



Hashimoto Tiroiditli Hastalarda Viral Hepatit İnsidansı

Incidence of Viral Hepatitis in Patients with Hashimoto's Thyroiditis

Nilhan Nurlu Ayan¹, Zeynep Savaş¹, Nesrin Gareayaghi², Nilgün Bireroğlu¹, Neval Aksoy¹, N. Özden Serin¹

¹G.O.P Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, İstanbul, Türkiye

²G.O.P Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kronik viral C hepatiti başta olmak üzere bazı hastalıklarda interferon-alfa tedavisi sırasında otoimmün tiroidit insidansının arttığı bilinmektedir. Ancak bazı çalışmalarda otoimmün tiroidit olgularında, interferon-alfa tedavisinden bağımsız, viral hepatit birlikteliği bildirilmiştir. Çalışmamızda Hashimoto Tiroiditi ile birlikte Hepatit B (HBV) ve Hepatit C (HCV) enfeksiyonu görülme insidansını araştırmak istedik.

Yöntemler: G.O.P Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yeni tanı almış Hashimoto Tiroiditli 228 kadın, 31 erkek toplam 259 hastanın serumlarında eş zamanlı bakılan viral hepatit belirleyicileri ve tiroid otoantiklorları verileri hastane laboratuvar bilgi yönetim sistemi arşivinden retrospektif taranarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışma verileri incelendiğinde 1 hastanın HBs Ag (+), anti HBs (-), HBe Ag (-), AST ve ALT normal sınırlarda aktif viral hepatiti olmayan HBV taşıyıcısı olduğu saptandı. 28 hasta HBs Ag (-), anti HBs (+); HBV'üne karşı aşılandı. Tüm hastalar anti-HCV (-) saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda Hashimoto Tiroiditi tanısı alan hasta grubunda aktif viral hepatit varlığına rastlayamadık. Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin tiroid otoimmünitesini tetiklediğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların genetik predispozisyonları açısından incelenmesi Hashimoto Tiroiditi etyolojisinde viral hepatitlerin rolünü aydınlatması açısından yararlı olabilir. (*JAREM 2014; 2: 52-4*)

Anahtar Sözcükler: Viral hepatit, otoimmün tiroid hastalığı, Hashimoto tiroiditi

ABSTRACT

Objective: During interferon-alpha treatment of mainly chronic viral hepatitis C (HCV), the incidence of autoimmune thyroiditis increases. However, in some studies, autoimmune thyroiditis could be found together with viral hepatitis independently from interferon-alpha treatment. In our study, we investigated the concomitance of Hashimoto thyroiditis with hepatitis B (HBV) and/or HCV infections.

Methods: A total of 259 newly diagnosed patients with Hashimoto's thyroiditis, comprising 228 woman and 31 men, were included in our study. The simultaneously analyzed thyroid auto-antibodies and viral hepatitis markers were scanned retrospectively from our LIS (Laboratory Information System) archive.

Results: Our data have shown only 1 patient was an HBV carrier without active hepatitis; 28 patients were observed to be immunized with HBV, and all patients were found to be HCV (-).

Conclusion: We did not find any concomitance of active viral hepatitis in patients with Hashimoto's thyroiditis. Many studies have shown that environmental factors trigger thyroid autoimmunity in individuals with a genetic predisposition. Investigation of the genetic predisposition of our patients could clarify the role of viral hepatitis in the etiology of Hashimoto's thyroiditis. (*JAREM 2014; 2: 52-4*)

Key Words: Viral hepatitis, autoimmune thyroid disease, Hashimoto's thyroiditis

GİRİŞ

Viral enfeksiyonların doğal veya kazanılmış immüniteyi aktive ederek otoimmün hastalıkları tetiklediği bilinmektedir. Tiroidin en sık görülen otoimmün hastalığı olan Hashimoto Tiroiditi etyolojisinde bilinen çevresel faktörlerden birisi de bazı virüs enfeksiyonlarıdır. Hepatit B ve C, Parvovirüs B19, Koksakivirüs ve Herpes virüs bunlardan bazılarıdır (1). Özellikle Hepatit C virüs enfeksiyonu varlığında Hashimoto Tiroiditi geliştiğini saptayan çalışmalar bulunmaktadır (2-4).

Kronik viral hepatitlerin tedavisinde kullanılan rekombinant interferon-alfa'nın (IFN- α) uzun dönem yan etkileri arasında otoimmün hastalıklar; tiroid otoantiklorlarının eşlik ettiği tiroidit olguları rapor edilmiştir (5). Ancak IFN- α tedavisi henüz başlanmamış viral hepatitli hastalarda da tiroid otoantiklorları yüksek seviyede tesbit edilmiştir (3, 4). Viral hepatitlere eşlik eden otoimmün tiro-

idit olgularını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Buna rağmen Hashimoto Tiroiditi etyolojisinde viral enfeksiyonların rolü belirsizliğini sürdürmektedir. Bu çalışmamızda Hashimoto Tiroiditi ile birlikte Hepatit B (HBV) ve Hepatit C (HCV) virüs enfeksiyonu görülme insidansını araştırdık.

YÖNTEMLER

G.O.P Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yeni tanı almış Hashimoto Tiroiditli 228 kadın, 31 erkek toplam 259 hastanın bilgileri hastane laboratuvar bilgi yönetim sistemi arşivinden retrospektif taranarak kaydedildi. Hastaların yaş ortalaması 42±13 idi. Hasta serumlarında eş zamanlı bakılan viral hepatit belirleyicileri; HBs antijeni (HBs Ag), HCV antikoru (anti HCV) DiaSorin ETI-Max 3000 cihazında Murex DiaSorin SPA (Dartford, UK, Branch) kitleriyle ELISA yöntemiyle, tiroid otoantiklorları; tiroid peroksidaz (anti TPO) ve anti tiroglobulin (anti TG) Roche

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

	n (E/K)	Yaş (yıl)	sT4 (ng/dL)	TSH (μ IU/mL)	Anti TPO (IU/mL)	Anti TG (IU/mL)	HBs Ag (+) n	Anti HCV (+) n
Hashimoto tiroiditi	256 (31/228)	42 \pm 13	1,31 \pm 0,6	6,26 \pm 14	292 \pm 190	718 \pm 595	1	0

TSH: tiroid stimulan hormon; HCV: hepatit C; HBV: hepatit B

Elecs 2010, serbest T4 (sT4), Tiroid Stimulan Hormon (TSH) ise Roche Modular E 170 cihazlarında elektrokemiluminesans (ECLIA) yöntemiyle çalışılmıştır. Bu yöntemler için referans aralıkları ; anti TPO: 0-34 IU/mL, anti TG: 0-115 IU/mL, sT4: 0,93-1,97 ng/dL ve TSH: 0,27-4,2 μ IU/mL olarak belirlenmiştir. Hastalardan elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma (x \pm SD) olarak verildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın niceliksel verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar; ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Gözlemsel, tanımlayıcı araştırma verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar sonuç ortalamaları ve viral hepatit belirleyicileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışma verileri incelendiğinde 1 hastanın HBs Ag (+), anti HBs (-), HBe Ag (-), karaciğer enzimleri (AST, ALT) normal sınırlarda aktif viral hepatiti olmayan HBV taşıyıcısı olduğu saptandı. Yirmi sekiz hasta HBs Ag (-), anti HBs (+); HBV'üne karşı aşılıydı. Tüm hastalar anti-HCV (-) saptandı.

TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditi yaygın görülen ve tiroid bezinin mononükleer hücreler tarafından infiltre edildiği otoimmün bir hastalıktır. Bu hücrelerden tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobuline (Tg) karşı otoantikör üretilir ve hastalarda sıklıkla hipotiroidi gelişimiyle karakterizedir (6).

Viral enfeksiyonlara karşı savunmada önemli rol oynayan ve lökositler tarafından üretilen IFN- α lenfoid hücrelerin Fc reseptörlerinde doğal katil hücrelerin aktivitesinde artışa yol açarak antikora bağımlı hücreler immüniteyi harekete geçirir. Kronik viral hepatit tedavisinde bu amaçla kullanılan rekombinant IFN- α tiroisitlerdeki MHC Klas 2 antijenlerinin aşırı ekspresyonunu sağlar. Artan MHC Klas 2 antijen ekspresyonu tiroid bezi otoimmünitesinde sorumlu mekanizma olarak kabul edilmektedir (7). Sünbül ve ark. (5) Kronik viral hepatit B ve C hastalarında IFN- α tedavisi sırasında görülen tiroid disfonksiyonu sıklığını kronik hepatit B hastalarında %6,7, kronik hepatit C hastalarında ise %15,2 olarak belirlemişlerdir.

Çalışmalar IFN tedavisinden bağımsız olarak genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin tiroidin otoimmün hastalıklarına neden olabileceğini göstermiştir. Testa ve ark. (4) IFN tedavisi almayan otoimmün tiroiditli hasta grubunda anti HCV pozitifliğini toksik olmayan guatrlı hastalardan oluşan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada HBs Ag pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hashimoto Tiroiditi etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır (7, 8). Çevresel faktörler arasında diyetle aşırı iyot alımı ve viral enfeksiyonlar en iyi bilinenleridir. Diyetle aşırı iyot alımı tiroglobulin iyot içeriğini ve dolayısıyla molekülün

antijenitesini artırır ve otoreaktif T hücreleri tarafından tanınmasını sağlar (9). Mori ve ark. (10) yaptıkları bir çalışmada viral komponentleri de içeren çevresel faktörlerin Hashimoto Tiroiditli hastaların tiroid dokusunda ve serumunda saptadıkları Toll-like reseptör (TLRs) adı verilen bir kalıtsal reseptör tarafından tanınarak özellikle Hashimoto Tiroiditi etyolojisinde sorumlu olabileceği sonucuna varmışlardır.

Bach (11) gelişmiş ülkelerde otoimmün hastalık insidansı ile enfeksiyöz hastalık prevalansı arasında ters orantılı ilişki olduğunu öne sürmüştür. Gale EA sanayileşmiş ülkelerde Tip 1 Diabet insidansının gittikçe arttığını belirtmiştir (12). Bu durum Strachan'ın (13) belirttiği Hijyen Hipotezi ile açıklanabilir: Erken çocukluk çağında birçok etken patojen tarafından enfeksiyonlara maruz kalmak, immün sistemde bir bellek oluşturur ve ileride gelişebilecek otoimmün hastalıklara karşı önleyici rol oynar (13). Burek ve ark. (14) deneysel rat modelinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada patojen olmayan steril ortamdaki ratlarda tiroidit gelişimini, konvansiyonel şartlarda tutulan ratlara göre anlamlı düşük bulmuşlardır. Hijyen Hipotezini destekleyen bu ve benzeri çalışmaların tersine gelişmiş ülkelerde artmış tiroid otoantikörülü hasta raporlayan birçok çalışma bulunduğundan Hijyen Hipotezi Hashimoto Tiroiditi etyopatogenezini desteklemekte yetersiz kalabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda Hashimoto Tiroiditi tanısı alan hasta grubunda aktif viral hepatit varlığına rastlayamadık. Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin tiroid otoimmünitesini tetiklediğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların genetik predispozisyonları açısından incelenmesi (örneğin; TLRs gibi kalıtsal reseptörler) Hashimoto Tiroiditi etyolojisinde viral hepatitlerin rolünü aydınlatması açısından yararlı olabilir. Hashimoto Tiroiditi etyolojisinde genetik faktörlerin etkisi bu belirtecin de yer aldığı ileri çalışmalarla irdelenmelidir.

Etik Komite Onayı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı etik komite onayı alınmamıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı yazılı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - N.N.A., Z.S.; Tasarım - N.G., N.N.A.; Denetleme - N.G., N.N.A., N.A.; Kaynaklar N.A., N.B., N.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - Z.S., N.N.A., N.A., N.B.; Analiz ve/veya Yorum - N.A., N.B., N.N.A., Z.S.; Literatür Taraması - N.N.A., Ö.S., Z.S.; Yazıyı Yazan - N.N.A., Ö.S., Z.S.; Eleştirel İnceleme - Ö.S., N.B.; Diğer - Ö.S., N.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was not received due to the retrospective nature of the study.

Informed Consent: Written informed consent was not obtained due to the retrospective nature of the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - N.N.A., Z.S.; Design - N.G., N.N.A.; Supervision - N.G., N.N.A., N.A.; Funding - N.A., N.B., N.G.; Data Collection and/or Processing - Z.S., N.N.A., N.A., N.B.; Analysis and/or Interpretation - N.A., N.B., N.N.A., Z.S.; Literature Review - N.N.A., Ö.S., Z.S.; Writing - N.N.A., Ö.S., Z.S.; Critical Review - Ö.S., N.B.; Other - Ö.S., N.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

- Desailloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology J* 2009; 6: 5-18. [\[CrossRef\]](#)
- Tomer Y. Hepatitis C and interferon induced thyroiditis. *J Autoimmun* 2010; 34: 322-6. [\[CrossRef\]](#)
- Dökmetaş HS, Ataseven H, Yöner Ö, Yüksel İ, Bakıcı MZ, Erselcan T, Doğan ZT. Otoimmün Tiroid Hastalıkları ile Hepatit C ve Hepatit B Virüs Birlikteliği. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2001; 23: 73-6.
- Testa A, Castaldi P, Fant V, Fiore GF, Grieco V, De Rosa A, et al. Prevalence of HCV antibodies in autoimmune thyroid disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; 10: 183-6.
- Sünbül M, Şahbat E, Akkuş M, Esen Ş, Kahraman H, Leblebicioğlu H. İnterferon-Alfa Tedavisi Alan Kronik Viral Hepatitli Hastalarda Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2004; 9: 67-71.
- Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99-107. [\[CrossRef\]](#)
- Caturegli P, Kimura H, Rocchi R, Rose NR. Autoimmune Thyroid Diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 44-8. [\[CrossRef\]](#)
- Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 605-18. [\[CrossRef\]](#)
- Rasooly L, Rose NR, Saboori AM, Ladenson PW, Burek CL. Iodine is essential for human T cell recognition of human thyroglobulin. *Autoimmunity* 1998; 27: 213-9. [\[CrossRef\]](#)
- Mori K, Yoshida K, Tani JI, Nakagawa Y, Hoshikawa S, Ito S. Double-stranded RNA-induced interferon regulatory factor-1 gene expression in FRTL-5 rat thyroid cells. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 184: 77-86. [\[CrossRef\]](#)
- Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911-20. [\[CrossRef\]](#)
- Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes* 2002; 51: 3353-61. [\[CrossRef\]](#)
- Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J* 1989; 299: 1259-60. [\[CrossRef\]](#)
- Burek CL, Talor MV. Environmental triggers and autoimmune thyroiditis. *J Autoimmune* 2009; 33: 183-9. [\[CrossRef\]](#)