

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Zeynep KALAYCI

Antalya Bilim Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Antalya, Türkiye
zeynep.kalayci@antalya.edu.tr

Geliş Tarihi : 19 Ağustos 2022

Received

Kabul Tarihi : 30 Temmuz 2023

Accepted

E Yayın Tarihi : 01 Ocak 2024

Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

Kalaycı Z, Kamarlı Altun H.

Hashimoto Tiroiditi Yönetiminde
Glutensiz Beslenmenin Yeri
Akd Tıp D 2024;10(1):

Zeynep KALAYCI

Antalya Bilim Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-9148-4164

Hülya KAMARLI ALTUN

Akdeniz Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-9878-9297

Hashimoto Tiroiditi Yönetiminde Glutensiz Beslenmenin Yeri

The Place of A Gluten-Free Diet in The Management of Hashimoto Thyroiditis

ÖZ

Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalıkları, sırasıyla hipotiroidi ve hipertiroidiye yol açan ve en yaygın görülen otoimmün tiroid hastalıklarıdır. Son yıllarda Hashimoto tiroiditinde gluten tüketiminden kaçınmak, popüler bir eğilim haline gelmiştir. Glutensiz diyetin ana ilkesi, içerisinde gluten bulunan buğday, arpa, çavdar, yulaf ve bunları içeren bütün yiyecek, içecek, ilaç ve besin takviyelerinin diyetten çıkarılmasıdır. Ancak glutensiz diyet aslında bir ince bağırsak enteropatisi olan çölyak hastalığı için mevcut bir tedavi şeklidir. Ayrıca gluten eliminasyonundan sonra hastalar, selenyum, iyot, magnezyum, çinko ve bakır eksikliği açısından risk altında olmaktadır. Bunun yanında glutensiz diyetler, sürdürülmesi zor ve pahalı diyetlerdir. Glutensiz diyetin, Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıklarının ilerlemesi ve potansiyel komplikasyonları açısından fayda sağlayabileceği bildirilmektedir. Hashimoto tiroiditi hastaları değerlendirirken, mutlaka eşlik eden çölyak hastalığının varlığı da sorgulanmalıdır. Glutensiz diyetin Hashimoto tiroiditi hastalığının yönetiminde kullanılmasına dair yapılan çalışmalar yetersizdir ve glutensiz diyetin Hashimoto tiroiditi olan hastalara önerilmesi için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu çalışmada, otoimmün tiroid hastalıklarından Hashimoto tiroiditinin yönetiminde glutensiz diyet uygulamaları ile ilgili yapılan çalışmaları derlemek, bilimsel açıdan değerlendirmek ve literatüre yeni bilgiler kazandırmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler:

Otoimmün, Hashimoto tiroiditi, Glutensiz diyet

ABSTRACT

Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease are the most common autoimmune thyroid diseases that cause hypothyroidism and hyperthyroidism, respectively. In recent years, avoiding gluten consumption in Hashimoto's thyroiditis has become a popular trend. The main principle of the gluten-free diet is to exclude wheat, barley, rye, oats and all foods, beverages, medicines and nutritional supplements containing gluten from the diet. But the gluten-free diet is actually an existing form of treatment for celiac disease, a small intestinal enteropathy. In addition, after gluten elimination, patients are at risk for selenium, iodine, magnesium, zinc and copper deficiencies. In addition, gluten-free diets are difficult and expensive to maintain. It is reported that a gluten-free diet may provide benefits in terms of progression and potential complications of autoimmune thyroid diseases such as Hashimoto's thyroiditis. When evaluating patients with Hashimoto's thyroiditis, the presence of concomitant celiac disease should also be questioned. Studies on the use of a gluten-free diet in the management of Hashimoto's thyroiditis are insuffi-

cient and there is insufficient evidence to recommend a gluten-free diet to patients with Hashimoto's thyroiditis. In this study, it was aimed to review the studies on gluten-free diet practices in the management of Hashimoto's thyroiditis, one of the autoimmune thyroid diseases, to evaluate them scientifically and to provide new information to the literature.

Key Words:

Autoimmune, Hashimoto's thyroiditis, Gluten free diet

GİRİŞ

Tiroid bezi, otoimmün hastalıklardan en sık etkilenen organdır (1). Aktivitesi, hipofiz bezinden salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından düzenlenir. Hashimoto tiroiditi (HT) ve Graves hastalığı (GH), sırasıyla hipotiroidi ve hipertiroidiye yol açan en yaygın görülen otoimmün tiroit hastalıklarıdır (2). HT'nin dünya genelinde prevalansı %10-12 iken; GH'nin %1-1.5'tir ve kadınlarda, erkeklere göre daha yaygın görülmektedir (3-5). Hashimoto tiroiditinde, tiroid foliküler hücreleri, hücre ve antikorlar tarafından tahrip edilir ve iyot eksikliği olan bölgelerde en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır (6). Hastalık, foliküler hücrelerin lenfositik infiltrat ve fibrozis ile yer değiştirmesinden kaynaklanmaktadır ve tiroid antikorlarından özellikle tiroid peroksidaz antikorları (anti-TPO), tiroglobulin antikorları (anti-TG) ve azalmış tiroid bezi ekojenitesi ile karakterizedir. Tiroid parankimasının sürekli yıkımı, hipotiroidizme neden olur ve levotiroksin gibi sentetik tiroid hormonları kronik tedavide yaygın olarak kullanılır (5).

Otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH), muhtemelen ilk olarak 1912'de Japon bir doktor olan Hakaru Hashimoto tarafından, anti-tiroid antikorlarının üretimiyle sonuçlanan, tiroidin lenfositler tarafından infiltrasyonu olarak ortaya çıkan bir durum olarak tanımlanmıştır (7). Otoimmün tiroidit olarak da bilinen OİTH, hem genetik, hem çevresel hem de beslenmeyi içeren çok faktörlü bir etiyolojiye sahiptir (8). Bazı araştırmalar, gluten alımı ile HT gelişimi veya ilerlemesi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (6, 9). Bu çalışmanın amacı, otoimmün tiroid hastalıklarından Hashimoto tiroiditi yönetiminde glutensiz diyet uygulamaları ile ilgili yapılan çalışmaları derlemek, bilimsel açıdan değerlendirmek ve literatüre yeni bilgiler kazandırmaktır.

Otoimmün Tiroid Hastalıklarının Patojenik Mekanizmaları

OİTH ile ilişkili genlerin polimorfizminin, hastalığın gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir. Bu genler arasında, tiroid uyarıcı hormon reseptörü (TSHR) genindeki polimorfizmler Graves hastalığı duyarlılığını artırmaktadır (10). Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) rs179247 reseptörü için homozigotluk veya heterozigotluk, merkezi toleransın azalmasına ve GH gelişim riskini artıran TSHR mRNA transkriptlerinin intratimik ekspresyonunu azaltıcı etkiye sahiptir (11). Otoimmün regülatör (AIRE) geni, medüller timik hücrelerde birçok proteinin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Bu gende meydana gelen defektler, merkezi immün toleransın disregülasyonu ve çoklu organ defektlerine neden olmaktadır (11).

İmmün cevabı düzenleyen genler, OİTH'nin ilerlemesinde anahtar role sahiptir. Majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf I ve II genleri ile birlikte, sitotoksik T lenfosit ilişkili faktör 4 (CTLA4), CD40, CD25 (FoxP3), protein tirozin fosfataz, reseptör olmayan tip 22 (PTPN22) ve sitokin düzenleyici genler, OİTH'nda ana faktörler olarak tanımlanmıştır (12). CTLA4, GH ile ilişkilendirilen ilk insan olmayan lökosit antijeni (HLA) genidir (13). CD40, tümör nekroz faktörü (TNF) süper ailesinin immün düzenleyici genidir ve tiroid foliküler hücrelerinde eksprese edilir. CD40, C/T1 polimorfizminin, GH ile korele olduğu bilinmektedir (14). İmmün düzenleyici yolları ve sitokin sinyalleşmesini düzenleyen transkripsiyon faktörü olan transkripsiyon (STAT) ailesi proteininin sinyal dönüştürücü ve aktivatöründeki SNP'nin, GH'nin yanı sıra HT ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (15).

Tiroide özgü olmamakla birlikte selenoprotein (SEP), tiroid hormonunun deiyodinasyonunda görev almaktadır. Yapılan bir çalışmada, SEP S geninin (SEPS1) promotöründeki SNP ile HT hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (16). Selenyum eksikliği; hipotiroidizm, subklinik hipotiroidizm, genişlemiş tiroid, tiroid kanseri, HT ve GH'nı da içeren OİTH gibi birçok olumsuz tiroid koşulu ile ilişkilendirilmiştir (14-16).

Otoimmün tiroid hastalıklarının çevresel tetikleyicileri üzerine yapılan son araştırmalar, selenyum ve D vitamininin başlıca diyet bileşenleri olduğunu belirlemiştir. Düşük D vitamini seviyeleri sadece etiyolojik bir faktör değil, aynı zamanda OİTH'nin şiddeti ile de ilişkilidir. Yapılan bir meta analizde, Graves hastalarının, D vitamini eksikliğine sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (17). D vitamini ve selenyumun OİTH'ndeki olumlu etkileri birçok çalışma ile gösterilse de konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalar hala devam etmektedir. Ayrıca birçok antikanser ilacın (sitokinler, interferon- α ve tirozin kinaz inhibitörleri) tiroid fonksiyon bozukluğunu indükleyebileceğine dair güçlü kanıtlar vardır. Hızlı sanayileşme ve çevresel toksinlere maruz kalma da OİTH'nin nedensel faktörleri olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda iklimin de OİTH'nin gelişimi üzerinde etkisinin olduğu bilinmektedir. Küresel ısınma ve hava koşullarındaki hızlı değişimlerin, otoimmün hastalık insidansında artışa neden olabileceği bildirilmektedir (18).

Genetik faktörlere ve çevresel tetikleyicilere bağlı olarak, bağışıklık sisteminin düzensizliği, tiroid bezine bir bağışıklık saldırısı ile sonuçlanmaktadır. Otoimmün tiroid hastalıklarında tipik bir bulgu, OİTH patogenezinde kritik bir role sahip olan T ve B lenfositlerinin intratiroidal infiltrasyonudur. Hüresel bağışıklıkta, düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) ve foliküler yardımcı T (Tfh) hücreleri, OİTH'nin patojenik mekanizmasındaki rolleri nedeniyle ön plana çıkmıştır. Treg'ler, CD4+ hücrelerinin %5 ile %10'unu temsil eder ve doğrudan hücre-hücre etkileşimi yoluyla veya dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β) ve interlökin-10 (IL-10) gibi sitokinler yoluyla dolaylı olarak bağışıklık tepkilerini ifade etmektedir. Treglerdeki defektler ve Tfh hücrelerinin aktivasyonu, genellikle OİTH'nı başlatan olaylar olarak kabul edilmektedir. IL-17 ve IL-22 gibi inflamatuvar sitokinler de OİTH gelişiminde rol oynamaktadır (19).

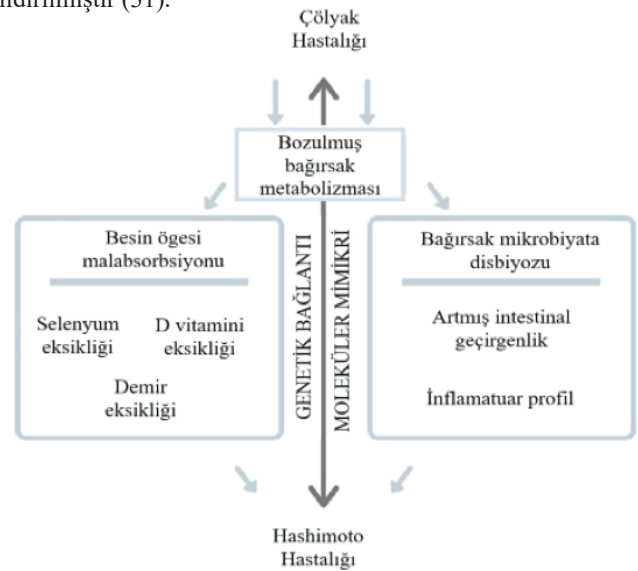
Gluten, Otoimmün Tiroid Hastalıkları ve Çölyak Arasındaki İlişki

Gluten proteinleri, buğday unlarının pişme kalitesi üzerindeki yüksek etkilerinden dolayı gıda endüstrisinin uzun süredir ilgisini çekmektedir (20). Gluten, buğdayın depo proteinlerinden olan prolamin ve glutelin fraksiyonlarından oluşmaktadır (21). Prolaminler suda çözünmez, ancak alkolde çözünebilirken; glutelinler hem suda hem de alkolde çözünmezler (22). Gliadin ve glutelin terimleri buğdayın prolamin ve glutelin fraksiyonlarını açıklarken; secalin, hordein ve avenin terimleri sırasıyla çavdar, arpa ve yulafın prolamin fraksiyonunu tanımlamaktadır (22). Kodeks Alimentarius, gluteni “buğday, çavdar, arpa, yulaf veya bunların melez çeşitlerinden ve bunların türevlerinden elde edilen, bazı kişilerin intoleransının olduğu ve su ile 0,5 molar NaCl’de çözünmeyen bir protein fraksiyonu” olarak tanımlamıştır (23). Sonuç olarak gluten günümüzde buğday, çavdar, arpa ve bazı durumlarda yulafın prolamin ve glutelin fraksiyonları için ortak bir terim olarak kabul edilmektedir. Gluten proteinlerinin içerdiği prolin ve glutamin amino asitleri açısından zengin tekrarlayan dizi bölümleri, insan mide-bağırsak enzimleri tarafından tamamen parçalanamamaktadır. Bu durum, ince bağırsakta nispeten uzun gluten peptitlerinin mevcudiyeti ile sonuçlanmaktadır. Çölyaklı hastalarda, bu tür gluten peptitleri bir inflamatuvar reaksiyonu tetiklemekte, ancak sağlıklı bireylerin çoğunun ince bağırsağında bulunmalarının oldukça zararsız olduğu düşünülmektedir (22).

Çölyak hastalığı, genetik olarak duyarlı bireylerde ince bağırsakları etkileyen ve yaşam boyu süren; diyare, malabsorbsiyon sendromu ve vücut ağırlığı kaybı ile karakterize bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. Birçok otoimmün hastalık, çölyak hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Çölyak hastalarının yaklaşık %30’u, bir veya daha fazla otoimmün hastalığa sahipken; genel popülasyonda otoimmün hastalık prevalansı %3 ile % 4,4 arasında değişmektedir (24). Çölyakla en çok ilişkisi bulunan hastalıklar, Tip1 diyabet ve OİTH’dır. On sekiz yaşın altındaki OİTH’na sahip bireylerin %7-26’sında çölyak gelişimi görülebilmektedir (25). Bu nedenle OİTH takibinde, hastaların düzenli serolojik taramasının yapılması önemlidir (26). Hem çölyak hastalarından, hem de sağlıklı kontrollerden alınan insan biyopsi eksplantlarıyla yapılan ex vivo çalışmalarının yanında; caco-2 hücre dizileri kullanılarak yapılan in vitro çalışmalarda, gliadine maruz kalmanın bağırsak epitel bütünlüğünü bozduğu öne sürülmüştür (28,29). Gliadinin bağırsak geçirgenliği üzerindeki etkisine, zonulin protein sekresyonunun aracılık ettiğine inanılmaktadır. Zonulin, prehaptoglobulin-2 olarak tanımlanmaktadır ve serum zonulin sıklıkla bağırsak geçirgenliğinin bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Otoimmün hastalıklarda zonulin düzeylerinin yükseldiği bulunmuştur (27).

Çölyak hastalığı ile OİTH arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir. Çölyakla OİTH, HLA DR3-DQ2 ve DR4-DQ8 haplotiplerini paylaşmaktadır. DR3-DQ2/DR4-DQ8, OİTH gelişim riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (28). Ayrıca, çölyakta malabsorbsiyondan dolayı, selenyum ve iyot gibi anahtar elementlerin eksikliği veya antikorların neden olduğu otoimmün poliglandüler sendromunun bir parçası olarak, artan immüno-

sensitivitenin de OİTH gelişimine yol açan etmenlerden biri olabileceği düşünülmektedir (29). Otoimmün tiroid hastalıkları ve çölyak hastalığı arasındaki ilişkinin bir diğer olası sebebi ise; düşük selenyum ve D vitamini seviyelerinin, doku transglutaminaz-2 IgA antikorlarının, tiroid folikülleri ve tiroid ekstraselüler matrisi ile etkileşime girmesidir. Ekzojen D vitamini (kolekalsiferol) ve selenyum eksikliğinin HT’ne neden olabileceği bildirilmektedir (6). Çölyak ile HT arasındaki ilişkinin olası mekanizması Şekil 1’de gösterilmiştir (30). Bir meta analiz çalışmasında, bu iki hastalığın birlikte görülebilme riski olduğundan, tüm otoimmün tiroid hastalarının, çölyak hastalığına sahip olup olmadıklarının belirlenmesi için taranması önerilmiştir (31). Çalışmada, tüm HT hastalarının çölyak serolojik testlerinden geçmesi gerektiği ve bu testlerden herhangi birinin pozitif sonuç vermesi durumunda hastaların gastroduodenoskopi ve duodenal biyopsi ile araştırılması gerektiği savunulmuştur (31). Aynı şekilde, 6024 otoimmün tiroid hastasının incelendiği bir çalışmada; hastalarda biyopsi ile doğrulanmış çölyak hastalığı prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir (31).



Açık gri oklar: hastalıklar arasındaki dolaylı bağlantıyı; koyu gri oklar: doğrudan bağlantıları göstermektedir.

Şekil 1. Her iki hastalığın bir arada bulunmasının olası nedenleri (30).

Hashimoto Tiroiditi Yönetiminde Glutensiz Diyetin Etkinliği

Glutensiz diyetin ana ilkesi, içerisinde gluten bulunan buğday, arpa, çavdar, yulaf ve bunları içeren bütün yiyecek, içecek, ilaç ve besin takviyelerinin diyetten çıkarılmasıdır (32). Glutensiz diyet esas olarak, meyve, sebze, et, balık, baklagiller, kuruyemişler, süt ürünleri ve yumurta gibi gluten içermeyen besinlerden oluşmaktadır. Mısır, darı, pirinç, sorgum ve tef gluten içermeyen tahıllara örnek olarak verilebilir. Gluten, gıda endüstrisinde dolgu maddesi olarak veya gıda katkı maddesi olarak malt gibi ürünlerde kullanıldığı için, glutensiz diyet oldukça kısıtlayıcı olmaktadır (33). Günlük diyetinde gluten içeren tahılların fazla tüketimi özellikle Avrupa toplumlarında, çölyak dışı gluten duyarlılığı ve çölyak gelişim riskini artırmaktadır. Yaşam boyu glutensiz diyetle bağlı kalmak, gluten alımıyla

tetiklenen bir ince bağırsak enteropatisi olan çölyak hastalığı için mevcut bir tedavidir. Ancak glutensiz diyet, diğer eliminasyon diyetleri gibi çeşitli besin ögesi eksikliklerine (B vitaminleri, D vitamini, kalsiyum, demir, çinko, magnezyum, selenyum, bakır) neden olabilmektedir (32). Glutensiz ürünler aynı zamanda, geleneksel muadillerine kıyasla, daha düşük besin değerine sahiptir. Ayrıca, son derece işlenmiş ürünlerdir ve daha fazla yağ ve karbonhidrat içeriğine sahiptirler. Yüksek kalori içeriği nedeniyle bazı glutensiz ürünler, obezite gelişimine neden olabilmektedir. Glutensiz ürünlerin satın alınması, diyetin maliyetini %30 oranında artırmaktadır ve bu maliyet, "glutensiz" olarak etiketlenmiş ürünlerin satın alınmasıyla daha da artabilmektedir (34).

Ayrıca, tüm otoimmün hastalıklar düşünüldüğünde; çölyak tanısından önceki gluten maruziyetinin süresinin, ileride tiroid otoimmünitesi gelişimi üzerine etkisinin olmadığı bildirilmektedir. Son klinik gelişmeler, glutensiz diyetin, otoimmün hastalıkların oluşumunu engellemediğini vurgulamaktadır (24). Kronik lenfositik tiroidit ve çölyak hastalığının sıklıkla birlikte görülmesi, araştırmacıları, HT'de glutensiz diyetin etkinliğini araştırmaya yöneltmiştir. Krysia ve ark. yaptıkları çalışmada, HT hastalığına sahip kadınlardan bir gruba, altı ay boyunca glutensiz diyet uygulanmış, diğer gruba (kontrol grubu) ise herhangi bir diyet tedavisi uygulanmamış, normal beslenmelerine devam etmeleri istenmiştir (6). Semptomatik çölyak hastaları ve HT dışında endokrin hastalığı bulunan bireyler, çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma sonunda kontrol grubunun serum tirotropin ve serbest tiroid hormon seviyeleri, serum 25-hidroksi vitamin D seviyeleri aynı kalmıştır. Glutensiz diyet uygulayan grupta, tiroid antikorları azalmış, 25-hidroksi vitamin D seviyeleri ve SPINA-GT indeksi (tirotropin ve serbest tiroid hormon seviyelerine dayalı hesaplanan bir indeks) biraz artmıştır. Aynı zamanda TPOAb ve TgAb seviyeleri, SPINA-GT indeksi ile korelasyon göstermiştir. Çalışmada, glutensiz diyetin, otoimmün tiroid hastalığı olan kadınlara klinik faydalar sağlayabileceği bildirilmiştir (6). Kus ve ark., 156 hastada glutensiz diyetin HT üzerindeki etkilerini incelemek için bir anket çalışması yürütmüşlerdir (9). Katılımcıların %75'i glutensiz diyet uyguladıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca katılımcıların %88'i farmakolojik tedavi (levotiroksin) aldıklarını belirtmişlerdir. Farmakolojik tedavi almayan hastaların büyük çoğunluğunda TSH düzeylerinin düştüğü rapor edilmiştir. Katılımcıların büyük çoğunluğu, HT semptomlarında azalma olduğunu ifade etmişlerdir. Katılımcıların %43,5'inin önceden sindirim problemleri yaşadığı; glutensiz diyeti uygulamaya başladıktan sonra bu problemleri yaşamadıkları ve HT'de glutensiz diyetin olumlu etkilerinin olabileceğinin altı çizilmiştir. Ancak bunun bir anket çalışması olduğu ve verilen cevapların araştırmacılar tarafından doğrulanmadığı belirtilmiştir. Ayrıca hastalar, çölyak hastalığı açısından test edilmemiştir (9). Poblocki ve ark., hipotiroidizm nedeniyle levotiroksin kullanan HT'na sahip olan kadınlarda glutensiz diyetin etkisini araştırdıkları çalışmada; katılımcılar iki gruba ayrılmıştır (5). Birinci gruba (n=31) 12 ay boyunca glutensiz diyet uygulanmıştır. İkinci grup (n=31) ise normal beslenmesine devam etmiş ve kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Çölyak hastalığına sahip olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. On iki aylık takip sırasında, iki grupta da anti-TPO, anti-TG antikorları, serbest T3 (Ft3)

veya serbest T4 (Ft4) seviyeleri arasında bir fark bulunmamıştır. Ancak, glutensiz diyet uygulayan HT hastalarında, TSH seviyeleri önemli derece azalmıştır. Glutensiz diyetin bu etkiye, intestinal levotiroksin emilimini artırarak neden olabileceği bildirilmiştir (5).

Mainardi ve ark. otoimmün tiroid hastalarında (n=100) çölyak prevalansını %2 olarak bulmuşlardır. Bu iki çölyak hastasında glutensiz diyetin tiroid fonksiyonlarını ve antikor seviyelerini etkilemediği görülmüştür (35). Benzer bir çalışmada, yeni tanı almış çölyak hastalarında bir yıllık glutensiz diyet uygulamasının 10 hastada (%37) TPO antikorları üzerine bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (36). Aksine, glutensiz diyet uygulamasından sonra bile tiroiditin sürekli ilerlediğinin bir göstergesi olarak; çölyak olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, tiroid hacmi önemli ölçüde azalmıştır (36).

Metso ve ark. (36) çölyak hastalarında glutensiz diyetin OİTH gelişimi üzerine etkisini araştırmak için, yeni tanı almış yetişkin çölyak hastalarına, bir yıl boyunca glutensiz diyet uygulamışlardır. Çölyak hastalığına sahip olmayan kontrol grubuna ise bir yıl boyunca gluten içerikli diyet uygulanmıştır. Başlangıçta çölyak hastalarının şiddetli veya subklinik tiroid hastalığına sahip olduğu belirlenmiştir. Takip sırasında çölyak hastalarının tiroid bezi hacmi, kontrol grubuna göre önemli derecede azalmıştır. Bu durum, çölyak hastalarında glutensiz diyetle rağmen, tiroid bezi atrofisinin ilerlemesi şeklinde yorumlanmıştır. Glutensiz diyetin çölyak hastalarında bir yıllık takipte otoimmün sürecin ilerlemesini önlemediği bildirilmiştir (36). Sategna ve ark. yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada; yeni tanı almış 128 çölyak hastasına bir yıl boyunca glutensiz diyet uygulanmış ve diyet uygulamasının öncesinde ve sonrasında, hastaların tiroid fonksiyonları değerlendirilmiştir. Glutensiz diyetin bazı hastalarda tiroid anormalliklerini tersine çevirdiği bulunmuştur (37).

Konieczny ve ark.'nın HT'de eliminasyon diyeti kullanımının geçerliliği üzerine yürüttükleri bir araştırmaya; 81 HT, 118 çölyak hastası dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar, çalışmaya dahil olmadan önce eliminasyon diyeti uygulamışlardır. HT hastalarının yaşam kalitesi ve sağlık durumları geriye dönük olarak ThyPROpl anketi (tiroide özgü Polonya dilinde hasta tarafından bildirilen sonuç anketi) ile; çölyak hastaları ise CSI (çölyak semptom indeksi) anketi ile değerlendirilmiştir (38). Katılımcıların verdikleri cevaplara göre; eliminasyon diyetlerinin hastalık semptomlarının şiddetini azalttığı bulunmuştur. Glutensiz diyet uygulayanlar, en çok sindirimle ilgili problemlerinin iyileştiğini bildirmişlerdir. Hastalarda yorgunluk, ruh hali değişikliklerinde azalma, konsantrasyonda artış da gözlemlenmiştir. Ancak çalışmada, HT'ne sahip olan hastalarda eşlik eden çölyak hastalığının varlığının değerlendirilmediği bildirilmiştir (38). Valentino ve ark., eşlik eden çölyak hastalığı bulunan, üç otoimmün tiroid hastasında 6 aylık glutensiz beslenmenin sonucunda; hipotiroidizmle ilgili semptomların ve tiroksin dozunun iyileştiği bulunmuştur (39). Tiroglobülin ve TPO antikorlarının sadece 18 aylık ek takibi olan bir hastada değiştiği bildirilmiştir (39).

Ventura ve ark., eş zamanlı çölyak ve HT'si olan hastaların (n=14), yalnızca HT hastalığı bulunanlara göre (n=68) hedef TSH değerlerine ulaşmak için %50 daha fazla levotiroksin dozuna ihtiyaç duyduğunu belirtmiş ve bu durumu tedavi

edilmeyen çölyak hastalarında levotiroksin emiliminin azalmasına bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir (40). Artan levotiroksin ihtiyacı, glutensiz diyetle birlikte azalmıştır (40). Zubarik ve ark.'na göre, ötiroid (normal tiroid fonksiyonu) durumunu sağlamak için yüksek dozda levotiroksin ihtiyacı bulunan hastaların çölyakça sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir; ancak bu durum Sharma ve ark. tarafından onaylanmamıştır (41,42).

Ihnatowicz ve ark. ise glutensiz diyetin, düşük kaliteli glutensiz ürünlerle ilgili potansiyel beslenme eksiklikleri nedeniyle HT gelişme riskini artırabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca selenyumdan yetersiz topraklarda yetiştirilen mahsullerden gluten alımının HT riskini artırdığı bildirilmiştir (30). Derlemedeki çalışmalardan sadece birkaçı, glutensiz diyetin çölyak yokluğunda HT hastaları için faydalı olabileceğini göstermiştir (30). Gluten alımıyla tiroid tahribatı arasındaki ilişkinin, bağırsak ve tiroid dokusu transglutaminaz arasındaki moleküler mimikri mekanizmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (33). Başka bir derlemede, HT hastalarının standart yönetiminde glutensiz diyetin etkinliği ile ilgili bir temel bulunamamıştır. HT hastaları için önerilen tıbbi beslenme tedavisinin; polifenoller, antioksidanlar ve omega 3 yağ asitleri açısından zengin bitkisel ürünleri içeren ve D vitamini, iyot, selenyum takviyesi sağlayabilecek inflamatuvar özellikte bir tedavi olduğu belirtilmiştir (43).

SONUÇ

Diyet faktörlerinin otoimmün endokrin bozuklukların patogeneziye katkısı, üzerinde güncel çalışmalar yürütülen bir alandır. Gluten tüketiminden kaçınmak, popüler bir eğilim haline gelmiştir. Yaşam boyu glutensiz diyetle bağlı kalmak, gluten alımıyla tetiklenen bir ince bağırsak enteropatisi olan çölyak hastalığı için mevcut bir tedavidir. Ancak glutenin, immün aracılı hastalıkların seyrini bozmaya katkıda bulunabi-

leceği de varsayılmaktadır. Glutensiz diyetin, otoimmün hastalıkları önlediğine dair yeterli kanıt yoktur. Ancak çölyak hastalığına sahip olan veya olmayan otoimmün tiroid hastalarının, düşük gluten içerikli diyetlerden hastalığın ilerlemesi ve potansiyel komplikasyonları açısından fayda sağlayabileceği bildirilmektedir. HT hastalarının tıbbi beslenme tedavileri; A,C,E vitaminleri polifenoller ve omega 3 gibi antioksidan ve antiinflamatuvar bileşiklerden zengin olmalıdır. Aynı zamanda, gluten eliminasyonundan sonra HT hastalarının tıbbi beslenme tedavileri, selenyum, iyot, magnezyum, çinko, bakır açısından desteklenmelidir. Glutensiz diyetlerin, OİTH üzerindeki etkileri araştırılırken mutlaka bireyin çölyak hastalığının olup olmadığının da değerlendirilmesi gerekmektedir. Yaşam boyu glutensiz diyet, sürdürülmesi zor ve oldukça pahalı bir tıbbi beslenme tedavisi yaklaşımı olduğu için, bireylerin yaşam kalitesini bozabileceği unutulmamalıdır. Glutensiz diyetin OİTH üzerindeki etkileriyle ilgili daha fazla sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, otoimmün tiroid hastalarının diyetlerinden gluteni çıkarmaları gerektiği iddiasını desteklememektedir. Büyük sınırlamaları ve belirsiz sonuçları olan sınırlı sayıda çalışma göz önüne alındığında, glutensiz diyet, HT hastalarının yönetiminde rutin olarak önerilmemektedir.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

1. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine* 2012;42(2):252-65.
2. Ziegler A-G, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *Jama* 2003;290(13):1721-8.
3. Caturegli P, De Remigis A, Rose N. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews* 2014;13(4-5):391-7.
4. Subekti I, Pramono LA. Current diagnosis and management of Graves' disease. *Acta Med Indones* 2018;50(2):177-82.
5. Pobłocki J, Pańka T, Szczuko M, Telesiński A, Syrenicz A. Whether a Gluten-Free Diet Should Be Recommended in Chronic Autoimmune Thyroiditis or Not?—A 12-Month Follow-Up. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(15):3240.
6. Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. The effect of gluten-free diet on thyroid autoimmunity in drug-naïve women with Hashimoto's thyroiditis: a pilot study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2019;127(07):417-22.
7. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma. *Archiv für klinische Chirurgie* 1912;97:219.
8. Effraimidis G, Wiersinga WM. Autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol* 2014;170(6):R241-R52.
9. Kus K, Zielińska K, Zaprutko T, Ratajczak P, Nowakowska E. Choroba Hashimoto—efektywność diety bezglutenowej. *Pol Prz Nauk Zdr* 2016;4(49):370-6.
10. Brand OJ, Barrett JC, Simmonds MJ, Newby PR, McCabe CJ, Bruce CK, Kysela B, Carr-Smith JD, Brix T, Hunt PJ, Wiersinga WM, Hegedüs L, Connell J, Wass JAH, Franklyn JA, Weetman AP, Heward JM, Gough SCL. Association of the thyroid stimulating hormone receptor gene (TSHR) with Graves' disease. *Human molecular genetics* 2009;18(9):1704-13.
11. Colobran R, Armengol MdP, Faner R, Gärtner M, Tykocinski L-O, Lucas A, Ruiz M, Juan M, Kyewski B, Pujol-Borrell R. Association of an SNP with intrathymic transcription of TSHR and Graves' disease: a role for defective thymic tolerance. *Human molecular genetics* 2011;20(17):3415-23.
12. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunologic research* 2012;54(1):204-13.
13. Ji R, Feng Y, Zhan W. Updated analysis of studies on the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 gene A49G polymorphism and Hashimoto's thyroiditis risk. *Genet Mol Res* 2013;12(2):1421-30.
14. Li M, Sun H, Liu S, Yu J, Li Q, Liu P, Shen H, Sun D. CD40 C/T-1 polymorphism plays different roles in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Endocrine journal* 2012;59(12):1041-50.
15. Xiao L, Muhali F-S, Cai T-t, Song R-h, Hu R, Shi X-h, Jiang W-J, Li D-F, He S-T, Xu J, Zhang J-A. Association of single-nucleotide polymorphisms in the STAT3 gene with autoimmune thyroid disease in Chinese individuals. *Functional & integrative genomics* 2013;13(4):455-61.
16. Santos LR, Durães C, Mendes A, Prazeres H, Alvelos MI, Moreira CS, Canedo P, Esteves C, Neves C, Carvalho D, Sobrinho-Simões M, Soares P. A polymorphism in the promoter region of the selenoprotein S gene (SEPS1) contributes to Hashimoto's thyroiditis susceptibility. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014;99(4):E719-E23.
17. Xu M-Y, Cao B, Yin J, Wang D-F, Chen K-L, Lu Q-B. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update. *Nutrients* 2015;7(5):3813-27.
18. Cepon TJ, Snodgrass JJ, Leonard WR, Tarskaia LA, Klimova TM, Fedorova VI, Baltakhinova ME, Krivoschapkin VG. Circumpolar adaptation, social change, and the development of autoimmune thyroid disorders among the Yakut (Sakha) of Siberia. *American Journal of Human Biology* 2011;23(5):703-9.
19. Glick AB, Wodzinski A, Fu P, Levine AD, Wald DN. Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2013;23(7):871-8.
20. Koehler P, Wieser H, Konitzer K. Celiac disease and gluten: multidisciplinary challenges and opportunities: Academic Press; 2014.
21. Wade L. Amino acids, peptides, and proteins. *Organic Chemistry*; Prentice Hall: Upper Saddle River, NJ, USA. 2010:1153-99.
22. Scherf KA, Koehler P, Wieser H. Gluten and wheat sensitivities—an overview. *Journal of Cereal Science* 2016;67:2-11.
23. CODEX S. Codex Alimentarius, International Food Standards. Standard for Edible Fats and Oils not Covered by Individual Standards FAO Rome. 1981:1-5.

24. Diamanti A, Capriati T, Bizzarri C, Ferretti F, Ancinelli M, Romano F, Perilli A, Laureti F, Locatelli M. Autoimmune diseases and celiac disease which came first: genotype or gluten? Expert review of clinical immunology 2016;12(1):67-77.
25. Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE, Erlich H, Bugawan TI, Sokol RJ, Taki I, Norris JM, Marian R. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. The Journal of pediatrics 2003;143(3):308-14.
26. Szałowska-Woźniak DA, Bąk-Romaniszyn L, Cywińska-Bernas A, Zeman K. Evaluation of HLA-DQ2/DQ8 genotype in patients with celiac disease hospitalised in 2012 at the Department of Paediatrics. Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny 2014;9(1):32-7.
27. Aydin BK, Yildiz M, Akgun A, Topal N, Adal E, Onal H. Children with Hashimoto's Thyroiditis Have Increased Intestinal Permeability: Results of a Pilot Study. J Clin Res Pediatric Endocrinol 2020.
28. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, Howson JM, Stevens H, McManus R, Wijmenga C, Heap GA, Dubois PC, Clayton DG, Hunt KA, Hell DA, Todd JA. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. New England Journal of Medicine 2008;359(26):2767-77.
29. Lontiris MI, Mazokopakis EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. Hell J Nucl Med 2017;20(1):51-6.
30. Ichnatowicz P, Wątor P, Drywień ME. The importance of gluten exclusion in the management of Hashimoto's thyroiditis. Annals of Agricultural and Environmental Medicine 2021;28(4):558-68.
31. Roy A, Laszkowska M, Sundström J, Lebowl B, Green PH, Kämpe O, Ludvigsson JF. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. Thyroid 2016;26(7):880-90.
32. El Khoury D, Balfour-Ducharme S, Joye IJ. A review on the gluten-free diet: Technological and nutritional challenges. Nutrients 2018;10(10):1410.
33. Colombo F, Di Lorenzo C, Biella S, Bani C, Restani P. Ancient and modern cereals as ingredients of the gluten-free diet: are they safe enough for celiac consumers? Foods 2021;10(4):906.
34. Bascuñán KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. European Journal of Nutrition 2017;56(2):449-59.
35. Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, Nano R, Moscato G. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: a role for a gluten-free diet? Journal of clinical gastroenterology 2002;35(3):245-8.
36. Metso S, Hyytiä-Ilmonen H, Kaukinen K, Huhtala H, Jaatinen P, Salmi J, Taurio J, Collin P. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2012;47(1):43-8.
37. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P, Carlino A, De Franceschi L, Camera A, Pelli A, Brossa C. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. The American journal of gastroenterology 2001;96(3):751-7.
38. Konieczny S, Lange E, Krusiec J. Wpływ diet eliminacyjnych na jakość życia osób z wybranymi chorobami autoimmunologicznymi. Kosmos 2019;68(2):215-26.
39. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Dorato M, Scarpitta MT, Gigante M, Micillo M, Paparo F, Petrone E, Lombardi G, Troncone R. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. Hormone Research in Paediatrics 1999;51(3):124-7.
40. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Città A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. The Journal of pediatrics 2000;137(2):263-5.
41. Zubarik R, Nathan M, Vahora H, Ganguly EK, Vecchio J. Su1435 Hypothyroid Patients Requiring Elevated Doses of Levothyroxine to Maintain a Euthyroid State Should Be Tested for Celiac Disease (CD). Gastroenterology 2014;5(146):S-468.
42. Sharma BR, Joshi AS, Varthakavi PK, Chadha MD, Bhagwat NM, Pawal PS. Celiac autoimmunity in autoimmune thyroid disease is highly prevalent with a questionable impact. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 2016;20(1):97.
43. Szczuko M, Syrenicz A, Szymkowiak K, Przybylska A, Szczuko U, Poblöcki J, Kulpa D. Doubtful Justification of the Gluten-Free Diet in the Course of Hashimoto's Disease. Nutrients 2022;14(9):1727.