

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**HASHİMOTO TİROİDİTİ OLAN GEBELERDE GEBELİK SÜRESİNCE
T HELPER-1, T HELPER-2 VE T HELPER-17 İLE İLİŞKİLİ SİTOKİN
DÜZEYLERİNİN SEYRİNİN İNCELENMESİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. ÖZLEM TURHAN İYİDİR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. GÖKSUN AYVAZ**

**ANKARA
AĞUSTOS 2012**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**HASHİMOTO TİROİDİTİ OLAN GEBELERDE GEBELİK SÜRESİNCE
T HELPER-1, T HELPER-2 VE T HELPER-17 İLE İLİŞKİLİ SİTOKİN
DÜZEYLERİNİN SEYRİNİN İNCELENMESİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. ÖZLEM TURHAN İYİDİR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. GÖKSUN AYVAZ**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2011-69 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
AĞUSTOS 2012**

TEŞEKKÜR

Aralarına katıldığım ilk günden itibaren beni sevgiyle kucaklayan, yorulmadan dinleyen, bana ve fikirlerime değer veren, bilgi ve deneyimlerini aktarmaktan asla vazgeçmeyen Gazi Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD'nın değerli öğretim üyeleri; **Prof. Dr. Metin ARSLAN, Prof. Dr. Nuri ÇAKIR, Prof. Dr. Göksun AYVAZ, Prof. Dr. İlhan YETKİN, Prof. Dr. Ayhan KARAKOÇ, Prof. Dr. Füsün BALOŞ TÖRÜNER, Doç. Dr. Müjde AKTÜRK ve Öğr. Gör. Dr. Alev ALTINOVA**'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmanın oluşturulma, yürütülme ve değerlendirilme sürecine katkılarından dolayı tez danışmanı hocam **Prof. Dr. Göksun AYVAZ**'a teşekkür ederim. Çalışmanın veri toplama sürecindeki yardımlarından dolayı **Prof. Dr. Mehmet ERDEM** ve Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Araştırma Görevlilerine, çalışma verilerimin biyokimyasal analizine katkılarından dolayı İmmünoloji ABD Öğretim Üyesi **Doç. Dr. Ayşegül YÜCEL**'e ve **Uzman Biyolog Cemile SÖNMEZ**'e teşekkür ederim.

Bölümde geçirdiğim süre boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım değerli Yan Dal Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, İç Hastalıkları ABD'nin değerli Araştırma Görevlilerine ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni destekleyen sevgili aileme, en iyi ve en kötü günümde yanımda olan sevgili eşim **Barış İYİDİR**'e teşekkür ederim.

Sevgili Oğlum Umut , hayatımın geri kalanı gibi bu tez çalışması da sana
adanmıştır.

Dr Özlem TURHAN İYİDİR

Ankara, Ağustos 2012

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 İmmün Sistem.....	3
2.1.1 T lenfositler ve hücrel immünite.....	4
2.2 Otoimmünite ve immün sistem.....	7
2.3 Hashimoto Tiroiditi	8
2.3.1 Genetik yatkınlık.....	9
2.3.2 Cinsiyet	10
2.3.3 Çevresel faktörler	11
2.3.4 Tiroid otoimmünitesinin gelişimi.....	11
2.4 Gebelik sırasında oluşan immün adaptasyonlar	14
2.5 Gebelik ve Otoimmün Tiroid Hastalıkları.....	15
2.6 İnfertilite ve Otoimmün Tiroid Hastalıkları	19
3. OLGULAR VE YÖNTEM	22
3.1 Olgular	22
3.1.1 Gebe olgular	22
3.1.2 Gebe olmayan olgular	23
3.2 Biyokimyasal Ölçümler	24
3.3 Tiroid Ultrasonografisi	24
3.4 İstatistiksel Değerlendirme	25
4. BULGULAR	26

4.1 Gebe Olgular.....	26
4.2 Gebe Olmayan Olgular	32
5. TARTIŞMA.....	35
5.1 Gebe Olgular.....	36
5.2 Gebe olmayan olgular	41
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR.....	46
8. ÖZET.....	69
9. SUMMARY	71
10. ÖZGEÇMİŞ.....	73

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubundaki gebelerin ilk ve ikinci trimestirde görülen tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorları

Tablo 2: Grupların ilk ve ikinci trimestirde ölçülen tiroid volümleri

Tablo 3: Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubunun ilk ve ikinci trimestirde ölçülen IL-2, IL-6, IL-12, IL-4, IL-10 ve IL-17 düzeyleri

Tablo 4:İnfertil HT ve fertil HT olan olguların tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikor düzeyleri ve tiroid volümleri

Tablo 5 : İnfertil ve Fertil HT olan olguların IL-2, IL-6, IL-12, IL-4, IL-10 ve IL-17 düzeyleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: T Hücrelerinin Farklılaşması

KISALTMALAR DİZİNİ

HT	Hashimoto Tiroiditi
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
LT4	L-Tiroksin
NK	Natural Killer
sT3	serbest T3
sT4	serbest T4
TSH	Tiroid Stimüle edici Hormon
Th	T helper
Treg	Regülatuar T hücresi
TPO	Tiroid Peroksidaz
Tg	Tiroglobulin
TNF	Tümör Nekrotizan Faktör

1. GİRİŞ

Hashimoto Tiroiditi (HT), popülasyonda en sık rastlanan otoimmün tiroid hastalığıdır (1). HT'nin yıllık insidansı 1000'de 0,3-1,5 olarak bildirilmiştir (2). Hipotiroidi, hastaların %10'unda görülür ve sıklığı yaşla artar (3). Hastaların çoğunda tiroid antijenlerinden (tiroglobulin, tiroid peroksidaz) en az birine karşı antikorlar saptanır. Tiroid bezinde B ve T lenfositlerden oluşan diffüz lenfositik infiltrasyon ve folliküler hasar mevcuttur. Anti tiroid immün yanıt, antijen spesifik T helper hücrelerinin (Th) aktivasyonu ve aktive olmuş bu hücrelerin sitokin aracılığı ile sitotoksik T lenfositleri ve B lenfositleri uyarması ile başlar (4). Th1 hücrelerinin farklılaşmasında ve bazı sitokinlerin (IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IFN- γ , TNF- α) sentezindeki artış patogeneizde ve hastalığın şiddetinde önemli rol oynamaktadır (5).

Otoimmün hastalıklar fertilitenin bütün aşamalarını etkileyebilir ve gebelik kayıplarına neden olabilirler. Otoimmün Tiroid Hastalıkları doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülmektedir ve üreme ve menstruel döngü üzerine özgün etkileri vardır. Üreme çağındaki kadınların %5-15'inde tiroid antikor pozitifliği mevcutken, gebeliklerin %2-4'ünde aşikar hipotiroidi saptanır ve HT hipotiroidinin en sık sebebidir (6). Tiroid antikor pozitifliğinin ve hipotiroidinin; tekrarlayan gebelik kayıpları, preterm eylem ve infertilite ile ilişkisi gösterilmiştir (7). Tiroid otoimmünitesi olan olgularda Th1 ve Th2 arasındaki dengenin Th1 lehine bozulduğu ve aktive T lenfositlerin uterusu başarılı gebeliği engellediği düşünülmektedir (8). Tiroid otoantikorları, anormal T hücre cevabını

indükleyebilir veya bu anormal T hücre fonksiyonunun periferik göstergeleri olabilir (9).

Bu çalışmadaki amaçlarımız da HT olan gebelerde Th1/Th2 ve Th17 ile ilişkili sitokin düzeylerinin sağlıklı gebelerden farklı olup olmadığını incelemek, gebelik seyrinin bu sitokin düzeylerine etkisini değerlendirmek ve L-Tiroksin (LT4) tedavisinin bu seyre katkısı olup olmadığını araştırmaktır. Ayrıca bu sitokin düzeylerini infertil HT olan olgularda da inceleyerek infertilite patogeneğinde tiroid otoimmünitesinin rolü olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İmmün Sistem

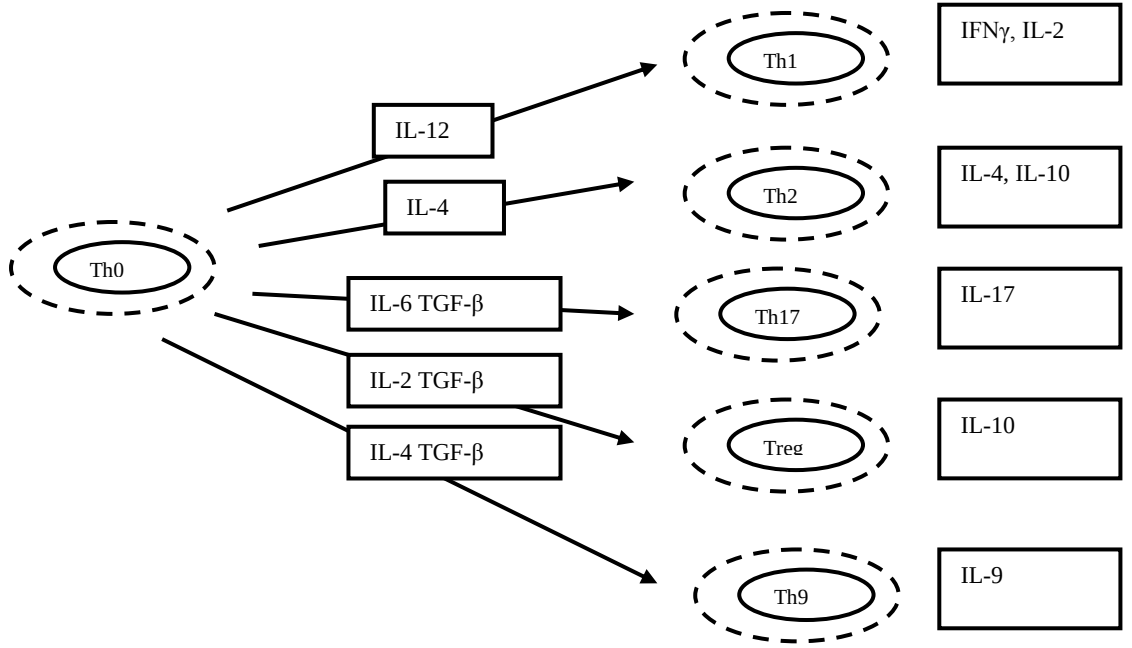
İmmün sistem, enfeksiyona karşı konağı savunmada özelleşmiş rolleri olan hücre ve moleküllerden oluşan bir organizasyondur. İmmün sistemin fizyolojik fonksiyonu enfeksiyöz ajanlara karşı defans oluşturmaktır ancak non enfeksiyöz ajanlar da immün yanıtı uyarabilirler. İmmün yanıtın hızına ve spesifitesine göre immün sistem iki bölüme ayrılır: doğal ve kazanılmış immünite. Doğal (*innate*) immün sistem hızlı konak yanıtından sorumludur ve spesifik değildir. Kazanılmış (adaptif) immünitenin gelişmesi günler-haftalar sürer ve yanıt spesifiktir (10). Doğal immün sistemin komponentleri; epitel ve epitelyal yüzeylerde sentezlenen antimikrobiyaller gibi fiziksel ve kimyasal bariyerler, fagositik hücreler (nötrofil, makrofaj), dendritik hücreler ve Natural Killer (NK) hücreleri, kompleman sistemi ve sitokinlerdir. Doğal immün sistemin görevleri; mikroorganizmaları tanıyarak konağın invazyon ve enfeksiyona karşı ilk immün yanıtını oluşturmak, kazanılmış immün yanıtın aktivasyonu, inflamasyonun regülasyonu ve konakta immünolojik dengenin devamını sağlamaktır. Kazanılmış immün sistemin komponentleri ise T ve B lenfositlerdir. T ve B lenfositler primer lenfoid organlarda (timus ve kemik iliği) geliştikten sonra, kanda ve lenflerde dolaşan antijenleri yakalamak üzere sekonder lenfoid organlara (dalak ve lenf nodları) göç ederler (11).

2.1.1.1 T lenfositler ve hücresel immünite

T lenfositler timusta, fetal karaciğer ve kemik iliğinden köken alan lenfoid öncül hücrelerden gelişirler. Progenitör T hücreleri antijenden bağımsız işlemlerle önce pro-T hücrelere daha sonra T hücre reseptörünün (TCR) hücre membranında eksprese olduğu pre-T ve çift pozitif (hem CD8 hem CD4 eksprese eden) T hücrelerine dönüşürler (12). Timusun korteksinde yer alan bu hücrelerin, medullada bulunan tek pozitif (sadece CD4 veya sadece CD8 eksprese eden) T hücrelerine farklılaşmaları için MHC molekülleri ve antijenleri içeren pozitif ve negatif seleksiyon işlemlerinden geçmeleri gereklidir. Self MHC moleküllerine düşük afinite ile bağlanan T hücreleri pozitif seleksiyona uğrarken, bu moleküllere yüksek afinite ile bağlanan T hücrelerinin ileri maturasyonuna izin verilmez (santral tolerans). Bu seleksiyondan geçen T hücreleri sadece CD4+ ve sadece CD8+ T hücreleri olarak timik medullaya yerleşirler (13).

T hücreleri enfekte hücreleri ortadan kaldırarak patojenlerin eliminasyonunda doğrudan rol oynarken, mononükleer fagositlerin aktivasyonu ve sitokinler aracılığı ile B ve T hücre yanıtlarını arttırarak yardımcı hücre olarak da fonksiyon gösterebilir. Ayrıca inflamatuvar aşırı immün yanıtları regüle ederek doku hasarını sınırlar. En büyük T hücre grubu CD4+ T hücrelerdir ve bunların çoğu Th olarak fonksiyon görür. Th hücrelerinin sitotoksik veya fagositik fonksiyonları yoktur. B lenfositlerde immünglobulin değişiminde rol oynarlar. Th hücreleri aktive olduklarında bir çok sitokin salgırlar.

Th hücreleri Th1, Th2, Th17, regülatuar T hücreleri (Treg), ve Th9 olmak üzere en az beş gruptur (14) (Şekil1)



Şekil 1: T Hücrelerinin Farklılaşması

Th1 hücreler IL-12 ve IFN γ etkisi ile Th0 öncül hücrelerinden farklılaşırlar. Bu farklılaşma için STAT 4 ve T-BET transkripsiyon faktörleri önemlidir. Bu T hücreleri IFN γ ve IL-2 sekrete ederler. Sitokinler, özellikle intraselüler patojenleri ortadan kaldıran makrofajları ve NK hücrelerini aktive eder, CD8⁺ T hücrelerinin efektör fonksiyonlarını regüle ederler. Th2 hücreler ise IL4 etkisi ile STAT 6 ve GATA 3 transkripsiyon faktörleri aracılığı ile farklılaşırlar ve IL-4 IL-5, IL-10 ve IL-13 sekrete ederler. Sitokinleri özellikle parazit gibi ekstraselüler patojenlere karşı gelişen immün yanıtta ve hipersensitivitede rol oynarlar. B hücrelerinin aktivasyonunu ve immünglobulin değişimini düzenlerler, antikor yapımını kolaylaştırırlar (15). Regülatuar T hücreleri (Treg) FoxP3 transkripsiyon faktörünü eksprese ederler ve timusta veya periferde olgunlaşırlar. Periferel tolerans için önemlidirler. Treg hücreleri immün yanıtın baskılanmasında rol oynarlar ve Th1 ve Th2 aracılı immün yanıtı değiştirirler (16).

Th17 hücreleri CD4⁺ T hücrelerinden IL-6, IL-1, TGF β (*Transforming Growth Factor β*) ve IL-21 etkisi ile farklılaşırlar ve ROR γ t (*retinoic acid orphan receptor γ t*) transkripsiyon faktörünü eksprese ederler. Th17 hücrelerinin çoğalması ve patojenitesi için ise IL-23 gereklidir (17). Bu hücreler IL17A-F olarak isimlendirilen 5 homolog molekülü sentezlerler. Bu sitokinler IL6 ve TNF yapımını indükleyen potent proinflamatuvar sitokinlerdir. Th17 hücrelerinin otoimmünitede rolü olduğu düşünülmektedir (18).

2.2 Otoimmünite ve immün sistem

Otoimmün hastalıklar periferik veya santral tolerans mekanizmalarında başarısızlık nedeniyle self antijene verilen patolojik immün yanıt sonucu gelişirler. Otoimmün hastalıklar patogeneizde rol oynayan hücre tipine göre T hücre veya otoantikor aracılıdır. T hücre aracılı olanlar T hücre infiltrasyonu ve bunların neden olduğu hasar ile karakterlidir. HT, Tip 1 Diabetes Mellitus, Multiple sklerozis bu tip otoimmün hastalıklara örnektir (19). Graves Hastalığı, Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit ise doku hasarı veya organ disfonksiyonu otoantikor aracılı gelişir (20). T hücre aracılı otoimmünite patogeneizinde Th1 hücreler önemlidir ancak IFN γ -/- farelerde de otoimmün hastalıkların geliştiğinin gösterilmesi ve daha sonra yapılan çalışmalarda Treg ve Th17'nin saptanması ile de patogeneizdeki hipotez değişmiştir. Otoimmün hastalıklar ve transplant reddinde T hücreler arasındaki denge, antiinflamatuar Treg/Th2'den proinflamatuar Th17/Th1 tarafına kaymaktadır (21). Romatoid Artrit modeli olan Kollajenin indüklediği artrit (*collagen induced arthritis*, CIA) IL-17 düzeyinin arttığı ayrıca bu sitokine karşı geliştirilen antikorların, inflamasyonu ve kemik erozyonunu azalttığı gösterilmiştir (22). Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve psöriazisde IL-17 düzeylerinde artış saptanmıştır. Özellikle bu immün yanıtta rol oynayan sitokinlerin (örn IL-6) bloke edilmesi ve yanıtın Treg/Th2 lehine çevrilmesi otoimmün hastalıkların tedavi hedefleridir (23).

2.3 Hashimoto Tiroiditi

HT. en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır ve lenfosit infiltrasyonu ve bezin ilerleyici harabiyeti ile karakterlidir. Epidemiyolojik çalışmalarda erişkin popülasyondaki sıklığı %4-9,5 olarak bildirilmekle beraber tiroid nodülü için biyopsi yapılan hastalarda sitoloji ile doğrulanmış HT prevalansı %13.4 olarak saptanmıştır (1, 24). Kadınlarda erkeklerden iki kat fazla sıklıkta görülür (25). Tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobuline (Tg)'e gelişmiş otoantikorlar hastalığın biyokimyasal belirteçleridir. Tiroid peroksidaz tirocit membranında yerleşmiştir ve tiroid hormon sentezi, iyot oksidasyonu, tirozin rezidülerinin iyodinasyonu ve iyodotirozinlerin tiroksin (T4) ve triiyodotirozine (T3) eşleşmesinde önemlidir. Tiroid hormonları tiroglobulin üzerinde sentezlenirler, tiroid folliküllerinde yerleşen bu glikoprotein aynı zamanda tiroid hormonlarının depolanmasını sağlar (26).

Anti tiroid peroksidaz (AntiTPO) ve Anti tiroglobulin (AntiTg) antikorları immünglobulin G grubundandır. AntiTPO antikorları AntiTg'nin aksine tiroid hücrelerini hasarlayabilirler (27). Fakat bu antikorların HT patogeneğinde primer rol oynadığı konusunda az kanıt vardır, T hücre ile ilişkili sitotoksikite ve apoptotik yolların aktivasyonu daha önemlidir. Antikorlar tiroid otoimmünitesi varlığını saptamada oldukça yararlıdır, HT'de AntiTPO %90'dan fazla hastada saptanırken AntiTg ise yaklaşık %80 hastada pozitifdir (28).

Germinal merkez içeren difüz lenfositik infiltrasyon, yaygın apoptoz ve bu nedenle tiroid folliküllerinde obliterasyon HT'nde görülen histopatolojik

değişikliklerdir. Çoğu vakada epitelyal hücrelerde yıkım ve follikül basal membranında dejenerasyon saptanır. Hurthle hüceleri, sitoplazmalarında eozinofilik değişiklikler görülen büyük epitel hücreleridir ve HT için patognomoniktir (2).

Klinik prezentasyon, sadece otoantikör pozitifliğinin saptandığı normal tiroid fonksiyonu ve ciddi tiroid disfonksiyonu arasında değişir. Bazı hastalarda genellikle kendiliğinden düzelen geçici tirotoksikoz saptanabilir. Çoğunlukla ötiroid faz subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidiye ilerler. Kadınlarda aşikar hipotiroidizm gelişme oranı yıllık %4'dür. (25).

HT çok yaygın görülmesine rağmen hastalığın gelişimindeki asıl mekanizma net olarak bilinmemektedir.

2.3.1 Genetik yatkınlık

Otoimmün tiroid hastalıklarında ailevi kümelenme mevcuttur ve bu hastaların %60'ının birinci derece akrabalarında AntiTPO pozitifliği epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (29, 30).Yapılan bir çalışmada HT olanların çocuklarında HT gelişme riski 32 kat, birinci derece akrabalarında 21 kat artmış bulunmuştur (31). Otoimmün tiroid hastalığı için aile öyküsü olan monozigotik ikizlerde antiTPO pozitifliği %57, antiTg pozitifliği %47, dizigotik ikizlerde ise %22 ve %13 bulunmuştur (32). Hashimoto Tiroidit ile ilişkili olduğu düşünülen genler şunlardır (33):

- Human Lökosit Antijen (HLA) genleri,
- Sitotoksik T lenfosit Antijen-4 (CTLA-4),

- Protein Tirozin Fosfataz Nonreseptör-Tip 22 (PTPN22) geni,
- Tiroglobulin geni,
- Vitamin D reseptörü geni,
- Sitokin Genleri; özellikle Th1 tarafından sentezlenen IFN γ 'nın artmış yapımına neden olan tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ve Th2 tarafından sentezlenen IL-4'ün sentezinin azalmasına neden olan SNP varlığında HT'nde ciddi hipotiroidi sıklığının arttığı gösterilmiştir (34, 35).

2.3.2 Cinsiyet

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada kadınlarda antiTPO pozitifliği erkeklerden iki-üç kat daha fazla bulunmuştur. Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışmasında (NHANES III) kadınlarda antiTPO pozitifliği %17, antiTg pozitifliği %15.2 iken erkeklerde sırasıyla %8.7 ve %7.6 olarak bulunmuştur (3). Makrofajlar, B ve T lenfositler, NK hücrelerinde bulunan intraselüler reseptörleri sayesinde östrojen, immün sistemi Th2 yönünde uyarır. Ayrıca otoimmün tiroid hastalıkları Turner sendromunda ve X kromozomu monozomilerinde daha sık bildirilmiştir. Bu nedenle X kromozomunun immün toleransı etkileyecek genleri içerdiği düşünülmektedir (36).

Fetal mikrokimerizm, gebelik sırasında maternal dolaşıma geçen fetal hücrelerin maternal dokularda bulunmasıdır. Kimerik hücreler maternal tiroid, akciğer, cilt ve lenf nodlarında saptanabilirler (37). HT'nde, tiroid bezinde %28-83 sıklıkta fetal mikrokimerik hücreler saptanabilmiştir (38).

2.3.3 Çevresel faktörler

Artmış iyot tüketiminin tiroid otoimmünitesini tetiklediği iyi bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda iyot eksikliği olan bölgelerde antiTPO pozitifliği %13 iken, iyot yeterli bölgelerde %18 ve iyot fazla bölgelerde %25'dir (39). İyot eksikliği nedeni ile iyot profilaksisi yapılan bölgelerde tiroid antikör pozitifliği prevalansının 4 kat arttığı gösterilmiştir (40). İyodun otoimmüniteye nasıl neden olduğu pek net değilse de ileri sürülen mekanizmalar; B lenfosit stimülasyonu, makrofajların antijen sunma kapasitelerinin artması ve Tg'nin artan iyot içeriği ile bu molekülün immünojenitesinin artmasıdır. İyot ayrıca folliküler hücrelerin antijen sunan hücre olarak farklılaşmalarına neden olabilir (41).

Amiodarone, IL-2, IFN- α ve lityum kullanımı ile otoimmün tiroid hastalığı prevalansı artmaktadır (42). Hepatit C, parvovirüs, rubella, herpes simplex, Epstein Barr virüs ve Toxoplazma Gondii enfeksiyonları ile HT'nin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (42). Poliaromatik hidrokarbonlar, polihalogenize bifenil gibi çeşitli çevresel faktörler de tiroid otoimmünitesini tetiklemektedir (43).

2.3.4 Tiroid otoimmünitesinin gelişimi

Otoimmün tiroid hastalıklarında tiroid hücrelerindeki hasarın otoreaktif T hücreleri, NK hücreleri ve sitokinler tarafından gerçekleştirildiğine dair kanıtlar mevcuttur. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler, efektör ve regülatuar T hücreleri arasındaki dengeyi bozarak hastalık gelişimine neden olur (5).

HT'nde hücrel immün yanıt, Tg'e self reaktif T hücreleri ve TPO gibi otoantijenlere karşı otoantikör yapımına neden olur. Tiroide spesifik T lenfositleri tiroid bezine göç ederler ve sentezlenen IFN γ tirositlerin MHC sınıf II molekülü eksprese etmelerini sağlar. Bu da otoreaktif T hücrelerinin artmasına, aktive olmuş CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin, B lenfositlerin, plazma hücrelerinin ve makrofajların tiroid bezinde inflamatuvar yanıt başlatmalarına neden olur (5).

2.3.4.1 Th1 Sitokinleri

Deneyssel otoimmün tiroidit modelinde ve HT'de Th1 ilişkili sitokin ekspresyonu siktır ve periferal Th1 hücrelerin oranı ciddi HT olan hastalarda hafif HT olanlara göre daha fazladır (44). Dendritik hücreler antijen sunan hücrelerdir ve sentezledikleri IL-12 Th1 tipi adaptif immüitenin uyarılmasında rol oynarlar. Antijen sunan hücreler tarafından artmış IL-12 ekspresyonu, *in vitro* ve *in vivo* deneyssel otoimmün tiroidit ve Tip 1 Diabetes Mellitus ile ilişkili bulunmuştur (45). IL-12 Treg hücrelerinin aktivasyonu için gerekli olan Foxp3 ekspresyonunu inhıbe eder ve bu mekanizma ile immün toleransı yenebilir (46).

IFN γ CD4⁺ Th1 hücreler, CD8⁺ T hücreleri ve NK hücreleri tarafından sentezlenir ve T hücrelerinin inflamasyon bölgesine yönlendirilmeleri için gerekli adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve kemokinlerin sentezini arttırır. Tiroidi infiltre eden ve IFN γ sentezleyen lenfositlerin follikül hücrelerinde apoptozu arttırdığı gösterilmiştir (47). Bu sitokini nötralize eden antikorlar Tiroglobulin-spesifik T lenfositleri azaltabilir (48).

2.3.4.2 Th2 sitokinleri

Th2 hücreler tarafından sentezlenen IL-4'ün otoimmüniteye karşı koruyucu olduğu düşünülse de patogenezdaki rolleri tiroiditin değişik evrelerinde farklı olabilir. HT'li hastaların tiroid dokularının sitokin ekspresyonu açısından incelendikleri bir çalışmada IL-4, IL-10, IL-2 ve IL6'nın dokuda ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir. Yazarlar HT'nde Th1 ve Th2 ilişkili immün yanıtın beraber görüldüğü sonucuna varmışlardır (49). HT olup kalsitonin düzeyi yüksek olan hastalarda yapılan çalışmada da Th2 ilişkili sitokin düzeylerinde artış saptanmıştır (50). AntiTPO antikor düzeyleri yüksek HT hastalarda IFN γ ve IL4 sentezleyen T hücrelerinde artış gösterilmiştir(51).

2.3.4.3 Th17 sitokinleri

Hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalarda özellikle HT için Th17 hücrelerinin önemli olduğu gösterilmiştir. HT için spontan bir hayvan modeli olan nonobez diyabetik H2(h4) farelerde iyot ile otoimmün tiroid hastalığı geliştirildikten sonra yapılan incelemede Th17 ve Th1 hücrelerin farelerin dalak ve tiroid bezinde arttığı gösterilmiştir (52).

Otoimmün tiroid hastalığı olan hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında, periferik dolaşımda IL-17 ve IL-22 sentezleyen T hücre sayısında ve HT olan hastaların tiroid bezlerinde IL23R+ hücrelerde artış bulunmuştur (53). Yapılan benzer bir çalışmada HT olan hastalarda periferik kanda Th17 lenfositlerin kontrol grubuna göre arttığı ve tiroid otoantikorları ile bu lenfosit alt grubundaki değişiklikler arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (54).

2.3.4.4 Regülatuar Sitokinler

TGF- β ve IL-10 otoimmüniteden korunma ve immün toleransın idamesi için en önemli sitokinlerdir. Özellikle TGF- β , IL-12 reseptörünü azaltarak Th1 fonksiyonlarını inhibe eder. Azalmış TGF- β düzeyleri HT ile ilişkili bulunmuştur (55).

IL-10 inflamatuvar olaylarda santral rol oynayan regülatuar bir sitokindir. Bu sitokin MHC-II moleküllerinin ekspresyonunu azaltır ve bu şekilde APC'lerin T hücrelerine antijen sunma kapasiteleri azalır (56). Bazı çalışmalarda IL-10'un HT ve Graves Hastalığı için koruyucu olduğu gösterilmiştir. Batteux ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-10 kodlayan cDNA ekspresyon vektörlerinin enjeksiyonu ile tiroid bezinde lenfosit infiltrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (57). Deneysel otoimmün tiroidit gelişen farelere rekombinan IL-10 verilmesi ile hastalığın şiddetinde azalma saptanmakla beraber Tg antikorları düzeyinde azalma gösterilememiştir (58). Sonuç olarak IL-10 proinflamtuvar sitokinleri baskılayarak etkisini gösterebilir.

2.4 Gebelik sırasında oluşan immün adaptasyonlar

İlk defa 1953 yılında Medawar tarafından semiallogenik fetüs örneği verilerek immün tolerans kavramı ortaya atılmıştır. Fetal trofoblastlar ve maternal immün sistem hücreleri arasındaki yakın ilişkiye rağmen neden bir antijenik stimulus olmadığı hala net anlaşılamamıştır (59). Başarılı bir gebelik, immünohormonal kontrol altında uterus ve matür blastokist arasındaki karmaşık ilişkilerin sonucu gelişir. Proliferatif endometriumda Th1/Th2 oranı en yüksek

seviyedeysen sekretuar fazda azalır ve erken gebelik döneminde en düşük seviyeye ulaşır (60). Th2 sitokinlerinin azalmış yapımı gebelik kayıpları ile ilişkili bulunmuştur fakat IL-10 gibi Th2 sitokinlerinden yoksun farelerin gebe kalabildikleri de gösterilmiştir (61). Plasenta tarafından sentezlenen progesteron T hücre yanıtlarının Th2 lehine kaymasına neden olur, inflamatuvar sitokinleri baskılar ve allogenik yanıtları regrese eder (62). Regülatuar T hücreleri gebelik sırasında fetal allograft rejeksiyonunun engellenmesinde hayati rol oynar. Uterustaki CD4+T hücrelerinin üçte biri CD25+ regülatuar T hücreleridir ve bu sayı ilk trimestirde artarken postpartum dönemde azalır (63). Gebelik sırasında düzeyi artan östrojen, regülatuar T hücre sayısındaki artışa neden olurken (64), progesteron ikinci trimestirdeki azalmanın nedeni olabilir (65).

2.5 Gebelik ve Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Gebelik, tiroid fizyolojisinde kompleks değişikliklere neden olur. Gebelik sırasında artan glomerüler filtrasyon hızı nedeniyle iyot klirensi artar. İyot ve iyodotironinler maternal sirkülasyondan fetüse aktarılır. Östrojen etkisi ile tiroid hormon yapımı %50 artar. Bu nedenle gebelik sırasında iyot ihtiyacı artar (66). Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) yapımı ve tiroid hormon bağlama kapasitesi östrojen etkisi ile artar, özellikle ikinci ve üçüncü trimestirde en yüksek seviyesine ulaşır . Ayrıca Östrojen TBG'nin sializasyonunu arttırarak TBG'nin yarı ömrünün uzamasına neden olur (67). Plasentadan salgılanan ve 10. gebelik haftasında en yüksek seviyesine ulaşan insan koryonikgonadotropini (hCG) ile TSH molekülleri ve reseptörleri birbirlerine benzerler. Bunun sonucu olarak hCG tiroid bezini zayıf

da olsa uyarır. TSH reseptör stimülasyonunun süresi hCG pikinin ve amplitüdünün süresine bağlı olarak değişir (68) Gebeliğin ilk trimestirinde gebelerin %10'unda TSH seviyesi normalin alt sınırında, %10'unda baskılıdır. Gebeliğin ikinci yarısında TSH seviyeleri daha yüksek, serbest tiroid hormonları daha düşüktür (69).

Yeterli iyot alımının olduğu bölgelerde sT3 ve sT4 düzeyleri gebe olmayanlara göre daha düşüktür. Gebeliğin son trimestirinde sT4 seviyeleri referans aralığının altındadır. Gebelik süresince serbest hormon düzeyleri giderek azalır (70). Gebelik sırasında tiroid volümü ile beden kitle indeksi arasında pozitif korelasyon, TSH ile arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır. Tiroid volümü tiroid hastalığı açısından aile öyküsü ve genetik ile ilişkilidir (71). Doğurganlık çağındaki kadınlarda HT sıklığı yaklaşık %10-15'tir ve prevalans yaşla artmaktadır (3). HT'nde hem hipotiroidinin hem de tiroid antikorlarının gebelik komplikasyonları ile ilişkisi vardır.

Gebelik sırasında AntiTPO ve AntiTg otoantikorları azalır ve en düşük seviyesine üçüncü trimestirde ulaşır, doğumdan sonraki 6 hafta içinde artmaya başlar (72). Yapılan çalışmalarda tiroid otoantikor varlığının düşük riskinde 4 kat artışa neden olduğu gösterilmiştir (73-75). Fakat tiroksin tedavisi ile düşük riskinde azalmanın saptandığı tek çalışma mevcuttur (75). Bağış ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 12. Gebelik haftasında tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikor düzeyleri değerlendirilen 876 kadından antikorları pozitif olan %12,3'ünün düşük sıklığı daha fazla, TSH düzeyleri daha yüksek ve sT4 düzeyleri daha düşük bulunmuştur (76). Preterm eylem, gestasyonel diyabet ve

makrozomi ile de otoimmün tiroid hastalıkları arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (77, 78). Negro ve arkadaşlarının 3500 kadını inceledikleri prospektif çalışmada antiTPO pozitif kadınlarda preterm eylem daha sık bulunmuştur (%4.5 vs %1.8) (79). Yapılan bir meta analizde 966 antikor pozitif kadının 7331 kontrol gebe ile karşılaştırıldığında antikor pozitif kadınlarda düşük sıklığının arttığı gösterilmiştir (6). Abbasi-Ghanvatti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AntiTPO pozitif kadınlarda plasental abrupsiyon sıklığı üç kat artmış bulunmuştur (80). Tekrarlayan düşüklerle tiroid otoantikorları arasındaki ilişki net değildir ve geniş çalışmalarla doğrulanmamıştır. Yapılan bir çalışmada rekürren düşük öyküsü olan 160 kadın ve 100 sağlıklı kadın tiroid antikor pozitifliği açısından karşılaştırılmış ve tekrarlayan düşük öyküsü olan kadınlarda antikor pozitifliği daha fazla bulunmuştur (81). Yan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tekrarlayan düşük öyküsü olan kadınlarda antiTPO pozitifliği kontrol grubuyla fark göstermezken LT4 tedavisinin gebelik sonuçlarını etkilemediği gösterilmiştir (82). Tekrarlayan düşük ile tiroid antikor pozitifliği arasında ilişki saptanan çalışmalarda yazarlar tarafından tiroid antikorlarının immün sistemdeki dengesizliğin bir işareti olduğunu veya bu antikorların fetal dokulara doğrudan etkilerinin olduğu speküle edilmiştir. Bu hipotezi destekler şekilde tiroid antikorları pozitif kadınlarda endometriumda anormal fonksiyonu olan T lenfositlerde artış saptanmıştır (83). Ayrıca kronik tiroidit varlığında gebelerin tiroid hormon düzeyleri biyolojik olarak ötiroid olmakla beraber uygunsuz düşük bulunmuştur (84)

Gebelerin %2,5'unda TSH yüksekliği bildirilmiştir ve altta yatan en sık neden otoimmün tirodittir (69). Aşık ar veya subklinik hipotiroidi varlığında gestasyonel hipertansiyon, postpartum hemoraji, preterm doğum, dűřűk ve plasenta dekolmanı sıklığında artış gösterilmiştir (85).Goel ve arkadaşları tarafından Hindistan'da yapılan çalışmada 1005 gebe tiroid fonksiyon testleri açısından incelenmiş ve hipotiroidi sıklığı %6.3 olarak bulunmuş, hipotiroid gebelerde artmış gestasyonel hipertansiyon sıklığı saptanmıştır (86). ABD'de 9403 gebenin incelendiği bir çalışmada TSH seviyesinin 6 mU/L'den fazla olan gebelerin sıklığı %2.2 olarak bulunmuş ve TSH dűzeyi normal gebelerle karşılaştırıldığında bu grupta fetal kayıpta anlamlı artış gösterilmiştir (%3.8 vs %0.9) (87). Benhadi ve arkadaşlarının 2500 gebeyi incelediği çalışmada ilk obstetrik vizitte gűrűlen TSH seviyesi ile dűřűk arasında lineer ilişki gűsterilmiřtir (88). Yapılan bir meta-analizde hipotiroidi ile preeklampsi ve perinatal mortalite arasında ilişki gűsterilmiřtir (6). Bazı çalışmalarda űtiroid gebelikler ile hipotiroid gebeliklerden doğan çocuklar arasında kognitif disfonksiyon açısından fark gűsterilmiřtir. Maternal TSH seviyesi >6 mU/L olan 62 gebelik ile TSH seviyesi normal olan 124 gebelik karşılaştırıldığında annelerin eğitim seviyeleri iki grup arasında fark gűstermemesine rağmen hipotiroid annelerin çocuklarının 7-9 yař arasındaki IQ puanları 7 puan dűřűk bulunmuştur (89). Sekiz yaşında yapılan kognitif fonksiyon tarama sonuçlarından yola çıkılarak yapılan çalışmada TSH dűzeyi normal 124 annenin çocukları ile 28 hipotiroid annenin çocuklarının IQ puanları karşılaştırılmış ve IQ ile TSH arasında negatif korelasyon saptanmıştır

(90). Ayrıca hipotiroidinin ilişkili olduğu düşünülen diğer riskler düşük doğum ağırlığı, neonatal respiratuar distress, hidrosefali ve hipospadiastır (91).

Aşık hipotiroidisi olan ve antiTPO pozitif subklinik hipotiroidisi olan bütün kadınların gebelikleri sırasında L-Tiroksin ile tedavi edilmesi gerektiği ancak antikor negatif subklinik hipotiroidisi olan kadınları tedavi etmek için yeterli kanıt olmadığı ileri sürülmektedir (92). Hipotiroidinin altında yatan nedene bağlı olarak LT4 tedvisinin zamanı ve miktarı değişmektedir ve bu nedenle bütün hastalara uygulanabilir tek bir öneri yapılamamaktadır (93). Gebelik teşhis edilir edilmez LT4 dozunun %25-30 arttırılması ve gebeliğin ilk yarısında 4 haftada bir daha sonra 26-32. haftalar arasında bir kez TSH düzeyi ölçülmesi önerilmektedir. Hedeflenen TSH düzeyleri ilk trimestir için 0,1-2,5 mIU/L, ikinci trimestir için 0,2-3,0 mIU/L ve üçüncü trimestir için 0,3-3 mIU/L olmasının uygun olduğu düşünülmektedir (92).

2.6 İnfertilite ve Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Gebelik, normal fonksiyon gösteren ve adapte olabilen endokrin ve immün sistemin beraber çalışması sonucu oluşur. Uterusun reseptivitesi için östrojen ve progesteron şarttır. Oositlerin maturasyonu için ise tiroid hormonlarının normal düzeyde olmaları gerekir (94). İnfertilite bir yıl boyunca korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmamasıdır ve prevalansı %10-15'dir (95). İnfertilite nedenlerinin %35'ini kadına bağlı faktörler, %30'unu erkeğe bağlı faktörler, %20'sini kadın ve erkeğe bağlı faktörler ve %15'ini nedeni bilinmeyen faktörler oluşturur (96). İnfertilite ve tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişki birçok

Çalışmada incelenmiştir. Tiroid hormonları ve gonadal disfonksiyon arasındaki bağ için birkaç neden öne sürölmüştür. Kronik tiroidite bağlı artan TRH nedeni ile oluşan hiperprolaktinemi gonadotropin salgılatan hormonun (GnRH) pulsatil salınımını değiştirir, Luteinizan Hormon (LH) yanıtını geciktirir ve korpus luteum oluşumunu engelleyebilir. Tiroid hormonlarının steroid biyosentezi üzerindeki etkilerinden dolayı Folliköl stimöle edici hormon (FSH) ve LH etkileniyor olabilir. Oositler üzerinde T3 için spesifik reseptörler gösterilmiştir (97). Endometriyozis, ovaryen yetmezlik ve otoimmün tiroid hastalıkları arasında kuvvetli ilişki gösterilmesine rağmen sonuçlar çelişkilidir. Poppe ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada infertil kadınlarda tiroid otoimmünitesi ile endometriyozis arasında ilişki gösterilmiştir (98). Arjantinde yapılan retrospektif bir çalışmada ise infertil kadınlarda subklinik hipotiroidi daha sıkken, tiroid otoantikör pozitifliği kontrol grubu ile fark göstermemiştir, ancak endometriyozis ve tiroid otoimmünitesi arasında ilişki saptanmıştır (99). Brezilya'da yapılan ve spesifik olarak endometriyozis ve tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada ise endometriyozisi olan kadınlarda tiroid antikör pozitifliği %14.9 iken kontrol grubunda %22'dir, aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (100). Endometriyozis de endometriyal antijenlerin varlığı, kompleman depozitleri, NK hücre sayısının azalması ve fonksiyonlarının değişerek endometriyuma sitotoksik etkileri gibi immünolojik değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir (101). Yapılan çalışmalarda ovaryen nedenli infertilitesi olan kadınlarda otoimmün tiroid hastalığı artmış bulunmuştur. Abalovich ve arkadaşları prematür ovaryen yetmezlikli hastalarda tiroid antikör pozitifliğini

kontrol grubuna göre daha sık saptanmışlardır. Prematür ovaryen yetmezlik ve otoimmün tiroid hastalıkları aynı otoimmün patogenezi paylaşıyor olabilirler (102). Ayrıca polikistik over hastalığı olanlarda tiroid antikor pozitifliği %27 iken olmayanlarda %8 olarak saptanmıştır. Yazarlar bunun nedenini PKOS’da değişen östrojen/progesteron oranına bağlamışlardır (103).

İnfertil kadınlarda TSH düzeyinin *in vitro* fertilizasyon başarısızlığında önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Oosit oluşturmamayan kadınlarda TSH düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (104). İnfertil kadınlarda subklinik hipotiroidinin gerçek prevalansının tahmin edilmesi zordur. Yapılan çalışmalarda %0.7-43 arasında değişen sıklıklar saptanmıştır. Ovulatuvar hastalıkları olan kadınlarda subklinik hipotiroidinin olmayanlara göre daha sık olduğu düşünülmektedir (97). Subklinik hipotiroidisi olan infertil kadınlara 50 mcg L tiroksin verilmesi ile progesteron salınımının düzeldiği ve %20’sinin gebe kaldığı gösterilmiştir (105).

3. OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Haziran 2011-Mayıs 2012 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvuran 92 olgu alındı. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan Haziran 2011 tarih ve 5581 sayılı izin alındı ve çalışma Helsinki kriterlerine uygun olarak yürütüldü. Çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi tarafından 02-2011/69 proje numarası ile desteklendi. Tüm hastalara araştırma öncesi bilgi verildi ve onam formu alındı.

3.1 Olgular

3.1.1 Gebe olgular

Çalışmaya spontan yolla gebe kalmış, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikor düzeyleri görülerek HT tanısı konulmuş, LT4 tedavisi almayan 20 gebe, gebelik öncesinde bilinen HT tanısı olan ve LT4 tedavisi alan 14 gebe ve kontrol grubu olarak da bilinen otoimmün tiroid hastalığı olmayan, tiroid fonksiyon testleri normal ve tiroid antikorları negatif olan 19 gebeliğin ilk trimestrindeki gebe olgu alındı. Bu olgulara HT tanısı AntiTPO veya AntiTg pozitifliği, tiroid ultrasonografisinde parankim ekojenitesi değerlendirilerek konuldu. İlk grupta ölçülen serum TSH düzeyi 2,5 µIU/mL ve üzerinde olan 20 hastanın 18'ine LT4 tedavisi başlandı ve gebelik süresince devam edildi. Gebelikten önce LT4 alan gruptaki olgular ilacı almaya devam ettiler ve dozları uygun olarak arttırıldı.

Çalışmaya dahil edilen gebe olguların yaşları, obstetrik öyküleri (gravida, abortus), ailelerinde birinci ve ikinci derece akrabalarında otoimmün tiroid hastalığının (OTH) olup olmadığı sorgulandı ve kayıt edildi.

Olguların ilk ve ikinci trimestirde tiroid ultrasonografileri yapıldı ve serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), TSH düzeyleri ve tiroid otoantikor düzeyleri (Antitg ve AntiTPO) görüldü. Ayrıca serum IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 ve IL-17 düzeyleri için ilk ve ikinci trimestirde 10 cc venöz kan örneği alındı ve santrijüj edilerek -80°C’de saklandı.

3.1.2 Gebe olmayan olgular

Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD tarafından izlenen ve infertilite nedeni açıklanamayan, HT tanısı olan ve L-Tiroksin tedavisi almayan 21 kadın, tiroid otoantikorları pozitif olup HT tanısı alan, L-Tiroksin tedavisi almayan ve fertil olduğu bilinen 18 kadın olgu dahil edildi. Gebelik istemi ile başvuran primer infertil hastalardan yapılan tetkiklerinde; adet 3. günü hormon profili normal, eşinin spermiyogramı normal, histerosalpingografisi normal ve midsiklus progesteron >6 ng/ml olan hastalar açıklanamayan infertil hasta grubu olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan olguların tiroid ultrasonografileri yapıldı ve sT3,sT4, TSH düzeyleri ve tiroid otoantikor düzeyleri (Antitg ve AntiTPO) görüldü. Ayrıca serum IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 ve IL-17 düzeyleri için 10 cc venöz kan örneği alındı ve santrijüj edilerek -80°C’de saklandı.

3.2 Biyokimyasal Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların serbest T3, serbest T4, TSH, AntiTPO ve AntiTg düzeyleri ölçüldü. Bu testler Gazi Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında Abbott Architect XP cihazında kemilüminans yöntemi ile ölçüldü. Bu testler için referans değerleri sırasıyla sT3 (1,71-3,71 pg/ml), sT4 (0,76-1,89 ng/dl), TSH (0,35-4,94 µIU/ml), AntiTPO (0-5,61 IU/ml) ve AntiTg (0-4,11 IU/ml) olarak bildirilmiştir.

Serum IL-2, IL-10, IL-6, IL4, IL-17 ve IL-12 Gazi Üniversitesi İmmünoloji Laboratuvarında ELISA yöntemi ile çalışıldı (eBioscience, Inc. 6042 Cornerstone Court West San Diego, CA 92121 USA). Serum sitokin düzeyleri üretici firma tarafından sağlanan konsantrasyonu bilinen standartlardan elde edilen optik dansite (OD) değerleri kullanılarak, regresyon korelasyon analizi yapılarak bilgisayar destekli bir istatistik programı olan Microsta ile hesaplandı. Sonuçlar pg/ml cinsinden verildi.

3.3 Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid Ultrasonografisi aynı operatör tarafından 12mHz probe ile General Electric Logic 5 Pro cihazı ile yapıldı. Ultrasonografi ile tiroid bezinin her iki lobunun yükseklik (a), genişlik (b) ve derinliği (c) ölçüldü, parankim ekojenitesi ve nodül varlığı değerlendirildi. Tiroid volümü elipsoid formül [lob volümü= (axbxc) cm x 0,524] ile hesaplandı (106).

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi için SPSS 15 paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama (standart sapma) veya ortanca (minumum-maksimum) olarak verildi. Veriler normal dağılım için test edildi. Normal dağılan verilerde gruplar arasındaki fark için ANOVA, normal dağılıma uymayan uymayan verilerde ise Kruskal Wallis testi uygulandı. Gruplar arasında anlamlı fark saptandığında normal dağılmayan verilerin alt grup analizi için Mann Whitney U testi uygulandı, ikili grup karşılaştırmaları için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Kategorik veriler için Ki Kare testi kullanıldı. Bağımlı grup ölçümleri için normal dağılan veriler için bağımlı gruplar Student t testi, normal dağılmayan veriler için Wilcoxon testi kullanılmıştır. P değeri $<0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Gebe Olgular

Çalışmaya gebeliğin ilk trimestrinde HT tanısı almış, L-Tiroksin tedavisi almayan 20 gebe (grup 1), gebelik öncesinde HT tanısı olan ve L-Tiroksin tedavisi alan 15 gebe (grup 2), bilinen otoimmün tiroid hastalığı olmayan, tiroid fonksiyon testleri normal ve tiroid antikörleri negatif olan 19 gebe olgu alındı. İzlemde bilinen HT olan gebe grubunda bir hastada ilk trimestirde abortus gelişti. Bu hasta çalışma dışı bırakıldı.

Gebelik sırasında HT tespit edilmiş 20 gebenin ortalama yaşı $28,8 \pm 4,5$, gebelik sırasında bilinen HT olan 14 gebenin ortalama yaşı $31,5 \pm 4,9$ ve kontrol grubundaki 19 gebenin ortalama yaşı $28,2 \pm 3,5$ olarak saptandı, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Gebelik sırasında HT tespit edilmiş gebelerin 1'inde (%5), gebelik öncesi bilinen HT olan gebelerin 4'ünde (%26,6) ve kontrol grubundaki gebelerin 4'ünde (%21,5) abortus öyküsü mevcuttu. HT olan tüm gebelerin 23'ünün (%67,6) ailesinde otoimmün Gebelik sırasında HT tesbit edilmiş gebelerin 12'sinin (%60) gebelik öncesi bilinen HT olan gebelerin 12'sinin (%80) ve kontrol grubundaki gebelerin 1'inin (%5,3) ailesinde otoimmün tiroid hastalığı öyküsü mevcuttu.

HT olan iki grup birlikte değerlendirildiğinde ($n=34$), bu grubun ilk trimestirde ortalanca TSH düzeyi $3,13 \mu\text{IU/mL}$ ($0,1-10,7$), ortalanca sT3 düzeyi $3,0 \text{ pg/ml}$ ($2,6-3,7$), ortalanca sT4 düzeyi $1,2 \text{ ng/dl}$ ($0,7-1,5$), ortalanca AntiTPO düzeyi

261,7 IU/ml (0,2-1300) ve ortalanca AntiTg düzeyi 102,9 (2-381,3) olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığına HT olan grupta TSH, AntiTg ve AntiTPO düzeyi anlamlı yüksek ($p<0,001$) bulunmuştur. Bu grupta sT3 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

HT olan tüm olguların ikinci trimestirde ortalanca TSH düzeyi 1,9 μ IU/mL (0,1-6,3), ortalanca sT3 düzeyi 2,9 pg/ml (2,5-4,2), ortalanca sT4 düzeyi 1,2 ng/dl (0,8-1,9), ortalanca AntiTPO düzeyi 153,6 IU/ml (0,2-1307) ve ortalanca AntiTg düzeyi 72,6 (1,9-392,7) olarak bulunmuştur. Bu trimestirde HT olan grupta AntiTg ve AntiTPO düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken ($p<0,001$), sT3 düzeyleri anlamlı düşük bulunmuştur.

Gebelik sırasında HT tanısı alan ve L Tiroksin kullanmayan gebeler, gebelik öncesinde bilinen HT olan gebeler ve kontrol grubundaki gebelerin ilk ve ikinci trimestirde görülen tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubundaki gebelerin ilk ve ikinci trimestirde görülen tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri

		Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=14)	Kontrol (n=19)	p
sT3 (pg/mL)	1. T	3,15 (2,6-3,7)	3,01 (2,68-3,43)	3,33(2,71-4,00)	<0,05 ^a
	2. T	3,06 (2,53-4,28)	2,92 (2,60-3,59)	3,26 (2,59-3,78)	<0,05 ^a
	p	>0,05	>0,05	>0,05	
sT4 (ng/dL)	1. T	1,19 (0,85-1,49)	1,24(0,72-1,56)	1,16 (0,94-1,44)	>0,05
	2. T	1,13 (0,90-1,90)	1,23 (0,85-1,54)	1,18 (0,98-1,38)	>0,05
	p	>0,05	>0,05	>0,05	
TSH (μIU/mL)	1. T	3,66 (0,1-8,5)	2,64 (0,15-10,70)	1,02 (0,41-4,5)	<0,05 ^b
	2. T	2,19 (0,40-3,66)	1,22 (0,12-6,30)	1,39 (0,90-1,90)	<0,05 ^b
	p	<0,05	>0,05	>0,05	
AntiTg (U/mL)	1. T	273,3(0,26-1152,40)	274,4(0,23-1300,0)	0,41 (0-3,49)	<0,05 ^b
	2. T	153,2 (0,20-1307,1)	148,8(0,25-1300,0)	0,18 (0,01-4,70)	<0,05 ^b
	p	>0,05	>0,05	>0,05	
AntiTPO (U/mL)	1. T	93,4 (2,90-325,0)	102,9 (2,0-381,3)	2,35(0,47-4,00)	<0,05 ^b
	2. T	72,62 (3,0-392,7)	74,04(1,99-178,0)	1,38 (0,48-5,40)	<0,05 ^b
	p	<0,05	<0,05	>0,05	

Değerler ortanca (minumum-maksimum) olarak verilmiştir. sT3: serbest T3, sT4: serbest T4 TSH:

Tiroid stimüle edici hormon AntiTPO: Anti Tiroid Peroksidaz antikorları AntiTg: Anti

Tiroglobulin antikorları 1.T: Birinci Trimestir 2.T: İkinci Trimestir

^a: Grup 2 Kontrol grubundan farklı ^b: Grup1 ve Grup 2 Kontrol grubundan farklı

Grup 1 ve grup 2'deki olguların sT3, TSH, AntiTg ve AntiTPO düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Bu olguların ilk ve

ikinci trimestirde ölçülen tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorları değerlendirildiğinde, TSH düzeylerinin sadece grup 1’de, AntiTPO düzeylerinin ise grup 1 ve grup 2’de anlamlı azaldığı görülmüştür.

Olguların ilk ve ikinci trimestirde ölçülen tiroid volümleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: Grupların ilk ve ikinci trimestirde ölçülen tiroid volümleri

		Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=14)	Kontrol (n=19)	p
Volüm (ml)	1. T	13,0±4,8	12,2±3,5	11,6±3,8	>0,05
	2. T	12,3±3,7	10,0±3,2	12,1±3,9	>0,05
	p	>0,05	<0,05	>0,05	

1.T: ilk trimester 2.T ikinci trimester

İlk ve ikinci trimestirdeki tiroid volümleri karşılaştırıldığında, grup 2’deki gebelerin tiroid volümlerinin ikinci trimestirde ilk trimestire göre anlamlı azaldığı görülmüştür ($p<0,05$).

HT olan gebelerde ilk trimestirde ölçülen TSH düzeyleri ile AntiTPO antikorları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,03$, $r=0,377$). Bu gebelerde ilk trimestirde hesaplanan tiroid volümü ile AntiTPO düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,005$, $r=0,467$). Tiroid volümü ile TSH arasında korelasyon görülmemiştir.

Ultrasonografide, Grup 1’deki olguların 3’ünde, Grup 2’deki olguların 2’sinde ve kontrol grubundaki olguların 2’sinde nodül saptandı, bu açıdan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

HT olan tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde, ilk trimestirde, ortalama IL-2 düzeyi 7,24 pg/ml (0,87-101,1), ortalama IL-6 düzeyi 5,76 (2,32-96,4), ortalama IL-12 düzeyi 4,05 (0-19,4), ortalama IL-4 düzeyi 11,2 (5,9-382,2), ortalama IL-10 düzeyi 6,72 (0-88,3) ve ortalama IL-17 düzeyi 4,58 pg/ml (0,9-40,4) olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL-2, IL-12 ve IL-17 düzeyleri HT olan grupta anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

HT olan tüm olguların ikinci trimestirde ölçülen , ortalama IL-2 düzeyi 7,11 pg/ml (0-143,9), ortalama IL-6 düzeyi 9,13 (1,4-583,5), ortalama IL-12 düzeyi 3,19 (0-12,6), ortalama IL-4 düzeyi 9,6 (2,6-349,1), ortalama IL-10 düzeyi 8,04 (0,9-53,0) ve ortalama IL-17 düzeyi 4,80 pg/ml (0,9-34,5) olarak bulunmuştur. Sadece IL-17 düzeyleri HT olan olgularda ikinci trimestirde de anlamlı artmış bulunmuştur ($p<0,05$).

Gebelik sırasında HT tanısı alan gebeler, önceden bilinen HT olan gebeler ve kontrol grubunun ilk ve ikinci trimestirde ölçülen IL-2, IL-6, IL-12, IL-4, IL-10 ve IL-17 düzeyleri Tablo 3 'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubunun ilk ve ikinci trimestirde ölçülen IL-2, IL-6, IL-12, IL-4, IL-10 ve IL-17 düzeyleri

		Grup 1(n=20)	Grup 2 (n=14)	Kontrol (n=19)	p
IL-2 (pg/mL)	1. T	7,29 (0,88-24,05)	7,24 (1,1-101,06)	2,07 (0-9,19)	<0,05 ^c
	2. T	7,45 (0,77-12,21)	4,38(0-143,9)	2,45 (0,66-8,43)	>0,05
	p	>0,05	>0,05	>0,05	
IL-6 (pg/mL)	1. T	5,72 (2,32-88,96)	5,80 (2,74-96,49)	8,27(3,17-136,2)	>0,05
	2. T	8,19 (2,47-384,3)	15,5 (1,47-231,2)	11,6 (2,31-327,2)	>0,05
	p	>0,05	>0,05	>0,05	
IL-12 (pg/mL)	1. T	4,01 (0-10,0)	4,20 (0-19,40)	2,77 (0-15,80)	>0,05
	2. T	3,70 (1,16-12,68)	2,42(0,49-6,90)	2,18 (0,32-8,53)	>0,05
	p	>0,05	<0,05	>0,05	
IL-4 (pg/mL)	1. T	12,02 (5,95-82,98)	9,07 (6,48-382,2)	9,98 (4,73-41,52)	>0,05
	2. T	9,69 (2,68-52,91)	9,63 (3,85-349,1)	9,64 (4,14-31,01)	>0,05
	p	>0,05	>0,05	>0,05	
IL-10 (pg/mL)	1. T	4,53 (0,94-8,19)	5,42 (0,99-40,4)	1,79 (0,84-5,75)	>0,05
	2. T	8,22 (0-28,46)	7,86 (1,68-53,03)	4,38 (0-12,99)	>0,05
	p	>0,05	>0,05	>0,05	
IL-17 (pg/mL)	1. T	4,53 (0,94-8,19)	5,42 (0,99-40,4)	1,79 (0,84-5,75)	<0,05 ^c
	2. T	4,58 (0,94-9,74)	5,42 (0,99-34,58)	2,04 (0,89-8,19)	>0,05
	p	>0,05	>0,05	>0,05	

Değerler ortanca (minumum-maksimum) olarak verilmiştir. IL: İnterlökin c: Grup 1-Kontrol grubundan farklı (p<0,017) 1. T: ilk trimestir 2.T:ikinci trimestir

Üç grup arasında IL-2 ve IL-17 düzeyleri açısından farklılık saptandı. Grup 1'deki olgularda IL-2 ve IL-17 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken, grup 2'deki olgular ile kontrol grubu arasında bu iki sitokin

düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. IL-12 düzeyleri için HT olan gebe grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında p değerinin 0,05 olduğu görüldü.

İkinci trimestirde gruplar arasında sitokin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

4.2 Gebe Olmayan Olgular

Çalışmaya dahil edilen HT olan 21 infertil olgunun ortalama yaşları $32,6 \pm 3,5$ ve 18 fertil olgunun ortalama yaşları $33,2 \pm 3,6$ olarak saptandı, gruplar arasında bu açıdan istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). İnfertil olguların 14'ünün (%66), fertil olguların 9'unun (%50)' ailesinde otoimmün tiroid hastalığı öyküsü mevcuttu.

HT olan infertil ve fertil olguların sT3, sT4,TSH düzeyleri, tiroid otoantikor düzeyleri ve tiroid volümleri Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4:İnfertil HT ve fertil HT olan olguların tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikor düzeyleri ve tiroid volümleri

	İnfertil HT Grup 4 (n=21)	Fertil HT Grup 5 (n=18)	p
sT3 (pg/mL)	3,14 (2,67-3,90)	2,99 (2,62-3,45)	>0,05
sT4 (ng/dL)	1,13 (0,75-1,70)	1,15 (0,75-1,70)	>0,05
TSH (μIU/mL)	5,00 (2,98-12,38)	1,58 (0,86-8,55)	<0,05
AntiTPO(U/mL)	54,5 (0,01-1595,0)	41,2 (6,04-3700,0)	>0,05
AntiTg (U/mL)	12,3 (2,83-447,9)	17,8 (4,90-216,3)	>0,05
Volüm (ml)	11,15 ±3,20	14,7 ± 5,70	<0,05

Değerler ortanca (minumum-maksimum) veya ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. sT3: serbest T3, sT4: serbest T4 TSH: Tiroid stimüle edici hormon AntiTPO: Anti Tiroid Peroksidaz antikorları AntiTg: Anti Tiroglobulin antikorları

İnfertil olguların TSH düzeyleri fertil olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tiroid volümlerinin ise infertil olgularda anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür.

İnfertil ve Fertil HT olan olguların sitokin düzeyleri Tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 5 : İnfertil ve Fertil HT olan olguların IL-2, IL-6, IL-12, IL-4, IL-10 ve IL-17 düzeyleri

	İnfertil HT Grup 4 (n=21)	Fertil HT Grup 5 (n=18)	p
IL-2 (pg/mL)	8,63 (6,49-1677,1)	8,02 (6,75-30,41)	>0,05
IL-6 (pg/mL)	16,17 (6,86-318,0)	17,21 (1,26-126,2)	>0,05
IL-12 (pg/mL)	5,95 (0-31,98)	4,87 (0-10,13)	>0,05
IL-4 (pg/mL)	5,95 (0-206,7)	2,40 (0-85,2)	>0,05
IL-10 (pg/mL)	8,15 (2,64-85,17)	5,97 (3,51-67,80)	>0,05
IL-17 (pg/mL)	6,42 (5,20-33,35)	6,98 (5,64-13,88)	>0,05

Değerler ortanca (minumum-maksimum) veya ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir.

IL: İnterlökin

İnfertil ve fertil olgular arasında incelenen sitokin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Hipotiroidi fertil kadınlarda sık görülen ve genellikle tiroid otoimmünitesinden kaynaklanan bir durumdur. Tiroid otoimmünitesinin infertilite ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olduğuna dair giderek artan kanıtlar vardır. Yapılan çalışmalarda otoimmün tiroid hastalıklarının patogeneğinde tiroid antijenlerine karşı otoreaktif T lenfositlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle HT’de Th1/Th2 ve Th17/Treg arasındaki dengenin Th1 ve Th17 lehine bozulduğu ve Th1/Th17 ilişkili inflamatuvar yanıtın tiroid bezinin hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu noktadan yola çıkarak tiroid otoantikorlarının immün sistemdeki dengesizliğin belirteci olduğu ve bu dengesizliğin tekrarlayan gebelik kayıpları, preeklampsi ve infertiliteye de neden olduğu hipotezi öne sürülmüştür. Gebelik sırasında özellikle artan progesteron etkisi ile Th1 ve Th17 ilişkili immün yanıtın baskılanır ve maternal toleransın gelişir, gebelik sırasında da otoimmün hastalıkların remisyona girdiği gösterilmiştir.

Bu çalışmadaki amaçlarımız da HT olan gebelerde Th1/Th2 ve Th17 ilişkili sitokin düzeylerinin sağlıklı gebelerden farklı olup olmadığını incelemek, gebelik seyrinin bu sitokin düzeylerine etkisini değerlendirmek ve L-Tiroksin tedavisinin bu seyre katkısı olup olmadığını araştırmaktır. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen gebelik sırasında tiroid antikorları pozitif saptanmış ve LT4 tedavisi almayan 20 gebe, bilinen HT olan ve LT4 tedavisi alan 14 gebe ve 19 HT olmayan gebenin ilk ve ikinci trimestirtede tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikor düzeyleri, tiroid volümleri ve Th1/Th2 ve Th17 ilişkili sitokin

düzeyleri incelenmiş, gebelerin ilk iki trimestirinde gelişen maternal komplikasyonları takip edilmiştir. Çalışmaya yardımcı üreme teknikleri kullanılarak gebe kalmış hastalar ve tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastalar dahil edilmemiştir.

5.1 Gebe Olgular

Olguların obstetrik öyküleri değerlendirildiğinde, ilk trimestirde abortus öyküsü literatürden farklı olarak HT olan grup ve kontrol grubu arasında farklılık göstermemiştir. Ancak HT olan grupta bir hastada abortus gelişmiştir.

HT olan grupta birinci ve ikinci derece akrabalarında otoimmün tiroid hastalığının daha sık olduğu saptanmıştır. Yapılan aile ve ikiz çalışmalarına dayanarak otoimmün tiroid hastalıklarına genetik yatkınlık olduğu gösterilmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı olan hastaların akrabalarının %66'sında anti TPO pozitifliği saptanmıştır (107). Çalışmamızdaki aile öyküsü sıklığı literatür ile benzerdir.

Çalışmamıza dahil edilen olguların gebelik öncesi TSH düzeyleri bilinmemekle beraber, HT olan her iki grubun ilk trimestirde TSH düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek bulunması bu gebelerin uygun şekilde tiroid hormon yapımını arttıramıyor olmaları nedeniyle olabilir. Gebelik tiroid bezinin hormon sentezleme kapasitesini iki nedenden dolayı zorlar, birincisi artan glomerüler filtrasyon hızı iyot kaybında artışa neden olur ve bu durum özellikle iyot yetersiz bölgelerde guatr gelişimine neden olabilir. Diğer neden ise artmış TBG nedeni ile normal serbest hormon seviyelerini sağlamak için tiroid hormon

yapımının arttırılması gerekliliğidir. Tiroid hastalığı olmayan ve iyot yeterli bölgelerde yaşayan gebeler bu durumu kompanze edebilirler ancak HT varsa hipotiroidi gelişebilir (108). Bu durumu destekler şekilde hipotiroid gebelerde TSH düzeyini normal seviyelerde tutmak için gereken ekzojen tiroid hormonu ihtiyacının %25-47 oranında arttığı gösterilmiştir (109). Çalışmamızda tiroid antikorları pozitif olan ve ölçülen TSH düzeyi 2.5 µIU/L olan gebelere L-Tioksine tedavisi başlandığından ikinci trimesterde TSH düzeyleri daha düşük ölçülmüştür.

Grupların serbest hormon düzeyleri değerlendirildiğinde, ilk trimesterde sT3 düzeylerinin gebelikten önce HT olan ve L-Tioksine alan gebelerde kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür. Serbest T4 düzeyleri gruplar arasında fark göstermemektedir. Sağlıklı bireylerde son trimesterde sT4'ün normal referans aralıklarının altına düştüğü bilinmektedir (110). İlk ve ikinci trimesterde ölçülen serbest hormon düzeyleri her üç grup için de anlamlı değişiklik göstermemiştir. Gebelik sırasında serbest tiroid hormon düzeylerine ilişkin çalışmalarda ölçüm metodlarının ve katılımcıların diyetle aldıkları günlük iyot miktarlarının farklı olması nedeni ile değişik sonuçlar elde edilmiştir (92).

HT olan grupta ilk trimesterde ölçülen antiTPO düzeyleri TSH ile pozitif korele bulunmuştur ($p=0,03$, $r=0,377$). Benzer olarak yapılan çalışmalarda normal popülasyonda antiTg ve antiTPO pozitiflik oranı fark göstermezken , sadece antiTPO yüksek TSH ile ilişkili bulunmuştur (111).

Çalışmamızda HT olan her iki grupta yüksek ölçülen AntiTPO düzeylerinin, ikinci trimesterde ilk trimestere göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Yapılan bir çalışmada da benzer şekilde ilk trimesterde saptanan

tiroid antikor pozitifliği sıklığının ikinci trimestirde azaldığı gösterilmiştir (112). Ayrıca Romatoid artrit ve Multiple Skleroz gibi otoimmün hastalıklar da gebelik sırasında remisyona girerler. Bu durumun maternal toleransta rol oynayan Treg hücreleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (113).

Tiroid otoantikorlarının HT'nin patogenezinde doğrudan rol oynamadıkları ve T hücre ilişkili immün hasarın sonucu olarak sentezlendikleri bilinmektedir. Bu hipotezi desteklemek için yapılan bir çalışmada HT'nde TPO seviyelerinin artmış IL-6, IL-4, IL-10 ve TNF α ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (114). Çalışmamızda araştırılan sitokin düzeylerine bakıldığında, ilk trimestirde, gebeliğin başında HT tanısı alan grupta Th1 ile ilişkili sitokin olan IL-2'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Th0'ın Th1 hücrelere farklılaşmasını sağlayan IL-12 düzeyi, gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. HT olan bütün olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL-12 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü. HT olan her iki grup gebe ile kontrol grubundaki gebeler Th2 ilişkili sitokinler olan IL-4 ve IL-10 düzeyleri açısından fark göstermedi. HT olan ve başlangıçta LT4 almayan grupta IL-17 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu, ancak gebelik öncesi LT4 kullanan HT grubunda IL-17 düzeyleri kontrol grubuna göre farklılık göstermedi. Özetle; ilk trimestirde Th1 ve Th17 ilişkili sitokinlerden IL-2 ve IL-17 HT olan ve başlangıçta LT4 tedavisi almayan grupta kontrol grubuna göre daha yüksektir.

Fare modelleriyle yapılan çalışmalarda fetüs rejeksiyonunun Th1 ilişkili sitokinler tarafından yönetildiği ve Th2 ilişkili sitokinlerin koruyucu olduğu

gösterilmiştir (115). Plasenta IL-10 ve TGF- β gibi antiinflamatuvar sitonkinlerden zengindir ve bu durum Th-1 aracılı immün yanıtı baskılamaktadır (61). Baskın pro-inflamatuvar Th-1 immün yanıtı ise rekürren abortus ve implantasyon başarısızlığı ile ilişkilidir (116). Otoimmün tiroid hastalığı olan ve implantasyon başarısızlığı olan kadınların endometriumlarında IFN γ sekrete eden aktive T lenfositlerin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (117). Yapılan çalışmalarla beraber sonuçlarımız değerlendirildiğinde; HT’nde gebelik kayıplarının nedeninin Th1 ve Th17 ilişkili immün yanıtın baskılanmasındaki başarısızlık olabilir. Çalışmamızda özellikle HT olup LT4 almayan grupta gebelik kaybı açısından farklılık görülmemiştir. Ancak bu vaka sayısının yeterli olmamasından kaynaklanmış olabilir.

.Başarılı implantasyonda progesteron ikinci trimestirde artar. Progesteronun maternal tolerans için gerekli immünmodülasyonu sağladığı ve bu değişimin otoimmün hastalıkların baskılanmasına neden olduğu düşünülmektedir (118). Çalışmamızda ikinci trimestirde sitokin düzeyleri arasında fark saptanmamış olması artan progesteron düzeyi ve immünmodülasyon nedeniyle otoimmünitenin baskılanmış olmasının bir sonucu olabilir. Bunu destekler şekilde çalışmamızda HT grubunda Th2 ilişkili sitokin düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmamışken, HT olan tüm gruplarda Th1 ile ilişkili IL-2 ve IL-12 düzeylerinin birinci trimestirde kontrol grubuna göre artmışken ikinci trimestirde azaldığı görüldü. Bu nedenle HT olan vakalarda maternal toleransın gelişmesi için aslında azalması gereken Th1 ilişkili sitokinlerin arttığı ancak ikinci trimestirde bu patolojik artışın, gebeliğin doğal seyri nedeniyle kaybolduğu

düşünülebilir. Ancak bu düşünüşün gebelik öncesinden beri LT4 alanlarda çok daha belirgin olması, sitokinlerin düşüşüne LT4'ün katkısını da akla getirmektedir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde HT'li gebe kadınlarda periferdeki sitokin düzeylerini araştıran çalışma yoktur, dolayısıyla mekanizma bilinmemektedir. Bununla birlikte HT'li gebelerde ikinci trimestirde Th1 ile ilişkili sitokinlerin azalmasının nedeni progesteron artışı dışında vakaların çoğunun (ötiroid iki vaka hariç) LT4 tedavisi almış olması olabilir. Çalışmanın metod kısmında da belirtildiği gibi TSH düzeyi 2.5 μ IU/L ve üzerinde olan gebelere LT4 başlanmıştır.

Gebe olmayan popülasyonda yapılan çalışmalarda HT olan hastalara verilen LT4 ile tiroid volümlerinde, tiroid otoantikor seviyelerinde ve Th1 ilişkili sitokin düzeylerinde azalma gösterilmiştir azalma saptanmıştır (119-121). LT4 tedavisi ile azalan TSH düzeyi sonucunda tiroid dokusunun ve dolayısıyla dokuda bulunan antijenlerin stimülasyonunun azaldığı düşünülmektedir. Çalışmamızda ölçülen sitokin düzeyleri açısından ilk trimestirde LT4 alan grupla kontrol grubu arasında ve ikinci trimestirde her iki grupla kontrol grubu arasında fark saptanmamış olması LT4'ün antijenik uyarıyı azaltması nedeniyle olabilir.

Kontrol grubunda tiroid volümü ikinci trimestirde de artmış bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda sağlıklı gebelerde tiroid volümünün arttığı veya iyot yeterli bölgelerde değişmeyebileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda HT olan her iki grupta tiroid volümü azalmaktadır. Bildiğimiz kadarı ile tiroid hormon replasmanı yapılan gebelerde tiroid volümünü araştıran çalışma yoktur. Bunun nedeni TSH'nın baskılanması ve ayrıca intratiroidal lenfositik infiltrasyonun azalması

olabilir. Bu durumun en önemli göstergesi de tiroid antikor düzeylerinde ikinci trimestirde görülen azalmadır. Tiroid otoantikorları intratiroidal inflamasyonun periferik göstergesidir. Benzer şekilde yüksek tiroid antikor düzeylerinin artmış tiroid volümü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (113). Ayrıca Th1 ve Th17 ilişkili sitokin düzeylerindeki azalma da lenfosit infiltrasyonunun azaldığının göstergesi olarak kabul edilebilir.

5.2 Gebe olmayan olgular

Çalışma amaçlarımızdan biri de Th1, Th2 ve Th17 ilişkili sitokin düzeylerini HT olan infertil olgularda da inceleyerek, infertilite patogeneğinde tiroid otoimmünitesinin rolü olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmamıza bu nedenle LT4 tedavisi almayan ve fertil olduğu bilinen HT olan 18 olgu ve nedeni bilinmeyen infertilite ile takip edilen HT olan 21 olgu dahil edilmiştir.

Tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde, infertil grubun TSH düzeyinin fertil gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda *in vitro* fertilizasyon için değerlendirilen kadınların TSH düzeylerinin, genel popülasyondan daha yüksek olduğu söylenmekle beraber, demografik farklılıkları ve çalışmalara alınan hasta özelliklerindeki geniş çeşitlilik nedeni ile net oran bilinmemektedir (99, 122). İnfertil grupta TSH yüksek olmasının nedeni bu grupta artmış tiroid otoimmünitesi sıklığı olarak tariflenmiştir (97). Çalışmamızda her iki grupta da tiroid otoimmünitesi olmasına rağmen infertil kadınların TSH düzeylerinin literatürle uyumlu olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Hipotiroidinin ovulatuvar disfonksiyona ve trofoblastik farklılaşmaya engel olduğu

düşünülmektedir (123). Bu nedenle LT4 replasmanı menstrüel düzensizliği ortadan kaldırabilir ve fertilitiyi iyileştirebilir. Ancak çalışmamızda LT4 replasman tedavisi alan infertil kadınlar incelenmemiştir.

Çalışmamızda açıklanamayan infertil HT olan olgular ile fertil HT olan olgular arasında Th1, Th2 ve Th17 ile ilişkili sitokin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun birkaç nedeni olabilir. Birincisi, HT ve infertilite arasındaki ilişkinin büyük vaka sayısı olan çalışmalarda gösterilmiş olmasıdır (124). İkinci neden, dolaşan sitokin düzeylerinin tiroid bezinde ve uterusunda devam eden inflamasyonu yeteri kadar yansıtmıyor olabileceğidir. Ayrıca açıklanamayan infertilitenin patogeneğinde immün sistem dengesizliği dışında başka nedenler rol oynayabilir, bu sebeple bu sitokin düzeyleri açısından fark saptanmamış olabilir. Yapılan çalışmalarda her ne kadar tiroid otoimmünitesinin infertil kadınlarda endometriyozis, ovaryan yetmezlik ve polikistik over hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmişse de infertilite nedeninin aslında bu sayılan patolojilere bağlı olduğu gösterilmiştir (125). Fakat çalışmamıza HT dışında hastalığı olan vakalar çalışmaya alınmamıştır. Sitokin düzeylerinin ayrıntılı incelendiği çalışmamızda vaka sayısı yeterli olmamış olabilir.

Sonuç olarak; özellikle Th1 ve Th17 ilişkili sitokinler olan IL-2, IL-12 ve IL-17 düzeyleri HT tanısını gebelik sırasında alan ve başlangıçta LT4 almayan olgularda daha yüksektir. Oysa ki maternal toleransın gelişimi için bu sitokinlerin azalması beklenirdi. Buna karşılık maternal toleransın devamı için baskın olması gereken Th2 ile ilişkili sitokin olan IL-10 HT olan grupta istatistiksel anlam göstermese de artmıştır. Birinci trimestirden farklı olarak ikinci trimesterde Th1 ve

Th17 aracılı sitokinlerdeki artışın kaybolduğu saptanmıştır. Bu durumun mekanizması ortaya konmamış olmakla birlikte, immün sistemdeki patolojik sürecin gebeliğin devamı ile normalleşmesinden ve LT4 tedavisinin olumlu etkisinden kaynaklanıyor olabilir.

6. SONUÇLAR

Hashimoto Tiroiditi olan gebelerde, gebelik süresince Th1, Th2 ve Th17 ilişkili sitokin düzeylerinin seyrinin incelendiği ve infertil ve fertil HT olan kadınlarda Th1, Th2 ve Th17 ilişkili sitokin düzeylerinin incelendiği çalışmamızda:

1. Th1 ilişkili sitokin olan IL-2 düzeyi, ilk trimestirde, HT olan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. HT'nin alt grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece gebeliğin başında HT ve LT4 almayan grupta kontrol grubuna göre IL-2 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu sitokin düzeyi açısından ikinci trimestirde gruplar arasında fark saptanmamıştır.
2. Th1 hücrelerinin farklılaşmasını sağlayan sitokin IL-12 düzeyi, ilk trimestirde, HT olan tüm olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. HT'nin alt grupları kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında IL-12 düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Bu sitokin düzeyi, ikinci trimestirde gruplar arasında fark göstermemiştir.
3. Th2 ilişkili sitokinler olan IL-4 ve IL-10 düzeyi açısından HT olan tüm olgularla kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. HT'nin alt grupları ve kontrol grubu arasında bu sitokin düzeyleri açısından fark bulunmamıştır. Bu sitokin düzeyi, ikinci trimestirde gruplar arasında fark göstermemiştir.

4. Th17 ilişkili sitokin olan IL-17 düzeyi, ilk trimestirde HT olan tüm olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. HT'nin alt grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sadece gebeliğin başında HT ve LT4 almayan grupta kontrol grubuna göre IL-17 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu sitokin düzeyi açısından HT'nin alt grupları ve kontrol grubu arasında ikinci trimestirde anlamlı fark saptanmamıştır.
5. IL-2 ve IL-17 düzeylerinin ilk trimestirde, gebeliğin başında LT4 tedavisi almayan grupta artmış olup ikinci trimestirde bu durumun düzelmesi LT4 tedavisinin olumlu etkisi olarak düşünülmüştür.
6. İnfertil HT'li olgular ile Fertil HT'li olgular arasında Th1 ilişkili sitokin olan IL-2 düzeyi, Th2 ilişkili sitokinler olan IL-4 ve IL-10 düzeyleri ve Th17 ilişkili sitokinler olan IL-6 ve IL-17 düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Mansourian AR, The immune system which adversely alter thyroid functions: a review on the concept of autoimmunity. Pakistan journal of biological sciences: PJBS, 2010. 13(16): p. 765-74.
2. Li Y, Nishihara E, Kakudo K, Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. Current opinion in rheumatology, 2011. 23(1): p. 102-7.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al., Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2002. 87(2): p. 489-99.
4. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD, Hypothyroidism. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2007. 36(3): p. 595-615, v.
5. Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS, Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research, 2011. 31(10): p. 721-31.

6. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al., Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human reproduction update*, 2011. 17(5): p. 605-19.
7. Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y, Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, 2012. 38(2-3): p. J275-81.
8. Kwak-Kim J, Park JC, Ahn HK, Kim JW, Gilman-Sachs A, Immunological modes of pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*, 2010. 63(6): p. 611-23.
9. Roberts J, Jenkins C, Wilson R, Pearson C, Franklin IA, MacLean MA, et al., Recurrent miscarriage is associated with increased numbers of CD5/20 positive lymphocytes and an increased incidence of thyroid antibodies. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 1996. 134(1): p. 84-6.
10. Parkin J, Cohen B, An overview of the immune system. *Lancet*, 2001. 357(9270): p. 1777-89.
11. Alam R, A brief review of the immune system. *Primary care*, 1998. 25(4): p. 727-38.

12. Bonilla FA, Oettgen HC, Adaptive immunity. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2010. 125(2 Suppl 2): p. S33-40.
13. Takahama Y, Journey through the thymus: stromal guides for T-cell development and selection. *Nature Reviews Immunology*, 2006. 6(2): p. 127-135.
14. Okoye IS, Wilson MS, CD4⁺ T helper 2 cells--microbial triggers, differentiation requirements and effector functions. *Immunology*, 2011. 134(4): p. 368-77.
15. Zygmunt B, Veldhoen M, T helper cell differentiation more than just cytokines. *Advances in immunology*, 2011. 109: p. 159-96.
16. Murphy KM, Reiner SL, The lineage decisions of helper T cells. *Nature reviews. Immunology*, 2002. 2(12): p. 933-44.
17. Chen Z, O'Shea JJ, Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells. *Immunologic Research*, 2008. 41(2): p. 87-102.
18. Awasthi A, Kuchroo VK, Th17 cells: from precursors to players in inflammation and infection. *International immunology*, 2009. 21(5): p. 489-98.

19. Crane IJ, Forrester JV, Th1 and Th2 lymphocytes in autoimmune disease. *Critical reviews in immunology*, 2005. 25(2): p. 75-102.
20. Yanaba K, Bouaziz JD, Matsushita T, Magro CM, St Clair EW, Tedder TF, B-lymphocyte contributions to human autoimmune disease. *Immunological reviews*, 2008. 223: p. 284-99.
21. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM, The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clinical and experimental immunology*, 2007. 148(1): p. 32-46.
22. Lubberts E, Th17 cytokines and arthritis. *Seminars in immunopathology*, 2010. 32(1): p. 43-53.
23. Peck A, Mellins ED, Plasticity of T-cell phenotype and function: the T helper type 17 example. *Immunology*, 2010. 129(2): p. 147-53.
24. Staii A, Mirocha S, Todorova-Koteva K, Glinberg S, Jaume JC, Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. *Thyroid research*, 2010. 3(1): p. 11.
25. Vanderpump MP, The epidemiology of thyroid disease. *British medical bulletin*, 2011. 99: p. 39-51.

26. Zaletel K, Determinants of thyroid autoantibody production in Hashimoto's thyroiditis. *Expert review of clinical immunology*, 2007. 3(2): p. 217-23.
27. McLachlan SM, Rapoport B, Thyroid peroxidase as an autoantigen. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2007. 17(10): p. 939-48.
28. McLachlan SM, Rapoport B, Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2004. 14(7): p. 510-20.
29. Marwaha RK, Sen S, Tandon N, Sahoo M, Walia RP, Singh S, et al., Familial aggregation of autoimmune thyroiditis in first-degree relatives of patients with juvenile autoimmune thyroid disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2003. 13(3): p. 297-300.
30. Segni M, Wood J, Pucarelli I, Toscano V, Toscano R, Pasquino AM, Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents: a study of 66 families. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 2001. 14 Suppl 5: p. 1271-5; discussion 1297-8.
31. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly GJ, Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Hormone and metabolic research =*

Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme, 2011.
43(3): p. 200-4.

32. Phillips DI, Osmond C, Baird J, Huckle A, Rees-Smith B, Is birthweight associated with thyroid autoimmunity? A study in twins. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2002. 12(5): p. 377-80.
33. Zaletel K, Thyroid: from genes to the disease. *Current genomics*, 2011. 12(8): p. 525.
34. Nanba T, Watanabe M, Akamizu T, Iwatani Y, The -590CC genotype in the IL4 gene as a strong predictive factor for the development of hypothyroidism in Hashimoto disease. *Clinical chemistry*, 2008. 54(3): p. 621-3.
35. Ito C, Watanabe M, Okuda N, Watanabe C, Iwatani Y, Association between the severity of Hashimoto's disease and the functional +874A/T polymorphism in the interferon-gamma gene. *Endocrine journal*, 2006. 53(4): p. 473-8.
36. Ghazeeri G, Abdullah L, Abbas O, Immunological differences in women compared with men: overview and contributing factors. *Am J Reprod Immunol*, 2011. 66(3): p. 163-9.

37. Maloney S, Smith A, Furst DE, Myerson D, Rupert K, Evans PC, et al., Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *The Journal of clinical investigation*, 1999. 104(1): p. 41-7.
38. Klintschar M, Schwaiger P, Mannweiler S, Regauer S, Kleiber M, Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2001. 86(6): p. 2494-8.
39. Duntas LH, Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*, 2008. 4(8): p. 454-60.
40. Fountoulakis S, Philippou G, Tsatsoulis A, The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. *Hormones (Athens)*, 2007. 6(1): p. 25-35.
41. Saranac L, Zivanovic S, Bjelakovic B, Stamenkovic H, Novak M, Kamenov B, Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? *Hormone research in paediatrics*, 2011. 75(3): p. 157-65.
42. Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Lombardi V, Dalle Mule I, Liparulo L, et al., Thyroid autoimmunity and environment. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 2009. 41(6): p. 436-42.

43. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM, The environment and autoimmune thyroid diseases. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 2004. 150(5): p. 605-18.
44. Nanba T, Watanabe M, Inoue N, Iwatani Y, Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2009. 19(5): p. 495-501.
45. Adorini L, Gregori S, Magram J, Trembleau S, The role of IL-12 in the pathogenesis of Th1 cell-mediated autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1996. 795: p. 208-15.
46. Ganesh BB, Cheatem DM, Sheng JR, Vasu C, Prabhakar BS, GM-CSF-induced CD11c+CD8a--dendritic cells facilitate Foxp3+ and IL-10+ regulatory T cell expansion resulting in suppression of autoimmune thyroiditis. *International immunology*, 2009. 21(3): p. 269-82.
47. Wang SH, Bretz JD, Phelps E, Mezosi E, Arscott PL, Utsugi S, et al., A unique combination of inflammatory cytokines enhances apoptosis of thyroid follicular cells and transforms nondestructive to destructive thyroiditis in experimental autoimmune thyroiditis. *J Immunol*, 2002. 168(5): p. 2470-4.

48. Tang H, Mignon-Godefroy K, Meroni PL, Garotta G, Charreire J, Nicoletti F, The effects of a monoclonal antibody to interferon-gamma on experimental autoimmune thyroiditis (EAT): prevention of disease and decrease of EAT-specific T cells. *European journal of immunology*, 1993. 23(1): p. 275-8.
49. Ajjan RA, Watson PF, McIntosh RS, Weetman AP, Intrathyroidal cytokine gene expression in Hashimoto's thyroiditis. *Clinical and experimental immunology*, 1996. 105(3): p. 523-8.
50. Schuetz M, Duan H, Wahl K, Pirich C, Antoni A, Kommata S, et al., T lymphocyte cytokine production patterns in hashimoto patients with elevated calcitonin levels and their relationship to tumor initiation. *Anticancer research*, 2006. 26(6B): p. 4591-6.
51. Karanikas G, Schuetz M, Wahl K, Paul M, Kontur S, Pietschmann P, et al., Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. *Clinical endocrinology*, 2005. 63(2): p. 191-6.
52. Horie I, Abiru N, Nagayama Y, Kuriya G, Saitoh O, Ichikawa T, et al., T helper type 17 immune response plays an indispensable role for development of iodine-induced autoimmune thyroiditis in nonobese diabetic-H2h4 mice. *Endocrinology*, 2009. 150(11): p. 5135-42.

53. Figueroa-Vega N, Alfonso-Perez M, Benedicto I, Sanchez-Madrid F, Gonzalez-Amaro R, Marazuela M, Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2010. 95(2): p. 953-62.
54. Song JZ, Wu HN, Qian W, [Significance of the alteration of Th17 cells in patients with chronic lymphocytic thyroiditis]. *Xi bao yu fen zi mian yi xue za zhi = Chinese journal of cellular and molecular immunology*, 2009. 25(10): p. 927-8.
55. Akinci B, Comlekci A, Yener S, Bayraktar F, Demir T, Ozcan MA, et al., Hashimoto's thyroiditis, but not treatment of hypothyroidism, is associated with altered TGF-beta1 levels. *Archives of medical research*, 2008. 39(4): p. 397-401.
56. de Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo MG, te Velde A, Figdor C, et al., Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *The Journal of experimental medicine*, 1991. 174(4): p. 915-24.
57. Batteux F, Trebeden H, Charreire J, Chiocchia G, Curative treatment of experimental autoimmune thyroiditis by in vivo administration of plasmid

- DNA coding for interleukin-10. *European journal of immunology*, 1999. 29(3): p. 958-63.
58. Mignon-Godefroy K, Rott O, Brazillet MP, Charreire J, Curative and protective effects of IL-10 in experimental autoimmune thyroiditis (EAT). Evidence for IL-10-enhanced cell death in EAT. *J Immunol*, 1995. 154(12): p. 6634-43.
 59. Zinkernagel RM, Hengartner H, Protective 'immunity' by pre-existent neutralizing antibody titers and preactivated T cells but not by so-called 'immunological memory'. *Immunological reviews*, 2006. 211: p. 310-9.
 60. Saito S, Tsukaguchi N, Hasegawa T, Michimata T, Tsuda H, Narita N, Distribution of Th1, Th2, and Th0 and the Th1/Th2 cell ratios in human peripheral and endometrial T cells. *Am J Reprod Immunol*, 1999. 42(4): p. 240-5.
 61. White CA, Johansson M, Roberts CT, Ramsay AJ, Robertson SA, Effect of interleukin-10 null mutation on maternal immune response and reproductive outcome in mice. *Biology of reproduction*, 2004. 70(1): p. 123-31.
 62. Miyaura H, Iwata M, Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol*, 2002. 168(3): p. 1087-94.

63. Heikkinen J, Mottonen M, Alanen A, Lassila O, Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human decidua. *Clinical and experimental immunology*, 2004. 136(2): p. 373-8.
64. Polanczyk MJ, Hopke C, Huan J, Vandenbark AA, Offner H, Enhanced FoxP3 expression and Treg cell function in pregnant and estrogen-treated mice. *Journal of neuroimmunology*, 2005. 170(1-2): p. 85-92.
65. Ernerudh J, Berg G, Mjosberg J, Regulatory T helper cells in pregnancy and their roles in systemic versus local immune tolerance. *Am J Reprod Immunol*, 2011. 66 Suppl 1: p. 31-43.
66. Glinioer D, The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 2004. 18(2): p. 133-52.
67. Glinioer D, Increased TBG during pregnancy and increased hormonal requirements. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2004. 14(6): p. 479-80; author reply 480-1.
68. Smallridge RC, Glinioer D, Hollowell JG, Brent G, Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2005. 15(1): p. 54-9.

69. Kennedy RL, Malabu UH, Jarrod G, Nigam P, Kannan K, Rane A, Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond. *J Obstet Gynaecol*, 2010. 30(8): p. 774-83.
70. Berghout A, Wiersinga W, Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 1998. 138(5): p. 536-42.
71. Berghout A, Endert E, Ross A, Hogerzeil HV, Smits NJ, Wiersinga WM, Thyroid function and thyroid size in normal pregnant women living in an iodine replete area. *Clinical endocrinology*, 1994. 41(3): p. 375-9.
72. Smyth PP, Wijeyaratne CN, Kaluarachi WN, Smith DF, Premawardhana LD, Parkes AB, et al., Sequential studies on thyroid antibodies during pregnancy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2005. 15(5): p. 474-7.
73. Prummel MF, Wiersinga WM, Thyroid autoimmunity and miscarriage. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 2004. 150(6): p. 751-5.
74. Lejeune B, Grun JP, de Nayer P, Servais G, Glinier D, Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy

induced hypertension. British journal of obstetrics and gynaecology, 1993. 100(7): p. 669-72.

75. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A, Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2010. 95(4): p. 1699-707.
76. Bagis T, Gokcel A, Saygili ES, Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association, 2001. 11(11): p. 1049-53.
77. Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, Palomaki GE, Neveux LM, Lambert-Messerlian G, et al., Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery. Obstetrics and gynecology, 2010. 116(1): p. 58-62.
78. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al., Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. Obstetrics and gynecology, 2008. 112(1): p. 85-92.
79. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A, Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is

associated with negative pregnancy outcomes. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2011. 96(6): p. E920-4.

80. Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG, Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. Obstetrics and gynecology, 2010. 116(2 Pt 1): p. 381-6.
81. Ticconi C, Giuliani E, Veglia M, Pietropolli A, Piccione E, Di Simone N, Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage. Am J Reprod Immunol, 2011. 66(6): p. 452-9.
82. Yan J, Sripada S, Saravelos SH, Chen ZJ, Egner W, Li TC, Thyroid peroxidase antibody in women with unexplained recurrent miscarriage: prevalence, prognostic value, and response to empirical thyroxine therapy. Fertility and sterility, 2012.
83. Matalon ST, Blank M, Ornoy A, Shoenfeld Y, The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss. Am J Reprod Immunol, 2001. 45(2): p. 72-7.
84. Ohara N, Tsujino T, Maruo T, The role of thyroid hormone in trophoblast function, early pregnancy maintenance, and fetal neurodevelopment.

Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC, 2004. 26(11): p. 982-90.

85. Leung AM, Thyroid function in pregnancy. J Trace Elem Med Biol, 2012. 26(2-3): p. 137-40.
86. Goel P, Kaur J, Saha PK, Tandon R, Devi L, Prevalence, Associated Risk Factors and Effects of Hypothyroidism in Pregnancy: A Study from North India. Gynecologic and obstetric investigation, 2012.
87. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al., Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. Journal of medical screening, 2000. 7(3): p. 127-30.
88. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ, Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies, 2009. 160(6): p. 985-91.
89. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al., Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. The New England journal of medicine, 1999. 341(8): p. 549-55.

90. Klein RZ, Sargent JD, Larsen PR, Waisbren SE, Haddow JE, Mitchell ML, Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *Journal of medical screening*, 2001. 8(1): p. 18-20.
91. Gaberscek S, Zaletel K, Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert review of clinical immunology*, 2011. 7(5): p. 697-706; quiz 707.
92. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al., Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2011. 21(10): p. 1081-125.
93. Yazbeck CF, Sullivan SD, Thyroid disorders during pregnancy. *The Medical clinics of North America*, 2012. 96(2): p. 235-56.
94. Jones RL, Hannan NJ, Kaitu'u TJ, Zhang J, Salamonsen LA, Identification of chemokines important for leukocyte recruitment to the human endometrium at the times of embryo implantation and menstruation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2004. 89(12): p. 6155-67.

95. Mosher WD, Pratt WF, Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertility and sterility*, 1991. 56(2): p. 192-3.
96. Healy DL, Trounson AO, Andersen AN, Female infertility: causes and treatment. *Lancet*, 1994. 343(8912): p. 1539-44.
97. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D, The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*, 2008. 4(7): p. 394-405.
98. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al., Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2002. 12(11): p. 997-1001.
99. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, et al., Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 2007. 23(5): p. 279-83.
100. Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, Benetti-Pinto CL, Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2007. 22(10): p. 2693-7.

101. Matarese G, De Placido G, Nikas Y,Alviggi C, Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? Trends in molecular medicine, 2003. 9(5): p. 223-8.
102. Cervera R,Balasch J, Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. Human reproduction update, 2008. 14(4): p. 359-66.
103. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH,Gartner R, High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies, 2004. 150(3): p. 363-9.
104. Cramer DW, Sluss PM, Powers RD, McShane P, Ginsburgs ES, Hornstein MD, et al., Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: is there a link between fertilization and thyroid function? Journal of assisted reproduction and genetics, 2003. 20(6): p. 210-5.
105. Bohnet HG, Fiedler K,Leidenberger FA, Subclinical hypothyroidism and infertility. Lancet, 1981. 2(8258): p. 1278.
106. Brown MC,Spencer R, Thyroid gland volume estimated by use of ultrasound in addition to scintigraphy. Acta radiologica: oncology, radiation, physics, biology, 1978. 17(4): p. 337-41.

107. Aho K, Gordin A, Sievers K, Takala J, Thyroid autoimmunity in siblings: a population study. *Acta endocrinologica. Supplementum*, 1983. 251: p. 11-5.
108. Redmond GP, Thyroid dysfunction and women's reproductive health. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2004. 14 Suppl 1: p. S5-15.
109. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR, Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *The New England journal of medicine*, 2004. 351(3): p. 241-9.
110. Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hegedus L, Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and post partum: the goitrogenic effect of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1989. 160(5 Pt 1): p. 1216-20.
111. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE, National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2007. 92(11): p. 4236-40.

112. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, et al., First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2008. 199(1): p. 62 e1-6.
113. Weetman AP, Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. *Nature reviews. Endocrinology*, 2010. 6(6): p. 311-8.
114. Nielsen CH, Brix TH, Leslie RG, Hegedus L, A role for autoantibodies in enhancement of pro-inflammatory cytokine responses to a self-antigen, thyroid peroxidase. *Clin Immunol*, 2009. 133(2): p. 218-27.
115. Robertson SA, Seamark RF, Guilbert LJ, Wegmann TG, The role of cytokines in gestation. *Critical reviews in immunology*, 1994. 14(3-4): p. 239-92.
116. El-Shazly S, Makhseed M, Azizieh F, Raghupathy R, Increased expression of pro-inflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol*, 2004. 52(1): p. 45-52.

117. Stewart-Akers AM, Krasnow JS, Brekosky J, DeLoia JA, Endometrial leukocytes are altered numerically and functionally in women with implantation defects. *Am J Reprod Immunol*, 1998. 39(1): p. 1-11.
118. Hughes GC, Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmunity reviews*, 2012. 11(6-7): p. A502-14.
119. Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, Farah CS, Mathias PC, Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 1996. 6(3): p. 183-8.
120. Guclu F, Ozmen B, Kirmaz C, Kafesciler SO, Degirmenci PB, Taneli F, et al., Down-regulation of the auto-aggressive processes in patients with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis following substitutive treatment with L-thyroxine. *European cytokine network*, 2009. 20(1): p. 27-32.
121. Krysiak R, Okopien B, The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2011. 96(7): p. 2206-15.

122. Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A, Koskinen P, Irjala K, Anttila L, Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 2000. 14(2): p. 127-31.
123. Maruo T, Progesterone, thyroid hormone and relaxin in the regulation of the invasive potential of extravillous trophoblasts in early placental development. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 2010. 26(9): p. 629-30.
124. Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, Roussev RG, Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol*, 1999. 42(6): p. 335-46.
125. Poppe K, Velkeniers B, Thyroid and infertility. *Verhandelingen - Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België*, 2002. 64(6): p. 389-99; discussion 400-2.

8. ÖZET

Hashimoto Tiroiditi Olan Gebelerde Gebelik Süresince T helper-1, T helper-2 ve T helper-17 İle İlişkili Sitokin Düzeylerinin Seyrinin İncelenmesi

Giriş ve Amaç: Otoimmün Tiroid Hastalıkları doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülmektedir. Tiroid antikor pozitifliğinin ve hipotiroidinin; tekrarlayan gebelik kayıpları ve infertilite ile ilişkisi gösterilmiştir. Tiroid otoimmünitesi olan olgularda T helper -1 (Th1) ve T helper-2 (Th2) arasındaki dengenin Th1 lehine bozulduğu ve aktive T lenfositlerin uterusu başarılı gebeliği engellediği düşünülmektedir. Bu çalışmadaki amaçlarımız da Hashimoto Tiroiditi (HT) olan gebelerde Th1/Th2 ve Th17 ile ilişkili sitokin düzeylerinin sağlıklı gebelerden farklı olup olmadığını incelemek, gebelik seyrinin bu sitokin düzeylerine etkisini değerlendirmek ve L-Tiroksin (LT4) tedavisinin bu seyre katkısı olup olmadığını araştırmaktır. Ayrıca bu sitokin düzeylerini infertil HT olan olgularda da inceleyerek infertilite patogenezinde tiroid otoimmünitesinin rolü olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya gebeliğin başında HT tanısı alan ve LT4 tedavisi almayan 20 gebe, gebelikten önce bilinen HT olan 15 gebe ve kontrol grubu olarak , bilinen otoimmün tiroid hastalığı olmayan 19 gebe dahil edildi. Gebe olguların ilk ve ikinci trimestirde tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikor düzeyleri, Th1/Th2 ve Th17 ile ilişkili sitokin düzeyleri ölçüldü tiroid ultrasonografileri yapıldı. Çalışmaya ayrıca HT olan infertilite nedeni

açıklanamayan 21 kadın ve HT olan fertil 18 olgu alınmıştır. Bu olguların tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikor düzeyleri, Th1/Th2 ve Th17 ile ilişkili sitokin düzeyleri ölçüldü ve tiroid ultrasonografileri yapıldı.

Bulgular: HT tanısını ilk trimestirde alan gebelerde Th1 ilişkili sitokin olan IL-2 düzeyi kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu [7,29 (0,88-24,05)'e karşılık 2,07 (0-9,19), $p<0,05$]. Bu grupta benzer şekilde Th17 ile ilişkili sitokin olan IL-17 düzeyi kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu [4,53 (0,94-8,19)'e karşılık 1,79 (0,84-5,75), $p<0,05$]. Gruplar arasında ilk trimestirde Th2 ile ilişkili sitokin olan IL-4 ve IL-10 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. İkinci trimestirde ölçülen Th1, Th2 ve Th17 ile ilişkili sitokin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. HT'i olan infertil ve fertil olgular arasında Th1, Th2 ve Th17 ile ilişkili sitokin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: HT'I olan gebelerde Th1 ve Th17 ile ilişkili sitokin düzeyleri ilk trimestirde kontrol grubuna göre yüksekken ikinci trimestirde kontrol grubu ile fark göstermemiştir. Bu patolojik artışın ikinci trimestirde düzelmesi LT4 tedavisinin olumlu katkısı sonucu olmuş olabilir. HT'i olan infertil ve fertil olgular arasında Th1, Th2 ve Th17 ile ilişkili sitokin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamış olması açıklanamayan infertilitenin patogenezinde immün sistem dengesizliği dışında başka nedenlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Hashimoto Tiroiditi, Gebelik, İnfertilite, T helper

9. SUMMARY

Investigation of patterns of T helper-1, T helper-2 and T helper-17 associated cytokines in pregnant patients with Hashimoto Thyroiditis

Introduction: Thyroid autoimmunity is common in women during the reproductive years of their lives. There is a relationship between thyroid autoimmunity and recurrent pregnancy loss and infertility. In pregnant patients with thyroid autoimmunity T helper-1 (Th1)/T helper-2 (Th2) ratio may shift to Th1 type response and these activated T lymphocytes may lead to implantation failure. Aims of this study are to investigate Th1, Th2 and T helper-17 (Th17) associated cytokines such as IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 and IL-17 in pregnant patients with Hashimoto Thyroiditis (HT), to evaluate the changes of this cytokines with L-thyroxin (LT4) treatment in pregnant state. We also examine these cytokines in patients with infertility and HT to investigate the possible role of thyroid autoimmunity in infertility.

Material and method: Twenty pregnant women whom HT was diagnosed in first trimester of pregnancy and were not on LT4 treatment, fifteen pregnant women whom HT was known before pregnancy and were on LT4 treatment already and nineteen pregnant patients without thyroid autoimmunity were included in this study. Thyroid function tests, thyroid autoantibodies and cytokine levels of pregnant patients were measured at first and second trimester. Twenty one women with HT and infertility of unknown etiology and eighteen fertile women with HT were also included in this study. Thyroid function tests, thyroid autoantibodies

and cytokine levels of these patients were measured. Serum-free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid-stimulating hormone (TSH), autoantibodies against thyroid peroxidase (anti-TPO), autoantibodies against thyroglobulin (anti-Tg) levels were measured using a chemiluminescent, immunometric method, and cytokine levels were measured using ELISA.

Results: In pregnant patients, whom was diagnosed HT in first trimester of pregnancy, serum IL-2 level was significantly higher than control group. [7,29 (0,88-24,05) vs 2,07 (0-9,19), $p < 0,05$]. In this group, serum IL-17 was significantly higher than control group [4,53 (0,94-8,19) vs 1,79 (0,84-5,75), $p < 0,05$]. There was no significant difference between groups for serum IL-4 and IL-10 levels. In second trimester no significant difference was found between groups for all cytokines measured. There was no significant difference between infertile and fertile patients with HT for all cytokines measured.

Conclusion: In first trimester we found a significant difference for Th1 and Th17 associated cytokines between HT and control group. There was no difference between groups for these cytokines in second trimester. This action, which correlates with a reduction in thyroid peroxidase antibody titers, may be associated with clinical benefits of LT4 treatment.

Key words: Hashimoto Thyroiditis, Pregnancy, Infertility, T-helper

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı Özlem TURHAN İYİDİR
Doğum Tarihi 08.12.1978
Doğum Yeri Siirt
Yabancı Dili İngilizce
Eğitim **Yan Dal Uzmanlık Eğitimi**
07.04.2009-
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

Uzmanlık Eğitimi

Haziran 2003 – Haziran 2008
Araştırma Görevlisi – Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Tez Başlığı : Tıp 2 Diabetes Mellitus gelişiminde insülin
dışı hormonların rollerinin araştırılması

Tez Departmanı : Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
BD

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Rıfat EMRAL

Lisans Eğitimi

1996 – 2002 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Orta Öğretim

1993 – 1996 Gaziantep Vehbi Dinçerler Fen Lisesi

1989 –1993 Siirt Atatürk Anadolu Lisesi

İlk Öğretim

1982– 1989 Siirt Atatürk İlkokulu

Üye Olduğu
Bilimsel
Kuruluşlar
Yayınları

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

1. İyidir OT, Erten S. Bağ Dokusu Hastalıklarında Otoantikorların Klinikte Kullanımı. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:236-246
2. Turhan İyidir O, Altay M, Konca Degertekin C, Altınova A, Karakoç A, Ayvaz G, Arslan M, Oneç K, Arınoy T, Cesur N, Gönül II. Diffuse amyloid deposition in thyroid gland: a cause for concern in familial Mediterranean fever. Amyloid, 2012 Jun 5.
3. Tek I, İyidir OT, Utkan G, Ceyhan K, Buyukcelik A, Yalcin B, Demirkazık A. Lung cancer metastasis mimicking gluteal abscess. South Med J. 2007 Mar;100(3):334-5.