış yağ asitleri, inflamasyonu, bağışıklık sisteminin düzenlenmesini ve Hashimoto tiroiditi ile Graves hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıklarının patogenezinde kritik öneme sahip metabolik süreçleri etkileyebilmektedir.

Doymamış yağ asitleri, özellikle omega-3 yağ asitlerinin, anti-inflamatuar etkiler gösterdiği ve bu durumun otoimmün hastalıkların yönetiminde faydalı olabileceği gösterilmiştir. Araştırmalar, omega-3 yağ asitlerinin, pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini azaltarak ve anti-inflamatuar medyatörlerin üretimini teşvik ederek bağışıklık yanıtını modüle edebileceğini göstermektedir (114-116). Bu modülasyon, OTH'lerde, inflamasyonun tiroid doku hasarı ve disfonksiyonunda kritik bir rol oynadığı durumlarda özellikle önemlidir. Örneğin, tiroid antijenlerine karşı otoantikorların varlığı, OTH'lerin belirgin bir özelliğidir ve UFA'nın diyet yoluyla alınması, bu otoantikorların üretimine yol açan inflamatuar süreçlerin azaltılmasına yardımcı olabilir (117,118).

Buna karşılık, doymuş yağ asitleri pro-inflamatuar yanıtlarla ilişkilendirilmekte ve otoimmün hastalıkların seyrini kötüleştirebilmektedir. Yükselmiş SFA seviyeleri, inflamatuar sitokin üretimini artırarak OTH'nin ilerlemesine katkıda bulunabilir. (119). Bu nedenle, diyetteki SFA ve UFA dengesinin önemi büyüktür; yüksek SFA içeren bir diyet, bireyleri otoimmün tiroid hastalıkları geliştirme riski altında bırakabilirken, UFA açısından zengin bir diyet koruyucu faydalar sağlayabilir (120).

Yağ asitleri ile tiroid fonksiyonu arasındaki etkileşim karmaşıktır. Araştırmalar, yağ asidi bağlayıcı proteinlerin (FABPs), yağ asidi metabolizmasında rol oynadığını ve otoimmün hastalıklardaki inflamatuar yanıtı etkileyebileceğini önermektedir (121). Bu proteinler, yağ asitlerinin hücreler içindeki taşınması ve metabolizmasında yer alır ve otoimmün hastalıklar bağlamında ifadeleri değişebilir, bu da tiroid fonksiyonunu ve bağışıklık yanıtını etkileyebilir.

Diğer otoimmün hastalıkların varlığı genellikle OTH ile ilişkilendirilmekte olup, bu durum yağ asidi metabolizmasını da içerebilecek ortak bir patofizyolojik mekanizmanın varlığını düşündürmektedir (116,122). Örneğin, otoimmün hepatitli hastalarda sıklıkla eş zamanlı otoimmün tiroid hastalığı görülmektedir; bu da sistemik inflamasyon ve metabolik disfonksiyonun yağ asidi profilleri tarafından etkilenebileceğini göstermektedir (122).

Yağ asitleri otoimmün tiroid hastalıklarının patogenezinde ve yönetiminde kritik bir rol oynamaktadır. Doymamış yağ asitlerinin tüketiminin, inflamasyon ve bağışıklık disregülasyonuna karşı koruyucu etkiler sağladığı, doymuş yağ asitlerinin ise bu durumları kötüleştirdiği görünmektedir. Yağ asidi kompozisyonu üzerindeki diyet etkilerini anlamak, OTH'li bireyler için diyet önerileri ve tedavi stratejileri geliştirmede önemli bir unsur olabilir.

2.7.3. Oleik Asidin Otoimmün Tiroid Hastalıklarındaki Etkisi Ve Önemi

Oleik asidin otoimmün tiroid hastalıklarındaki (OTH) etkisi ve önemi, bağışıklık modülasyonu, inflamasyon ve metabolik düzenleme bağlamında giderek daha fazla tanınmaktadır. Oleik asit, tekli doymamış yağ asidi olup, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi OTH'lerin patofizyolojisini etkileyen çeşitli sağlık yararlarına sahip olduğu gösterilmiştir (5).

Oleik asidin temel rollerinden biri, bağışıklık yanıtlarını modüle etme yeteneğidir. Araştırmalar, oleik asidin bağışıklık hücrelerinin, özellikle T yardımcı hücrelerinin farklılaşmasını ve işlevini etkileyebileceğini göstermektedir. Özel olarak, oleik asidin anti-inflamatuar yanıtlarla ilişkilendirilen M2 makrofajlarının polarizasyonunu teşvik ettiği, pro-inflamatuar M1 makrofaj fenotipini ise inhibe ettiği gösterilmiştir. Makrofaj polarizasyonundaki bu kayma, aşırı aktif bir bağışıklık yanıtının OTH'lerin belirgin bir özelliği olduğu göz önüne alındığında, otoimmün

koşulların yönetiminde kritik olabilir. Oleik asit, M2 yanıtını artırarak tiroid dokusuna zarar veren ve otoantikor üretimine katkıda bulunan inflamatuar süreçleri hafifletmeye yardımcı olabilir (123-126).

Oleik asit, otoimmün hastalıklar bağlamında hayati öneme sahip olan sitokin üretiminin düzenlenmesiyle ilişkilendirilmiştir. Araştırmalar, oleik asidin pro-inflamatuar sitokin seviyelerini azaltırken, anti-inflamatuar medyatörlerin üretimini artırabileceğini önermektedir. Bu denge, inflamatuar sitokinlerin tiroid dokularına yönelik otoimmün saldırıyı şiddetlendirebileceği OTH'lerde özellikle önemlidir. Oleik asidin sitokin profillerini modüle etme yeteneği, dolayısıyla OTH'leri yönetmek ve klinik bulgularını azaltmak için bir tedavi seçeneği sunabilir (127-128).

Bağışıklık modüle edici etkilerinin yanı sıra, oleik asit lipid metabolizması üzerindeki olumlu etkileriyle de bilinmektedir. LDL kolesterol seviyelerini düşürdüğü ve genel lipid profillerini iyileştirdiği gösterilmiştir; bu, dislipidemi ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki göz önüne alındığında önemlidir. Oleik asit açısından zengin diyetlerin, kardiyovasküler hastalık riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur; bu, kardiyovasküler komplikasyon riski artmış OTH'li hastalar için özellikle önemlidir (97,129).

Oleik asidin insülin duyarlılığını artırma ve inflamasyonu azaltma rolü dikkate değerdir. Otoimmün durumlarda sıklıkla insülin direnci gözlemlenir ve oleik asidin insülin sinyal yollarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu etki, OTH'li bireyler için, özellikle metabolik sendrom veya tip 2 diyabet ile başa çıkanlar için faydalı olabilir; bu durumlar, otoimmün tiroid bozukluklarıyla sıkça birlikte görülmektedir (105,130).

Son olarak, oleik asidin diyet uygulamalarına dahil edilmesi, OTH'lerin gelişimini önleyici bir strateji olarak hizmet edebilir. Anti-inflamatuar özellikleri ve bağışıklık yanıtlarını modüle etme yeteneği göz önüne alındığında, oleik asit açısından zengin diyetler otoimmün tiroid hastalıklarının insidansını veya şiddetini azaltabilir. Bu, otoimmün hastalıkların yüksek prevalansa sahip olduğu popülasyonlarda, diyet müdahalelerinin kamu sağlığı stratejileri açısından bir rol oynayabileceği anlamına gelmektedir.

Oleik asit, otoimmün tiroid hastalıkları bağlamında bağışıklık modülasyonu, lipid metabolizması üzerindeki etkisi ve insülin duyarlılığını artırma potansiyeli ile

önemli bir rol oynamaktadır. Diyet uygulamalarına dahil edilmesi, OTH'leri yönetmek ve potansiyel olarak önlemek için faydalı bir strateji sunabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK İZİN

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) desteği ile gerçekleştirilmiştir (Proje No: 2022/134). Tez çalışmasının gerçekleştirilmesi için klinik araştırmalar etik kurul kararı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan (Kurul No: 2022/20) alınmıştır (Ek-1). Çalışmaya dahil edilecek hasta ve kontrol grubuna Gönüllü Onam Formu (Ek-2) ile çalışma hakkında bilgilendirme yapılarak ve biyolojik örneklerin toplanması için gerekli onaylar temin edilmiştir.

3.2. HASTA VE KONTROL GRUBU BELİRLEME KRİTERLERİ

Çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan 2.Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bozuklukları Anabilim Dalından Uluslararası Otoimmün Tiroid Hastalığı çalışma grubu kriterlerine göre otoimmün tiroidit hastalığı tanısı almış, ilaç tedavisi başlanmamış bireyden, cinsiyet farkı gözetilmeden, periferik kan örnekleri temin edilmiştir. Bu hastalıklar dışında viral enfeksiyon geçiren, akut veya kronik sağlık problemleri olan bireyler çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Çalışmaya, otoimmün tiroidit tanısı almış toplam 28 Hashimoto Tiroiditli hasta ve yaşları ve cinsiyetleri eşleştirilmiş 28 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir.

Otoimmün tiroidit tanısı ve takibi için kullanılan laboratuvar testleri kapsamında, çalışmaya katılan bireylerin tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4, sT3, anti-TPO, anti-TG), plazma lipit profili (total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve HDL kolesterol), glukoz, HbA1c, insülin, D vitamini ve selenyum değerleri kaydedilmiştir. Ayrıca, tanı ve takip amacıyla yapılan tiroid ultrasonografisi sonuçları da çalışmada değerlendirilmiştir.

Katılımcılardan alınan kan örnekleri, akan hücre ölçer yöntemiyle Treg hücre popülasyonunu ölçmek için kullanılmıştır. Otoimmün tiroidit hastalığında serum oleik asit seviyesini ölçmek için gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) yöntemi kullanılmıştır.

3.3. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE HAZIRLANMASI

3.3.1. Kimyasallar ve Solüsyonlar

- Anti-CD25 phycoerythrin (PE), Clone BC96, (eBioscience, 12-0259-80)
- Anti-CD4 PerCP-Cy5-5, Clone RPA-T4 (eBioscience, 45-0049-42)
- Anti-FOXP3 FITC, Clone 236A/E7 (eBioscience, 11-4777-42)
- LIVE/DEAD™ Fixable Far-Red Dead Cell Stain Kit (Invitrogen)
- FOXP3 Fix/Perm Buffer Set (Biolegend, 421403)
- BHT (Butylhydroxytoluene, Merck USA)
- İsooktan (2,2,4-Trimethylpentane, Sigma-Aldrich)
- Serum fizyolojik (%0.9 sodyum klorür çözeltisi)
- Metanol (Sigma-Aldrich)
- Sodyum hidroksit
- Ficoll-Paque PLUS (Cytiva, GE17-1440-02)
- Fetal Bovine Serum (FBS) (Sigma Aldrich, F7524)
- RPMI-1640 Medium (1X), 500 mL (Sigma Aldrich, R0883)
- Penicillin-Streptomycin Solutıon StabiliIzed (Sigma Aldrich, P4333)
- L-Glutamine solution (Sigma Aldrich, G7513)
- Dulbeccos Phosphate Buffered Saline (Sigma Aldrich, D8537)
- Oleik asit

3.3.2. Araç ve Gereçler

- K2-EDTA içeren BD Vacutainer EDTA tüpleri (Becton Dickinson)
- BD Vacutainer SST serum separatör biyokimya tüpleri (Becton Dickinson)
- Roche Cobas E 801 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya)
- Roche Cobas C 701/702 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya)
- Premier Hb9210™ analitik sistemi (Trinity Biotech, Bray, İrlanda)
- Thermo Scientific TRACE 1300 Series GC sistemi
- Thermo Scientific ISQ LT Single Quadrupole Mass Spectrometer

- TraceGOLD TG-5SilMS GC kolonu
- BD FACS CALIBUR 4A (BD Biosciences) Flow Cytometer
- Derin dondurucu (-20℃)
- Derin dondurucu (-80℃)
- Buzdolabı (+4℃)
- CO2 inkübatörü
- Santrifüj
- Vorteks
- 15 ml'lik steril falcon tüpü
- 50 ml'lik steril falcon tüpü
- 2 ml'lik steril eppendorf tüpü
- 3 ml'lik steril pastör pipeti
- 96 kuyulu plak (Steril U-Type)

3.3.3. Kullanılan Yazılımlar

- BD FACSDiva 8.0.1 (BD Biosciences) Software
- SPSS 22.0 yazılımı (IBM, Armonk, New York)
- GraphPad Prism 8.0.1
- GPower 3.1.9.7

3.4. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE HAZIRLANMASI

Çalışmaya katılan otoimmün tiroidit tanısı almış toplam 28 hasta ve yaşları ve cinsiyetleri eşleştirilmiş 28 sağlıklı kontrol grubundan, gönüllü onam formu düzenlenip imza alınması neticesinde, açılmış olan damar yolundan kan örneği alınmıştır. Katılımcıların, Endokrinoloji ve Metabolizma Bozuklukları Anabilim Dalında rutin muayeneleri sırasında alınmış olan kandan 30 mL miktarı K2-EDTA içeren BD Vacutainer EDTA tüplerine (Becton Dickinson) ve 2 mL miktarı BD Vacutainer SST serum separatör biyokimya tüplerine (Becton Dickinson) aktarılmıştır. Akan hücre ölçer ile Treg hücre popülasyonunu ölçmek için EDTA'lı tüplere alınan numuneler daha sonra mononükleer hücrelerin elde edilmesi için kullanılmıştır. Biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiştir ve ardından serum alınarak -80°C'de analiz zamanına kadar saklanmıştır.

3.5. KLİNİK LABORATUVAR TESTLERİNİN UYGULANMASI

TSH, sT3 ve sT4 seviyeleri, Roche Cobas E 801 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılarak elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçülmüştür. Testlerin duyarlılığı, özgüllüğü ve testler arası varyasyonu, üreticinin yönergelerine uygun şekilde doğrulanmıştır. TSH referans aralıkları 0,27-4,2 mIU/L, sT3 referans aralıkları 0,8-2,0 ng/mL ve sT4 referans aralıkları 4,5-12,5 µg/dL şeklindedir. Anti-TPO ve Anti-TG antikorları, Roche Cobas E 801 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) ile ECLIA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Bu testler, tiroid antijenlerine özgü üretilen otoantikorların tespit edilmesi için kullanılmakta olan testlerdir. Anti-TPO için referans aralıkları <35 IU/mL ve Anti-TG için referans aralıkları <115 IU/mL'dir.

Serum glukoz seviyeleri, Roche Cobas C 701/702 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılarak glukoz hekzokinaz yöntemi ile ölçülmüştür. Enzimatik kolorimetrik bir test olan bu test, IFCC ve Ulusal Glikohemoglobin Standartizasyon Programı (NGSP) standartlarına göre kalibre edilmiştir. Açlık glukozu için referans aralığı 70-99 mg/dL'dir. İnsülin konsantrasyonları, Cobas E 801 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) ECLIA yöntemi ile ölçülmüştür. Açlık insülini için referans aralığı 2,6-24,9 µIU/mL şeklinde belirtilmektedir.

Serum 25-hidroksi (OH) vitamin D seviyeleri, Roche Cobas E 801 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) cihazın kullanılarak rekabetçi protein bağlanma testi ile değerlendirilmiştir ve kalibrasyonu, Ulusal Standartlar ve Teknoloji Enstitüsü (NIST) standardına izlenebilir şekilde yapılmıştır. 25-hidroksivitamin D için referans aralığı 30-100 ng/mL'dir.

HbA1c seviyeleri, Premier Hb9210™ analitik sistemi (Trinity Biotech, Bray, İrlanda) kullanılarak ölçülmüştür. Tam kan örneklerinden HbA1c'yi kantitatif olarak ölçmek için boronat afinitesi HPLC yöntemini kullanan bu yöntem, IFCC (mmol/mol HbA1c) değerleri ve NGSP (% HbA1c) değerleri sağlamaktadır. Test, %2'nin altındaki intra-run varyasyon katsayısı (CV) ile yüksek bir hassasiyet sunar, güvenilir ve tekrarlanabilir sonuçlar elde edilmektedir. Diyabetik olmayan bireyler için referans aralıkları <5,7% (39 mmol/mol), prediyabet için referans aralıkları 5,7%-6,4% (39-46 mmol/mol) ve diyabet tanısı için referans aralıkları ≥6,5% (48 mmol/mol) olarak tanımlanmıştır.

Tüm işlemler, standart laboratuvar koşullarında gerçekleştirilmiş olup, üreticinin talimatları ve laboratuvarın standart operasyon prosedürlerine uygun şekilde kalite kontrol önlemleri titizlikle uygulanmıştır.

3.6. OTOİMMÜN TİROİD HASTALARINDA SERUM OLEİK ASİT SEVİYESİNİN ÖLÇÜMÜ

Otoimmün tiroid hastalığında serum oleik asit seviyesini ölçmek için gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) yöntemi kullanılmıştır. Gaz kromatografisi analizleri, Thermo Scientific TRACE 1300 Series GC sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiş, kütle spektrometresi analizleri ise Thermo Scientific ISQ LT Single Quadrupole Mass Spectrometer ile yapılmıştır. Kromatografik ayırma işlemi, TraceGOLD TG-5SilMS GC kolonu kullanılarak tamamlanmıştır.

Yağ asidi analizi için kan numuneleri, biyokimya tüplerine alınarak işleme tabi tutulmuştur. Kan örneklerinden 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek ayrılan ve ardından alınarak -80°C'de saklanan serum örnekleri, eşit hacimde serum fizyolojik (%0,9 sodyum klorür çözeltisi) ile üç kez yıkanmıştır. Ardından, 100 µL pellet üzerine 10 µL %2,5 BHT (Butylhydroxytoluene, Merck USA) eklenmiş ve elde edilen paketler, yağ asidi analizi yapılana kadar -20°C'de muhafaza edilmiştir.

Analiz öncesinde, elde edilen paketler oda sıcaklığında 30 dakika bekletilerek çözdürülmüştür. Çözülen örneklerden 110 µL pellet ve BHT karışımına 500 µL sodyum metoksit (18 gram sodyum hidroksit 1 litre metanolde çözülerek hazırlanır) eklenmiş ve karışım 10 dakika boyunca karıştırıcıda bekletilmiştir. Sonrasında, üzerine 2 mL %0,1 BHT içeren isooktan (2,2,4-Trimethylpentane, Sigma-Aldrich) eklenmiş ve vorteks karıştırıcı ile iyice karıştırılmıştır. Bu karışım, 5500 x g'de ve 4°C'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen üst fazdan 100 µL alınarak kromatografi vialine aktarılmıştır.

Gaz kromatografisi analizlerine başlarken, enjektör sıcaklığı 280°C, dedektör sıcaklığı ise 280°C olarak ayarlanmıştır. Örnekler, 1,0 µL hacminde ve splitless modda otomatik enjektör ile enjekte edilmiştir. 30 m uzunluğunda, 0,25 mm iç çapında ve 0,25 mikrometre film kalınlığında bir TraceGOLD TG-5SilMS kolonu kromatografik ayrım için kullanılmıştır. Helyum taşıyıcı gaz olarak kullanılmıştır ve akış hızı, elektronik akış kontrolü ile sabit 1,3 mL/dk olarak ayarlanmıştır.

Kolon fırınının sıcaklık programı sırasıyla belirtilen şekilde düzenlenmiştir: Başlangıç sıcaklığı 90°C, bu sıcaklık 2,0 dakika boyunca sabit tutulmuş, ardından sıcaklık 20°C/dk hızla 178°C'ye yükseltilmiştir. Daha sonra, 5°C/dk hızla 178°C'ye, ardından 3°C/dk hızla 182°C'ye, 4°C/dk hızla 240°C'ye ve son olarak 10°C/dk hızla 270°C'ye çıkarılmıştır. Nihai sıcaklıkta 4 dakika beklenmiş ve toplam analiz süresi 35,3 dakika olarak tamamlanmıştır. Bu süre, büyük sterol piklerinin elüsyonunu sağlamak için yeterli olmuştur.

Elde edilen veriler, iç standart olarak kullanılan C19 Dokosapentaenoik asit yağ asidi karışımının pik alanlarıyla karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar, yüzde (%) olarak raporlanmıştır (131)

3.7 KANDAN MONONÜKLEER HÜCRE İZOLASYONU

Çalışma grubundan toplanacak EDTA'lı tüplere alınan 30 ml kandan yoğunluk gradyan yöntemiyle Ficoll-Paque PLUS kullanılarak periferal kan mononükler hücre (PKMH) elde edilmişitr. Kan örneği, 50 mL'lik konik kapaklı bir tüpte PBS ile 1:1 oranında seyreltilmiştir. 20 mL kan üzerine 20 mL PBS eklenerek seyreltilmiş numune, 15 mL'lik konik kapaklı bir tüpe eklenmiş fikolün üzerine pastör pipet ile birbirine karşmayacak şekilde eklenmiştir. Ardından oda sıcaklığında 30 dakika boyunca 2200 x rpm'de santrifüjlenmiştir. PBS ve fikol katmanlarının arayüzünde bulunan PKMH'ler pastör pipet ile yeni bir tüpe toplanmıştır ve hücreleri yıkamak için PBS eklenerek hücreler 1500 x rpm 4°C'de 15 dakika santrifüjlenmiştir. Süpernatant uzaklaştırılarak ve hücre peletini uygun hacimde PBS ile yeniden süspanse edilerek, tekrar santrifüj edilmişitr. Ardından hücre sayımı ve canlılık analizi yapılarak akan hücre ölçer analizine geçilmiştir.

3.8. MONONÜKLEER HÜCRE KÜLTÜRÜ YAPILMASI

İzole edilen PKMH'lerin, oleik aist ile 48 saat uyarımlı kültürlerinin yapılması planlanmıştır. Hücre kültürü için %10 oranında FBS içeren, %1 oranında Penicillin-Streptomycin ve % 1 oranında L-Glutamine eklenmiş RPMI besiyeri hazırlanmıştır. Kültür öncesinde bu besi yeri taze hazırlanarak kullanılmıştır. Yeterli hücre sayısına ulaşmak için sayım yapılmasının ardından, her bir kuyucuğa $5x10^6$ hücre denk gelecek miktarda besiyerinin içindeki hücre karışımı 96 kuyucuklu hücre kültürü plaklarına aktarılmıştır. Besi yeri içindeki hücreler, 37^oC'de, %5 CO_2 inkübatörde 24 saat boyunca

inkübe edilmiştir. Ardından besi yeri içindeki hücreler, uygun konsantrasyonda oleik asit içeren besi yeri ile değiştirilerek 37ºC'de, %5 CO_2 inkübatörde 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. Toplam kültür süresi 48 saat olarak ayarlanmıştır.

3.9. AKAN HÜCRE ÖLÇER YÖNTEMİYLE TREG HÜCRE POPÜLASYONUN ÖLÇÜLMESİ

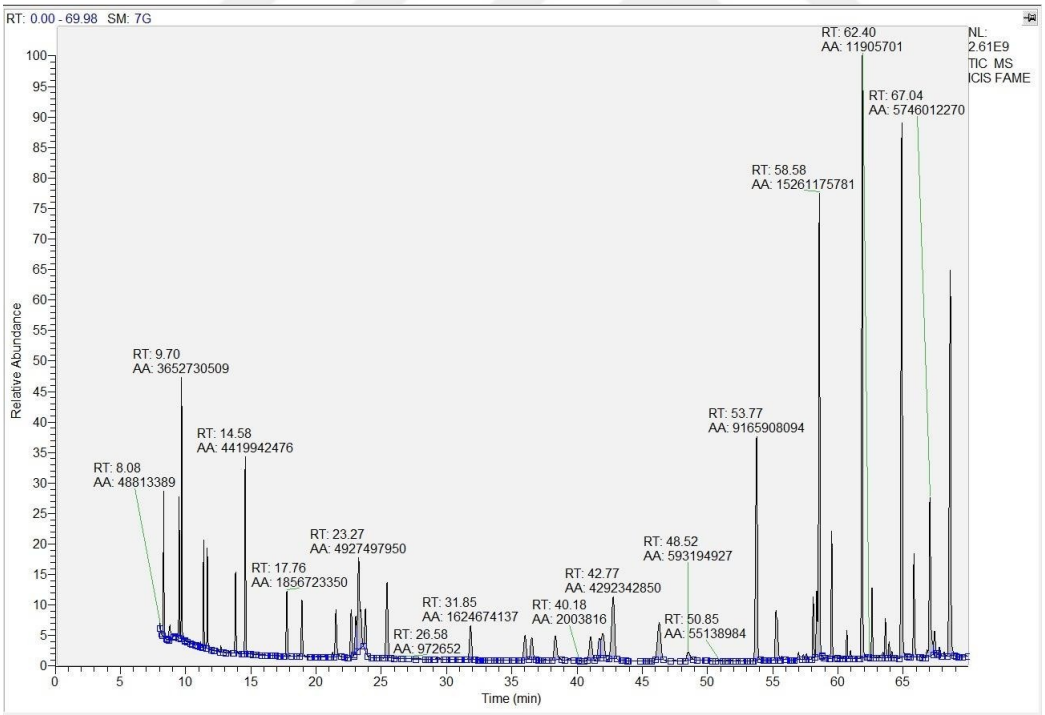
Katılımcılardan alınan tam kandan PKMH'ler Ficoll-Paque PLUS ile izole edildikten sonra, fixable viability dye ile 20 dakika oda sıcaklığında boyanıp, ardından yuzey antikorları ile 30 dakika oda sıcaklığında boyanmışıtr. İntrasellüler boyama için hücreler fikse edilerek ve FoxP3 Fix/ Perm Buffer Set i1e 20 dakika oda sıcaklığında geçirgenlik sağlanıp, ardından intrasellüler antikorlarla boyanmıştır. Akan hücre ölçer analizi için kullanılacak antikorlar ve reaktifler şu şekildedir: Anti-CD25 phycoerythrin (PE), anti-CD4 PerCP-Cy5-5, anti-FOXP3 FITC, ve LIVE/DEAD™ Fixable Far-Red Dead Cell Stain Kit (Invitrogen). Boyanmış numuneler BD FACS CALIBUR 4A (BD Biosciences) cihazında okutularak BD FACSDiva 8.0.1 (BD Biosciences) yazılımı ile analiz edilmişitr. Canlı hücrelerin sayısı her deneyde 3500 den 6500 aralığında analiz edilmiştir ve veriler istatistik analiz için kullanılmıştır. Hücreler kültür öncesi ve 48 saat kültür sonrası olmak üzere iki ayrı zaman noktasında akan hücre ölçer yöntemiyle ölçülmüştür.

3.10. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu araştırmada sunulan tanımlayıcı istatistikler SPSS 22.0 yazılımı (IBM, Armonk, New York) ve GraphPad Prism 8.0.1 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi, normal dağılım gösteriyorsa parametrik, göstermiyorsa parametrik olmayan istatistiksel analiz yöntemleri kullanıldı. Treg hüre popülasyonların hastaların sonuçlarının karşılaştırılması için eşleştirilmiş verilerin karşılaştırılmasında kullanılan istatistiksel test olan Sudent'in t testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ki kare veya Fischer testiyle karşılaştırıldı. İstatiksel anlamlılık $P < 0,05$ olarak kabul edilmişittr. G-power analizinde hesaplanan etki büyüklüğü, çalışmayı kapsayan minimum 40 kişilik çalışma grubunu, 0,05 anlamlılık düzeyi ve %80'lik bir güçle tahmin etmiştir. Çalışma popülasyonu sayısını hesaplamak için GPower 3.1.9.7 yazılımı kullanılmıştır.

3.11. GC-MS YÖNTEMİ İLE BELİRLENEN SERUM OLEİK ASİT SEVİYELERİNİN ANALİZİ

GC-MS yönteminde numunelerin alanizi şu sıra ile gerçekleşmektedir: gaz kromatografisi, bileşikleri ayırır; ardından kütle spektrometresi bu bileşikleri tanımlar. TIC (Total Ion Chromatogram) ile toplam iyon akımı kaydedilir ve bileşiklerin RT (Retansiyon Zamanı) değerleri belirlenir. Her bir tepe noktası, dedektör tarafından algılanan belirli bir iyon sinyalini temsil etmektedir. Grafikteki RT değerleri, bileşiğin dedektöre ne zaman ulaştığını göstermektedir. AA (Area Abundance) ise tepe noktası altındaki alanı, yani bileşiğin bağıl miktarını göstermektedir. Numunenin analizinden sonra elde edilen kromatogram, numunede bulunan bileşiklerin GC-MS sistemi ile ayrıştırıldığını ve tespit edildiğini göstermektedir. Bileşiklerin kimliklerinin belirlenmesi için retansiyon zamanları ve aynı zamanda kütle spektrumu verilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.



Şekil 3.1: Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) yöntemiyle elde edilen toplam iyon kromatogram (TIC) sonucu.

Retansiyon zamanı (RT) dakika cinsinden gösterilmektedir. Bağıl bolluk (Relative Abundance) değeri dikey eksende gösterilmektedir. Her bir tepe noktası (peak), numunedeki farklı bir bileşiğin varlığını ve yoğunluğunu göstermektedir. Retansiyon zamanına (RT) göre sıralanan tepe noktalarının yükseklikleri ve altındaki alanlar, bileşiklerin bağıl miktarlarını, AA (Area Abundance), göstermektedir. En yüksek sinyal numunede en yoğun bulunan bileşiği göstermektedir ve RT=62,40 dakikada gözlenmiştir.

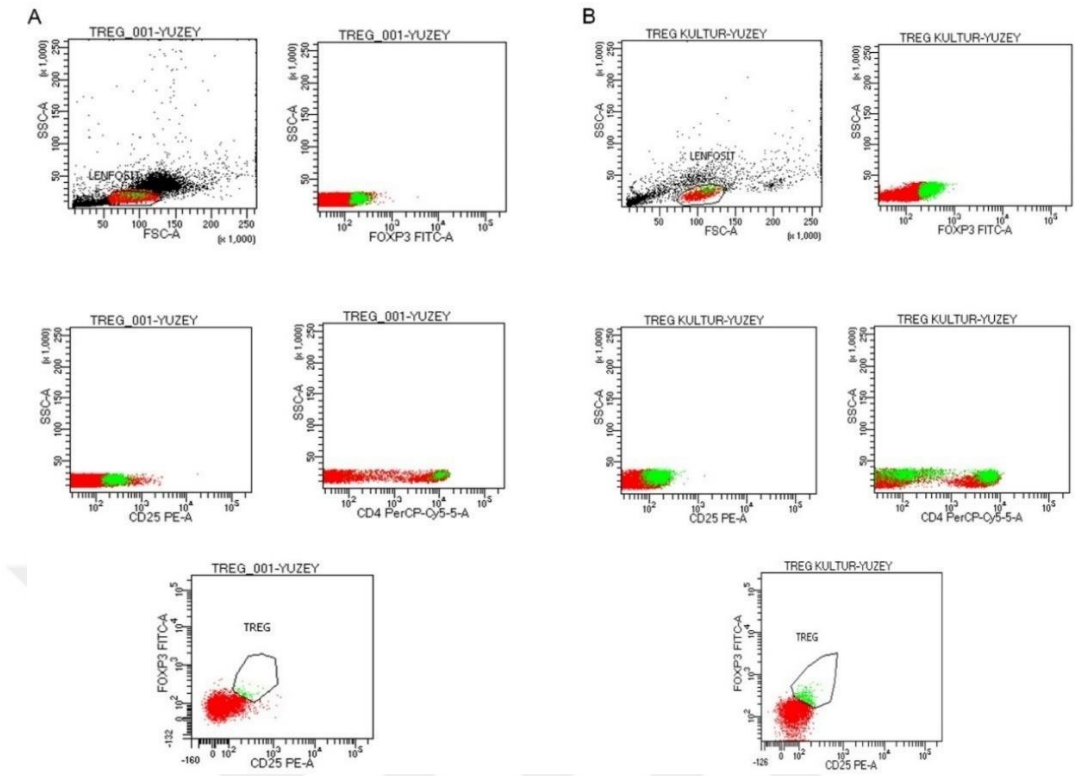
3.12. AKAN HÜCRE ÖLÇER İLE TREG POPÜLASYONLARININ ANALİZİ

Yüzey ve hücre içi boyama işlemlerinden sonra tespit edilen Treg hücre popülasyonlarına ait hücre alt gruplarının analizi, akan hücre ölçer cihazı ile uyumlu BD FACSDiva, Versiyon 8.0.1 (BD Biosciences) yazılımı ile analiz edilmiştir.

Treg hücre popülasyonlarının belirlenmesinde kullanılan yüzey ve intrasellüler belirteçlerin nasıl kullanıldığı ve hücrelerin dağılımı gösterilmiştir. Anti-CD25, anti-CD4 ve anti-FOXP3 antikorları ile boyanmış hücrelerin dağılımı, akan hücre ölçer analizinde belirlenen kapı alanlarıyla birlikte gösterilmiştir. Bu kapılar, Treg hücrelerinin ve diğer T hücre gruplarının ayırt edilmesini sağlamaktadır. Kapılama stratejisi, başlangıçtaki hücre yüzdelerinin doğru bir şekilde hesaplanmasını ve Treg hücrelerinin tanımlanmasını sağlamaktadır.

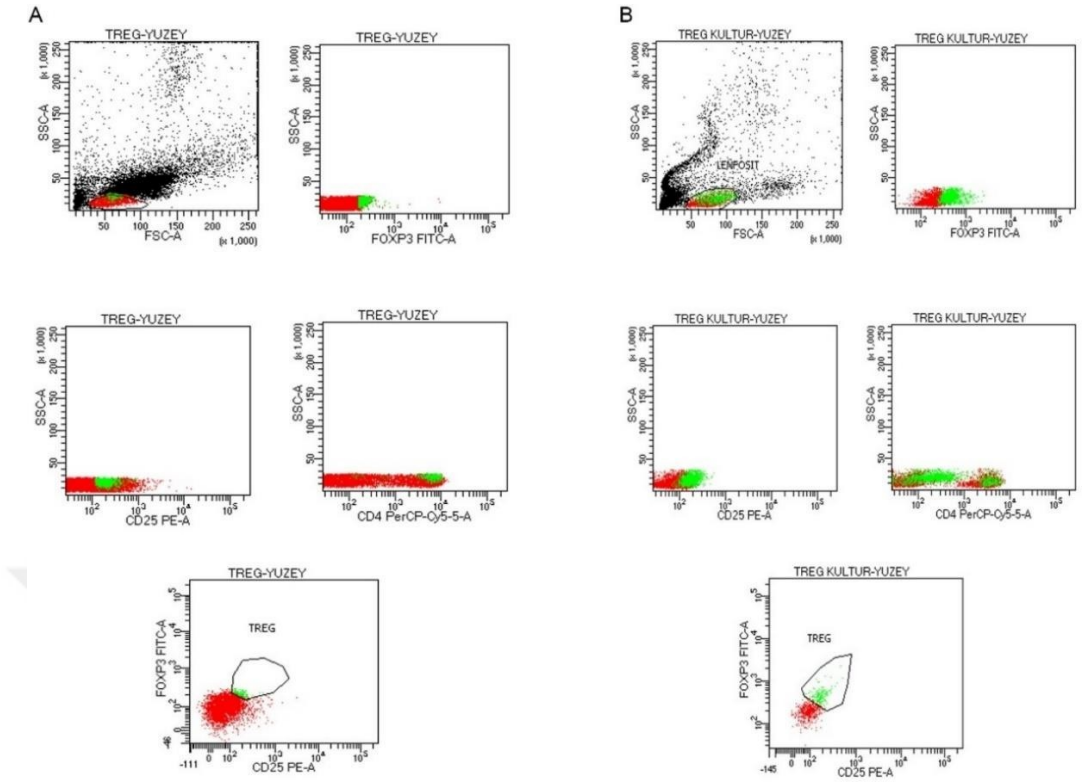
Analiz sonuçlarında gösterildiği üzere, ilk olarak hücre popülasyonu içerisindeki lenfosit hücrelerin ayrımı yapılmıştır. Ardından, hücre popülasyonu içerisinde FOXP3+ hücreler gösterilmiştir. Daha sonra, hücre popülasyonu içerisinde CD25+ hücreler kapılanarak gösterilmiştir ve ardından CD4+ hücre grubu seçilmiştir. En son olarak, uygulanan kapılama stratejisi ile CD4+CD25+FOXP3+ Treg hücreleri belirlenmiştir.

Hasta grubundan rastgele seçilmiş bir kişiye ait, kültür öncesi ve kültür sonrası uygulanmış analizler ve kapılama stratejisi Şekil 3.2’degösterilmiştir.



Şekil 3.2: Hasta grubundan bir kişiye ait kültür öncesi ve kültür sonrası uygulanmış analizler ve kapılama stratejisi gösterilmiştir. **A.** Kültür öncesi Treg hücrelerinin yüzey ve hücre içi boyamalarının akan hücre ölçer ile ölçülülerek, CD4+CD25+FOXP3+ Treg hücrelerinin belirlenmesi ve kapılanması. **B.** Kültür sonrası Treg hücrelerinin yüzey ve hücre içi boyamalarının akan hücre ölçer ile ölçülülerek, CD4+CD25+FOXP3+ Treg hücrelerinin belirlenmesi ve kapılanması

Hasta grubundan rastgele seçilmiş başka bir kişiye ait, akan hücre ölçer cihazında kültür öncesi ve kültür sonrası uygulanmış analizler ve kapılama stratejisi Şekil 3.3'de gösterilmiştir.



Şekil 3.3: Hasta grubundan bir kişiye ait kültür öncesi ve kültür sonrası akan hücre ölçer cihazında uygulanmış analizler ve kapılama stratejisi gösterilmiştir. **A.** Kültür öncesi Treg hücrelerinin yüzey ve hücre içi boyamalarının akan hücre ölçer ile ölçülülerek, CD4+CD25+FOXP3+ Treg hücrelerinin belirlenmesi ve kapılanması. **B.** Kültür sonrası Treg hücrelerinin yüzey ve hücre içi boyamalarının akan hücre ölçer ile ölçülülerek, CD4+CD25+FOXP3+ Treg hücrelerinin belirlenmesi ve kapılanması

Kültür öncesi ve kültür sonrası Treg hücrelerinin yüzey ve hücre içi boyamaları akan hücre ölçer cihazıyla ölçülmüştür. Uygulanan kapılama stratejisi ile CD4+CD25+FOXP3+ Treg hücreleri belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE LABORATUVAR BULGULARI

Çalışma, yaşları 18 ile 65 yaş arasında değişmekte olan, tamamı kadın 28 Hashimoto tiroiditi hasta ve 28 sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplamda 56 katılımcı ile gerçekleşmiştir. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık bulunmazken (Tablo 4.1), hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p <0,001).

Tablo 4.1: Kontrol ve hastalara ait demografik veriler

Demografik veriler	Sağlıklı Kontrol (n=28) Median (IQR)	Hashimoto Tiroiditi (n=28) Median (IQR)	p
Yaş (yıl)	44,50 (37,25-58,50)	52 (42,25-59)	0,147
VKİ (kg/m^2)	21,85 (20,03-23,98)	26.30 (23,90-28,83)	**<0,001**

Mann Whitney U testi kullanılmıştır, Medyan (Q1-Q3)

IQR: Interquartile Range (Çeyrek açıklığı), VKİ: Vücut kitle indeksi

Sağlıklı kontrol grubu ile Hashimoto tiroiditi hasta grupları arasında serum oleik asit seviyeleri, tiroid fonksiyon testleri, plazma lipit profili, glukoz, HbA1c, insülin ve D vitamini değerleri karşılaştırılmıştır. Veriler, her iki grupta da median ve interquartile range (IQR) ile kaydedilmiştir ve gruplar arasındaki farkların istatistiksel anlamlılığı p<0,05 olarak belirtilmiştir ve veriler Tablo 4.2'de gösterilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılıklar tabloda koyu renk ile belirtilmistir.

Serum oleik asit seviyeleri, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (p=0,0202). Hashimoto troiditli hasta grubunda anti-TPO (138,5 IU/mL) ve Anti-TG (150.5 IU/mL) değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek (p<0,0001) bulunmuştur. Benzer şekilde HDL kolesterol değerlerinin, hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek (p=0,014) olduğu tespit edilmiştir. TSH, sT4, sT3, trigliserid, LDL kolesterol, total

kolesterol, glukoz, HbA1c, insülin, 25-OH D vitamini değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.2: Kontrol ve hastalara ait tiroid fonksiyon testleri, plazma lipit profili, glukoz, HbA1c, insülin ve D vitamini değerlerinin karşılaştırılması

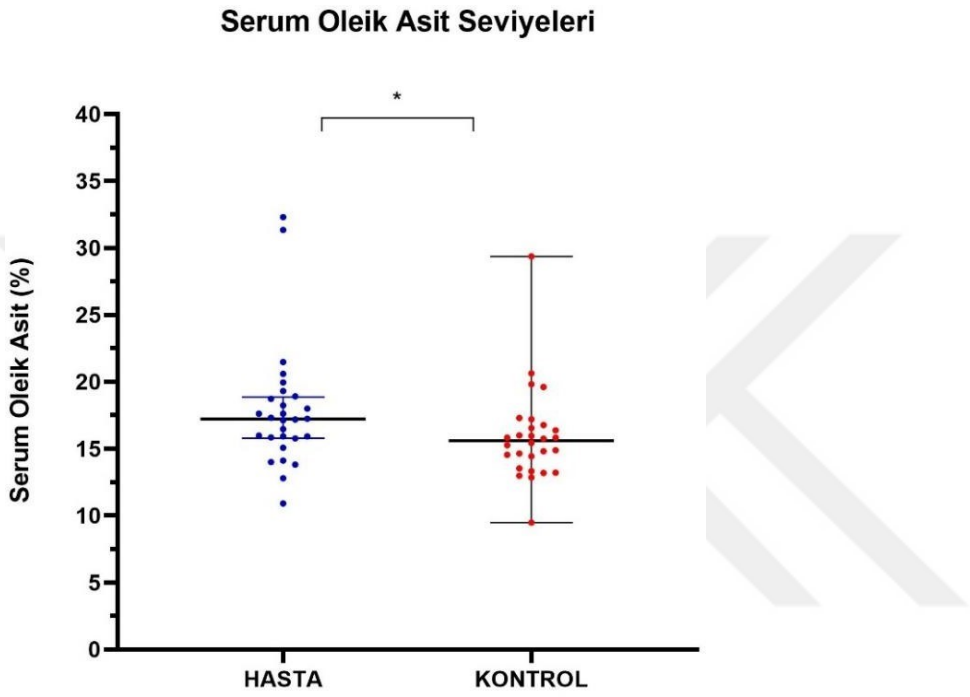
Laboratuvar verileri	Sağlıklı Kontrol (n=28) Median (IQR)	Hashimoto Tiroiditi (n=28) Median (IQR)	p
Serum Oleik Asit (%)	15,6 (13,76-16,71)	17,22 (15,8-18,87)	**0,0202**
TSH (0.27-4.2 mIU/L)	2,345 (1,875-3,133)	2,575 (1,7-3,09)	0,762
sT4 (4.5-12.5 µg/dL)	1,21 (1,118-1,36)	1,205 (1,1-1,298)	0,412
sT3 (0.8-2.0 ng/mL)	2,850 (2,498-3,3)	2,845 (2,628-3,115)	0,967
Anti-TPO (<35 IU/mL)	1,84 (1,095-3,733)	138,5 (41-493,5)	**<0,0001**
Anti-TG (<115 IU/mL)	0,90 (1,095-3,733)	150,5 (41-493,5)	**<0,0001**
Trigliserid (mg/dL)	74,00 (68,00-125,0)	106,2 (84,75-148,3)	0,209
HDL Kolesterol (mg/dL)	51,50 (43,25-61,25)	58 (48,75-66,75)	**0,014**
LDL Kolesterol (mg/dL)	120 (94,75-140)	124 (101-160,3)	0,334
T. Kolesterol (mg/dL)	202 (169,8-226,8)	211,5 (176,3-236,8)	0,399
Glukoz (mg/dL)	87,50 (82,25-98,25)	91,5 (86,5-98)	0,476
HbA1c (%)	5,55 (5,3-5,7)	5,6 (5,5-5,7)	0,346
İnsülin (µIU/mL)	9,42 (7,14-13,58)	8,65 (6,15-12,48)	0,418
25-OH D Vitamini (ng/mL)	17,75 (9,458-28)	19.4 (15,63-32,43)	0,239

Mann Whitney U testi kullanılmıştır, Medyan (Q1-Q3)

IQR: Interquartile Range (Çeyrek açıklığı), TSH: Tiroid uyarıcı hormon, sT4: Serbest Tetraiodotironin, sT3: Serbest Triiodotironin, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz, Anti-TG: Anti-tiroglobulin, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HbA1c: Hemoglobin A1c

4.2. SERUM OLEİK ASİT SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol gruplarının serum örneklerinden GC-MS yöntemi kullanılarak ölçülen serum oleik asit seviyeleri karşılaştırılmıştır. Serum oleik asit seviyeleri, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (p=0,0202).



Şekil 4.1: Hasta ve kontrol gruplarında ölçülen serum oleik asit seviyeleri gösterilmektedir.

4.3. TREG HÜCRE POPÜLASYONU ÖLÇÜMÜ

Hastalardan elde edilen örneklerde, Treg hücre popülasyonları, akan hücre ölçer cihazıyla başlangıçta ve 48 saatlik oleik asit kültür inkübasyonu süresi sonrasında ölçülmüştür. Bu analizler sonucunda elde edilen Treg hücre popülasyonlarının yüzdelik dağılımı belirlenerek ve her iki zaman noktası için de yüzdelik değerler olarak raporlanmıştır. Hasta grubunda ölçülen başlangıçtaki ve 48 saat sonraki Treg hücre popülasyonları arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir (<0,0001). Akan hücre ölçer ile ölçülen 48 saat kültür sonrası Treg hücre mikrarı, başlangıçta ölçülen Treg

hücre miktarına göre anlmlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu farklılık Tablo 4.3'te gösterilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılıklar tabloda koyu renk ile belirtilmistir.

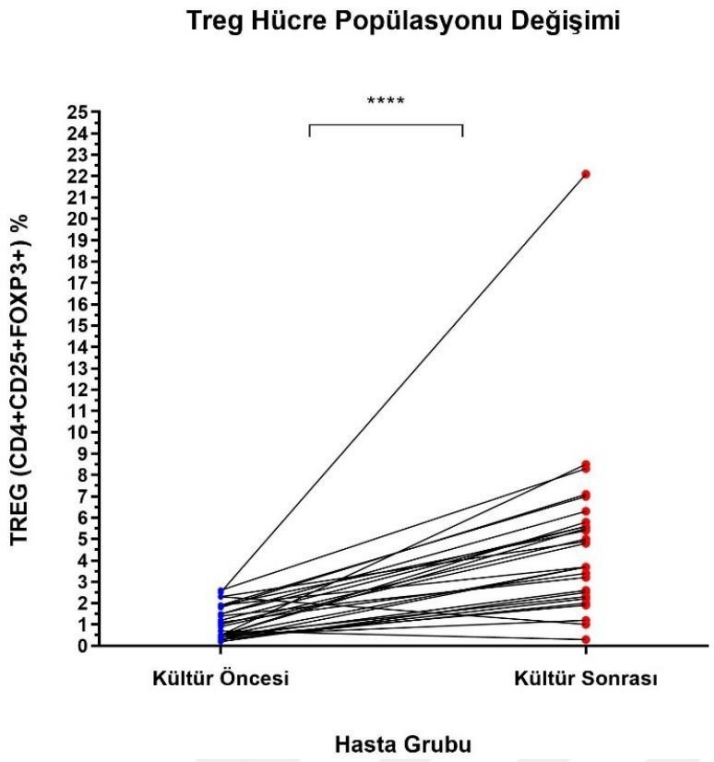
Tablo 4.3: Hastalara ait kültür öncesi ve 48 saat kültür sonrası ölçülen Treg hücre popülasyonu

		Kültür Öncesi (n=28)	**48 Saat Kültür Sonrası (n=28)**	**p**
Treg (CD4+CD25+FOXP3+) (%)	**Median (IQR)**	0,950 (0,50-1,875)	4,250 (2,350-5,750)	**<0,0001**
	Min -Mak	0,20 – 2,600	0,30 – 22,10	

Mann Whitney U testi kullanılmıştır, Medyan (Q1-Q3)

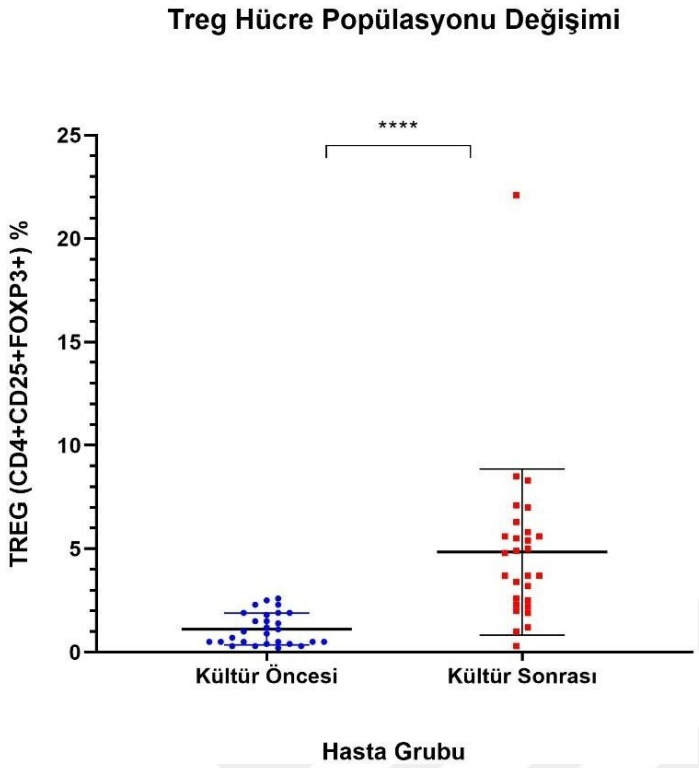
IQR: Interquartile Range (Çeyrek açıklığı), Min -Mak: Minimum- Maksimum

Hasta grubundan izole edilen PKMH'lerin kültür öncesi ve kültür sonrası Treg hücre miktarının her bir hasta için değişimi Sekil 4.2'de gösterilmektedir. Hasta grubunda Treg hücre popülasyonlarının başlangıç ve 48 saat sonrası yüzdelik değerlerinin değişimi kaydedilmiştir. Kültür sonrası Treg hücre popülasyonunda belirgin bir artış olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca hasta grubunda Treg hücre popülasyonlarının başlangıç ve 48 saat sonrası yüzdelik değerlerinin değişimi Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2: Hastalarda akan hücre ölçer yöntemi ile elde edilen Treg hücre popülasyonlarının başlangıç ve 48 saat sonrası yüzdelik değerlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

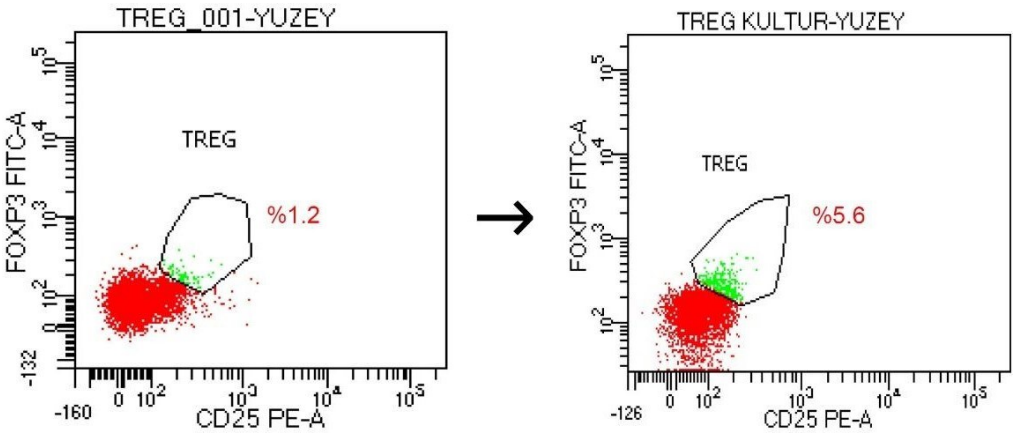
Treg hücre (CD4+CD25+FOXP3+) popülasyonu yüzde (%) olarak dikey eksende ifade edilmiştir. Her bir hasta için başlangıç ve 48 saat kültür sonrası ölçülen Treg hücre popülasyonları noktalar olarak gösterilmiştir. (**** $p<0,0001$ anlamlılık değerini göstermektedir.)



Şekil 4.3: Hasta grubunda Treg hücre popülasyonlarının başlangıç ve 48 saat sonrası yüzdelik değerlerinin değişim gösterilmiştir.

Treg hücre (CD4+CD25+FOXP3+) popülasyonu yüzde (%) olarak dikey eksende ifade edilmiştir. Her bir hasta için başlangıç ve 48 saat kültür sonrası ölçülen Treg hücre popülasyonları noktalar olarak gösterilmiştir (**** $p<0,0001$ anlamlılık değerini göstermektedir.)

Hasta grubundan rastgele seçilmiş bir kişiye ait, akan hücre ölçer cihazında kültür öncesi ve kültür sonrası Treg hücre oranı değişimi Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4: Hasta grubundan bir kişiye ait Treg hücre popülasyonlarının başlangıç ve 48 saat sonrası Treg hücre oranı gösterilmiştir

4.4. KORELASYON ANALİZİ

Kontrol grubu (n=28) ve hasta grubu (n=28) için toplamda 56 kişi için gerçekleştirilen Spearman Korelasyon testi ile serum oleik asit düzelylerinin; yaş, VKİ, tiroid fonksiyon testleri, lipit profili, glukoz, HbA1c, insülin ve D vitamini değerleri arasındaki korelasyon incelenmiştir (Tablo 4.4 ve Tablo 4.5). Anlamlı korelasyonlar tabloda koyu renk olarak belirtilmistir.

Tablo 4.4: Kontrol ve hasta grubuna ait ölçülen serum oleik asidi değerlerinin, yaş, VKİ ve tiroid fonksiyon testleri düzeyleri ile korelasyon analizi

		Korelasyonlar					
		Yaş	**VKİ**	**TSH**	**ST4**	**ST3**	**AntiTPO**
Oleik Asit	r	0,233	0,111	-0,034	-0,049	0,086	**0,289***
	p	0,084	0,416	0,804	0,718	0,531	**0,030**
	n	56	56	56	56	56	56

Spearman Korelasyon Testi kullanılmıştır. r: korelasyon katsayısı, p: anlamlılık, n: kişi sayısı

VKİ: Vücut kitle indeksi, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, sT4: Serbest Tetraiodotironin, sT3: Serbest Triiodotironin, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz.

Bulgulara göre, serum oleik asit seviyeleri ile Anti-TPO arasında zayıf düzeyde ve pozitif anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (r=-0,289, p=0,030). Benzer şekilde, serum oleik asit seviyeleri ile HbA1c arasında da orta düzeyde pozitif anlamlı bir ilişki saptanmıştır (r=-0,375, p=0,004). Korelasyonlar Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Anlamlı korelasyonlar tabloda koyu renk olarak belirtilmistir.

Tablo 4.5: Kontrol ve hasta grubuna ait ölçülen serum oleik asidi değerlerinin, plazma lipit profili, glukoz, HbA1c, insülin ve D vitamini düzeyleri ile korelasyon analizi

		Korelasyonlar						
		HDL kolesterol	**LDL kolesterol**	**Total kolesterol**	**Glukoz**	**HbA1c**	**İnsülin**	**D vitamini**
Oleik Asit	r	0,040	0,083	0,119	-0,059	**0,375****	-0,189	0,105
	p	0,772	0,544	0,382	0,665	**0,004**	0,163	0,443
	n	56	56	56	56	56	56	56

Spearman Korelasyon Testi kullanılmıştır. r: korelasyon katsayısı, p: anlamlılık, n: kişi sayısı

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HbA1c: Hemoglobin A1c

Serum oleik asit seviyeleri ile ölçülen diğer klinik belirteçler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, otoimmün tiroiditli hastalarda serum oleik asidin regülatör T hücrelerin sayı ve fonksiyonları ile tiroid otoantikor düzeyleri üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca bu çalışma, hasta ve sağlıklı kontrollerde tiroid fonksiyon testleri ve serum oleik asit seviyelerinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Serum oleik asit düzeylerinin, Treg hücre fonksiyonları üzerindeki potansiyel etkisini ve bunun tiroid otoimmünitesinin patogenezindeki etkilerini incelemek hedeflenmiştir. Otoimmün tiroiditli bireylerde inflamatuvar süreçlerin ve oleik asidin potansiyel immünomodülatör etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Hashimoto tiroiditi, etiyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen multifaktöriyel bir otoimmün hastalıktır. Hastalığın patogenezine ilişkin daha fazla araştırma, olası yeni tedavi yollarının keşfi için oldukça önemlidir (132).

Kronik inflamasyon, bağışıklık hücrelerinin vücut ihtiyaçlarına uyum sağlama yeteneğiyle ilşkilidir. Enerji fazlalığı veya aşırı beslenme durumunda vücut, fazla enerjiyi yağ asitlerine dönüştürerek trigliserit şeklinde yağ dokusunda depolar. Ancak, aşırı kilolu bireylerde yağ dokusunun trigliserit depolama kapasitesi sınırlı olduğu için fazla yağ asitleri, dolaşıma geçer ve kandaki yağ asitleri seviyeleri yükselir. Kanda yüksek konsantrasyonda yağ asitleri bulunması, yağsız organlarda ektopik yağ birikimine neden olarak sağlığa zarar verir ve bağışıklık hücrelerini uyararak kronik inflamasyonu tetikler (133).

Hashimoto tiroiditi hastalarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bir vücut kitle indeksi (VKİ) değerine sahip olması, otoimmün tiroidit patofizyolojisinin metabolik etkileriyle ilişkili olabilir. Bu durum, Hashimoto tiroiditi ile sıklıkla ilişkili olan hipotiroidizmin metabolik hızın düşmesine ve enerji harcamasının azalmasına yol açmasının bir sonucu olabilir. Tiroid hormon dengesizliği, aynı zamanda yağ metabolizmasında bozulmalara neden olarak kilo artışını tetikleyebilir. VKİ'deki bu artış, Hashimoto tiroiditi olan bireylerde kardiyovasküler risk faktörlerini artırabilir ve inflamasyonun şiddetlenmesine neden olarak otoimmün süreçlerin ilerlemesine etki edebilir. Hastaların diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı müdahaleleriyle desteklenmesi gerekliliğinin yanı sıra, tiroid

fonksiyonlarının iyileştirilmesinin VKİ kontrolü açısından da faydalı olabileceği düşünülmektedir. VKİ ve tiroid hormonları arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı bir şekilde araştırılması, tiroidit yönetimi ve metabolik komplikasyonların önlenmesi açısından önemli bigiler literatüre kazandırılabilir.

Liqiang ve ark. (2023) tarafından yapılan çalışmada, toplam doymuş yağ asitleri, tekli doymamış yağ asitleri, çoklu doymamış yağ asitleri, omega-3 ve omega-6 yağ asitleri dahil olmak üzere 31 farklı yağ asidinin, obez bireylerde daha yüksek olduğunu göstermişitr. Çalışmada aynı zamanda kronik inflamasyon belirteçleri incelenmiş olup, bu birelerde kronik inflamasyonla ilişkili olan serum belirteçlerinin arttığını tespit etmişlerdir. Çalışma, obeziteye bağlı kronik inflamasyonun enerji metabolizması ve immün hücre işlevindeki değişikliklerle ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (133).

Hashimoto tiroiditi, tiroid dokusunun tahribatı ve hipotiroidizmin gelişimi ile karakterize yaygın bir otoimmün hastalıktır (38). Bu hastalığın patogenezi karmaşıktır ve genetik duyarlılık ile çevresel faktörler arasındaki etkileşim bu hastalık için önemli bir unsurdur. Son çalışmalar, metabolik faktörlerin tiroid otoimmünitesinin gelişimindeki potansiyel rolünü aydınlatmak için çalışmalar ortaya koymuştur (38).

Hashimoto tiroiditi hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının serum oleik asit seviyeleri, GC-MS yöntemiyle ölçülerek karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, serum oleik asit seviyelerinin Hashimoto tiroiditi olan hastalarda sağlıklı bir kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,0202$). Böylece, oleik asidin otoimmün süreçlerdeki potansiyel rolü incelenmiştir. Sonuçlar, oleik asidin hastalığın altında yatan otoimmün süreçlerde potansiyel bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu sebeple, çalışmanın bulguları tiroid otoimmünitesinin patogenezinde metabolik faktörlerin önemini desteklemektedir. Ayrıca, oleik asidin bağışıklık toleransını korumada ve otoimmüniteyi önlemede önemli bir rol oynayan regülatör T hücrelerinin işlevleri üzerinde destekleyici etkilere sahip olabileceğini belirten literatürdeki raporlarla da desteklenmektedir.

Hasta grubunda, Hashimoto tiroiditinin tanısal ve prognostik belirteçleri olan anti-TPO ve anti-TG seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0,0001$). Bu otoantikorlar genellikle Hashimoto tiroiditi

tanısını doğrulamak için kullanılır ve altta yatan patojenik mekanizmalara dair fikir verebilir.

Çalışmada ayrıca HDL kolesterol seviyelerinin, Hashimoto tiroiditi grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunması (p=0,014), lipid metabolizmasının farklı yolaklarının bu hasta grubunda etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, Hashimoto tiroiditi hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin artabileceğini de göstermektedir. Bu nedenle, bu parametrelerin rutin olarak değerlendirilmesi önemli olabilir. Elde edilen bulgular, serum oleik asit seviyeleri ve otoantikor düzeylerinin Hashimoto tiroiditinin patogenezinde ve immün düzenlenmesinde önemli roller oynayabileceğini düşündürmmektedir. Bu nedenle, hastaların kardiyovasküler risklerini azaltmak için beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilebilir. Ayrıca, tedavi planları oluşturulurken lipid profili de dikkate alınmalıdır. Bu parametrelerin yanı sıra, HDL kolesterol seviyelerindeki artışın klinik önemi daha kapsamlı araştırmalarla değerlendirilmelidir. Oleik asit gibi bazı lipid metabolitleri, otoimmün hastalıklarda koruyucu veya patojenik olarak tanımlanmıştır. Bu sebeple, oleik asidin rolü belirili şartlara ve belirli otoimmün durumlara bağlı olarak değişebileceğini düşünülmektedir (134).

Yağ asitleri, otoimmün hastalıklarda bağışıklık tepkilerinin modülasyonunda önemli bir rol oynar. Türlerine ve etki kaynaklarına bağlı olarak hem koruyucu hem de şiddetlendirici etkilere sahip olabilirler. Yapılan çalışmalar, oleik asidin özellikle düşük albümin ve prealbumin konsantrasyonları olması durumunda serumdaki tiroksin (T4) serbest fraksiyonunu artırabileceğini göstermektedir. Bu etki, tiroid hastalıklarından başka hastalıkları olan kişilerde daha belirgindir ve oleik asidin serum protein bağlanmasını etkileyerek tiroid hormonu bulunabilirliğini değiştirebileceğini düşündürmektedir (135).

Oleik asidin anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu ve bağışıklık tepkilerini düzenleyebileceği ve böylece otoimmün hastalıkları etkileyebileceği bildirilmektedir. Makrofajlar, lenfositler ve nötrofiller gibi bağışıklık hücrelerini etkiler, potansiyel olarak bağışıklık tepkilerini iyileştirir ve patojen ortadan kaldırılmasına yardımcı olur (136,137,138). Oleik asit, otoimmün hastalık patogenezinde rol oynayan T yardımcı hücrelerinin, özellikle Th1 ve Th17 alt gruplarının farklılaşmasını indükleyebilir (139). Ayrıca oleik asit, otoimmün

tepkileri şiddetlendirebilecek veya azaltabilecek belirli sitokinlerin üretiminin artmasına yol açarak otoimmün hastalık gelişiminde önemli olan sitokin üretimini etkileyebilir (140).

Oleik asit, bağışıklık fonksiyonu ve potansiyel olarak otoimmün hastalıklar üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu görülmektedir, ancak kesin rolü karmaşıktır ve genetik yatkınlık ve diyet ile alımı gibi çeşitli faktörlere bağlı etkileri farklılık gösterebilir. Bu ilişkileri açıklığa kavuşturmak ve oleik asidin otoimmün koşullarda terapötik bir ajan olarak potansiyelini ortaya çıkarmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Hastalardan alınan örneklerde, Treg hücre popülasyonları başlangıçta ve 48 saatlik oleik asit kültür inkübasyonu sonrasında akan hücre ölçer yöntemiyle analiz edilmiştir. Analizler sonucunda Treg hücre popülasyonlarının yüzdelik dağılımı belirlenmiş ve iki zaman noktası için de yüzdelik değerler raporlanmıştır. Hasta grubunda başlangıçtaki ve 48 saat sonraki Treg hücre popülasyonları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,0001$). Özellikle, 48 saatlik kültür sonrası ölçülen Treg hücre oranının, başlangıç değerine kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu artış, oleik asidin Treg hücre fonksiyonlarını destekleyici etkisi olduğunu düşündürmekte ve bu hücrelerin immün yanıt düzenlemesindeki rolüne dair yeni bilgiler sağlamaktadır. Bu bulgular, oleik asidin Treg hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu artırabileceğini ve immün yanıt düzenlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Çalışmanın sonuçları, oleik asidin Treg hücrelerinin proliferasyonunu artırdığını ve bu durumun immün toleransın gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, oleik asidin otoimmün hastalıklar gibi immünolojik bozuklukların tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak kullanımını desteklemektedir. Sonuç olarak, oleik asidin Treg hücrelerinin potansiyel terapötik kullanımı üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Regülatör T hücreleri, tiroid bezini hedef alanlar Treg'ler de dahil olmak üzere otoimmün yanıtların önlenmesinde önemlidir. Oleik asit, Treg hücrelerinin metabolik süreçlerini artırarak ve baskılayıcı fonksiyonlarını stabilize ederek fonksiyonlarını ve çoğalmalarını olumlu yönde etkiler. Oleik asit, Treg'lerde yağ asidi oksidasyonunu yönlendiren oksidatif fosforilasyonu güçlendirir. Bu metabolik

artış, Treg baskılayıcı işlevi ve soy kararlılığı için çok önemli olan FOXP3 ekspresyonunu ve STAT5 fosforilasyonunu artıran pozitif bir geri bildirim döngüsü ortaya çıkarır (141). Popmura ve ark., 2020 tarafından yapılan bir çalışmada multipl skleroz hastalarında oleik asit maruziyeti Treg baskılayıcı işlevindeki hasarları onardığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, oleik asidin inflamatuar sinyallere karşı koyabileceğini ve hastalık durumunda Treg işlevselliğini iyileştirebileceğini düşündürmektedir (141). Oleik asit, metabolik aktivitelerini artırarak ve baskılayıcı yeteneklerini stabilize ederek Treg'lerin işlevini ve çoğalmasını artırmada önemli bir rol oynar. Ayrıca, multipl skleroz gibi inflamasyon durumlarda Treg işlevini geri kazandırmaya yardımcı olur ve potansiyel terapötik faydalarını vurgular.

Oleik asit, sağlıklı bireylerde toplam esterleşmemiş plazma yağ asitlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur ve bu sebeple en bol bulunan serbest yağ asididir. Dolayısıyla, T hücresi mikroçevresinde kolayca bulunabildiğinden enerji gereksinimleri ve lipit biyosentezi için kullanılır. Oleik asit, CD4+ T hücrelerinin çoğalmasını artırır ve aktivasyon ile birlikte kalsiyum mobilizasyonunu artırır. Bu etki esas olarak T hücresi fonksiyonu üzerindeki etkisi için gerekli olan oleik asidin membran lipitlerine dahil edilmesinden kaynaklanmaktadır (142).

Bu çalışmada belirtildiği gibi, Hashimoto tiroiditi hasta grubundan izole edilen periferik kan mononükleer hücrelerinin (PKMH) kültür öncesi ve kültür sonrası Treg hücre popülasyonundaki değişimi kaydedilmiştir. Veriler, kültür sonrası Treg hücre popülasyonunda belirgin bir artış olduğunu göstermektedir. Bu artış, oleik asidin Treg hücrelerin dinamiklerini etkileyebileceğini ve fonksiyonlarını destekleyebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, oleik asidin immün modülasyon üzerindeki etkisinin daha derinlemesine araştırılmasının gerektiğini desteklemektedir. Doymamış yağ asitleri, T hücrelerinin etkili fonksiyonları için hayati öneme sahiptir, çünkü T hücrelerinin büyümesini, farklılaşmasını, hayatta kalmasını ve işlevini etkileyebilirler. Dolayısıyla, oleik asidin Treg hücre proliferasyonunu arttırıcı etkisi olabileceği bu çalışmayla da gösterilmiştir. Çalışmanın sonuçları, Treg hücre fonksiyonlarını düzenleyen lipid metabolizmasının otoimmünite patogenezinde kritik bir yere sahip olduğuna dair literatürdeki görüşleri desteklemektedir.

Çalışmanın bulguları, serum oleik asit seviyelerinin Hashimoto tiroiditi patogenezindeki olası rolüne ışık tutmaktadır. Serum oleik asit seviyeleri ile Anti-TPO arasında zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon bulunması (r=-0,289, p=0,030), oleik asidin otoimmün yanıtlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Anti-TPO, Hashimoto tiroiditinde tiroid dokusuna karşı gelişen otoimmüniteyi gösteren önemli bir klinik belirteç olup, serum oleik asit seviyelerinin bu biyomarker ile ilişkisi, yağ asitlerinin otoimmün süreçler üzerindeki etkisini destekleyen çalışmalarla uyumludur. Bununla birlikte, korelasyonun zayıf düzeyde olması, bu ilişkinin doğrudan olmadığını ya da diğer metabolik ve immünolojik faktörlerin de bu süreçte etkili olabileceğini göstermektedir. Daha yüksek sayıda hasta ve kontrol grubuyla yapılacak çalışmalar, bu ilişki ile ilgili daha anlamlı sonuçlar sağlanabilir.

Serum oleik asit seviyeleri ile HbA1c arasındaki orta düzeyde pozitif korelasyon (r=-0,375, p=0,004) ise, oleik asidin glisemik kontrol ve metabolik süreçlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. HbA1c, uzun dönem glisemik kontrolü gösteren bir parametredir ve bu sonuç, oleik asidin karbonhidrat metabolizmasını ve enerji dengesini etkileyebileceğine gösterebilir. Bu ilişki, literatürde yağ asitlerinin insülin duyarlılığı ve enerji metabolizması üzerindeki etkilerini vurgulayan çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Bununla birlikte, her iki ilişki de yalnızca korelatif olup, nedensellik konusunda kesin bir çıkarım yapılmasını sağlamaz. Bu nedenle, oleik asidin Anti-TPO ve HbA1c ile olan ilişkilerini daha iyi anlamak için mekanistik çalışmalar gereklidir. Özellikle, oleik asidin tiroid otoantikorlarının üretimi veya glisemik kontrol üzerindeki etkilerini açıklamak üzere yapılan hücresel ve moleküler çalışmalar, bu ilişkilerin altında yatan biyolojik mekanizmaları aydınlatabilir.

Sonuç olarak, bu bulgular, serum oleik asit seviyelerinin Hashimoto tiroiditi hastalarında hem otoimmün süreçler hem de metabolik durumla ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak, bu ilişkilerin doğrulanması ve daha geniş bir bağlamda değerlendirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar, yağ asitlerinin metabolik ve immünolojik etkilerinin daha iyi anlaşılmasına ve potansiyel terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Literatürde oleik asidin anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğu ve immün yanıtların düzenlenmesinde rol oynadığı çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir.

Özellikle, oleik asidin Treg hücre fonksiyonlarını artırarak otoimmün süreçlerin baskılanmasında etkili olabileceği daha önceki araştırmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte, Hashimoto tiroiditi gibi spesifik otoimmün hastalıklarda oleik asidin doğrudan etkilerini inceleyen çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmanın bulguları, literatürdeki diğer bazı sonuçlarla çelişkili unsurlar da taşımaktadır. Örneğin, bazı çalışmalar, otoimmün hastalıklarda yağ asitlerinin pro-inflamatuvar süreçlere katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir. Bu farklılıkların, çalışmalarda kullanılan metodolojik yaklaşımlar, hasta popülasyonları, diyet alışkanlıkları veya genetik farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, oleik asidin Hashimoto tiroiditi patogenezindeki potansiyel rolünü ve Treg hücre popülasyonu üzerindeki etkilerini anlamada önemli bir katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte, elde edilen bulguların daha geniş bir hasta grubunda ve farklı otoimmün hastalıklarla karşılaştırmalı olarak doğrulanması gerekmektedir. Ayrıca, oleik asidin Treg hücre dinamikleri üzerindeki etkisinin moleküler mekanizmalarının aydınlatılması, otoimmün hastalıkların tedavisi için yeni metabolik hedeflerin belirlenmesine yol açabilir. Bu kapsamda, bu çalışma, yağ asitlerinin immünomodülatör etkilerinin hem temel bilimde hem de klinik uygulamalarda daha fazla araştırılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma, otoimmün tiroiditli bireylerde serum oleik asit seviyelerinin regülatör T hücrelerin sayı ve fonksiyonları ile tiroid otoantikor düzeyleri üzerindeki etkilerini araştırarak, tiroid otoimmünitesinin metabolik bileşenlerine dair önemli bilgiler sunmaktadır. Hashimoto tiroiditi hastalarında serum oleik asit seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Regülatör T hücre popülasyonlarının, oleik asit ile kültür edilmesinin ardından anlamlı bir artış gösterdiği ve proliferasyon oranlarının anlamlı seviyede arttığı belirlenmiştir. Bu sebeple oleik asidin Treg hücrelerin fonksiyonlarını desteklediğini düşündürmektedir. Tiroid otoantikorlarının (anti-TPO ve anti-TG) yüksek seviyeleri, otoimmün sürecin inflamatuvar özelliklerini göstermektedir ve oleik asidin bu süreçlere potansiyel etkileri literatürdeki çalışmalarla desteklenmiştir.

Otoimmün tiroiditli bireylerde diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine odaklanılarak metabolik süreçlerin iyileştirilmesi hedeflenmelidir. Özellikle oleik asit içeriği zengin diyetlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri daha kapsamlı çalışılmalıdır. Hasta grubunda lipid profili düzenli olarak izlenmeli ve kardiyovasküler riskleri azaltmak amacıyla gerekli önlemler alınmalıdır. Bu çalışmada elde edilen bulguları destekleyecek daha geniş örneklem grupları ile uzun süreli araştırmalar gerçekleştirilmelidir. Oleik asidin otoimmün hastalıklarda terapötik bir ajan olarak potansiyelini değerlendirecek ileri deneysel ve klinik çalışmalar planlanmalıdır.

Treg hücrelerinin enerji metabolizması, hücresel homeostaz ve immün yanıt düzenlemesinde kritik bir öneme sahiptir. Çalışmalar, Treg hücrelerinin enerji ihtiyacını karşılamak için özellikle yağ asidi oksidasyonuna yöneldiğini ve bu süreçte yağ asitlerinin önemli bir enerji kaynağı olarak kullanıldığını vurgulamaktadır. Bu kapsamda, otoimmün tiroiditli bireylerde serum oleik asit düzeylerinin artışı, Treg hücre metabolizmasını destekleyerek hücrelerin baskılayıcı fonksiyonlarını optimize edebilir. Ayrıca, oleik asit gibi yağ asitlerinin immün yanıtın düzenlenmesinde oynadığı bu potansiyel rol, otoimmün hastalıkların patogenezinde metabolik faktörlerin önemini göstermektedir.

Bu çalışmanın önemli sınırlamalarından biri, yalnızca hasta grubunda kültür öncesi ve 48 saatlik kültür sonrası Treg hücre popülasyonlarının analiz edilmiş

olmasıdır. Sağlıklı kontrol grubunun çalışmaya dahil edilmemesi, Treg hücre fonksiyonlarının sağlıklı bireylerdeki durumuyla karşılaştırılma imkanını sınırlandırmıştır. Sağlıklı kontrollerin de benzer bir analize incelenmesi, bulguların daha kapsamlı bir şekilde yorumlanmasına olanak sağlayabilir ve bu alandaki literatüre önemli bir katkı sunabilir. Ayrıca, çalışmaya daha fazla sayıda hasta ve sağlıklı bireyin dahil edilmesi, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini ve istatistiksel gücünü artırabilir.

Gelecekteki araştırmalar, yalnızca oleik asit değil, farklı yağ asitlerinin de Treg hücre fonksiyonları üzerindeki etkilerini detaylı bir şekilde değerlendirmelidir. Aynı zamanda, sağlıklı bireylerde Treg hücre metabolizmasının incelenmesi, otoimmün hastalıklarda ortaya çıkan metabolik değişikliklerin daha iyi anlaşılmasını mümkün kılabilir. Daha geniş örneklem gruplarını içeren ve uzun dönemli takip çalışmaları, yağ asitleri ile immün hücreler arasındaki ilişkilerin klinik yansımalarını belirlemek açısından kritik öneme sahiptir. Bu tür çalışmalar, hem otoimmün hastalıkların patogenezine ışık tutacak hem de potansiyel tedavi stratejilerinin geliştirilmesine zemin hazırlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ragusa, F., Fallahi, P., Elia, G., Gonnella, D., Paparo, S. R., Giusti, C., Churilov, L. P., Ferrari, S. M., & Antonelli, A. (2019). Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best practice & research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, *33*(6), 101367.
2. Rydzewska, M., Jaromin, M., Pasierowska, I. E., Stożek, K., & Bossowski, A. (2018). Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Thyroid Research*, 11, 2.
3. Howie, D., Cobbold, S. P., Adams, E., Ten Bokum, A., Necula, A. S., Zhang, W., Huang, H., Roberts, D. J., Thomas, B., Hester, S. S., Vaux, D. J., Betz, A. G., & Waldmann, H. (2017). Foxp3 drives oxidative phosphorylation and protection from lipotoxicity. Journal of Clinical Investigation Insight, 2(3), e89160.
4. Zhang, L., He, M., Liu, Y., Wang, B., Xie, X., & Liu, H. (2024). The immune mechanism of the mTOR/ACC1/CPT1A fatty acid oxidation signaling pathway in Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Endocrinological Investigation*, Advance online publication.
5. Pompura, S. L., Wagner, A., Kitz, A., LaPerche, J., Yosef, N., Dominguez-Villar, M., & Hafler, D. A. (2021). Oleic acid restores suppressive defects in tissue-resident FOXP3 Tregs from patients with multiple sclerosis. *The Journal of Clinical Investigation,* 131(2), e138519.
6. Nilsson, M., Fagman, H. (2017). Development of the thyroid gland. *Development,* 144(12), 2123–2140.
7. Shulhai, A. M., Rotondo, R., Petraroli, M., Patianna, V., Predieri, B., Iughetti, L., Esposito, S., Street, M. E. (2024). The role of nutrition on thyroid function. *Nutrients*, 16(15), 2496
8. Ortiga-Carvalho, T. M., Chiamolera, M. I., Pazos-Moura, C. C., Wondisford, F. E. (2016). Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Comprehensive Physiology*, 6(3), 1387–1428.
9. Walczak, K., Sieminska, L. (2021). Obesity and thyroid axis. *International Journal of Environmental Research and Public Health,* 18(18), 9434.
10. Ritter, M. J., Amano, I., Hollenberg, A. N. (2020). Thyroid hormone signaling and the liver. *Hepatology*, 72(2), 742–752.
11. Mavromati, M., Jornayvaz, F. R. (2021). Hypothyroidism-associated dyslipidemia: potential molecular mechanisms leading to NAFLD. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12797.
12. Duntas, L. H., Brenta, G. (2018). A renewed focus on the association between thyroid hormones and lipid metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 511.
13. Mégier, C., Dumery, G., & Luton, D. (2023). Iodine and thyroid maternal and fetal metabolism during pregnancy. *Metabolites*, 13(5), 633.
14. Zimmermann M. B. (2016). The ımportance of adequate iodine during pregnancy and infancy. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 115, 118–124.
15. Serrano-Nascimento, C., Nunes, M. T. (2022). Perchlorate, nitrate, and thiocyanate: Environmental relevant NIS-inhibitors pollutants and their impact on thyroid function and human health. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 995503.
16. Buley, I. D. (2010). Thyroid lobe. In W. Gray & G. Kocjan (Eds.), CHAPTER 17 - Thyroid gland (Diagnostic Cytopathology (Third Edition), pp. 487–512). Churchill Livingstone. https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3154-0.00017-X
17. Ostrowski, P., Bonczar, M., Iwanaga, J., Michalczak, M., Dziedzic, M., Del Carmen Yika, A., Gil, A., Sporek, M., Szczepanek, E., Niemczyk, K., Walocha, J., & Koziej, M. (2023). The prevalence and anatomy of the pyramidal lobe of the thyroid gland: A meta-analysis with implications for thyroid surgery. *Clinical Anatomy*, 36(6), 937–945.
18. Sadowski, S. M., Vidal Fortuny, J., & Triponez, F. (2017). A reappraisal of vascular anatomy of the parathyroid gland based on fluorescence techniques. *Gland Surgery*, 6(1), 30–37.
19. Taterra, D., Wong, L. M., Vikse, J., Sanna, B., Pękala, P., Walocha, J., Cirocchi, R., Tomaszewski, K., & Henry, B. M. (2019). The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 404(1), 63–70.
20. Rao, S. S., Rao, H., Moinuddin, Z., Rozario, A. P., & Augustine, T. (2023). Preservation of parathyroid glands during thyroid and neck surgery. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1173950.

21. Won, H. J., Won, H. S., Kwak, D. S., Jang, J., Jung, S. L., & Kim, I. B. (2017). Zuckerkandl Tubercle of the Thyroid Gland: Correlations between Findings of Anatomic Dissections and CT Imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 38(7), 1416–1420.
22. Gurluler E. (2023). The use of Zuckerkandl's tubercle as an anatomical landmark in identifying recurrent laryngeal nerve and superior parathyroid gland during total thyroidectomy: a prospective single-surgeon study. *Frontiers in Surgery*, 10, 1289941.
23. Bansal, L., Arora, S., Prasad, A., & Vani, K. (2023). A rare variant of Zuckerkandl tubercle: Thyroid ring. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 75(4), 4090–4092.
24. Novakov, S. S., Delchev, S. D. (2023). Two cases of variations in inferior thyroid arterial pattern and their clinical implications. *Folia Morphologica*, 82(2), 396–399.
25. Shi, H., Lin, W., Liang, B. O., Cai, H., Cai, Q., Shi, Y., & Huang, H. (2016). Presence of free triiodothyronine and free thyroxine in thyroid follicles may be correlated with the quick secretion of thyroid hormones under certain physiological conditions. *Biomedical Reports*, 4(4), 467–470.
26. Gerhardt, P., Begall, S., Frädrich, C., Renko, K., Hildebrandt, T. B., Holtze, S., Heinrich, A., Sahm, A., Meci, X., Köhrle, J., Rijntjes, E., & Henning, Y. (2023). Comparative analysis of thyroid hormone systems in rodents with subterranean lifestyle. *Scientific Reports*, 13(1), 3122. https://doi.org/10.1038/s41598-023-30179-w.
27. Tzortzis, A. S., Antonopoulos, I., Pechlivanidou, E., Chrysikos, D., Pappas, N., & Troupis, T. (2023). Anatomical variations of the superior thyroid artery: A systematic review. *Morphologie: Bulletin de l'Association des Anatomistes*, 107(358), 100597.
28. Salas-Lucia, F., Bianco, A. C. (2022). T3 levels and thyroid hormone signaling. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1044691.
29. Yu, J., Shen, S., Yan, Y., Liu, L., Luo, R., Liu, S., Wu, Y., Li, Y., Jiang, J., & Ying, H. (2023). Iodide excess inhibits thyroid hormone synthesis pathway involving XBP1-mediated regulation. *Nutrients*, 15(4), 887.
30. Wang, D., Yu, S., Yin, Y., Xie, S., Cheng, Q., Li, H., Cheng, X., & Qiu, L. (2019). Iodine status of euthyroid adults: A cross-sectional, multicenter study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(4), e22837.
31. Ventura, M., Melo, M., & Carrilho, F. (2017). Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *International Journal of Endocrinology*, 2017, 1297658.
32. Liang, J., Qian, J., Yang, L., Chen, X., Wang, X., Lin, X., Wang, X., & Zhao, B. (2022). Modeling human thyroid development by fetal tissue-derived organoid culture. *Advanced Science*, 9(9), e2105568.
33. Kim, H. J., Park, S. J., Park, H. K., Byun, D. W., Suh, K., & Yoo, M. H. (2023). Subclinical thyroid dysfunction and chronic kidney disease: a nationwide population-based study. *BMC nephrology*, 24(1), 64.
34. Moog, N. K., Entringer, S., Heim, C., Wadhwa, P. D., Kathmann, N., & Buss, C. (2017). Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience,* 342, 68–100.
35. Eng, L., & Lam, L. (2020). Thyroid function during the fetal and neonatal periods. *NeoReviews*, 21(1), e30–e36.
36. Klosinska, M., Kaczynska, A., & Ben-Skowronek, I. (2022). Congenital hypothyroidism in preterm newborns - the challenges of diagnostics and treatment: a review. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 860862.
37. Jang, J., Kim, Y., Shin, J., Lee, S. A., Choi, Y., & Park, E. C. (2018). Association between thyroid hormones and the components of metabolic syndrome. *BMC Endocrine Disorders*, 18(1), 29.
38. Ralli, M., Angeletti, D., Fiore, M., D'Aguanno, V., Lambiase, A., Artico, M., de Vincentiis, M., & Greco, A. (2020). Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity Reviews*, 19(10), 102649.
39. Agarwal, D., Bhatia, A., Saxena, A. K., Dayal, D., & Sodhi, K. S. (2022). Role of shear wave elastography of thyroid gland in children with newly diagnosed Hashimoto's thyroiditis: Preliminary study. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine,* 41(9), 2217–2225.
40. Vargas-Uricoechea H. (2023). Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease. *Cells*, *12*(6), 918.

41. Yildirim Simsir, I., Cetinkalp, S., & Kabalak, T. (2020). Review of factors contributing to nodular goiter and thyroid carcinoma. *Medical Principles and Practice*, 29(1), 1–5.
42. Ghartimagar, D., Ghosh, A., Shrestha, M. K., Thapa, S., & Talwar, O. P. (2020). Histopathological spectrum of non-neoplastic and neoplastic lesions of thyroid: a descriptive cross-sectional study. *Journal of the Nepal Medical Association*, 58(231), 856–861.
43. Kumari, K. A., Jadhav, P. D., Prasad, C., Smitha, N. V., Jojo, A., & Manjula, V. D. (2019). Diagnostic efficacy of ultrasound-guided fine needle aspiration combined with the bethesda system of reporting. *Journal of Cytology*, 36(2), 101–105.
44. Szczepanek-Parulska, E., Zybek-Kocik, A., Wartofsky, L., & Ruchala, M. (2017). Thyroid Hemiagenesis: Incidence, Clinical Significance, and Genetic Background. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* 102(9), 3124–3137.
45. Ayaz, Ü. Y., Ayaz, S., Döğen, M. E., & Api, A. (2015). Ultrasonographic and scintigraphic findings of thyroid hemiagenesis in a child: report of a rare male case. *Case Reports İn Radiology*, 2015, 917504.
46. Lesi, O. K., Thapar, A., Appaiah, N. N. B., Iqbal, M. R., Kumar, S., Maharaj, D., Saad Abdalla Al-Zawi, A., & Dindyal, S. (2022). Thyroid Hemiagenesis: Narrative Review and Clinical Implications. *Cureus*, 14(2), e22401.
47. Clement, S. C., Tytgat, G. A. M., van Trotsenburg, A. S. P., Kremer, L. C. M., & van Santen, H. M. (2022). Thyroid function after diagnostic 123I-metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastic tumors. *Annals of Nuclear Medicine*, 36(6), 579–585.
48. Elzakil, M., Gareeballah, A., Gameraddin, M., Burai, M., & Alagab, F. (2017). Sonographic assessment of thyroid gland in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *International Journal of Diagnostic Imaging*, 5(1), 4.
49. Milo, T., Korem Kohanim, Y., Toledano, Y., & Alon, U. (2023). Autoimmune thyroid diseases as a cost of physiological autoimmune surveillance. *Trends in Immunology*, 44(5), 365–371.
50. Lee, H. J., Li, C. W., Hammerstad, S. S., Stefan, M., & Tomer, Y. (2015). Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 64, 82–90.
51. Bliddal, S., Nielsen, C. H., & Feldt-Rasmussen, U. (2017). Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity. *F1000Research*, 6, 1776.
52. Pan, X. F., Gu, J. Q., & Shan, Z. Y. (2015). Patients with systemic lupus erythematosus have higher prevalence of thyroid autoantibodies: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 10(4), e0123291.
53. Pan, X. F., Gu, J. Q., & Shan, Z. Y. (2015). Increased risk of thyroid autoimmunity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine,* 50(1), 79–86.
54. Pawar, A., Joshi, P., & Singhai, A. (2023). An Assessment of Thyroid Dysfunction and Related Parameters in Patients With Systemic Autoimmune Disorders. *Cureus*, 15(8), e42783.
55. Takahashi, K., Anno, T., Matsuda, A., Kimura, Y., Kawasaki, F., Kaku, K., Tomoda, K., Kawamoto, H., & Kaneto, H. (2022). Case Report: Onset of Type 1 Diabetes Mellitus in a Patient With Ulcerative Colitis and Sjogren's Syndrome Under Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 836102.
56. Zhao, R., Zhang, W., Ma, C., Zhao, Y., Xiong, R., Wang, H., Chen, W., & Zheng, S. G. (2021). Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease. *Frontiers in Immunology,* 12, 574967.
57. Antonelli, A., Ferrari, S. M., Ragusa, F., Elia, G., Paparo, S. R., Ruffilli, I., Patrizio, A., Giusti, C., Gonnella, D., Cristaudo, A., Foddis, R., Shoenfeld, Y., & Fallahi, P. (2020). Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism,* 34(1), 101387.
58. Lanzolla, G., Marcocci, C., & Marinò, M. (2020). Oxidative Stress in Graves Disease and Graves Orbitopathy. *European Thyroid Journal*, 9(1), 40–50.
59. Kirino, S., Nakatani, H., Honma, A., Shinbo, A., Onda, K., Okada, M., Imai, M., Suzuki, N., Oshiba, A., & Nagasawa, M. (2020). An eight-year-old girl with autoimmune polyglandular syndrome type3A that developed during the course of primary Epstein-Barr virus (EBV) infection: clinical implication of EBV in autoimmune thyroid disease. *Immunological Medicine*, 43(1), 57–60.
60. Siriwardhane, T., Krishna, K., Ranganathan, V., Jayaraman, V., Wang, T., Bei, K., Rajasekaran, J. J., & Krishnamurthy, H. (2018). Exploring Systemic Autoimmunity in Thyroid Disease Subjects. *Journal of Immunology Research*, 2018, 6895146. 46

61. Tańska, K., Gietka-Czernel, M., Glinicki, P., & Kozakowski, J. (2023). Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1049665.
62. Tywanek, E., Michalak, A., Świrska, J., & Zwolak, A. (2024). Autoimmunity, New Potential Biomarkers and the Thyroid Gland-The Perspective of Hashimoto's Thyroiditis and Its Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), 4703..
63. Ragusa, F., Fallahi, P., Elia, G., Gonnella, D., Paparo, S. R., Giusti, C., Churilov, L. P., Ferrari, S. M., & Antonelli, A. (2019). Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best practice & research. *Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33(6), 101367.
64. Weetman A. P. (2021). An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Endocrinological Investigation,* 44(5), 883–890.
65. Tao, T., Gang, Y., Ji, S., Xiao-Li, C., Wei-Nan, L., Qiang, L., Jian-Jiao, Z., Yong-Fu, X., & Jing-Dong, L. (2022). Giant cervical goiter in Hashimoto's thyroiditis: A case report. *The Journal of İnternational Medical Research*, 50(5), 3000605221096379.
66. Klubo-Gwiezdzinska, J., & Wartofsky, L. (2022). Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Polish Archives of Internal Medicine*, 132(3), 16222.
67. Skov, J., Kuja-Halkola, R., Magnusson, P. K. E., Gudbjörnsdottir, S., Kämpe, O., & Bensing, S. (2022). Shared etiology of type 1 diabetes and Hashimoto's thyroiditis: a population-based twin study. *European Journal of Endocrinology*, 186(6), 677–685.
68. Tahir, H., Sheraz, F., Sagi, J., & Daruwalla, V. (2016). Immune Thrombocytopenia (ITP) Secondary to Subclinical Hashimoto's Thyroiditis: Role of Levothyroxine in Improving the Clinical Outcome of ITP. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 4(2), 2324709616647085.
69. Dong, L. Q., Sun, X. M., Xiang, C. F., Wu, J., & Yu, P. (2016). Hashimoto's thyroiditis and papillary carcinoma in an adolescent girl: A case report. *Molecular and Clinical Oncology*, 5(1), 129–131.
70. Xu, J., Ding, K., Mu, L., Huang, J., Ye, F., Peng, Y., Guo, C., & Ren, C. (2022). Hashimoto's Thyroiditis: A "Double-Edged Sword" in Thyroid Carcinoma. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 801925.
71. Osowiecka, K., & Myszkowska-Ryciak, J. (2023). The Influence of Nutritional Intervention in the Treatment of Hashimoto's Thyroiditis-A Systematic Review. *Nutrients,* 15(4), 1041.
72. Williams, D. E., Le, S. N., Hoke, D. E., Chandler, P. G., Gora, M., Godlewska, M., Banga, J. P., & Buckle, A. M. (2020). Structural Studies of Thyroid Peroxidase Show the Monomer Interacting With Autoantibodies in Thyroid Autoimmune Disease. *Endocrinology*, 161(2), bqaa016.
73. Antonelli, A., Ferrari, S. M., Corrado, A., Di Domenicantonio, A., & Fallahi, P. (2015). Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews*, 14(2), 174–180.
74. da Silva, G. B., Yamauchi, M. A., & Bagatini, M. D. (2023). Oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: possible adjuvant therapies to attenuate deleterious effects. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 478(4), 949–966.
75. Mazzieri, A., Montanucci, P., Basta, G., & Calafiore, R. (2022). The role behind the scenes of Tregs and Th17s in Hashimoto's thyroiditis: Toward a pivotal role of FOXP3 and BACH2. *Frontiers in Immunology,* 13, 1098243.
76. Safdari, V., Alijani, E., Nemati, M., & Jafarzadeh, A. (2017). Imbalances in T cell-related transcription factors among patients with hashimoto's thyroiditis. *Sultan Qaboos University Medical Journal,* 17(2), e174–e180.
77. Kristensen, B., Hegedüs, L., Madsen, H. O., Smith, T. J., & Nielsen, C. H. (2015). Altered balance between self-reactive T helper (Th)17 cells and Th10 cells and between full-length forkhead box protein 3 (FoxP3) and FoxP3 splice variants in Hashimoto's thyroiditis. *Clinical and Experimental Immunology*, 180(1), 58–69.
78. Zheng, H., Xu, J., Chu, Y., Jiang, W., Yao, W., Mo, S., Song, X., & Zhou, J. (2022). A Global Regulatory Network for dysregulated gene expression and abnormal metabolic signaling in immune cells in the microenvironment of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Frontiers in Immunology*, 13, 879824.
79. Nakayama, S., Yokote, T., Kobayashi, K., Hirata, Y., Hiraiwa, T., Akioka, T., Miyoshi, T., Takubo, T., Tsuji, M., & Hanafusa, T. (2009). Acute myeloid leukemia with infiltration of thyroid gland complicating Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine,* 36(1), 147–150.
80. Janyga, S., Marek, B., Kajdaniuk, D., Ogrodowczyk-Bobik, M., Urbanek, A., & Bułdak, Ł. (2021). CD4+ cells in autoimmune thyroid disease. *Endokrynologia Polska*, 72(5), 572–583.

81. Zhao, N., Liu, X., Wu, C., Liu, Y., Zhao, X., & He, X. (2020). Changes in Treg numbers and activity in papillary thyroid carcinoma with and without Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of International Medical Research*, 48(4), 300060520919222.
82. Hu, Y., Zhang, L., Chen, H., Liu, X., Zheng, X., Shi, H., Jiang, L., & Cui, D. (2019). Analysis of Regulatory T Cell Subsets and Their Expression of Helios and PD-1 in Patients with Hashimoto Thyroiditis. *International Journal of Endocrinology*, 2019, 5368473.
83. Hu, Y., Feng, W., Chen, H., Shi, H., Jiang, L., Zheng, X., Liu, X., Zhang, W., Ge, Y., Liu, Y., & Cui, D. (2021). Effect of selenium on thyroid autoimmunity and regulatory T cells in patients with Hashimoto's thyroiditis: A prospective randomized-controlled trial. *Clinical and Translational Science*, 14(4), 1390–1402.
84. Zhong, M., Chen, H., Lan, J., Lan, C., Liang, L., Yu, J., Zhong, H., Zhou, X., Lu, J., Tan, X., & Lu, W. (2023). Th1 or Th2 cytokines are correlated with Tregs and T cell subsets and pregnancy outcomes in patients with autoimmune thyroid disease during early, middle, late pregnancy, and postpartum period. *Human Immunology*, 84(10), 525–533.
85. Fang, J., Yu, L., Zhuang, L. G., Pei, X. Y., Wang, Q., & Jin, G. X. (2022). The changes in peripheral blood Th17 and Treg ratios in Hashimoto's thyroiditis are accompanied by differential PD-1/PD-L1 expression. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 959477.
86. Wang, C., Mu, Z., Chen, Y., Liu, J., Ma, J., Liu, C., & Hou, Z. (2021). Study on Th17/Treg Cells and Cytokines in Hashimoto's Thyroiditis with Different Iodine Nutrition Status. Science Journal of Public Health, 9(1), 12.
87. Guo, Y., Zynat, J., Xing, S., Xin, L., Li, S., Mammat, N., Chen, Y., Zhao, L., Zhao, H., & Wang, X. (2018). Immunological changes of T helper cells in flow cytometer-sorted CD4+ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15(4), 3596–3602.
88. Plaza-Sirvent, C., Schuster, M., Neumann, Y., Heise, U., Pils, M. C., Schulze-Osthoff, K., & Schmitz, I. (2017). c-FLIP Expression in Foxp3-Expressing Cells Is Essential for Survival of Regulatory T Cells and Prevention of Autoimmunity. *Cell Reports*, 18(1), 12–22.
89. Badami, E., Cexus, O. N. F., & Quaratino, S. (2019). Activation-induced cell death of self-reactive regulatory T cells drives autoimmunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(52), 26788–26797.
90. Javaid, U., Kennedy, D., Addison, C., Tsatlidis, V., & Razvi, S. (2022). Frequency, determinants and costs of thyroid function testing in a laboratory serving a large population. *European Journal of Endocrinology*, 186(5), 553–560.
91. Ostrowska, L., Gier, D., & Zyśk, B. (2021). The Influence of Reducing Diets on Changes in Thyroid Parameters in Women Suffering from Obesity and Hashimoto's Disease. *Nutrients*, 13(3), 862.
92. Mahadik, K., Choudhary, P., & Roy, P. K. (2020). Study of thyroid function in pregnancy, its feto-maternal outcome; a prospective observational study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(1), 769.
93. Korevaar, T. I. M., Medici, M., Visser, T. J., & Peeters, R. P. (2017). Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nature Reviews. Endocrinology*, 13(10), 610–622.
94. Barbesino G. (2019). Thyroid function changes in the elderly and their relationship to cardiovascular health: A mini-review. *Gerontology*, 65(1), 1–8.
95. Ahi, S., Adelpour, M., Fereydooni, I., & Hatami, N. (2022). Correlation between maternal vitamin D and thyroid function in pregnancy with maternal and neonatal outcomes: A cross-sectional study. *International Journal Of Endocrinology*, 2022, 6295775.
96. Sheashea, M., Xiao, J., & Farag, M. A. (2021). MUFA in metabolic syndrome and associated risk factors: is MUFA the opposite side of the PUFA coin?. *Food & Function*, 12(24), 12221–12234.
97. González-Becerra, K., Ramos-Lopez, O., Barrón-Cabrera, E., Riezu-Boj, J. I., Milagro, F. I., Martínez-López, E., & Martínez, J. A. (2019). Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. *Lipids in Health and Disease*, 18(1), 178.
98. Nourazarian, S. M., Ghaffarian, M., & Dolatkhah, H. (2016). Comparison of epicardial adipose tissue fatty acid profile in cardiovascular disease patients diabetic and non-diabetic. *Medical Laboratory Journal,* 10(3), 13–20.
99. Zhang, Y., Qiu, L., He, C., Wang, Y., Liu, Y., Zhang, D., & Li, Z. (2015). Serum unsaturated free fatty acids: a potential biomarker panel for differentiating benign thyroid diseases from thyroid cancer. *Journal of Cancer*, 6(12), 1276–1281.

100. Wen, H., Gris, D., Lei, Y., Jha, S., Zhang, L., Huang, M. T., Brickey, W. J., & Ting, J. P. (2011). Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nature Immunology,* 12(5), 408–415.
101. Kaikkonen, J. E., Jula, A., Viikari, J. S. A., Juonala, M., Hutri-Kähönen, N., Kähönen, M., Lehtimäki, T., & Raitakari, O. T. (2021). Associations of serum fatty acid proportions with obesity, insulin resistance, blood pressure, and fatty liver: The cardiovascular risk in young Finns study. *The Journal of Nutrition*, 151(4), 970–978.
102. Tillander, V., Holmer, M., Hagström, H., Petersson, S., Brismar, T. B., Stål, P., & Lindqvist, C. (2024). Associations between dietary fatty acid and plasma fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease: secondary analysis from a randomised trial with a hypoenergetic low-carbohydrate high-fat and intermittent fasting diet. *The British Journal of Nutrition*, 132(4), 1–13.
103. Zhang, C., Steadman, M., Santos, H. P., Jr, Shaikh, S. R., & Xavier, R. M. (2024). GPAT1 activity and abundant palmitic acid impair insulin suppression of hepatic glucose production in primary mouse hepatocytes. *The Journal of Nutrition*, 154(4), 1109–1118.
104. Xu, L., Wang, W., Zhang, X., Ke, H., Qin, Y., You, L., Li, W., Lu, G., Chan, W. Y., Leung, P. C. K., Zhao, S., & Chen, Z. J. (2019). Palmitic acid causes insulin resistance in granulosa cells via activation of JNK. *Journal of Molecular Endocrinology*, 62(4), 197–206.
105. Imamura, F., Micha, R., Wu, J. H., de Oliveira Otto, M. C., Otite, F. O., Abioye, A. I., & Mozaffarian, D. (2016). Effects of saturated fat, polyunsaturated fat, monounsaturated fat, and carbohydrate on glucose-insulin homeostasis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled feeding trials. *PLoS Medicine*, *13*(7), e1002087.
106. Alomaim, H., Griffin, P., Swist, E., Plouffe, L. J., Vandeloo, M., Demonty, I., Kumar, A., & Bertinato, J. (2019). Dietary calcium affects body composition and lipid metabolism in rats. *PloS One*, 14(1), e0210760.
107. Damiano, F., Rochira, A., Gnoni, A., & Siculella, L. (2017). Action of thyroid hormones, T3 and T2, on hepatic fatty acids: Differences in metabolic effects and molecular mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4), 744.
108. Yao, J., Zhao, J., Liu, J., Jiang, S., Guo, S., Xu, L., Zhang, X., Sheng, Q., Wang, K., Liao, L., & Dong, J. (2023). The relationships between thyroid functions of short-term rapid hypothyroidism and blood lipid levels in post-thyroidectomy patients of differentiated thyroid cancer. *Frontiers in Endocrinology*, *14*, 1114344.
109. Xiao, S., Cui, J., Chen, A., Hou, H., Yao, J., Cao, Y., Fang, Y., Liu, X., Zhou, Z., Liu, D., & Wang, P. (2023). Thyroid dysfunction ınduced by fungicide famoxadone exposure contributes to nonalcoholic fatty liver disease in male mice: In vivo, in vitro, and in silico studies. Environmental Science & Technology, 57(40), 14881–14891.
110. Huang, H. B., Cheng, P. K., Siao, C. Y., Lo, Y. C., Chou, W. C., & Huang, P. C. (2022). Mediation effects of thyroid function in the associations between phthalate exposure and lipid metabolism in adults. *Environmental Health : A Global Access Science Source*, *21*(1), 61.
111. Mavromati, M., & Jornayvaz, F. R. (2021). Hypothyroidism-associated dyslipidemia: Potential molecular mechanisms leading to NAFLD. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(23), 12797.
112. Wang, Y., Yin, Q., Xu, M., Ni, Q., Wang, W., & Wang, Q. (2017). BMI modulates the effect of thyroid hormone on lipid profile in euthyroid adults. *International Journal of Endocrinology*, 2017, 8591986.
113. Bonora, B. M., & Fadini, G. P. (2016). Subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: A common association by chance or a cardiovascular risk driver?. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, *14*(8), 378–380.
114. Calder P. C. (2015). Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. JPEN. *Journal of Parenteral And Enteral Nutrition*, 39(1), 18–32.
115. Layé, S., Nadjar, A., Joffre, C., & Bazinet, R. P. (2018). Anti-ınflammatory effects of omega-3 fatty acids in the brain: Physiological mechanisms and relevance to pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 70(1), 12–38
116. Poggioli, R., Hirani, K., Jogani, V. G., & Ricordi, C. (2023). Modulation of inflammation and immunity by omega-3 fatty acids: A possible role for prevention and to halt disease progression in autoimmune, viral, and age-related disorders. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(15), 7380–7400.

117. Benvenga, S., Vigo, M. T., Metro, D., Granese, R., Vita, R., & Le Donne, M. (2016). Type of fish consumed and thyroid autoimmunity in pregnancy and postpartum. *Endocrine*, 52(1), 120–129.
118. Hahn, J., Cook, N. R., Alexander, E. K., Friedman, S., Walter, J., Bubes, V., Kotler, G., Lee, I. M., Manson, J. E., & Costenbader, K. H. (2022). Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 376, e066452.
119. Zhang, Y., Hao, J., Sun, Y., & Li, B. (2017). Saturated fatty acids induce ceramide-associated macrophage cell death. *Journal of Visualized Experiments*, (128), 56535.
120. Mian, C., Foresta, C., & Vermiglio, F. (2022). Editorial: How can diet impair thyroid function?. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1006547.
121. Furuhashi M. (2019). Fatty Acid-Binding Protein 4 in cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 26(3), 216–232.
122. Wong, G. W., Yeong, T., Lawrence, D., Yeoman, A. D., Verma, S., & Heneghan, M. A. (2017). Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 37(3), 449–457.
123. McBride, D. A., Dorn, N. C., Yao, M., Johnson, W. T., Wang, W., Bottini, N., & Shah, N. J. (2023). Short-chain fatty acid-mediated epigenetic modulation of inflammatory T cells in vitro. *Drug Delivery and Translational Research*, 13(7), 1912–1924.
124. Hammer, A., Schliep, A., Jörg, S., Haghikia, A., Gold, R., Kleinewietfeld, M., Müller, D. N., & Linker, R. A. (2017). Impact of combined sodium chloride and saturated long-chain fatty acid challenge on the differentiation of T helper cells in neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1), 184.
125. Wisitpongpun, P., Potup, P., & Usuwanthim, K. (2022). Oleamide-mediated polarization of M1 macrophages and IL-1β production by regulating NLRP-3-Inflammasome activation in primary human monocyte-derived macrophages. *Frontiers in Immunology*, 13, 856296.
126. Hou, Y., Wei, D., Zhang, Z., Guo, H., Li, S., Zhang, J., Zhang, P., Zhang, L., & Zhao, Y. (2022). FABP5 controls macrophage alternative activation and allergic asthma by selectively programming long-chain unsaturated fatty acid metabolism. *Cell Reports*, 41(7), 111668.
127. Miklankova, D., Markova, I., Hüttl, M., Stankova, B., & Malinska, H. (2022). The different insulin-sensitising and anti-inflammatory effects of palmitoleic acid and oleic acid in a prediabetes model. *Journal of Diabetes Research*, 2022, 4587907.
128. Vassiliou, E. K., Gonzalez, A., Garcia, C., Tadros, J. H., Chakraborty, G., & Toney, J. H. (2009). Oleic acid and peanut oil high in oleic acid reverse the inhibitory effect of insulin production of the inflammatory cytokine TNF-alpha both in vitro and in vivo systems. *Lipids in Health And Disease*, 8, 25.
129. Tindall, A. M., McLimans, C. J., Petersen, K. S., Kris-Etherton, P. M., & Lamendella, R. (2020). Walnuts and vegetable oils containing oleic acid differentially affect the gut microbiota and associations with cardiovascular risk factors: Follow-up of a randomized, controlled, feeding trial in adults at risk for cardiovascular disease. *The Journal of Nutrition*, 150(4), 806–817.
130. Palomer, X., Pizarro-Delgado, J., Barroso, E., & Vázquez-Carrera, M. (2018). Palmitic and oleic acid: the yin and yang of fatty acids in Type 2 Diabetes Mellitus. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 29(3), 178–190.
131. Akinyemi, O., Bruckner, G., Johnson, J., Lennie, T. A., & Hildebrand, D. (2017b). A rapid and simple method for fatty acid profiling and determination of ω-3 index in red blood cells. *The Open Nutrition Journal*, 11(1), 17–26.
132. Tywanek, E., Michalak, A., Świrska, J., & Zwolak, A. (2024). Autoimmunity, new potential biomarkers and the thyroid gland-the perspective of hashimoto's thyroiditis and ıts treatment. *International Journal of Molecular Sciences,* 25(9), 4703.
133. Liqiang, S., Fang-Hui, L., Minghui, Q., Yanan, Y., & Haichun, C. (2023). Free fatty acids and peripheral blood mononuclear cells (PBMC) are correlated with chronic inflammation in obesity. *Lipids in Health and Disease*, 22(1), 93
134. Wang, W., Huang, M., Ge, W., Feng, J., Zhang, X., Li, C., & Wang, L. (2024). Identifying serum metabolite biomarkers for autoimmune diseases: a two-sample mendelian randomization and meta-analysis.. Frontiers in immunology, 15, 1300457.
135. Chopra, I., Huang, T., Solomon, D., Chaudhuri, G., & Teco, G. (1986). The role of thyroxine (T4)-binding serum proteins in oleic acid-induced increase in free T4 in nonthyroidal illnesses.. The Journal of Clinical Endocrinology And Metabolism, 63 3, 776-9 .

136. Carrillo, C., Cavia, M., & Alonso-Torre, S. (2012). Role of oleic acid in immune system; mechanism of action; a review. Nutricion hospitalaria, 27 4, 978-90 .
137. Katariya, A., Gajera, V., Lambole, V., Shah, D., & Joshi, H. (2021). Review on: role of oleic acid in various disease. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. https://doi.org/10.47583/ijpsrr.2021.v67i02.031.
138. Sales-Campos, H., Souza, P., Peghini, B., Da Silva, J., & Cardoso, C. (2013). An overview of the modulatory effects of oleic acid in health and disease. Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 13 2, 201-10 . https://doi.org/10.2174/1389557511313020003.
139. Zade, A., Moogooei, M., Mostafaei, S., Rahavi, H., Mansouri, R., Soukhtezari, S., & Ghaedi, M. (2016). Fatty Acids Effect on T Helper Differentiation in Vitro. International Journal of Nutrition and Food Sciences, 5, 372. https://doi.org/10.11648/j.ijnfs.20160506.11.
140. Berking, C., Hobbs, M., Chatelain, R., Meurer, M., & Bell, S. (1998). Strain-dependent cytokine profile and susceptibility to oleic acid anilide in a murine model of the toxic oil syndrome.. Toxicology and applied pharmacology, 148 2, 222-8 . https://doi.org/10.1006/TAAP.1997.8327.
141. Pompura, S., Wagner, A., Kitz, A., LaPerche, J., Yosef, N., Dominguez-Villar, M., & Hafler, D. (2020). Oleic acid restores suppressive defects in tissue-resident FOXP3 regulatory T cells from patients with multiple sclerosis.. The Journal of clinical investigation. https://doi.org/10.1172/jci138519.
142. Von Hegedus, J., De Jong, A., Hoekstra, A., Spronsen, E., Zhu, W., Cabukusta, B., Kwekkeboom, J., Heijink, M., Bos, E., Berkers, C., Giera, M., Toes, R., & Ioan-Facsinay, A. (2024). Oleic acid enhances proliferation and calcium mobilization of CD3/CD28 activated CD4+ T cells through incorporation into membrane lipids.. European journal of immunology, e2350685 . https://doi.org/10.1002/eji.202350685.

EKLER

EK-1.Etik Kurul Onayı

T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü
Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : E-46059653-050.04-273653687 05.05.2025
Konu : Doç. Dr. Eylem ÇAĞILTAY Bilimsel
Etik Kurul Başvuru Formu Revizyon Hk.

Sayın Doç. Dr. Eylem ÇAĞILTAY

İlgi : 17.03.2025 tarihli yazınız.

İlgi sayılı dilekçeniz incelenmiş olup Hastanemiz Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 09.04.2025 tarihinde yapılan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul toplantısında 2022 tarihli 37 kurul karar onaylı" Otoimmün Tiroidi Hastalarda Serum Oleik Asit Seviyelerinin T Regülatuar Hücre Sayı ve Fonksiyonu ,Tiroid Otoantikor Üzerine Araştırılması" İsimli Bilimsel çalışmanızın dizayn kısmında yer alan ana kriterlere sadık kalarak dilekçenizde belirttiğiniz gerekçe göz önünde bulundurulmuş olup projenizi tamamlamanızda etik açıdan bir sakınca olmadığına karar verilmiştir.
Gereğini rica ederim.

Doç. Dr. ORHUN SİNANOĞLU
Etik Kurul Başkanı

Ek: BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARAR FORMU

EK-2.Bilgilendirilmiş Onam Formu

Değerli katılımcı,

Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Doktora öğrencisi Eylem ÇAĞILTAY'ın doktora tezi kapsamında ve Prof. Dr. Sevgi KALKANLI TAŞ danışmanlığında yürütülecek olan bilimsel bir çalışmadır.

Araştırmanın içeriği otoimmün tiroidit tanısı almış Hashimoto tiroiditi hastalarında serum oleik asit düzeyleri ile regülatör T hücre (Treg) popülasyonlarının sayısı ve fonksiyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Ayrıca, serum oleik asit düzeylerinin tiroid otoantikor seviyeleri ve Treg hücre fonksiyonlarına olan etkilerini incelemeye ilişkin ölçümleri kapsamaktadır. Toplanan veriler sadece bilimsel amaçlarla kullanılacak, kimliğinizi ortaya çıkarabilecek kayıtlar gizli kalacak, elde edilen kişisel bilgiler ve uygulanacak testlere verdiğiniz cevaplar araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi saklı tutulacaktır.

Araştırmanın yaklaşık 56 kişinin katılımıyla yürütülmesi ve yaklaşık 15 dakika sürmesi beklenmektedir. Araştırma süreci boyunca sizden beklenen, yönergelere dikkatli bir şekilde uymak ve ölçekler üzerinde yer alan soruları dürüst şekilde cevaplamaktır. Hiçbir sorumluluk altından kalmadan soruların bir kısmına cevap vermeme, araştırmaya katılmayı reddetme veya araştırmadan çekilme hakkına sahip olacaksınız.

'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.'

Gönüllü Katılımcı	**Araştırmacı**
İmza	**İmza**