



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TİROİD HORMON DEĞİŞİKLİKLERİNİN VE TİROİD
AMELİYATININ SIÇANLARDAKİ BAĞIRSAK
MİKROBİYOTASINA ETKİSİ**

DR. ALARA ATAACAR AYDINOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. İnan Anaforoğlu

İSTANBUL-2025



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TİROİD HORMON DEĞİŞİKLİKLERİNİN VE TİROİD
AMELİYATININ SIÇANLARDAKİ BAĞIRSAK
MİKROBİYOTASINA ETKİSİ**

DR. ALARA ATAACAR AYDINOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. İnan Anaforoğlu

İSTANBUL-2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Alara Ataacar Aydınoğlu

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tıp uzmanlık eğitimimin süresince yanımda olan, katkı sunan ve desteğini esirgemeyen herkese teşekkür ederim. Öncelikle, hekimlik yolculuğumun her aşamasında koşulsuz desteğini hissettiğim değerli aileme; özellikle sevgili annem Ayşegül Durmuş'a teşekkür ederim. Bu süreçte yanımda olmanın ötesinde sabrı, sevgisi ve engin bilgisiyle bana her anlamda güç veren kıymetli eşim Arda Tunç Aydınoğlu'na teşekkür ederim.

İyi bir hekim olmanın yalnızca bilgi değil, aynı zamanda etik bir duruşla da mümkün olduğunu her daim öğreten, bu yaklaşımla öğrencilerine daima örnek olan, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Sevgi Şahin'e eğitime ve mesleki gelişimime sunduğu katkılar için içtenlikle teşekkür ederim.

Bilimsel düşüncenin derinliğiyle hekimliğin sanatını birleştiren, öğrenmeye duyduğu tutkuyla bana ilham veren ve her fırsatta yolumu aydınlatan değerli hocam Prof. Dr. Nurdan Tözün'e saygı ve sevgilerimi sunarım.

Hekimlik pratiğinde analitik düşünce ve bilimsel yaklaşımı esas alan bir bakış açısı kazanmamda, özellikle her klinik tablonun altında yatan fizyopatolojik süreçleri sorgulama refleksinin yerleşmesinde büyük katkısı olan; bilgi birikimi, yönlendirici tutumu ve örnek teşkil eden mesleki duruşuyla akademik gelişimime değerli katkılar sunan kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. İnan Anaforoğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesinde önemli katkıları bulunan Doç. Dr. Akif Enes Arıkan'a da teşekkür ederim. Tez çalışmamın istatistiksel analizlerinin planlanması ve yorumlanmasında değerli katkılarıyla sürece ışık tutan Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Osman Uğur Sezerman ve ekibine saygılarımı sunarım. Deney

hayvanlarının bakım ve uygulama süreçlerinde özverili çalışmalarıyla bu çalışmanın hayata geçmesine katkı sağlayan ACU-DEHAM personeline teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve yönlendirmeleriyle gelişimime katkı sağlayan kıymetli hocalarıma başta Prof. Dr. Mustafa Çetiner, Prof. Dr. Özlem Er, Prof. Dr. Bahar Artım Esen, Prof. Dr. Yıldız Okuturlar, Prof. Dr. İftihar Köksal, Prof. Dr. Fatih Oğuz Önder, Prof. Dr. Çağlar Çuhadaroğlu, Doç. Dr. Ant Uzay, Prof. Dr. Arzu Tiftikçi, Prof. Dr. Gürhan Şişman, Prof. Dr. Aleks Değirmencioğlu, Dr. Selin Berk, Prof. Dr. Neslihan Kurtulmuş, Prof. Dr. Gülcihan Özkan olmak üzere teşekkür ederim.

Uzmanlık sürecimin her aşamasında yanımda olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve özellikle bu süreçte manevi desteğini hep hissettiren sevgili arkadaşım Dr. Gözde Ünsal'a teşekkür ederim.

Bu çalışmanın desteklenmesini sağlayan Acıbadem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje Kodu: TTU-2024-2238), sağladıkları finansal ve altyapısal destek için teşekkür ederim. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi'nin bilimsel gelişimine öncülük eden, yetkin hekimlerin yetişmesine olanak sağlayan Mütevelli Heyeti Başkanı Sayın Mehmet Ali Aydınlar'a; bilimsel altyapıyı destekleyen üniversite yönetimine, başta Rektörümüz Prof. Dr. Ahmet Şahin, Rektör Yardımcımız Prof. Dr. Güldal Süyen'e, Dekanımız Prof. Dr. Nadi Bakırcı, Dekan yardımcımız Prof. Dr. Özden Hatırmaz ve teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
1.1 Giriş.....	5
1.2 Amaç	6
2 GENEL BİLGİLER	7
2.1 Tiroid Bezi	7
2.1.1 Tiroid hormon etki mekanizması.....	7
2.2 Hipotiroidi	8
2.2.1 Hipotiroidi tanımı.....	8
2.2.2 Hipotiroidi epidemiyolojisi	8
2.2.3 Hipotiroidi etiyoloji ve sınıflandırılması	9
2.2.4 Hipotiroidi semptom ve fizik muayene bulguları	9
2.2.5 Hipotiroidi tanı yöntemleri.....	10
2.2.6 Hipotiroidi tedavi yöntemleri	11
2.3 Hipertiroidi.....	11
2.3.1 Hipertiroidi tanımı	11
2.3.2 Hipertiroidi epidemiyolojisi.....	12
2.3.3 Hipertiroidi etiyoloji ve sınıflandırılması.....	12
2.3.4 Hipertiroidi klinik semptom ve bulguları	13
2.3.5 Hipertiroidi tanı yöntemleri	13
2.3.6 Hipertiroidi tedavi yöntemleri	14
2.4 Mikrobiyota.....	15
2.4.1 Mikrobiyota tanımı	15
2.4.2 Mikrobiyota tarihçesi.....	16
2.4.3 Tiroid bağırsak aksı	17
2.4.4 Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi	18
2.4.5 Bağırsak mikrobiyotasının gelişimi	19
2.4.5.1 Doğum ve kolonizasyon.....	19

2.4.5.2	Çevresel faktörler	19
2.4.5.3	Yaşa bağlı değişimler	20
2.4.6	Bağırsak mikrobiyotasının işlevleri	21
2.4.6.1	Metabolik işlevler	21
2.4.6.2	İmmünolojik işlevler	22
2.4.6.3	Bariyer fonksiyonu	22
2.4.6.4	Nörolojik ve psikolojik işlevler	23
2.4.6.5	Hormonal düzenleme	23
2.4.6.6	Detoksikasyon ve xenobiyotik metabolizması	24
2.4.7	Mikrobiyota analizinde kullanılan yöntemler	24
2.4.7.1	Kültüre dayalı yöntemler	24
2.4.7.2	Moleküler yöntemler	24
2.4.7.3	Örnek alma ve saklama koşulları	25
2.4.8	Bağırsak mikrobiyotasının hastalıklarla ilişkisi	25
2.4.8.1	Mikrobiyota ve metabolik hastalıklar	27
2.4.8.2	Mikrobiyota ve kardiyovasküler hastalıklar	27
2.4.8.3	Mikrobiyota ve nörolojik hastalıklar	27
2.4.8.4	Mikrobiyota ve hepatolojik hastalıklar	28
2.4.8.5	Mikrobiyota ve otoimmün hastalıklar	28
2.5	Tiroid Hastalıklarında Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü	28
2.5.1	Hipotiroidi ve mikrobiyota	29
2.5.2	Hipertiroidi ve mikrobiyota	31
3	GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1	Deney Hayvanları ve Gruplama	33
3.2	Sıçanlarda Deneysel Hipertiroidi Modeli Oluşturma	34
3.2.1	İlaçla indüklenen hipertiroidi	34
3.3	Sıçanlarda Deneysel Hipotiroidi Modeli Oluşturma	34
3.3.1	İlaçla indüklenen hipotiroidi	34
3.3.2	Ameliyat ile indüklenen hipotiroidi	34
3.4	Kan Örneklerinin Toplanması	35
3.4.1	Serbest T4 düzey ölçümü	35
3.4.2	TSH düzey ölçümü	36
3.5	Dışkı Örneklerinin Toplanması	36
3.6	Mikrobiyota Analizi	36
3.6.1	Giriş	36
3.6.2	Kalite kontrolü, kütüphane hazırlığı ve dizileme süreci	37
3.6.3	Biyoinformatik analiz aşamaları	37
3.6.4	İstatistiksel incelemeler	38
4	BULGULAR	39
4.1	Vücut Ağırlık Değişimi	39
4.2	Tiroid Fonksiyon Parametreleri	39
4.2.1	TSH ölçümleri	39
4.2.2	sT4 ölçümleri	40
4.3	Bağırsak Mikrobiyotası Analiz Sonuçları	40
4.3.1	OTU'ların taksonomik dağılım ve göreceli bolluk oranları	40

4.3.1.1	Filum düzeyi.....	40
4.3.1.2	Sınıf düzeyi.....	47
4.3.1.3	Takım düzeyi.....	54
4.3.1.4	Aile düzeyi.....	60
4.3.1.4.1	Aile düzeyinde gruplar arası anlamlı taksonlar	60
4.3.1.4.2	Aile düzeyinde zamana bağlı grup içi anlamlı taksonlar.....	68
4.3.1.4.3	Cins düzeyinde zamana bağlı grup içi anlamlı taksonlar.....	70
4.3.1.5	Tür düzeyi zamana bağlı anlamlı taksonlar	71
4.3.2	Alfa çeşitlilik analizi	72
4.3.3	Beta çeşitlilik analizi.....	73
4.3.3.1	Temel koordinatlar analizi	74
4.3.3.2	Karar ağacı modeli	76
4.4	Tiroid Fonksiyon Parametreleri ve Mikrobiyota Korelasyonu	79
5	TARTIŞMA.....	83
6	SONUÇ	92
7	KAYNAKLAR.....	94
8	EKLER	108
EK 1.	Etik Kurul Karar Belgesi.....	108
9	ÖZGEÇMİŞ	111

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

Anti-Tg	Anti-tiroglobulin antikor
Anti-TPO	Anti-tiroid peroksidaz
BTA	Bağırsak Tiroid Aksı
CLA	Konjuge Linoleik Asit
D2	Tip 2 iyodotironin deiodinaz
DGGE	Denatüre gradyan jel elektroforezi
DNA	Deoksiribonükleik Asit
FISH	Floresan in situ hibridizasyon
GH	Graves Hastalığı
GİS	Gastrointestinal Sistem
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1
GPCR	G-protein-bağlı reseptörler
HHT	Hipotalamus Hipofiz Tiroid
HMP	İnsan Mikrobiyom Projesi
HT	Haşimoto Tiroiditi
I-131	Radyoaktif İyot
IgA	İmmün globulin A
IL-6	İnterlökin 6
iHMP	Bütüncül HMP
LT3	Liotironin Sodyum
LT4	Levotiroksin
MAFLD	Metabolik İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı
MASH	Metabolik İlişkili Steatohepatit
MetaHIT	İnsan Bağırsak Mikrobiyotasının Metagenomik Analizi Projesi
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MUC2	Mucin 2 proteini
NGS	Yeni nesil dizileme
PTU	Propiltiourasil
PYY	Peptid YY
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu

qPCR	Gerçek zamanlı PCR
RAI	Radyoaktif İyot Tedavisi
RAIU	Radyoaktif İyot Uptake Testi
RNA	Ribonükleik Asit
KZYA	Kısa Zincirli Yağ Asitleri
Se	Selenyum
SHAM	Sahte operasyon grubu
SHO	Cerrahi ile indüklenmiş hipotiroidizm
sT4	Serbest Tiroksin
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TA	Toksik Adenom
TG	Tiroglobulin
TMNG	Toksik Multinodüler Guatr
TRAb	TSH reseptör antikoru
Treg	Regülatör T hücreleri
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
TSI	Tiroid Uyarıcı İmmün Globulin
USG	Ultrasonografi
WA	Wistar Albino
ZO-1	Zonülin

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Deney başlangıcında gruplar arası anlamlı filumlar	41
Şekil 2. Deney başlangıcındaki filum görelı bolluk yüzdeleri.....	42
Şekil 3. Dördüncü haftada gruplar arasında istatistiksel anlamlı filumlar	43
Şekil 4. Dördüncü haftada filum görelı bolluk yüzdeleri.....	44
Şekil 5. Yedinci haftada gruplar arasında istatistiksel anlamlı filumlar	45
Şekil 6. Yedinci haftada filum görelı bolluk yüzdeleri	46
Şekil 7. Deney başlangıcı gruplar arasında istatistiksel anlamlı sınıflar.....	47
Şekil 8. Deney başlangıcı sınıf düzeyi görelı bolluk yüzdeleri.....	48
Şekil 9. Dördüncü hafta gruplar arasında istatistiksel anlamlı sınıflar	50
Şekil 10. Dördüncü hafta sınıf düzeyi görelı bolluk yüzdeleri	50
Şekil 11. Yedinci hafta gruplar arasında istatistiksel anlamlı sınıflar.....	52
Şekil 12. Yedinci hafta sınıf düzeyi görelı bolluk yüzdeleri.....	53
Şekil 13. Deney başlangıcı gruplar arasında istatistiksel anlamlı takımlar.....	54
Şekil 14. Deney başlangıcı alınan örneklerde tüm grupların ortak ve HE grubunun takım düzeyi görelı bolluk yüzdeleri.....	55
Şekil 15. Dördüncü hafta gruplar arasında istatistiksel anlamlı takımlar	56
Şekil 16. Dördüncü hafta takım düzeyi görelı bolluk yüzdeleri	57
Şekil 17. Yedinci hafta gruplar arasında istatistiksel anlamlı takımlar.....	58
Şekil 18. Yedinci hafta takım düzeyi görelı bolluk yüzdeleri.....	59
Şekil 19. G1 örneklerinde aile düzeyinde görelı bolluk yüzdeleri.....	60
Şekil 20. G1 örneklerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı aileler	61
Şekil 21. Dördüncü hafta gruplar arasında istatistiksel anlamlı aileler.....	63
Şekil 22. Dördüncü hafta aile düzeyi görelı bolluk yüzdeleri.....	64
Şekil 23. Yedinci hafta gruplar arasında istatistiksel anlamlı aileler	65
Şekil 24. Yedinci hafta aile düzeyi görelı bolluk yüzdeleri	68

Şekil 25. Hipertiroidi grubunun zamana bağlı istatistiksel anlamlı aile bollukları....	69
Şekil 26. Hipotiroidi grubunun zamana bağlı istatistiksel anlamlı aile bollukları.....	69
Şekil 27. Prevotellaceae ailesinin SHAM ve SHO grubunda zamana bağlı bollukları	70
Şekil 28. SHO grubunun zamana bağlı istatistiksel anlamlı aile bollukları.....	70
Şekil 29. HE grubunun zamana bağlı cins düzeyinde anlamlı değişimi	70
Şekil 30. HO grubunun zamana bağlı cins düzeyinde anlamlı değişimi	71
Şekil 31 SHAM ve SHO gruplarında zamana bağlı Prevotella cinsinin bolluğu	71
Şekil 32. SHO grubunun zamana bağlı cins düzeyinde anlamlı değişimi	71
Şekil 33. Shannon, Simpson ve Richness indeksleri ile gruplar arası zamana bağlı alfa çeşitliliği.....	73
Şekil 34. Bray-Curtis, Jaccard, Euclidean, Manhattan metrik grafikleri	74
Şekil 35. HE, HO ve K grupları arasında zamana bağlı beta çeşitliliği.....	75
Şekil 36. SHAM, SHO ve K grupları arasında zamana bağlı beta çeşitliliği	75
Şekil 37. HE grubunda karar ağacı modeli	76
Şekil 38. HO grubunda karar ağacı modeli.....	77
Şekil 39. SHO grubunda karar ağacı modeli.....	78
Şekil 40. SHAM grubunda karar ağacı modeli	79
Şekil 41. TSH ile filum düzeyinde korelasyon analizi.....	80
Şekil 42. TSH ile aile düzeyinde korelasyon analizi.....	81
Şekil 43. TSH ile cins düzeyinde korelasyon analizi.....	82

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hayvanların gruplandırılması	33
---	----



ÖZET

Tiroid Hormon Değişikliklerinin ve Tiroid Ameliyatının Sıçanlardaki Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisi

Giriş: Tiroid fonksiyon bozuklukları hem endokrin hem de sistemik düzeyde çok sayıda fizyolojik süreci etkileyen klinik tablolardır. Son yıllarda, gastrointestinal sistemdeki mikrobiyal toplulukların, hormonal denge ve metabolik işlevlerle olan karşılıklı ilişkisi giderek daha fazla ilgi görmektedir. Mikrobiyota; bağışıklık sisteminin modülasyonu, hormonal homeostazın sürdürülmesi ve mikro besinlerin emilimi gibi birçok temel biyolojik süreçte aktif rol oynamaktadır. Bu süreçlerin birçoğu, doğrudan ya da dolaylı yoldan tiroid fonksiyonlarıyla bağlantılıdır. Mikrobiyotadaki dengenin bozulması (disbiyozis), intestinal geçirgenlik artışı ve konak immün yanıtındaki değişikliklerle birlikte hormonal sistemleri de etkileyebilir. Bu doğrultuda, 'bağırsak-tiroid aksı' kavramı geliştirilmiştir. Mikrobiyotanın tiroid fonksiyonlarını şekillendirebileceği, tiroid hormonlarının da mikrobiyal kompozisyon üzerine belirleyici olabileceği öne sürülmüştür. Ancak bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Amaç: Çalışmamızın amacı, sıçanlarda cerrahi (subtotal tiroidektomi) ya da kimyasal (levotiroksin veya metimazol) yollarla oluşturulan tiroid fonksiyon bozukluklarının bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Metot: Çalışmada, Wistar Albino cinsi toplam 25 erkek sıçan kullanılarak tiroid hormon bozukluklarını modelleyen beş deney grubu oluşturulmuştur. Gruplar; kontrol, metimazol ile oluşturulan hipotiroidi (HO), Levotiroksin ile oluşturulan hipertiroidi (HE), subtotal tiroidektomi (SHO) ve sahte operasyon (SHAM) grubu olarak beşe ayrılmıştır. Tüm sıçanlardan deneyin 0., 4. ve 7. haftalarında dışkı örnekleri toplanmış; 4. ve 7. haftalarda ise serum TSH ve serbest T4 düzeyleri ölçülmüştür. Dışkı örneklerinden DNA izolasyonu sonrası 16S rRNA gen bölgesi hedeflenerek Illumina MiSeq platformu ile mikrobiyota analizi gerçekleştirilmiştir.

Taksonomik dağılım, alfa ile beta çeşitlilik analizleri ve zamana bağlı mikrobiyal değişiklikler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tiroid hormon düzeylerindeki değişikliklerin bağırsak mikrobiyotasında farklı taksonomik düzeylerde anlamlı farklılıklara yol açmıştır. HE grubunda *Campylobacterota* artışı ve *Lactobacillus* kaybı gözlenirken; HO ile SHO gruplarında *Desulfobacterota* ve *Muribaculaceae* gibi anaerobik taksonlarda artış saptanmıştır. Alfa çeşitliliği zamanla artış göstermiş, beta çeşitliliği ise deney başlangıcına göre anlamlı farklılık göstermiştir. Karar ağacı modeli, *Deferribacterota* ve *Elusimicrobiota* gibi taksonların zamansal ayırma ayırt edici rol oynadığını ortaya koymuştur.

Sonuç: Tiroid hormon düzeylerindeki değişikliklerin, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu zamana bağlı olarak anlamlı şekilde etkilediğini gösterilmiştir. Disbiyotik değişimlerin özellikle hipotiroidi ve hipertiroidi koşullarında belirginleştiği, bazı taksonların ise mikrobiyal biyolojik belirteç potansiyeli olabileceği öne sürülmektedir. Bu bulgular, bağırsak tiroid aksının mikrobiyal düzeyde daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamakta olup, mikrobiyota temelli yaklaşımların gelecekte tiroid hastalıklarının yönetiminde potansiyel bir araç olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Mikrobiyota 1, Disbiyozis 2, Bağırsak Tiroid Aksı 3

ABSTRACT

The Impact of Thyroid Hormone Alterations and Thyroidectomy on Gut Microbiota in Rats

Introduction: Thyroid dysfunctions are clinical conditions that influence numerous physiological processes at both endocrine and systemic levels. In recent years, increasing attention has been directed toward the bidirectional relationship between the gastrointestinal microbial community and hormonal as well as metabolic functions. The gut microbiota plays an active role in several fundamental biological processes, including modulation of the immune system, maintenance of hormonal homeostasis, and absorption of micronutrients. Many of these processes are directly or indirectly associated with thyroid function. Disruptions in the microbial balance referred to as dysbiosis can affect hormonal systems by promoting increased intestinal permeability and altering host immune responses. Within this context, the concept of the “gut–thyroid axis” has emerged, suggesting that the microbiota may shape thyroid function, while thyroid hormones themselves may influence microbial composition. However, the underlying mechanisms of this interaction have not yet been fully elucidated.

Objective: This study aimed to investigate the effects of thyroid dysfunctions, induced either surgically (subtotal thyroidectomy) or chemically (levothyroxine or methimazole), on the composition of gut microbiota in a rat model.

Methods: A total of 25 male Wistar Albino rats were divided into five experimental groups modeling thyroid hormone disorders: control, methimazole-induced hypothyroidism (HO), levothyroxine-induced hyperthyroidism (HE), subtotal thyroidectomy (SHO), and sham-operated (SHAM) groups. Fecal samples were collected at baseline (week 0), week 4, and week 7. Serum TSH and free T4 levels were measured at weeks 4 and 7. Microbiota profiling was conducted via 16S rRNA gene sequencing using the Illumina MiSeq platform. Taxonomic composition, alpha and beta diversity, and temporal microbial shifts were analyzed.

Results: Alterations in thyroid hormone levels led to significant changes in the gut microbiota at various taxonomic levels. An increase in Campylobacterota and a reduction in Lactobacillus were observed in the HE group, while the HO and SHO groups showed an enrichment in anaerobic taxa such as Desulfobacterota and Muribaculaceae. Alpha diversity increased over time, whereas beta diversity revealed significant temporal changes from baseline. A decision tree model identified Deferribacterota and Elusimicrobiota as key discriminators in time-based clustering.

Conclusion: This study demonstrated that fluctuations in thyroid hormone levels significantly influence gut microbial composition over time. Dysbiotic alterations were particularly pronounced under hypothyroid and hyperthyroid conditions, and certain taxa may serve as potential microbial biomarkers. These findings contribute to a deeper understanding of the gut-thyroid axis at the microbial level and suggest that microbiota-based approaches could hold promise for future management of thyroid disorders.

Keywords: Microbiota 1, Dysbiosis 2, Gut-thyroid axis 3

1 GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Giriş

Tiroid bezi insan vücudunda önemli bir endokrin sistemdir. Hipofiz bezi tarafından üretilen glikoprotein yapıda olan tiroid uyarıcı hormon (TSH) tiroid hormon salgısının düzenlenmesi için hayati öneme sahiptir. Tiroid bezi, tiroglobulin (TG) molekülündeki tirozin artıklarının iyodinasyonu yoluyla triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) hormonlarını üretir (1). İnsan vücudunda hormonal ve fizyolojik süreçlerin önemli düzenleyicisi olan tiroid hormon seviyeleri TSH negatif geri bildirim mekanizmasıyla düzenlenir. Tiroid bezi başlıca enerji homeostazının düzenlenmesi, büyüme ve gelişme için metabolik süreçlerde görevlidir (2,3). Ayrıca, nöral farklılaşma ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde de etkilidir (1,4–6). Tiroid hormonları glukoz ve lipid metabolizmasında, besin alımında ve yağ asitlerinin oksidasyonunda görev almaktadır (7,8).

Haşimoto Tiroiditi (HT) ve Graves Hastalığı (GH) endokrin sistemin sık karşılaşılan tiroid hastalıkları arasında yer almaktadır. Klinik tabloları farklılık gösterse de bu hastalıklar genetik yatkınlık temelinde gelişen ve çevresel faktörlerin etkisiyle şekillenen ortak immünolojik mekanizmalar üzerinden ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıkların patogenezinde çevresel tetikleyiciler arasında iyot alımı, enfeksiyon ve stres gibi faktörlerin yanı sıra, bağırsak mikrobiyotasının da olabileceğini savunulmaktadır (9). Mikrobiyota; konak bağışıklığı, hormonal denge ve metabolizma üzerinde çok yönlü etkilere sahiptir. Bu mikroorganizmalar; mukozal doğal ve adaptif immün yanıtın şekillenmesi, karbonhidratların fermantasyonu, vitamin sentezi, sekonder safra asit üretimi, çeşitli hormonların sentez ve sekresyonu ile demir, selenyum ve iyot gibi mikro elementlerin emilimi gibi pek çok fizyolojik sürece katkıda bulunmaktadır. Söz konusu işlevlerin çoğu tiroid hormon metabolizmasıyla doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, intestinal mikrobiyal dengenin bozulması, tiroid fonksiyonlarını hem hormonal hem de immünolojik açıdan etkileyebilecek potansiyel bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (10,11).

Bağırsak tiroid aksı (BTA), bağırsak mikrobiyotası ile tiroid fonksiyonları arasındaki karşılıklı ilişkiyi açıklamak amacıyla oluşturulmuş bir kavramdır (12). Bu aksa ilişkin moleküler ve immünolojik yolaklar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bu ilişkiyi anlamak; tiroid hastalıklarının patogenezi açıklamak, tanı ile tedavi süreçlerini geliştirmek ve genel sağlık üzerinde mikrobiyotanın rolünü ortaya koymak açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle hayvan modelleri, diyet ve yaşam tarzı gibi çevresel değişkenlerden arındırılmış kontrollü koşullarda biyolojik süreçleri değerlendirme imkânı sunarak, bu karmaşık ilişkinin daha net anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

1.2 Amaç

Bu çalışma, sıçanlarda cerrahi (Subtotal Tiroidektomi) ya da kimyasal yolla (Levotiroksin ya da Metimazol) oluşturulan tiroid fonksiyon bozukluklarının bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerini aydınlatmayı hedeflemektedir. Tiroid replasman tedavisi ile ötiroidizm sağlanmasına rağmen HT, GH ve tiroid cerrahisi geçiren hastalarda devam eden yorgunluk, bilişsel fonksiyonlarda bozukluk ve kilo kontrolünde zorluk şikayetleri tek başına hormonal düzenlemenin klinik iyileşme için yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir. Hipotiroidide gözlenen mikrobiyal çeşitlilik kaybı, faydalı metabolit üretimindeki azalma ve bağırsak bariyer fonksiyon bozukluğu sonucu otoimmüniteyi tetikleyerek tiroid hormon sentezini dolaylı olarak sekteye uğratabilir. Öncelikle hipotiroidi ve hipertiroidi modellerinde mikrobiyal zenginlik ve topluluk yapısı, alfa ve beta çeşitlilik indeksleri kullanılarak karşılaştırılacaktır. Bunu takiben, tiroid hormon düzeylerindeki zamana bağlı değişimin, mikrobiyota kompozisyonunda filum, aile, takım, sınıf ve cins düzeyinde yarattığı dinamik değişiklikler ayrıntılı biçimde incelenecektir. Ayrıca, tiroid disfonksiyonuna özgü taksonomik bolluk değişimleri ile hormon düzeyleri arasındaki olası pozitif ya da negatif korelasyonlar ortaya konarak tiroid bağırsak aksının aydınlatılması amaçlanmaktadır. Bu nedenle, çalışma sonunda elde edilecek bulgular bağırsak mikrobiyotasını hedefleyen müdahalelerin tiroid hastalık tedavilerine tamamlayıcı stratejiler olarak kullanılabilirliğine yönelik bilimsel altyapıyı güçlendirmesi amaçlanmaktadır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid Bezi

Tiroid bezi; büyüme, gelişme ve enerji metabolizması gibi vücudun yaşamını sürdürebilmesi için gerekli temel yollarda görev alan en büyük endokrin bezlerinden biridir (13). Foliküler hücrelerden salgılanan T4 ve T3 glukoz ile lipid metabolizması, termogenez ve besin alımının temel düzenleyicileridir (2). Bu hormonların sentez ve salınımı, Hipotalamus Hipofiz Tiroid (HHT) aksı tarafından düzenlenir. Hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), anterior hipofizdeki tirotrop hücrelerden TSH salgılanmasını uyarır. TSH ise tiroid folikülerinde hormon üretimini tetikler. T4'ün T3'e, 5'-deiyodinaz tip 2'yle lokal konversiyonu hipofiz bezindeki tirotroplar ve hipotalamustaki tanisitler üzerine negatif geribildirim sağlayarak, tiroid hormon seviyesinin düzenlenmesini sağlar (1). Dolaşımdaki toplam T4'ün yalnızca %0,04'ü; T3'ün ise %0,4'ü serbest halde bulunur. Hormonların büyük kısmı dolaşımda tiroksin bağlayıcı globulin(TBG), transtiretin(TTR) ve albümine bağlı taşınır (14). Bu proteinler, tiroid hormonlarının plazmada stabilitesini sağlar, renal kaybını önler ve hedef dokulara kontrollü bir şekilde ulaşmasını düzenler. T4'ün TBG ile sıkı bağlantıları sayesinde yarı ömrü 6 ile 7 gün arasında değişirken; T3 albümin ile daha zayıf bağlanması nedeniyle yaklaşık bir günlük yarı ömre sahiptir. Tiroid hormonlarının metabolizması esas olarak karaciğerde gerçekleşir. HHT aksının herhangi bir basamağındaki bozukluk hipotiroidi veya hipertiroidi ile sonuçlanabilir.

2.1.1 Tiroid hormon etki mekanizması

Biyolojik aktif form olan T3, dokulardaki metabolik süreçlerin temel etkilerinden sorumludur. Periferik dokularda özel taşıyıcıları aracılığıyla hücre içine alınan hormon, sitoplazmada serbest kalabileceği gibi sitozolik ya da nükleer reseptörlere bağlanabilir. Dört izoformdan oluşan tiroid hormon reseptörleri TR- α 1, TR- α 2, TR- β 1 ve TR- β 2 başlıca hücre çekirdeğinde bulunur. Tiroid hormonları etkilerini iki ana mekanizma üzerinden gösterir. Genomik etkiler, T3'ün nükleer reseptörlerine bağlanarak gen ekspresyonunu, protein sentezini ve enerji metabolizmasını

arttırmasıyla gerçekleşir. Non-genomik etkiler ise tiroid hormonlarının hücre membranındaki reseptörlere bağlanmasıyla hızlı sinyal iletim yollarının aktive edilmesi sonucu ortaya çıkar (1). Bu mekanizma, iyon kanalı düzenlemeleri ve membran potansiyelindeki değişiklikler gibi hızlı biyokimyasal yanıtlarla karakterizedir. Böylece tiroid hormonları, hücresel işlevleri hem uzun vadeli gen düzenlemeleriyle hem de kısa sürede ortaya çıkan biyokimyasal yanıtlarla sağlamaktadır.

2.2 Hipotiroidi

2.2.1 Hipotiroidi tanımı

Hipotiroidi, tiroid hormon üretiminin ya da etkisinin azalması ile büyüme, gelişme ve hücresel metabolizma hızında yavaşlamaya neden olan klinik bir durumdur (15). Kaynaklandığı dokulara bağlı olarak; primer, sekonder, tersiyer olarak üç gruba ayrılır. Sekonder ve tersiyer hipotiroidizm 'santral hipotiroidizm' olarak da adlandırılır (16). Ayrıca TSH düzeylerine göre aşikâr ve subklinik hipotiroidi olarak iki gruba ayrılır. Hipotiroidi tanısı klinik semptomlar, fizik muayene bulguları ve laboratuvar testleriyle konur. Hipotiroidinin klinik özellikleri, semptomların ciddiyeti, yaygınlığı ve hastalığın süresine göre kişiden kişiye değişkenlik gösterir.

2.2.2 Hipotiroidi epidemiyolojisi

Genel popülasyonda hipotiroidi prevalansı %0,2 ile %5,3 arasında değişmektedir. NHANES III çalışmasında prevalans %4,6 olarak raporlanmıştır. İyot eksikliği olan bölgelerde aşikâr hipotiroidi prevalansı %1 ile %10 arasında değişmektedir. Bu farkın genetik yapının değişkenliğinden mi, biyokimyasal testlere erişim gibi sosyal faktörlerden mi, yoksa farklı iyot alımı gibi beslenme farklılıklarından mı kaynaklandığı net değildir (17). Aşikâr hipotiroidi prevalansı %0,2 ile %1,3 arasında değiştiği bildirilmiştir (18). NHANES III çalışmasında, 12 yaş üzerindeki bireylerde aşikâr hipotiroidi prevalansını %0,3 olarak raporlanmıştır. Subklinik hipotiroidizm ise yaşlı popülasyonda daha sık görülmekle birlikte prevalansı erişkinlerde %5 ila %10

arasında değişmektedir (19). Kadınlarda, erkeklere oranla 7 ila 10 kat daha sık görülmektedir (20).

2.2.3 Hipotiroidi etiyojisi ve sınıflandırılması

Tiroid fonksiyon bozuklukları arasında en yaygın olarak karşılaşılan durum hipotiroidizmdir. Nedenine göre dört ana başlık altında sınıflandırılmaktadır. Primer hipotiroidizm, tiroid bezinin yetersiz çalışması sonucu ortaya çıkar. Hipotiroidi olgularının çoğu primer hipotiroidizm kaynaklıdır. İyot eksikliği ve kronik otoimmün tiroidit en sık karşılaşılan nedenlerdendir (15). İyot eksikliği, dünya genelinde özellikle Afrika, Güneydoğu Asya ve Doğu Avrupa'da yaygındır (21). Diğer nedenleri arasında konjenital tiroid agenezisi, dishormonogenez, radyoterapi, tiroidektomi, amiodaron ve lityum kullanımı gibi faktörler bulunur (15). Santral hipotiroidizm, hipofiz veya hipotalamus kaynaklı patolojilere bağlı olarak gelişir. Kaynaklandığı anatomik bölgeye göre sekonder(hipofiz) ve tersiyer(hipotalamus) olmak üzere iki gruba ayrılır (22). Klinik özellikleri ve TSH düzeylerine göre de aşikâr ve subklinik olarak sınıflandırılmaktadır. Aşikâr hipotiroidizm, yüksek serum TSH ve düşük sT4 konsantrasyonu ile tanımlanır ve tedavi edilmediğinde ciddi sağlık sorunlarına, hatta ölüme yol açabilir. Subklinik hipotiroidizm ise TSH düzeyinde artışın mevcut olduğu, ancak serum sT4 seviyesinin normal aralıkta olduğu bir durumdur (23). Bu sınıflandırmalar, hipotiroidizmin tanı ve tedavi süreçlerinde yol gösterici olmaktadır.

2.2.4 Hipotiroidi semptom ve fizik muayene bulguları

Semptomların ciddiyeti, hastalığın süresi ve başladığı yaşa göre kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Klinik tablo semptomatik seyirden, hayatı tehdit eden miksödem komasına kadar değişkenlik gösterebilir (24). En sık karşılaşılan semptomlar arasında bazal metabolizma hızının yavaşlaması ile enerji üretiminde azalmaya bağlı yorgunluk, halsizlik, kilo alma ve soğuğa tahammülsüzlük yer alır (22). Ciltte soğukluk, kuruluk ve solgunluk sık görülen dermatolojik bulgularındandır. Deri genellikle kabadır. Kardiyovasküler sistemde; bradikardi, diyastolik hipertansiyon, artmış periferik vasküler direnç, azalmış ventriküler kontraktile ve buna bağlı olarak

kalp debisinde azalma gibi bulgular gözlenebilir (25). Bağırsak motilitesinde yavaşlama sonucunda kabızlık sık görülen gastrointestinal semptomlar arasındadır. İnce bağırsak motilitesindeki azalma ile bakteriyel aşırı çoğalma(SIBO) dediğimiz tablo gelişebilir (15). Kadınlarda infertilite ve menoraji gibi menstrüasyon düzensizlikleri, erkeklerde ise erektil disfonksiyon ve sperm morfolojisinde bozulma görülebilir (26,27). Hipotiroidi hastalarında konsantrasyon güçlüğü, hafıza problemleri, depresyon gibi nörolojik ve psikiyatrik semptomlar yaygın görülür. Hormon eksikliği tedavi edilmediğinde bu hastalarda kognitif bozukluklar ve hatta demans benzeri belirtiler ortaya çıkabilir (28).

2.2.5 Hipotiroidi tanı yöntemleri

Klinik bulgularının hastalığa özgü olmaması nedeniyle tanı biyokimyasal testlere dayanmaktadır (17). Primer hipotiroidi düşünülen durumda ilk tercih edilen test serum TSH düzeyinin tayinidir. TSH düzeyi yüksek saptanması halinde serum sT4 düzeyi ölçülerek tanı desteklenmelidir. Primer aşikâr hipotiroidizm, artmış TSH seviyeleri ve azalmış sT4 düzeyleri ile karakterizedir. sT4 düzeyi normal iken TSH seviyesi yüksek saptanan durumlar subklinik hipotiroidizm olarak adlandırılır (17). Hipotiroidi kliniği olan hastalarda TSH normal görülebilmektedir. Bu durumda santral hipotiroidizm atlanmamalıdır. Sekonder hipotiroidizm, hipofiz bezinden yetersiz TSH salınımı sonucu ortaya çıkarken; tersiyer hipotiroidizm, hipotalamustan yetersiz TRH salınımına bağlı olarak gelişir. Santral hipotiroidizmde, serum T4 düzeyinin düşük olması dikkat çekerken, TSH seviyesinde beklenen artış gözlenmez (29).

Primer hipotiroidi tanısı konulduktan sonra, etiyolojiyi belirlemek amacıyla ek tetkik ve görüntülemelere ihtiyacımız vardır. Otoimmün zemini anlamak için anti-tiroid peroksidaz(anti-TPO) ve anti-tiroglobulin antikor(anti-Tg) düzey tayini isteyebiliriz. TSH düzeyinin yüksek bulunduğu durumlarda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla tiroid ultrasonografisi (USG) önerilir. USG, tiroid bezinin boyutu, ekojenitesi, homojenitesi, nodül varlığı ve kanlanması hakkında ayrıntılı bilgi sağlar. Elde edilen bulgular, guatr ya da kronik otoimmün tiroidit gibi durumları

destekleyebilir. Nodül varlığında malignite riskini değerlendirmek amacıyla ince iğne aspirasyon biyopsisi gerekebilir.

2.2.6 Hipotiroidi tedavi yöntemleri

Hipotiroidi tedavisinin temel amacı, tiroid hormon replasmanı ile hormonal dengenin sağlanması ve semptomların giderilmesidir (30). Hastanın klinik durumu, laboratuvar sonuçları ve eşlik eden komorbiditeleri göz önünde bulundurularak tedavi bireyselleştirilmelidir (31). Günümüzde LT4, uzun yarı ömrü ve güvenilir farmakokinetik profili nedeniyle en çok tercih edilen preparattır. Tedavide kullanılan diğer ajan liotironin sodyum (LT3) ise miksödem koması gibi özel durumlarda tercih edilir (32). LT4 tedavisinde hedef, serum TSH düzeylerini hastanın yaşı ve klinik durumuna göre referans aralığında tutmaktır (23). Kardiyak komorbiditesi olan ileri yaş hastalarda, LT4 tedavisine yüksek dozlarla başlanması taşikardiye bağlı atriyal fibrilasyon veya kalp yetmezliği olan kişide dekompanzasyon gibi ciddi etkilere yol açabileceğinden, tedaviye daha düşük dozla başlanması önerilir. İlaç dozu TSH düzeyi ve kliniğine göre kademeli olarak arttırılmalıdır (33). Santral hipotiroidide ise tedavi takibi için sT4 düzeyleri anlamlıdır (31). Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi malabsorbsiyonla seyreden durumlarda LT4 emilimi azalmasına bağlı daha yüksek dozda tedaviye ihtiyaç duyulabilmektedir (32). Subklinik hipotiroidi hastalarında tedavi kararı, TSH düzeyi ile eşlik eden komorbiditeler dikkat alınarak verilir.

2.3 Hipertiroidi

2.3.1 Hipertiroidi tanımı

Hipertiroidi, tiroid bezinin fazla miktarda tiroid hormonu üretmesi sonucu ortaya çıkan klinik durumdur. Hipertiroidi ve tirotoksikoz terimleri sıkça birbirinin yerine kullanılsa da tirotoksikoz tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel bir terimdir. Hipertiroidizmin en yaygın nedeni, tiroid uyarıcı immün globulinlerin (TSI) tiroid bezini uyararak aşırı hormon üretimine neden olan GH'dır. Diğer nedenler arasında

toksik multinodüler guatr, soliter toksik adenom ve tiroiditler yer almaktadır. Dışardan fazla miktarda tiroid hormonu veya iyot alımı gibi çevresel nedenlere bağlı olarak da gelişebilmektedir (34). Tanı; klinik değerlendirme, tiroid fonksiyon testleri ve gerekli durumlarda görüntüleme yöntemleri ile konulur (24). Tedavi seçenekleri arasında antitiroid ilaçlar (metimazol veya propiltiourasil) ile farmakolojik tedavi, radyoaktif iyot (RAI) ve bazı seçilmiş durumlarda cerrahi müdahale yer almaktadır (35). Zamanında tanı ve uygun tedavi, uzun dönem komplikasyonları önlemede kritik öneme sahiptir.

2.3.2 Hipertiroidi epidemiyolojisi

Hipertiroidi prevalansı, demografik ve çevresel faktörlere bağlı toplumdan topluma değişiklik göstermektedir. Bu faktörler arasında yaş, cinsiyet ve iyot yeterliliği öne çıkar. Prevalans yaşla birlikte artmakta, kadınlarda ise erkeklere oranla beş ila on kat daha sık izlenmektedir (36). Küresel prevalans %0,2 ile %1,3 arasında değişmektedir. Avrupa genelinde hipertiroidi prevalansı %0,8 iken; Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) %1,3 olarak raporlanmıştır. Aşikâr hipertiroidi Avrupa'da %0,7, ABD'de %0,5 olarak bildirilmiştir (37). İyot yeterli bölgelerde, aşikâr ve subklinik hipertiroidizmin nüfusun yaklaşık %0,5'ini etkilerken, toplam prevalansı %1 ile %1,6 arasında değişmektedir. İyot eksikliğinin yaygın olduğu coğrafyalarda ise %10 ile %15 arasında bildirilmektedir (34,38). İyot yeterli bölgelerde GH yıllık insidansı 20-30/100 bin vaka olarak bildirilmiştir (39). NHANES III çalışmasında, subklinik hipertiroidinin prevalansı %0,7 olarak raporlanmıştır (37).

2.3.3 Hipertiroidi etiyoloji ve sınıflandırılması

Hipertiroidinin en sık görülen nedenleri arasında GH, toksik multinodüler guatr (TMNG) ve toksik adenom (TA) yer alır (34). Etiyolojik faktörler arasında genetik yatkınlık, otoimmün süreçler, iyot alım durumu, yaş, cinsiyet, çevresel faktörler sayılabilir (37). Sıklıkla kişinin iyot alım durumu ile yakından ilişkilidir. Yeterli iyot alımının olduğu bölgelerde GH daha yaygınken, iyot eksikliği olan bölgelerde toksik multinodüler guatr ve toksik adenom daha sık görülür. Jod-Basedow fenomeni gibi

iyot replasmanı sonrası gelişen hipertiroidi durumları da dikkate alınmalıdır. Hipertiroidi vakalarının %60-90'ını GH oluştururken, yaşlı popülasyonda TMNG ve TA daha yaygın görülmektedir (40). Daha nadir görülen nedenleri arasında; subakut tiroidit, eksojen tiroid hormonu kullanımı, tiotropin salgılayan hipofiz adenomu, trofoblastik hastalıklar, postpartum tiroidit yer alır. Ayrıca, klinik belirtilerin şiddetine göre aşikâr ve subklinik hipertiroidi olarak ikiye ayrılır. Aşikâr hipertiroidide baskılanmış TSH ile yüksek sT4 ve/veya sT3 seviyeleri görülür, subklinik hipertiroidide TSH değeri düşük iken sT3 ve sT4 seviyeleri normal izlenir.

2.3.4 Hipertiroidi klinik semptom ve bulguları

Hipertiroidi, tiroid hormonlarının aşırı üretimi veya salınımına bağlı olarak metabolizma hızının artışı ve multisistemik etkilerle prezante olur. Kilo kaybı, sinirlilik, çarpıntı, titreme, sıcak intoleransı, aşırı terleme ve bağırsak hareketlerinde artış yaygın görülen semptomlardır (41). Belirtiler, hormon fazlalığının derecesine ve hastanın yaşına göre değişiklik gösterir (42). Yaşlılarda sıcağa tahammülsüzlük gibi semptomlar, genç bireylere kıyasla daha hafif veya atipik şekilde gözlenebilir (43). Tiroid hormonların pozitif inotropik etkileri ile kalp debisini arttırması sonucu atriyal fibrilasyon ve konjestif kalp yetmezliği gelişebilir (44). Nöropsikiyatrik semptomlardan anksiyete, emosyonel labilite, depresyon ve uykusuzluk sık görülür. Cilt genellikle ince, nemli ve sıcaktır (34). GH'nda ekzoftalmi, göz kapağı retraksiyonu ve diplopi görülebilir (36). Kemik metabolizması hızlanır, osteoporoz ve kırık riski artar. Özellikle postmenopozal kadınlarda bu etkiler daha sık görülür (45). Kadınlarda oligomenore ve amenore; erkeklerde jinekomasti ve erektil disfonksiyon görülebilir (46). Subklinik hipertiroidide ise semptomlar genellikle hafif veya asemptomatiktir. Ancak atriyal fibrilasyon riski artabilir, kemik mineral yoğunluğu azalabilir (47,48).

2.3.5 Hipertiroidi tanı yöntemleri

Hipertiroidi tanısında detaylı anamnez ve fizik muayene ile başlamalıdır. Laboratuvar değerlendirmesinde, ilk adım olarak TSH, sT4 ve gerektiğinde sT3

seviyeleri ölçülmelidir. Baskılanmış TSH ile birlikte sT4 ve/veya sT3 seviyelerinin artışı, aşikâr hipertiroidiyi işaret ederken; baskılanmış TSH ve normal sT4 ile sT3 seviyeleri subklinik hipertiroidiyi düşündürür (34). TSH seviyesinin normal veya hafif artışına eşlik eden sT4 ve/veya sT3 düzeylerinde artış hipofiz bezine bağlı hipertiroidizm nedenlerini düşündürür. Hipertiroidi tanısı doğrulandıktan sonra, etiyojolojiyi belirlemek için ileri tetkiklere başvurulmalıdır. Tiroid oto antikorları otoimmün tiroid hastalıklarının tanısında önemli rol oynar. USG tiroid bezinin boyutları, nodül varlığı, vaskülaritesi ve parankim yapısının değerlendirilmesinde faydalıdır. Sintigrafi, tiroid bezinin aktivitesini değerlendirmek için kullanılır. Tirotoksikoz etiyojisinin ayırıcı tanısında değerlidir. GH'nda diffüz artmış iyot tutulumu izlenirken, destrüktif tiroiditlerde veya eksojen iyot alımında tutulum azalır (49,50). Santral hipertiroidi düşünülen durumda ileri tetkik amacıyla Manyetik Rezonans (MR) istenebilir.

2.3.6 Hipertiroidi tedavi yöntemleri

Hipertiroidi tedavisinin temel amacı, altta yatan tiroid disfonksiyonunu düzeltmek ve semptomları kontrol altına almaktır. Tedavi seçenekleri arasında antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot (RAİ) ve cerrahi yöntemler bulunur. Bu seçenekler, hastanın klinik durumu, yaşı, eşlik eden hastalıkları ve tercihleri göz önünde bulundurularak belirlenir (51). Antitiroid ilaçlar arasında metimazol (MMI) ve propiltiyourasil (PTU) yaygın olarak kullanılır. MMI, daha az yan etki profili, günde tek doz kullanım kolaylığı ve daha hızlı ötiroidizm sağlaması nedeniyle genellikle ilk tercih edilirken; gebeliğin ilk trimesterinde ve tiroid fırtınası gibi acil durumlarda PTU önerilir (52). Bu ilaçlar, tiroid peroksidaz enzimini inhibe ederek tiroid hormon sentezini engeller ve PTU, ek olarak T4'ün T3'e dönüşümünü de azaltır (53). Tedavi genellikle 12-18 ay sürer ve hastaların yaklaşık %30-50'sinde remisyon sağlanabilir (54,55). Antitiroid ilaçların majör yan etkileri arasında agranülositoz ve hepatit bulunması nedeniyle, tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri yapılması önemlidir (51,52).

Radyoaktif iyot tedavisi (RAİ), hipertiroidinin kesin ve etkili bir ablatif yöntemidir. Radyoaktif iyot (I-131), tiroid dokusuna alınarak hücre hasarı oluşturur ve

hormon üretimini durdurur. Tedaviden sonra 6 ile 18 hafta içinde ötiroidizm sağlanır, ancak hipotiroidi gelişme riski yüksektir. RAİ, gebelik ve emzirme dönemlerinde kontraendikedir. Cerrahi tedavi ise büyük guatr, bası semptomları, malignite şüphesi veya diğer tedavilere yanıt alınamayan durumlarda tercih edilir (56). Total veya totale yakın tiroidektomi sonrası tiroid hormon replasmanı gerekir. Cerrahi öncesi hastaların ötiroid hale getirilmesi ve tiroid bezinin vaskülaritesini azaltmak için potasyum iyodür kullanılması önerilir. Cerrahinin komplikasyonları arasında hipoparatiroidi, rekürren sinir hasarı ve hipokalsemi yer almakla birlikte, deneyimli cerrahlar tarafından bu riskler minimize edilebilir (57). Hipertiroidiye bağlı semptomların kontrolünde beta blokörler önemli bir rol oynar. Propranolol gibi ajanlar, taşikardi, çarpıntı ve titreme gibi semptomları hafifletir ve T4'ün T3'e dönüşümünü azaltarak ek bir avantaj sağlar.

Hipertiroidi uzun süre tedavi edilmez veya kontrol altına alınmazsa, atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliği başta olmak üzere çeşitli kardiyak komplikasyonlara neden olabilir. Önceden tiroid hastalığı bulunan bireylerde, kontrolsüz hipertiroidi durumunda tiroid fırtınası gibi yaşamı tehdit eden akut tablolar gelişebilir (58).

2.4 Mikrobiyota

2.4.1 Mikrobiyota tanımı

Mikrobiyota; insan vücudunda gastrointestinal, deri, solunum ve genitoüriner sistem gibi çeşitli bölgelerinde kolonize olmuş, simbiyotik ilişki içinde bulunan bakteriler, mantarlar, virüsler ve arkealardan oluşan mikrobiyal topluluklardır (59,60). Mikroorganizmaların genetik materyalleri ve çevreyle olan etkileşimleri "mikrobiyom" olarak adlandırılmaktadır (61). İki terim sıklıkla birbirinin yerine kullanılsa da mikrobiyota daha çok mikroorganizmaları tanımlarken, mikrobiyom ise bu mikroorganizmaların genetik materyalini tanımlamaktadır. İnsan vücudundaki mikroorganizmaların sayısı, konak hücre sayısının yaklaşık 10 katı olup toplam ağırlığının 1.5 kilogram olduğu bilinmektedir (60). Mikrobiyota işlevleri nedeniyle "ikinci beyin" ya da "ekstra organ" olarak nitelendirilmektedir (62,63). Gastrointestinal sistem (GİS), geniş yüzey alanı ve zengin besin içeriği ile mikrobiyal

kolonizasyon için en uygun ortamı sunar ve vücuttaki mikroorganizmaların %70'inden fazlasını barındırır (60).

2.4.2 Mikrobiyota tarihçesi

Mikrobiyota kavramı tarih boyunca çeşitli bilimsel dönemlerin odak noktalarından biri olmuştur. Tıbbın babası olarak bilinen Hipokrat'ın "Tüm hastalıklar bağırsakta başlar" sözü, bağırsak mikrobiyotasının önemini bize vurgulamaktadır (64). "Mikrobiyom" terimi ilk kez Joshua Lederberg ve Alexa T. McCray tarafından tanımlanmış olup; insan vücudunu paylaşan mikroorganizmaların, bireyin sağlık ve hastalık durumunu etkileyen ekolojik bir topluluk olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır (65). Ancak bu fikirlerin ortaya çıkışı daha eski dönemlere dayanmaktadır. 17. yüzyılda Antonie Van Leeuwenhoek'un mikroskop kullanarak kendi ağız ve dışkı mikrobiyotasını incelemesiyle başlamıştır. Leeuwenhoek, "hayvancıklar" adını verdiği mikroorganizmaları ilk kez gözlemlemiş ve farklı vücut bölgelerinde çeşitlilik gözlemlediğini rapor etmiştir (66). 19. yüzyılda Louis Pasteur'un anaerop organizmaları tanımlaması mikrobiyal çalışmaların çığır açan bir basamağı olmuştur. Pasteur, oksijen yokluğunda yaşayabilen mikroorganizmaları "anaeroblar" olarak adlandırmış ve bu alanda çeşitli bilim insanlarıyla birlikte çalışmalar yapılmıştır. 1916 yılında McIntosh ve Fildes tarafından modern anaerobik kavanozların üretilmesi ile, anaerop mikroorganizmaları daha etkili bir şekilde inceleme olanağı sağlamıştır (67). 20. yüzyılın ortalarında mikrobiyota çalışmaları teknolojik gelişmelerle birlikte yeni bir boyut kazanmıştır. Robert E. Hungate, 1944 yılında döner tüp kültürleme tekniğini geliştirerek anaerop bakterilerin daha etkili bir şekilde üretilmesini sağlamıştır (68). 1958 yılında Eisman ve arkadaşlarının psödomembranöz enterokolit tedavisinde fekal transplantasyon kullanması, mikrobiyal tedavi alanında dönüm noktalarından biri olmuştur (69). 1977'de Carl Woese ve George E. Fox, 16S rRNA genine dayalı filogenetik sınıflandırmayı kullanarak arkeaların varlığını ortaya koymuştur (70). DNA dizi analizi ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) gibi moleküler tekniklerin gelişimi, mikrobiyota çalışmalarını hızlandırmış ve bu alanda çok sayıda yeni bulgunun elde edilmesine olanak tanımıştır (71).

2007 yılında Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından başlatılan İnsan Mikrobiyom Projesi (Human Microbiome Project, HMP), mikrobiyal toplulukları anlamak ve insan sağlığı ile ilişkilerini incelemek amacıyla yürütülen ilk kapsamlı çalışmadır (72). Projenin ilk fazında metagenomik yöntemler kullanılarak insan vücudundaki mikrobiyal taksonların ve genlerin tanımlanması ile mikrobiyotanın detaylı analiz edilmesi hedeflenmiştir (73). İkinci fazında ise mikrobiyomun hastalıklarla ilişkilendirilmesine odaklanılmıştır. 2014 yılında başlatılan bütüncül HMP (iHMP) projesi ise mikrobiyomun hastalıklarla etkileşim mekanizmalarını ve konak ile mikrop ilişkisini anlamak hedeflenmiştir (72). Mikrobiyotanın sağlık ve hastalık durumundaki patofizyolojisi halen tam olarak aydınlatılmamış olup, bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4.3 Tiroid bağırsak aksı

Bağırsak Tiroid Aksı, bağırsak mikrobiyotası ile tiroid fonksiyonları arasındaki karşılıklı ilişkiyi açıklamak amacıyla oluşturulmuş bir kavramdır (12). Bu iki sistem sayesinde mikrobiyota vücuttaki metabolik, immünolojik ve hormonal süreçlerinin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (74). Hayvan modellerinde bağırsak mikrobiyotası ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki 1970'lerden bu yana araştırılmakta olup, son yıllarda bu ilişki daha iyi anlaşılmağa başlanmıştır (75).

Bağırsak mikrobiyotası; tiroid homeostazını iyot alımı, tiroid hormonlarının biyoyararlanımı, metabolizması, enterohepatik dolaşımı ve yıkımını düzenleyen mekanizmalarla etkiler. Mineraller gibi mikro besinlerin metabolizması yoluyla tiroid fonksiyonlarını indirekt olarak etkilemektedir (76). Örneğin, Selenyum (Se) biyoyararlanımını artırarak tiroid hormonlarının aktif formlarına dönüşümüne katkı sağladığı gösterilmiştir. Disbiyozis sonucu selenyum metabolizmasındaki bozukluklarla karşılaşmaktadır. Bazı bakteriyel türlerin β -glukuronidaz ve sülfataz aktiviteleri, tiroid hormonlarını aktive veya inaktive ederek fonksiyonlarını doğrudan etkilemektedir (77).

Mikrobiyota tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), bağırsak beyin eksenini ve bağırsak tiroid eksenleri aracılığıyla nöroendokrin düzenlemede etkilidirler (76,78). Özellikle KZYA'ların dopamin gibi nörotransmitterlerin üretimini düzenlediği, dopaminin ise anterior hipofiz bezindeki inhibitör etkileri aracılığıyla tiroid hormon düzeylerinin kontrolüne katkı sağladığı gösterilmiştir (79,80).

BM'nin immün sistem üzerindeki etkileri, tiroid hastalıklarının patofizyolojisinde önemli bir yer tutar (81). Bağırsak mikrobiyotası bir yandan konakçı bağışıklık sisteminin gelişimini şekillendirirken, diğer yandan bağırsak bariyerini koruma yoluyla mikrobiyotayı düzenlemektedir. İnce bağırsakta aşırı bakteriyel büyümeye bağlı oluşan disbiyozis, bağırsak bariyerinin zarar görmesine ve sistemik dolaşıma bakteriyel antijenler ile metabolitlerinin geçmesine neden olur (82). Bu durum, inflamatuvar yanıtı artırıp otoimmün tiroid hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir (74,83).

2.4.4 Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi

Mikrobiyotanın büyük kısmını bakteriler oluşturur. En yaygın bulunan bakteriyel filumlar *Firmicutes* (*Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio*, *Anaerostipes*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* vb. gram pozitif cinsler), *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella* vb. gram negatif cinsler), *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae* gibi gram negatif cinsler), *Actinobacteria*(gram pozitif *Bifidobacterium* cinsi), *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* (*Akkermansia* vb. cinsleri) olup, bunlar arasında *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* toplam mikrobiyal popülasyonun %90'ını oluşturur. *Firmicutes* grubunda *Clostridium* cinsi en baskın tür olup, bu filumun %95'ini temsil ederken, *Bacteroidetes* filumunda *Bacteroides* ve *Prevotella* türleri öne çıkar (84,85). Mikrobiyotada bakterilerin yanı sıra daha az yoğunlukta mantarlar, arkealar ve virüsler de yer alır.

Mikrobiyota bileşiminin bireyler arasında değişiklik göstermesi nedeniyle enterotip kavramı geliştirilmiştir. İnsan Bağırsak Mikrobiyotasının Metagenomik Analizi Projesi (MetaHIT) bağırsak mikrobiyotasını; coğrafi konum ve cinsiyetten

bağımsız olarak nispeten stabil kalan, ancak beslenme alışkanlıkları ve ilaçlara verilen yanıtlar açısından farklılık gösterebilen mikrobiyal topluluklar şeklinde sınıflandırmıştır. Üç temel enterotip tanımlanmıştır: *Bacteroides* baskın enterotip (protein ve yağ ağırlıklı diyetle ilişkilidir), *Prevotella* baskın enterotip (karbonhidrat ve lif ağırlıklı diyetle ilişkilidir) ve *Ruminococcus* baskın enterotip (86,87).

2.4.5 Bağırsak mikrobiyotasının gelişimi

2.4.5.1 Doğum ve kolonizasyon

Fetal dönemde intestinal sistemin steril olduğu ve mikrobiyal kolonizasyonun doğum sırasında başladığı düşünülmekteydi (88). Ancak yeni araştırmalar, kolonizasyonun intrauterin dönemde başladığını ortaya koymuştur (89,90). Mekonyum; *Escherichia*, *Shigella*, *Enterococcus*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* ve *Streptococcus* gibi mikroorganizma türlerini içermekte olup, bu durum intrauterin ortamın steril olmadığını göstermektedir (91). Doğum şekli, mikrobiyotanın kolonizasyonunda kritik bir rol oynamaktadır (92,93). Vajinal doğumda bebek, annenin genitoüriner (GÜS) ve GİS florası ile kolonize olurken, sezaryen doğumda annenin deri florası ile karşılaşmaktadır (94). Vajinal yolla doğan bebeklerde *Lactobacillus* ve *Prevotella* cinslerinin, sezaryenle doğanlarda ise *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve *Propionibacterium* cinsleri baskın olduğu saptanmıştır (95–97).

2.4.5.2 Çevresel faktörler

Mikrobiyota; bireyin genetik yapısı, yaş, beslenme alışkanlıkları, çevresel nedenler ve ilaç kullanımı gibi çeşitli değişkenlerden etkilenmektedir (97–99). Anne sütüyle beslenme, özellikle yaşamın ilk aylarında mikrobiyotanın şekillenmesinde kritik bir rol oynar. *Bifidobacterium* ile *Lactobacillus* gibi yararlı bakterilerin baskın hale gelmesini sağlar (100–103). Formül mama ile beslenen bebeklerde ise *Enterococcus*, *Enterobacteria* ve *Clostridia* gibi türler daha baskın olmaktadır (104,105).

Antibiyotik kullanımı; sayısı, sıklığı ve kullanılan antibiyotik türüne bağlı olarak yalnızca patojen mikroorganizmaları değil, simbiyotik mikrobiyota üyelerini de etkileyerek mikrobiyota konfigürasyonunu belirleyen başlıca çevresel etmenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, bağırsak mikrobiyotasında hızlı değişikliklere neden olmaktadır (106,107). BM’da gelişen değişikliklerin bir kısmın tedavi sonrasında geri dönüşümlüdür; ancak uzun vadede kalıcı etkiler de görülebilmektedir (108). Linkozamid ve makrolid grubu ilaçların uzun süreli kullanımının bağırsak mikrobiyotasındaki bakteriyel çeşitliliği azalttığı ve bazı türlerin oransal olarak artışına neden olduğu gösterilmiştir (109–112).

Beslenme, mikrobiyotayı şekillendiren anahtar faktörlerden biridir. Liften zengin diyet; bağırsak mikrobiyotasında yararlı bakterilerin çoğalmasını desteklerken, yüksek yağlı ve düşük lifli diyet disbiyozis riskini artırmaktadır (113–115). Çevresel faktörler arasında hijyen koşulları, yaşanan coğrafya, sigara kullanımı ve fiziksel aktivite gibi unsurlar yer almaktadır (116). Egzersiz, BM üzerinde olumlu etkiler yaparak mikrobiyal çeşitliliği artırmaktadır. Genetik faktörler de mikrobiyota kompozisyonunda önemli bir rol oynar; örneğin, monozigotik ikizlerde bağırsak mikrobiyotasının dizigotik ikizlere göre daha benzer olduğu saptanmıştır (117).

2.4.5.3 Yaşa bağlı değişimler

Bireylerin mikrobiyal kompozisyonu doğum sonrasında hızla şekillenir ve üç yaşına kadar yetişkin mikrobiyotasına benzer bir yapıya ulaşır (118–120). Çocukluk döneminde *Actinobacteria* filumuna ait *Bifidobacterium*'un baskın olduğu; yetişkinlik döneminde ise *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumlarının öne çıktığı gözlenmiştir (121). Yaşlılık döneminde *Firmicutes/Bacteroidetes* oranında belirgin bir azalma ve *Proteobacteria* filumunda artış saptanmıştır (63). Gençlerde daha zengin bir mikrobiyota yapısı gözlemlenirken yaşlılıkta bu çeşitlilik azalmaktadır. Bu durum, kabızlık ve ishal gibi gastrointestinal semptomlarla ilişkili olarak yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilmektedir (122).

2.4.6 Bağırsak mikrobiyotasının işlevleri

Konak bağırsak mukozasını kolonize eden mikroorganizmalar epitel yüzeyle simbiyotik bir ilişki içerisinde (123). Üst sindirim kanalından emilmeden geçen besin artıkları ile dökülen epitel hücrelerini enerji kaynağı olarak kullanan mikrobiyota geniş bir metabolik kapasiteye sahip olması günümüzde fonksiyonel bir organ olarak kabul edilmesini sağlamıştır (124,125). Mikrobiyota; besin sindirimi, KZYA üretimi, vitamin sentezi ve bağışıklık sisteminin modülasyonu gibi metabolik ve immünolojik işlevleri aracılığıyla insan sağlığının korunmasında kritik öneme sahiptir (126). Bağırsak bariyer bütünlüğünün korunmasında ve patojen mikroorganizmaların aşırı çoğalmasının engellenmesinde kritik rol oynar (127–129). Bu sistemdeki dengenin bozulması sonucu mikrobiyota çeşitliliğinin azalması, mikrobiyal kompozisyondaki değişim ve patojenlerin baskın hale gelmesi "disbiyozis" olarak tanımlanır (130).

2.4.6.1 Metabolik işlevler

Proksimal bağırsakta enzimatik olarak sindirilemeyen diyet kaynaklı polisakkaritler, kolonun distal segmentlerinde yerleşik mikrobiyota tarafından fermente edilerek şekerler ve KZYA gibi metabolik açıdan kullanılabilir bileşenlere dönüştürülmektedir (131,132). KZYA özellikle kolonositler için önemli bir enerji kaynağıdır (133). *Bacteroides*, *Fecalibacterium*, *Roseburia* ve *Bifidobacterium* gibi bakteriler karbonhidrat fermantasyonunda önemli rol oynar; *butirat*, *propiyonat* ve *asetat* gibi KZYA'ni sentezler (134,135). *Butirat*, kolon hücreleri için birincil enerji kaynağı olup kalın bağırsak hücrelerinin apoptozunu indükler ve histon deasetilaz inhibisyonu yoluyla gen ekspresyonunu düzenler. Ayrıca glukoz ve enerji homeostazını destekler. *Propiyonat*, karaciğerde glukoneogenezde rol oynar ve enerji homeostazına katkı sağlar. Asetat; kolesterol metabolizması ve lipogenez süreçlerinde rol almakta olup, merkezi sinir sistemi üzerinde iştah düzenleyici etkiler de göstermektedir (136). Karbonhidrat fermantasyonu sonucunda oksalat metabolizmasını da etkiler. *Oxalobacter formigenes* gibi bakteriler, oksalatı metabolize ederek böbrek taşı oluşumunu önler (137). Ek olarak, mikrobiyota lipid metabolizmasında lipoprotein lipaz aktivitesini düzenleyerek K ve B vitaminleri

sentezine katkı sağlar (138,139). Mikrobiyotada yer alan *Bacteroides* türlerinin konjuge linoleik asit (CLA) sentezi sonucu antidiyabetik ve anti aterosjenik etkileri rapor edilmiştir (131,140).

2.4.6.2 İmmünolojik işlevler

BM, immün sistemin gelişimi ve düzenlenmesinde önemlidir (130). Steril hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda mikrobiyotanın bağırsakla ilişkili lenfoid doku (GALT) oluşumunda ve immün sistemin olgunlaşmasında kritik rol oynadığı gösterilmiştir (141). BM tarafından sentezlenen KZYA, histon deasetilaz inhibisyonu ve G protein bağlı reseptörler (GPCR) aracılığıyla vücudun immün yanıtını modüle eder (132,142). *Butirat*, Regülatör T hücreleri (Treg) hücrelerin gelişimini destekler ve inflamasyonu azaltır (143). *Propiyonat*, dendritik hücrelerin antijen sunma kapasitesini modüle eder. Ayrıca, *Lactobacillus*'un İnterlökin 6(IL-6) düzeylerini azaltarak inflamasyonu baskıladığı, *Bacteroides fragilis*'in ise Treg hücrelerini aktive ederek immün toleransa katkı sağladığı gösterilmiştir (144,145). Bu görevlerinin yanında, bağırsak mukozasından da sekretuar immün globulin A(IgA) üretiminin indüklenmesi ile patojenik suşların çoğalmasını önler (146).

2.4.6.3 Bariyer fonksiyonu

Mikrobiyota, müsin 2 proteini (MUC2) gibi başlıca proteinlerin salgılanmasını arttırarak mukozal bariyer oluşumunda rol oynar (147,148). Sıkı bağlantı proteinleri zonülin (ZO-1) ve oklüdin ekspresyonunun artması, epitel bariyerinin bütünlüğünü destekleyerek konağı patojenlerden korur (149). *Roseburia* gibi bakterilerin *butirat* üretimi; mukozal bariyerin güçlenmesine katkı sağlar. *Bacteroides* türlerinin aşırı artışı, bağırsak geçirgenliğinde artışa ve inflamatuvar yanıtın tetiklenmesine yol açmaktadır. İndol türevleri ve poliaminler gibi metabolitler üreterek, mukozal bütünlük ve immün savunma mekanizmalarına katkıda bulunur (150). Putresin, spermidin ve spermin gibi poliaminler, gen ekspresyonu ve hücre proliferasyonunu destekleyerek epitel yenilenmesini hızlandırır (142).

2.4.6.4 Nörolojik ve psikolojik işlevler

BM ile merkezi sinir sistemi arasındaki çift yönlü iletişim ‘bağırsak beyin eksenı’ olarak tanımlanır (151). Bu iletişim; sinirsel, endokrin ve immünolojik mekanizmalar aracılığıyla sağlanmaktadır. Serotonin, dopamin, Gamma-Aminobütirik Asit(GABA) gibi nörotransmitterlerin sentezini etkileyen mikrobiyota, bireyin psikolojik durumu ve bilişsel işlevleri üzerinde düzenleyici bir rol oynamaktadır (79). Ayrıca, KZYA’lar kan beyin bariyerinin bütünlüğünü destekleyerek nörolojik ve psikolojik işlevlerin devamlılığına katkı sağlamaktadır.

2.4.6.5 Hormonal düzenleme

BM, endokrin sistemle yakın bir ilişki içerisinde olup metabolik hormonların salınımı ve hedef dokulardaki duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, *Lactobacillus* türlerinin selenyum biyoyararlanımını artırdığı ve bu yolla tiroid hormonlarının aktif formuna dönüşümünü desteklediği gösterilmiştir. Ayrıca, mikrobiyotanın bağışıklık sistemiyle olan etkileşiminin, tiroid hormonlarının sentezini ve periferik dönüşümünü etkileyebileceği bildirilmektedir (81,152).

Mikrobiyota, sekonder safra asitlerinin metabolizmasında da görev almakta olup, bileşikler bağırsak epitelinde bulunan ve tiroid metabolizmasında rol oynayan tip 2 iyodotironin deiodinaz (D2) enziminin düzenlenmesinde etkili olabilir (153). Gram negatif bakterilerin ürettiği lipopolisakkaritler (LPS), intestinal D2 ve hepatik D1 enzimlerini inhibe eder ve bu durum, karaciğerde tiroid hormonlarının dönüşümünü azaltarak hormon seviyelerini düşürmektedir.

KZYA ise yalnızca tiroid hormonları üzerinde değil, aynı zamanda periferik dokularda insülinin duyarlılığı üzerinde de düzenleyici etkilere sahiptir. Ayrıca, Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) ve Peptid YY (PYY) gibi iştah ve enerji dengesiyle ilişkili bağırsak hormonlarının salınımını modüle ederek metabolik homeostazda rol oynamaktadır (154).

2.4.6.6 Detoksikasyon ve xenobiyotik metabolizması

Mikrobiyota; diyetle alınan fenoller, aminler gibi potansiyel toksik bileşiklerin ve çeşitli ilaçların biyoyararlanımı ile metabolizmasını etkileyerek sistemik etkilerini modüle eder. Ayrıca polifenoller biyolojik olarak daha aktif türevlerine dönüştürerek antioksidan aktivitelerini arttırmaktadır (155).

2.4.7 Mikrobiyota analizinde kullanılan yöntemler

Mikrobiyota çalışmalarında kültüre bağlı veya kültürden bağımsız (moleküler) yöntemler kullanılmaktadır.

2.4.7.1 Kültüre dayalı yöntemler

1990'lı yıllara kadar ağırlıklı olarak kültüre dayalı yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemler, spesifik mikroorganizmaların büyütülmesi ve biyokimyasal tekniklerle tanımlanmasında etkili olmuştur. Araştırılan bakterilerin çoğu anaerobik olduğundan kültürde üretilmelerindeki zorluk bu analizin dezavantajıdır (156,157).

2.4.7.2 Moleküler yöntemler

Moleküler yöntemler, Deoksiribonükleik Asit (DNA) veya Ribonükleik Asit (RNA) gibi genetik materyalleri hedef alarak mikroorganizmaların tanımlanmasında yüksek doğruluk sağlar. Teknolojik gelişmelerle birlikte, yeni nesil sekanslama gibi kültürden bağımsız analizler daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır (158–160). Bu gelişmeler mikrobiyotanın bileşenlerini ve işlevlerini daha iyi anlamaya olanak tanımıştır. Moleküler yöntemler sekans temelli ve sekans dışı yöntemler olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Sekans temelli olmayan yöntemler; floresan in situ hibridizasyon (FISH), denatüre gradyan jel elektroforezi (DGGE) ve gerçek zamanlı PCR (qPCR) gibi teknikleri kapsamaktadır. Bu teknikler, genetik materyalin belirli bölgelerine odaklanarak mikroorganizmaların tespiti ve miktarının belirlenmesini sağlar. Bu sayede daha az ayrıntılı ancak daha hızlı sonuçlar sunar. Sekans temelli moleküler

yöntemler ise daha ileri bir analiz yapmamızı sağlar. 16S rRNA sekanslama, mikroorganizmaların evrimsel farklılıklarını ve filogenetik sınıflandırmasını sağlayan bir tekniktir (161). Metagenomik sekanslama, bir numunedeki tüm DNA materyalinin dizilenmesiyle mikroorganizma çeşitliliği ve fonksiyonel potansiyelin analizine olanak tanır. Yeni nesil dizileme (NGS), yüksek çıktı kapasitesi, hız ve maliyet etkinliği ile öne çıkan bir teknolojidir (159). Metagenomik analiz mikrobiyal topluluğun yapısını tüm genom dizilemesi üzerinden değerlendirirken; metatranskriptomik analiz ise RNA düzeyindeki gen ekspresyonlarını inceleyerek bu topluluğun fonksiyonel durumuna ilişkin bilgi sunar (161).

2.4.7.3 Örnek alma ve saklama koşulları

Mikrobiyota çalışmalarında örnek toplama ve saklama koşulları, elde edilen verilerin doğruluğu ve güvenilirliği için kritik bir öneme sahiptir. Bu çalışmalarda kullanılan örnekler; gaita, rektal sürüntü, doku biyopsisi ve mukozal lavaj sıvısı gibi çeşitlilik göstermektedir. Noninvaziv bir yöntem olan gaita örnekleri, kolay ve uygun bir seçenek olması nedeniyle en yaygın tercih edilen örnek tipidir. Gaita +4°C'de 24 saate kadar, -20°C'de bir haftaya kadar ve -80°C'de uzun süre saklanabilir. Örneklerin toplandıktan sonra -80°C'de dondurularak saklanması, DNA ve RNA yapılarının bozulmadan korunmasını sağladığından mikrobiyota analizinde en sık tercih edilen yöntemdir. Mukozal dokulardan alınan biyopsiler ise daha az değişkenlik gösterdiği ve epitel dokularla doğrudan etkileşimde olduğu için genellikle "altın standart" örnekleme yöntemi olarak kabul edilir. Ancak, bu yöntemin invaziv olması ve kolon hazırlığı gerektirmesi gibi dezavantajları mevcuttur (159). Toplanan örneklerin saklama süresi ve koşulları, analizin amacına ve yöntemine bağlı olarak özelleştirilmelidir.

2.4.8 Bağırsak mikrobiyotasının hastalıklarla ilişkisi

BM yalnızca gastrointestinal sistemle sınırlı kalmayıp, konak organizmanın bağışıklık yanıtı ile metabolik işlerinde de belirleyici bir rol oynamaktadır. Bu çok yönlü etkileri doğrultusunda; gastrointestinal, endokrin, kardiyovasküler, nörolojik,

romatolojik ve genitoüriner sistem hastalıklarının patogenezinde disbiyozis ve mikrobiyotaya bağlı çeşitli mekanizmaların etkili olabileceği bildirilmektedir (94,162–164). Bu mekanizmalar arasında moleküler taklit, bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulması ve disbiyozis öne çıkmaktadır. BM ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişki çok katmanlı ve çift yönlüdür. Mikrobiyotanın bağışıklık sistemi, epitel bariyer bütünlüğü ve metabolik süreçler üzerindeki bu çok yönlü etkileri, onu yalnızca sindirim sağlığının değil, bütüncül sağlık yönetiminde de önemli hale getirmiştir.

Moleküler taklit, bazı bakteriyel antijenlerin konak dokularındaki oto antijenlerle yapısal benzerlik taşıması sonucu immün sistemin yanılmasına yol açmasıdır. Normalde zararsız olan mikroorganizmalara karşı gelişen bağışıklık yanıtı, benzer yapılar taşıyan konak dokularını da hedef alarak otoimmün bir süreci başlatabilir. Özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi bazı türlerin protein dizilerinde insan antijenleriyle benzer motifler taşıdığı gösterilmiştir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde bu çapraz tanıma durumu, oto antikor üretimini ve ilgili organ hasarını tetikleyebilir.

Geçirgen bağırsak sendromunda, bağırsak epitel bariyer bütünlüğünün bozulması sonucunda LPS, bakteriyel DNA, toksinler ve çeşitli besin antijenleri sistemik dolaşıma geçebilir. Böylece immün sistemin sürekli alarmda kalmasına neden olarak kronik inflamatuvar süreçler başlamış olur. Çölyak hastalığı, HT ve T1D gibi otoimmün hastalıklarda bağırsak geçirgenliğinin artışı bu bağlantıyı desteklemektedir.

Sağlıklı bireylerde yararlı ve zararlı bakteriler arasında dengeli bir dağılım söz konusudur. Disbiyozis sonucu yararlı bakterilerin (*Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) baskılanması ve fırsatçı patojenik bakterilerin (*Escherichia coli*, *Proteobacteria*) çoğalması ile proinflamatuvar bir durum oluşur. Bu durum, yardımcı T hücre alt grupları (Th17 ve Treg) arasındaki dengenin bozulmasına yol açar. KZYA üreten bakterilerin azalması; butirat gibi anti inflamatuvar metabolitlerin düzeyini düşürerek Treg hücrelerinin aktivasyonunu engeller ve Th17 yanıtının baskın hale gelmesine yol açar (143). Böylece, immün homeostazın bozulması otoimmün hastalıkların başlamasında rol oynayabilir.

2.4.8.1 Mikrobiyota ve metabolik hastalıklar

Disbiyozisin glikoz homeostazını bozması ve inflamatuvar süreçleri tetiklemesiyle obezite, hiperlipidemi ve tip 2 diyabet(T2D) gibi metabolik hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (165,166). Obez kişilerde yapılan çalışmalar *Firmicutes/Bacteroidetes* oranında artış olduğunu ve KZYA üretiminin zayıf bireylere kıyasla daha fazla olduğunu göstermiştir (167,168). T2D hastalarında ise *Firmicutes* ile *Clostridia* filumlarında azalma ve *Akkermansia muciniphila* gibi faydalı bakterileri miktarında düşüş gözlenmiştir (169). Prediyabetik bireyler incelendiğinde bakteriyel kompozisyonda farklılıklar tespit edilmiştir (166). Larsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar, disbiyozisin diyabet gelişimiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (170). Ancak metabolik hastalıkların gelişimini öngörmeye yönelik olarak hala net bir yanıt bulunmamaktadır (171).

2.4.8.2 Mikrobiyota ve kardiyovasküler hastalıklar

Bağırsak mikrobiyotasının endotoksemi ve sistemik inflamasyon yoluyla kardiyovasküler hastalıkları tetiklediği düşünülmektedir (172). Aterosklerotik plaklarda patojenik bakterilere ait DNA parçalarının bulunması, bakteri metabolitlerinin endotelial hasarı artırabildiğini düşündürmektedir.

2.4.8.3 Mikrobiyota ve nörolojik hastalıklar

BM ile merkezi sinir sistemi arasındaki iletişim, bağırsak-beyin eksenini üzerinden gerçekleşmektedir (171). Alzheimer hastalığı, Otizm Spektrum Bozukluğu, Depresyon, Parkinson hastalığı ve Multipl Skleroz (MS) gibi nörolojik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (173,174). MS hastalarında *Akkermansia muciniphila* miktarında artış, *Prevotella* türlerinde ise azalma gözlenmiştir (175,176). Parkinson hastalığında bağırsakta proinflamatuvar bakterilerin artışı ve butirat üreten bakterilerin azalması dikkat çekmektedir. Duygu durum bozukluklarında *Actinobacteria* ve *Enterobacteriaceae* bolluğu artarken *Faecalibacterium* türleri azaldığı saptanmıştır (177). Majör depresyona sahip bireylerde *Clostridium* ve *Prevotella* cinslerinin

bolluğu artmıştır. Bu değişikliklerin, nöroinflamasyon ve hastalığın progresyonuyla ilişkili olduğu bildirilmektedir. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi türlerin depresyon ve anksiyete semptomlarını hafifletici etkileri bulunmuştur.

2.4.8.4 Mikrobiyota ve hepatolojik hastalıklar

Metabolik İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD) ve diğer hepatolojik bozukluklar da mikrobiyota ile ilişkilendirilmiştir (178). MAFLD'da *Bacteroidetes* ve *Bifidobacterium* türlerinde azalma, *Actinobacteria* türlerinde artış saptanmıştır (179). Bunun yanı sıra, *Dorea* seviyelerindeki artışın Metabolik İlişkili Steatohepatit (MASH) hastalarında görüldüğü bildirilmiştir. Bu değişiklikler, mikrobiyota ürünlerinin karaciğer metabolizmasındaki etkileriyle açıklanabilir.

2.4.8.5 Mikrobiyota ve otoimmün hastalıklar

Disbiyozisin; HT, GH, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceğine dair kanıtlar her geçen gün artmaktadır (74,94). Otoimmün hastalıklarda *Bacteroides* ile *Prevotella* gibi bakterilerin baskın olduğu ve immün sistem üzerindeki etkileriyle hastalıkların klinik seyrine katkıda buldukları gözlenmiştir. Romatoid artrit hastalarında *Prevotella copri* gibi spesifik bakterilerin artışı saptanmışken, tip 1 diyabette *Clostridium* ve *Bacteroides* türlerinde değişiklikler izlenmiştir (180–182).

2.5 Tiroid Hastalıklarında Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü

Otoimmün tiroid hastalıkları (OITH) başta HT ve GH olmak üzere; endokrin sistemin en sık karşılaşılan otoimmün hastalıkları arasında yer almaktadır. Klinik tabloları farklılık gösterse de bu hastalıklar genetik yatkınlık temelinde gelişen ve çevresel faktörlerin etkisiyle şekillenen ortak immünolojik mekanizmalar üzerinden ortaya çıkmaktadır (183). OITH patogeneğinde çevresel tetikleyiciler arasında iyot alımı, enfeksiyon ve stres gibi faktörlerin yanı sıra, bağırsak mikrobiyotasının da bu sürecin ayrılmaz bir bileşeni olabileceğini öne sürülmektedir. Bu süreçte; moleküler

taklit, bystander T hücre aktivasyonu, post-translasyonel protein modifikasyonları, proinflamatuvar mukozal yanıtın artışı, disbiyozis, bakteriyel aşırı çoğalma ve bağırsak geçirgenliğinin artması gibi mekanizmaların etkili olduğu ileri sürülmektedir (9).

BM, tiroidin fizyolojik işlevlerinin sürdürülmesinde ve tiroid hastalıklarının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Öncelikle iyot, selenyum, çinko ve demir gibi tiroid hormon sentezi için kritik mikro besinlerin emilimini düzenleyerek hem hormon üretimini hem de metabolizmasını etkilemektedir (76,81). Ayrıca, iyotironin metabolizması ve enterohepatik döngüde görev alarak dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerini dolaylı biçimde düzenler (153). Disbiyozise bağlı epitel bariyer bütünlüğünün bozulması toksin, antijen ve bakteriyel metabolitlerin dolaşıma geçişini kolaylaştırarak sistemik inflamasyonu tetikler. Bu durum otoimmün cevabın uyarılmasına ve tiroid hastalıklarının gelişimine zemin hazırlamaktadır (186). Nitekim germ free sıçanlara mikrobiyota transferi ile HT yatkınlığı artmasıyla mikrobiyotanın otoimmün tiroid hastalıklarına etkisi deneysel olarak desteklenmiştir (76).

Meta analiz verileri, OİTH olgularında *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* miktarının anlamlı derecede azaldığını, *Bacteroides fragilis*'in ise arttığını göstermektedir (184). Bunun yanı sıra bazı *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri, protein dizilerindeki yapısal benzerlik nedeniyle anti-TPO ve anti-Tg antijenlerine çapraz reaksiyon verebilen antikörlerin gelişimini kolaylaştırarak 'moleküler taklit' mekanizması ile otoimmün yanıtları tetiklediği bildirilmiştir (185,186). Zhao ve ark. ile Liu ve ark. çalışmalarında, OİTH olan bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla α çeşitliliğin ve belirli mikrobiyota üyelerinin zenginliğinin azaldığı bildirilmiştir (187,188). Ancak, mevcut veriler OİTH ile BM arasındaki ilişkinin nedenselliğini doğrudan ortaya koyacak güçlü kanıtlar sunamamaktadır.

2.5.1 Hipotiroidi ve mikrobiyota

Hipotiroidi, yalnızca metabolik hızın düşmesiyle sınırlı kalmayıp, bağırsak mikrobiyotasında da belirgin bir disbiyozis tablosu ortaya çıkarmaktadır. Çok merkezli çalışmalarda hipotiroidi olgularında *Bacteroides*, *Escherichia*, *Shigella* ve

Parasutterella gibi proinflamatuvar *Proteobacteria* üyelerinin zenginleştiği; buna karşılık KZYA sentezleyen bakterilerin (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Prevotella* ve *Dialister*) baskılandığı gösterilmiştir (185,189).

HT olan bireylerde BM'ndaki değişiklikler hem ötiroid hem de hipotiroid evrelerde yapılan çalışmalarda detaylı biçimde rapor edilmiştir. Ishaq ve ark., 29 HT hastası ile 12 sağlıklı birey üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumlarının azaldığını; buna karşılık *Proteobacteria* ve *Cyanobacteria* filumlarının arttığını bildirmiştir. Aynı çalışmada *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türlerinin anlamlı oranda azaldığı; *Escherichia coli* düzeylerinin ise belirgin biçimde arttığı saptanmıştır. Ayrıca HT hastalarının dışkı örneklerinde *Bacteroides uniformis*, *Shigella dysenteriae*, *Sporomusa ovata* gibi potansiyel patojen bakteriler baskın olarak bulunmuştur. Bu bulgular, HT ile ilişkili bağışıklık düzensizliklerinin disbiyozisle paralel ilerleyebileceğini düşündürmektedir (189).

Benzer şekilde Liu ve arkadaşlarının 45 ötiroid ve 18 hipotiroid HT hastası ile 34 sağlıklı kontrolü karşılaştırdığı çalışmada, hipotiroid grubunda mikrobiyal çeşitlilik ve zenginlik anlamlı düzeyde azalmıştır. *Phascolarctobacterium faecium* gibi türlerin hipotiroidi grubunda baskın hale geldiği; ötiroid olanlarda ise *Lachnospiraceae incertae sedis*, *Alistipes*, *Subdoligranulum* gibi cinslerin zenginleştiği raporlanmıştır. Özellikle *Phascolarctobacterium faecium*, konakta asetat ve propiyonat üretimi ile metabolik durumu etkileyebilecek bir tür olarak öne çıkmıştır. Ayrıca bazı bakteri cinslerinin sT4 ve TSH düzeyleriyle anlamlı korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (188).

Hipotiroidi tanımlı 52 hastayı içeren bir başka çalışmada, *Veillonella* ve *Paraprevotella* gibi KZYA üretiminde görevli bakterilerin hem azaldığı hem de sT3 ve sT4 düzeyleriyle pozitif, TSH düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada artmış serum LPS düzeyleri ve azalmış intestinal sıkı bağlantılar, mRNA ekspresyonu, "leaky gut" hipotezini desteklemektedir. Hipotiroid hastalardan alınan dışkı örnekleriyle yapılan fekal transplantasyon sonucunda, farelerde total T4 düzeylerinin azaldığı ve mukozal bariyer bütünlüğünün bozulduğu gösterilmiştir (190).

Latin Amerika kökenli HT hastalarında *Bifidobacterium* türlerinin anlamlı düzeyde azaldığı, *Bacteroides* türlerinin ise arttığı gösterilmiştir. Buna karşın, Çin’de yapılan çalışmada *Prevotella* ve *Bacteroides* türlerinin azaldığı rapor edilmiştir. Çalışmalar arasında gözlenen farklılıklar, büyük ölçüde kullanılan mikrobiyota analiz yöntemlerine, coğrafi dağılıma, bireylerin yaşam tarzına ve diyet alışkanlıklarına bağlı olabilir (190).

Başka bir çalışmada da HT hastalarında *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı artmış ve özellikle *Lachnospiraceae* familyasının baskın hale geldiği gözlenmiştir. *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella* ve *Lachnoclostridium* gibi genellikle anti inflamatuvar özellik gösteren cinslerin azaldığı, buna karşılık *Blautia*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Fusicatenibacter*, *Romboutsia*, *Dorea* ve *Eubacterium* gibi türlerin daha yüksek düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu bakterilerden bazıları ile anti-TPO ve anti-Tg oto antikor düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Örneğin, *Alloprevotella* cinsi serum sT4 düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterirken, *Romboutsia* cinsinin TSH düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (191).

2.5.2 Hipertiroidi ve mikrobiyota

Graves Hastaları’nda da tıpkı HT’de olduğu gibi disbiyozis tespit edilmiştir. GH’ları sağlıklı kontrollerle kıyasla daha düşük mikrobiyal çeşitlilik gösterdiği bazı çalışmalarda raporlanmıştır. Zhou ve ekibi, hipertiroidi hastalarında *Firmicutes/Bacteroides* oranının *Bacteroidetes* lehine bozulduğunu; *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* oranlarının azalması ile *Enterococcus* oranının anlamlı derecede arttığını göstermiştir (192). Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında *Firmicutes* filumunun belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir. Bütirat üretiminde görevli *Ruminococcus* ve *Lachnospiraceae* GH’larında düşük saptanırken; *Prevotellaceae*, *Coriobacteriaceae* ve *Actinomycetaceae* gibi ailelerin fazla bulunduğu rapor edilmiştir. *Prevotella* artışı, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda gözlemlenen ve inflamatuvar yanıtı neden olabilen değişim olarak yorumlanmıştır. *Lachnospiraceae* ve *Faecalibacterium* gibi

bütirat üreten faydalı bakterilerin azalması ise antiinflamatuvar yanıtın azaldığını göstermektedir. Meta analizde GH'larında *Bifidobacterium* cinsinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda bulunduğu sonucuna varılmıştır. Bazı yararlı bakterilerin paradoksal artmış olabileceğini bize göstermektedir. Aynı analizde *Prevotella* cinsinin de artışı gösterilmiştir. *Bifidobacterium* faydalı kabul edilen bir bakteri grubu olduğundan bu sonuçlar çelişkili gelebilir (193). Ancak bu durum, GH'larındaki mikrobiyal değişimin HT'den kısmen farklı bir desende olabileceği veya çalışmalarındaki popülasyon, diyet farkları gibi nedenlerin sonucu etkileyebileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmaların sonucunda genel düşünce GH'larda mikrobiyal kompozisyonların belirgin biçimde değiştiğidir. Ayrıca Ishaq ve arkadaşlarının çalışması, GH hastalarında *Haemophilus Parainfluenza*'nın belirgin bir artış gösterdiğini ve bunun potansiyel patojenlerden biri olabileceğini ortaya koymuştur (194). Aynı zamanda *Proteobacteria*, *Helicobacteraceae* ve *Cyanobacteria* gibi filumların da GH'nda artış gösterdiği bildirilmektedir.

Shi ve ekibi çalışmasında, Graves oftalmopati hastalarda *Bacteroidetes* artışını vurgulamıştır (76,195). *E. Coli* endoto Shi ve ekibi çalışmasında, Graves oftalmopati hastalarda *Bacteroidetes* artışını vurgulamıştır (76,195). *E. Coli* endotoksini gibi bazı bakteriyel toksinlerin GH'na sıklıkla eşlik eden oftalmopayi ağırlaştırabileceği öne sürülmüştür. *Yersinia enterocolitica*'nın dış membran porin proteininin TSH reseptörü ile paylaştığı benzer epitoplara saptanmıştır. Bunun sonucu *Yersinia* enfeksiyonu sonrası bazı kişilerde TRAb ile GH ilişkisi öne sürülmüştür (196). Guarneri ve Benvenega, *Yersinia*, *H.Pylori* ve *Clostridium botulinum* gibi mikroorganizmaların tiroid antijenlerine benzer yapılar taşıması nedeniyle OİTH'na yol açabileceği öne sürmüştür (197).

Proteus mirabilis gibi bazı bakterilerin ürettiği enzim ve metabolitlerin, konakta patojenlerin post-translasyonel modifikasyonlar ile yapısını değiştirerek otoantikor oluşumunu artırarak Graves patogeneziye katkı sağlayabileceği vurgulanmaktadır (193).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Deney Hayvanları ve Gruplama

Çalışmamızda altı haftalık 150-200 gram ağırlığında erkek cins Wistar Albino (WA) türü 25 sıçan kullanılmıştır. Deney hayvanları kontrol (n=3), kimyasal olarak indüklenmiş hipertiroidi (HE) (n=6), kimyasal olarak indüklenmiş hipotiroidi (HO) (n=6), sahte operasyon (SHAM) (n=5) ve cerrahi ile indüklenmiş hipotiroidi (SHO) (n=5) olmak üzere beş gruba ayrılmıştır. Deneklerin %24'ü HO, %24'ü HE, %12'si kontrol, %20'si SHAM, %20'si SHO grubundadır. Sıçanlar belirli bir patojen içermeyen tesislerde, kontrollü ortam sıcaklığı $22^{\circ}\text{C} \pm 2$ ile %45-65 nemde 12 saatlik aydınlık ve karanlık döngüsü altında tekli kafeslerde bireysel olarak barındırıldı. Hayvanların barınma ortamlarındaki kafes içi zenginleştirme materyalleri, sosyal izolasyon stres maruziyeti açısından sıkça değiştirildi. Bu durum tüm gruplarda standartlaştırılmıştır ve deneysel tasarımın bir parçası olarak planlanmıştır. Hayvanlar diyet ve suya serbestçe erişebildi. Bütün sıçanlar Acıbadem Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde üretildi. Tüm prosedürler *National Research Council* tarafından yayımlanan *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* rehberine uygun olarak gerçekleştirilmiştir (198).

Tablo 1. Hayvanların gruplandırılması

Grup Kodu	Grup Adı	Açıklama	n (hayvan sayısı)
K	Kontrol grubu	Müdahale uygulanmayan sağlıklı sıçanlar	3
HE	Kimyasal olarak indüklenen hipertiroidi	Levotiroksin sodyum ile tirotoksikoz oluşturulan grup	6
HO	Kimyasal olarak indüklenen hipotiroidi	Metimazol ile hipotiroidi oluşturulan grup	6
SHAM	Sahte operasyon grubu	Cerrahi prosedür uygulanmış ancak tiroid çıkarılmamış	5
SHO	Cerrahi ile indüklenmiş hipotiroidi	Subtotal tiroidektomi ile hipotiroidi oluşturulan grup	5

3.2 Sıçanlarda Deneysel Hipertiroidi Modeli Oluşturma

3.2.1 İlaçla indüklenen hipertiroidi

İlaç ile indüklenen hipertiroidi grubuna, vücut ağırlığı başına 2 mg (2 mg/kg) dozunda, intraperitoneal olarak Levotiroksin sodyum (LT4) enjekte edildi. Bu tedavi protokolü, haftada beş gün olmak üzere toplam dört hafta boyunca sürdürüldü. Tedavi sürecinin ardından, deneyin sonlandırılmasından önce hayvanların iyileşmesine ve tiroid hormon düzeylerinin fizyolojik sınırlarına dönmesine olanak tanımak amacıyla, ilaç uygulaması üç hafta süreyle kesildi.

3.3 Sıçanlarda Deneysel Hipotiroidi Modeli Oluşturma

Sıçanlarda hipotiroidi modeli kimyasal ve cerrahi ile iki şekilde oluşturuldu.

3.3.1 İlaçla indüklenen hipotiroidi

İlaçla indüklenen hipotiroidi grubunda vücut ağırlığı başına 1 mg (1mg/kg) dozunda, oral gavaj yoluyla metimazol verildi. Bu tedavi protokolü, haftada beş gün olmak üzere toplam dört hafta boyunca sürdürüldü. Tedavi sürecinin ardından, protokolün sonlandırılmasından önce hayvanların iyileşmesine ve tiroid hormon düzeylerinin fizyolojik sınırlarına dönmesine olanak tanımak amacıyla, ilaç uygulaması üç hafta süreyle kesildi.

3.3.2 Ameliyat ile indüklenen hipotiroidi

Kimyasal olmayan nedenlere bağı hipotiroidizm geliştirmek için sıçanlarda subtotal tiroidektomi yapıldı. Bu cerrahi işlemdede, tiroid fonksiyonlarını korumak için küçük tiroid kalıntısı bırakılacak şekilde tek taraflı tiroid bezi totale yakın eksize edildi. Böylece sıçanlarda hipotiroidi oluşturulurken yaşamlarını sürdürmeleri için tiroid hormon takviyesi gerekmemiştir. Boyun orta hattı üzerinde yaklaşık 2 cm'lik yatay bir insizyon ile her iki taraftan submandibular bezlerin ayrılmasının ardından,

derin servikal fasya ve strap kaslarının yüzeyel tabakası açığa çıkarılarak lateral olarak disseke edildi. Tiroid ve trakea daha sonra açığa çıkarılarak tiroid dokuları ortaya konuldu. Ardından tek taraflı tiroid dokusu totale yakın çıkarıldı.

SHAM grubunda ise, cerrahi prosedür boyun orta hattındaki yatay bir cilt insizyonu ile başlatılarak; trakea ve tiroid bezi ortaya konulduktan sonra insizyon hattı kapatıldı. SHAM grubundaki cerrahi süreç, tiroidektomi geçiren sıçanlara benzer düzeyde anestezi ve cerrahi stres uygulanmasıdır.

3.4 Kan Örneklerinin Toplanması

Kan örnekleri, tüm gruplardan 4. ve 7. haftada vena jugularisten alındı. Etilen Diyamin Tetraasetik Asit (EDTA)'lı tüpe 3 cc alınan kan örnekleri santrifüjlenip -80 derecede saklandı. Bu örneklerde serum TSH ve sT4 seviyeleri bakıldı.

3.4.1 Serbest T4 düzey ölçümü

-80 °C'de muhafaza edilen örnekler analiz öncesi oda sıcaklığına getirildi. Elabscience T4 ELISA kit (E-EL-0100) ile üretici protokolüne göre sT4 konsantrasyonu ölçüldü. Her bir ELISA plate kuyucuğuna örnek/standart/negatif kontrol'den 50 µl aktarıldı ve üzerine 50 µl Biotinylated Detection Ab solüsyonu eklendi. 45 dakika 37 °C'de inkübe edildikten sonra 350 µl Wash solüsyonu ile üç kez yıkama yapıldı. 100 µl HRP Conjugate solüsyonu eklenerek 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. Yıkama işlemi 5 kez daha tekrarlandıktan sonra 90 µl Substrate solüsyonu eklenip 37 °C'de ve karanlıkta 15 dakika inkübe edilerek renk değişimi sağlandı. İnkübasyon sonrası 50 µl Stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durdurulup hızlıca 450 nm'de absorbans ölçümü yapıldı. Standart OD450 ölçümleri ve karşılık gelen konsantrasyon değerleri kullanılarak çevrimiçi 4 parametrelili lojistik regresyon çevrimiçi hesaplayıcı (<https://www.aatbio.com/tools/four-parameter-logistic-4pl-curve-regression-online-calculator>) ile Standart Eğri grafiği oluşturulmuş ve bu grafiğe göre OD450 değerlerinden Thyroxine konsantrasyonu hesaplatılmıştır.

3.4.2 TSH düzey ölçümü

-80 °C’de muhafaza edilen örnekler analiz öncesi oda sıcaklığına getirildi. Elabscience Rat TSH ELISA kit (E-EL-R0976) ile üretici protokolüne göre TSH konsantrasyonu ölçüldü. Her bir ELISA plate kuyucuğuna örnek/standart/negatif kontrol’den 100 µl aktarıldı ve 90 dakika 37 °C’de bekletildi. Sıvı kısım atıldıktan sonra 100 µl Biotinylated Detection Ab solüsyonu eklenip 1 saat 37 °C’de inkübe edildi. 350 µl Wash solüsyonu ile üç kez yıkama yapıp 100 µl HRP Conjugate solüsyonu eklenerek 37 °C’de 30 dakika bekletildi. Yıkama işlemi 5 kez daha tekrarlandıktan sonra 90 µl Substrate solüsyonu eklenip 37 °C’de karanlıkta 15 dakika inkübe edilerek renk değişimi olması sağlandı. İnkübasyon sonrası 50 µl Stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu ve hızlıca 450 nm’de absorbans ölçümü yapıldı. Standart OD450 ölçümleri ve karşılık gelen konsantrasyon değerleri kullanılarak çevrimiçi 4 parametrelili lojistik regresyon çevrimiçi hesaplayıcı (<https://www.aatbio.com/tools/four-parameter-logistic-4pl-curve-regression-online-calculator>) ile Standart Eğri grafiği oluşturulmuş ve bu grafiğe göre OD450 değerlerinden TSH konsantrasyonu hesaplatılmıştır.

3.5 Dışkı Örneklerinin Toplanması

Deney süresinin 0, 4 ve 7. haftalarında tüm hayvan gruplarından taze dışkı örnekleri steril eppendorf tüplere toplanıp -80 derecede muhafaza edildi.

3.6 Mikrobiyota Analizi

3.6.1 Giriş

16S ribozomal RNA (rRNA) geni, prokaryotik organizmaların 30S küçük ribozomal alt biriminin yaklaşık 1500 baz çifti uzunluğundaki bir bileşeni olup V1’den V9’a kadar adlandırılan dokuz hiper değişken bölge içerir. Bu bölgeler, ribozomun ikincil yapısına katkı sağlar ve korunmuşluk derecelerine göre farklı taksonomik seviyelerde sınıflandırma yapılmasını mümkün kılar. Daha konservatif bölgeler üst

düzyey (filum, aile) sınıflandırmalar için kullanılırken, daha değişken bölgeler cins ve tür düzeyinde ayırım sağlar. Bu özellikleri sayesinde 16S rDNA dizilemesi, bakteriyel taksonomik sınıflandırma ve filogenetik analizler için yüksek doğrulukta, güvenilir bir yöntem olarak tercih edilir.

3.6.2 Kalite kontrolü, kütüphane hazırlığı ve dizileme süreci

Amplikon dizileme süreci örnekten veriye kadar birçok adımdan oluşur: örnek hazırlığı, DNA izolasyonu, PCR amplifikasyonu, ürün saflaştırması, kütüphane hazırlığı ve dizileme. Bu adımların her biri, elde edilen verinin kalitesini ve miktarını doğrudan etkileyebileceğinden, tüm süreç boyunca kalite kontrol (Quality Control – QC) adımları titizlikle uygulanmalıdır.

Mikrobiyota analizinde kullanılan dışkı örneklerinden elde edilen DNA'nın kalitesi, analiz sonuçlarının güvenilirliğini doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle örneklerdeki DNA konsantrasyonu Qubit cihazı ile ölçülmüş, DNA bütünlüğü ise agaroz jel elektroforezi ile değerlendirilmiştir. Olası RNA kontaminasyonunu önlemek için RNaz A ile sindirim yapıldı; ayrıca işleme ve saklama süreçlerinde degradasyonu önlemek amacıyla numuneler dikkatle işlenip bozulma riskleri minimize edilmiştir.

DNA izolasyonunun ardından, 16S rRNA geninin V3–V4 bölgelerini hedefleyen barkodlu primerler ile PCR amplifikasyonu gerçekleştirilmiştir. Uygun boyuttaki PCR ürünleri %2 agaroz jel ile seçilerek saflaştırılmış, ardından uç düzeltme ve adaptör ligasyonu yapılmıştır. Elde edilen ürünler eşit miktarda havuzlanarak Illumina MiSeq platformunda çift yönlü (paired-end) dizilemeye tabi tutulmuştur. Hazırlanan kütüphanelerin kalitesi Qubit, real-time PCR ve Bioanalyzer cihazları kullanılarak değerlendirilmiş ve dizileme için uygunluğu doğrulanmıştır.

3.6.3 Biyoinformatik analiz aşamaları

Dizileme sonrası elde edilen ham veriler, kalite kontrol ve filtrasyon adımlarından geçirilerek düşük kaliteli, kısa veya kontaminasyon şüphesi taşıyan sekanslar analiz

dışı bırakılmıştır. Gürültü azaltımı (denoising) için DADA2 algoritması kullanılmış ve her örnek için yüksek çözünürlüklü ASV (Amplicon Sequence Variant) dizileri oluşturulmuştur. Elde edilen ASV dizileri, QIIME2 platformunda classify-sklearn algoritması ile sınıflandırılmış; bu işlemde SILVA 138.1 veritabanı ve önceden eğitilmiş Naive Bayes sınıflayıcı kullanılmıştır. Böylece her bir ASV, filumdan tür düzeyine kadar taksonomik olarak tanımlanmıştır.

Anotasyonu yapılan bu veriler kullanılarak çok yönlü analizler gerçekleştirilmiştir. Örnek içi mikrobiyal zenginliği değerlendirmek için alfa çeşitliliği, örnekler arası mikrobiyal yapısal farklılıkları karşılaştırmak için beta çeşitliliği analizleri uygulanmıştır. Topluluk farklılıklarını görselleştirmek amacıyla temel koordinat analiz (PCoA) yöntemleri kullanılmıştır.

3.6.4 İstatistiksel incelemeler

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizleri için *SPSS 27 (Statistical Package for the Social Sciences)* programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metotlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde *Shapiro Wilks test* ve *Box Plot* grafiklerden yararlandı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin üç grup ve üzeri karşılaştırmalarında *Kruskal-Wallis* test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde *Dunn test* kullanıldı. Grup içi değerlendirmelerde Friedman test, farklılığa neden olan zamanın tespitinde Wilcoxon Düzeltmeli *Signed Rank Test* kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde *Spearman's* korelasyon analizi yapıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Farklı deney grupları arasında alfa çeşitliliği indekslerinin karşılaştırılması için *boxplot* grafikleri oluşturuldu. *Shannon* indeksi, *Simpson* indeksi ve zenginlik (*richness*) değerlendirmeleri dikkate alınmıştır. Tiroid fonksiyon testleri (TSH ve sT4) ile mikrobiyota kompozisyonu ilişkisi *Pearson* korelasyon yöntemi ile analiz edilmiştir.

4 BULGULAR

4.1 Vücut Ağırlık Değişimi

Gruplar arası zamana bağlı kilo değişimi değerlendirildiğinde; HO grubunda başlangıç, 4. ve 7. hafta ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ($p=0,002$) ve 7. haftadaki ortalama kilo artış oranı $\%63,71\pm4,65$ olarak saptanmıştır ($p=0,002$). HE grubunda da benzer şekilde anlamlı farklılık izlenmiş ($p=0,002$) ve ortalama kilo artış oranı $\%63,78\pm2,73$ olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda bu oran $\%63,37\pm0,95$ olup zamana bağlı değişim anlamlıdır ($p=0,043$). SHAM grubunda ortalama artış oranı $\%65,51\pm2,6$ olarak bulunmuş ve zaman içi farklılık anlamlıdır ($p=0,005$). SHO grubunda ise ortalama kilo artış oranı $\%43,72\pm12,26$ olup, ölçümler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,013$). Grupların başlangıçtan 7. haftaya kadar olan ortalama kilo artış oranları karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,035$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda SHAM grubunun kilo artış oranının, SHO grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,038$).

4.2 Tiroid Fonksiyon Parametreleri

4.2.1 TSH ölçümleri

Gruplar arasında 4. hafta TSH düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,039$). Bu farklılık HO grubundaki sıçanların 4. hafta TSH düzeylerinin SHAM grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük olmasından kaynaklanmaktadır ($p=0,040$). Ancak 7. hafta TSH düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlılık izlenmemiştir. Grupların kendi içinde 4. ve 7. hafta TSH düzeyleri kendi içinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Ancak gruplar arasında 4. haftadan 7. haftaya kadar olan TSH değişim miktarları değerlendirildiğinde anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,048$). Bu farklılığın, HE grubundaki sıçanların TSH düzeylerindeki değişimin, K ve SHO gruplarına

kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük olmasından kaynaklandığı gösterilmiştir (sırasıyla $p=0,042$ ve $p=0,047$).

4.2.2 sT4ölçümleri

Gruplar arasında 4. hafta serum sT4 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,039$). Bu farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda, HO grubundaki sıçanların 4. hafta sT4 düzeyleri SHAM grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,040$). Öte yandan, 7. hafta sT4 düzeylerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Grupların kendi içinde 4. haftadan 7. haftaya olan sT4 düzeyleri kendi içinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir. Ayrıca gruplar arası 4. haftadan 7. haftaya kadar gözlenen sT4 değişim miktarları karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

4.3 Bağırsak Mikrobiyotası Analiz Sonuçları

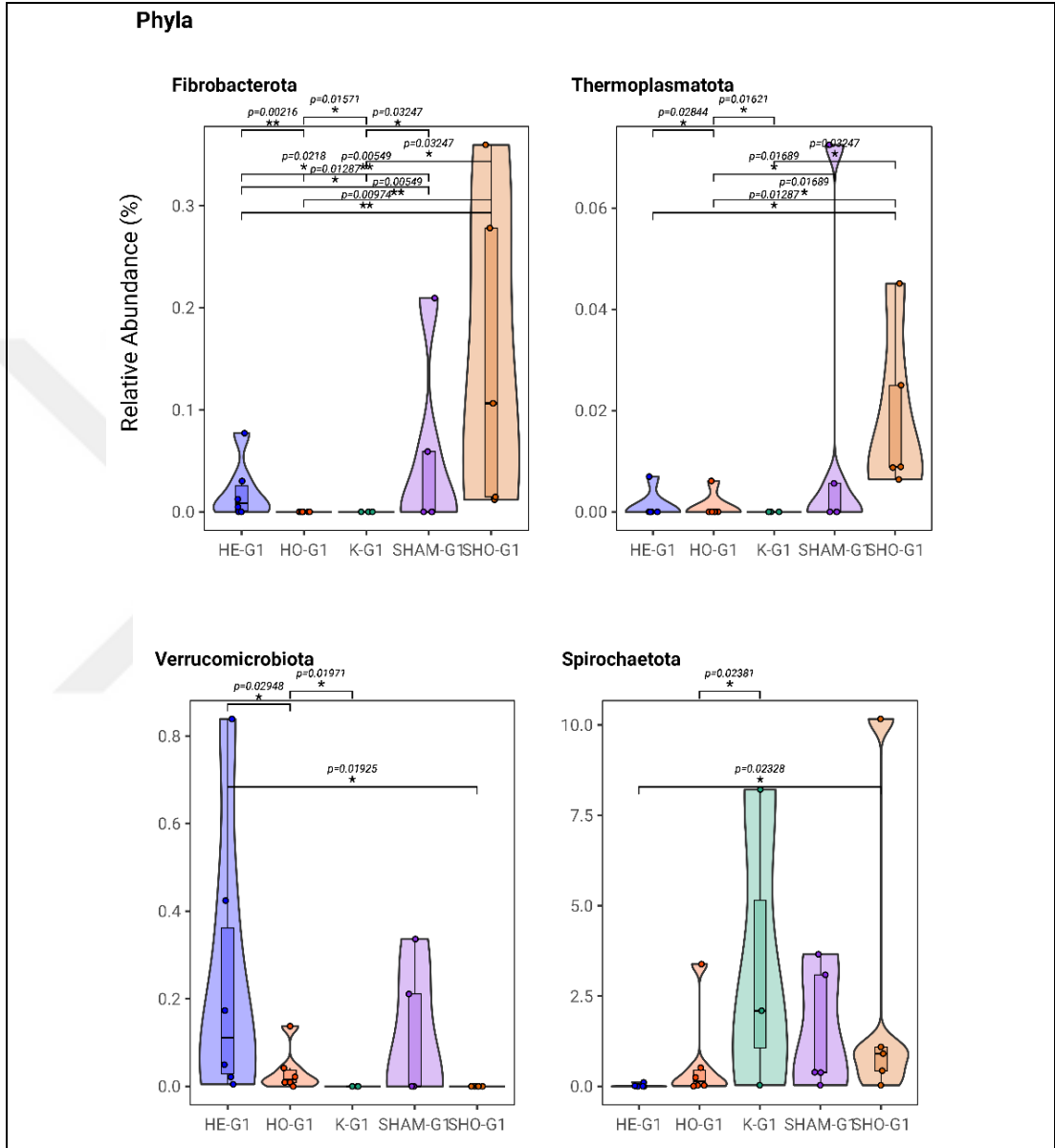
4.3.1 OTU'ların taksonomik dağılım ve göreceli bolluk oranları

Deney süresince bazı bakteriyel türlerin göreceli bolluk düzeylerinde hem gruplar arasında hem de zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. İstatistiksel analiz *Kruskal-Wallis testi* ile yapılmış olup $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Deney başlangıcında (0.hafta) toplanan örnekler G1, 4.hafta G2, 7.hafta G3 olarak adlandırılmıştır.

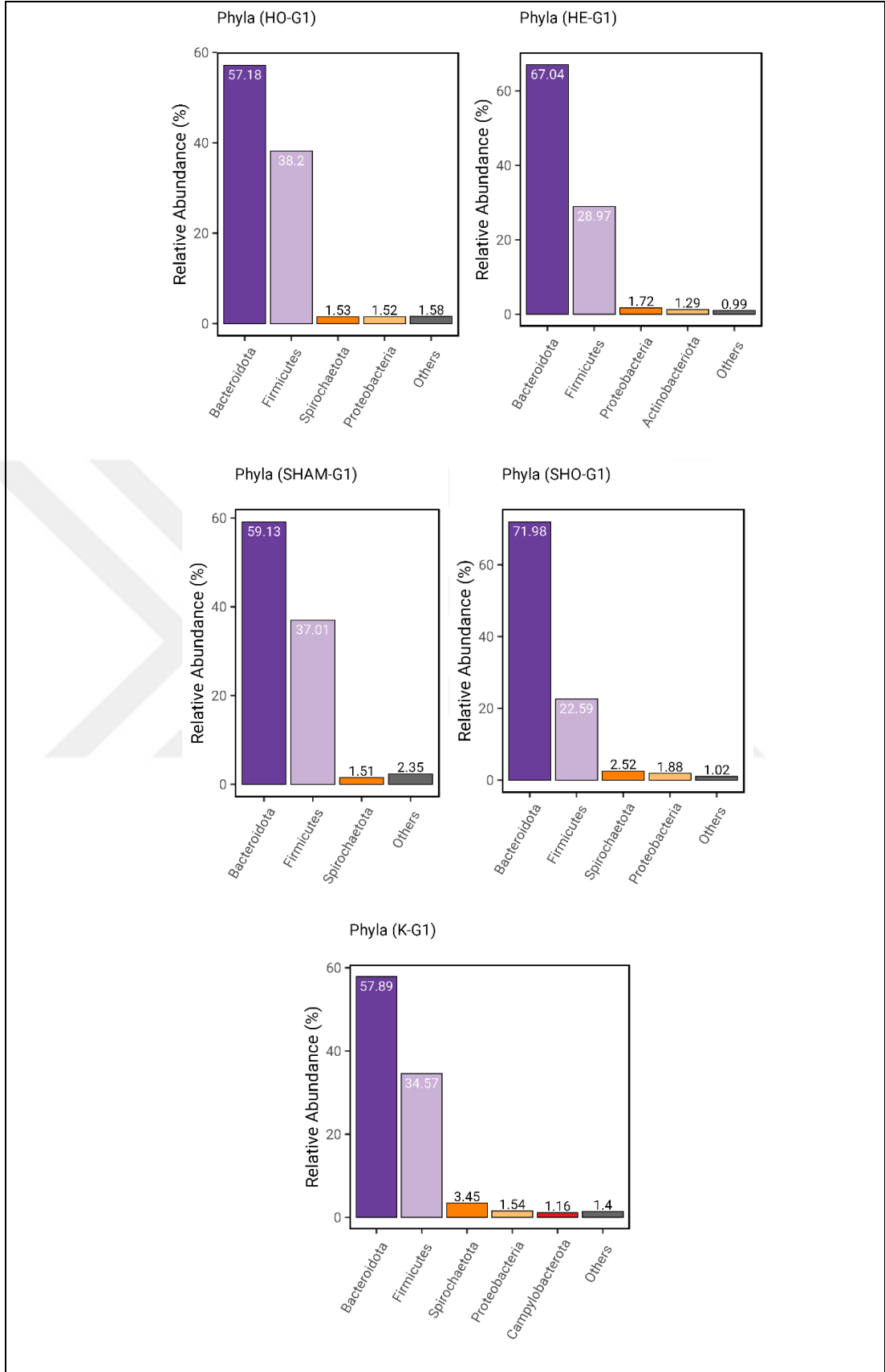
4.3.1.1 Filum düzeyi

Deney başlangıcında toplanan dışkı örneklerinde dört filum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu filumlar *Fibrobacterota*, *Thermoplasmatota*, *Verrucomicrobiota* ve *Spirochaetota*'dır (Şekil 1). Tüm gruplarda *Bacteroidota* ve *Firmicutes* en baskın olan filumlar olarak gözlenmiştir. K grubunda diğer gruplardan

farklı olarak *Campylobacterota* filumu saptanmışken, *Spirochaetota* filumu diğer gruplara kıyasla yaklaşık iki kat bolluكتadır (Şekil 2). Bu farklılıklar zamana bağlı analizlerimizde bizlere başlangıç değeri olarak yol göstermektedir.

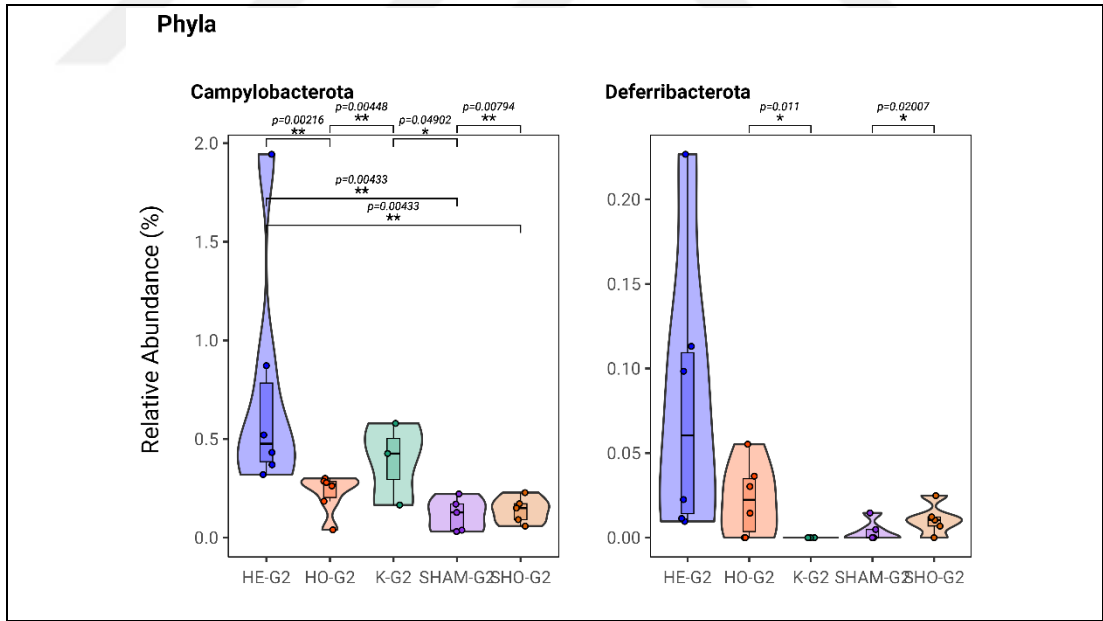


Şekil 1. Deney başlangıcında gruplar arası anlamlı filumlar

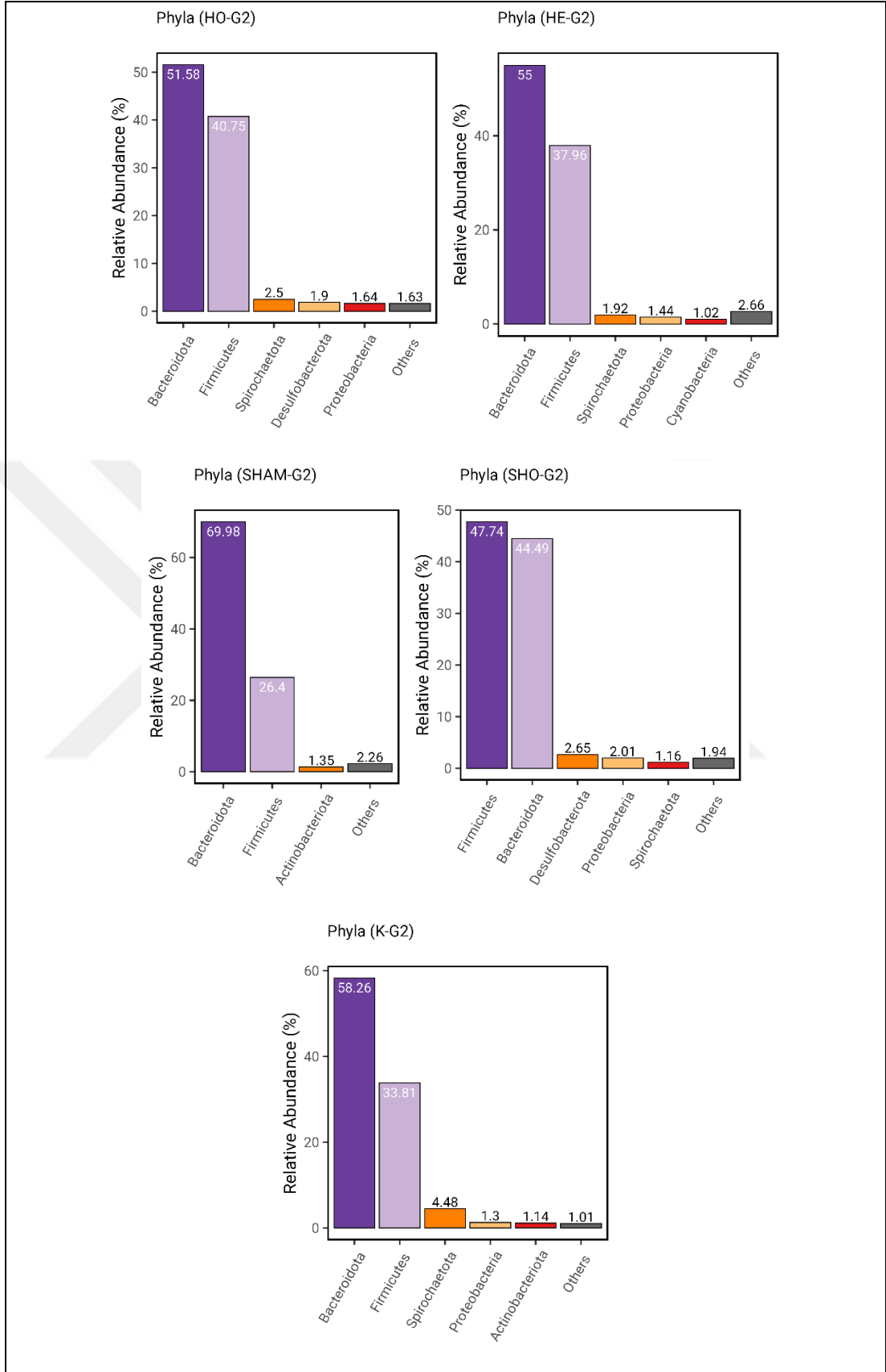


Şekil 2. Deney başlangıcındaki filum görelî bolluk yüzdeleri

Dördüncü haftada *Campylobacterota* ve *Deferribacterota* filumları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterilmiştir (Şekil 3). *Bacteroidota* ve *Firmicutes*'in tüm gruplarda baskınlığı devam ederken; SHO grubunda diğerlerinden farklı olarak en baskın filum *Firmucutes* olarak izlenmiştir. K grubundaki *Spirochaetota* filumunun diğer gruplara göre yaklaşık iki kat fazla olduğu gözlenmiştir (Şekil 3). Bu durum G1 anında da benzer şekilde karşımıza çıkmaktadır. Dört hafta içinde *Spirochaetota* filumundaki artış oranı incelendiğinde; HO grubunda en fazla olduğu görünmektedir. G1'den G2 zamanına ilerledikçe *Desulfobacterota* filumunda anlamlı artış olduğu, bu artışın özellikle HO ve SHO gruplarında belirgin olduğu gözlenmiştir (Şekil 4). HE grubunda G1'den farklı *Cyanobacteria* filumuna rastlamaktayız. *Campylobacterota* açısından anlamlılık HE ve HO (p=0.00216), HO ve K (p=0.00448), K ve SHAM (p=0.04902), SHAM ve SHO (p=0.00794), HE ve SHAM(p=0.00433), HE ve SHO(p=0.00433) grupları arasında saptanmıştır. *Deferribacterota* için ise HO ve K (p=0.011), SHAM ve SHO (p=0.02007) grupları arasında anlamlılık tespit edilmiştir (Şekil 3).

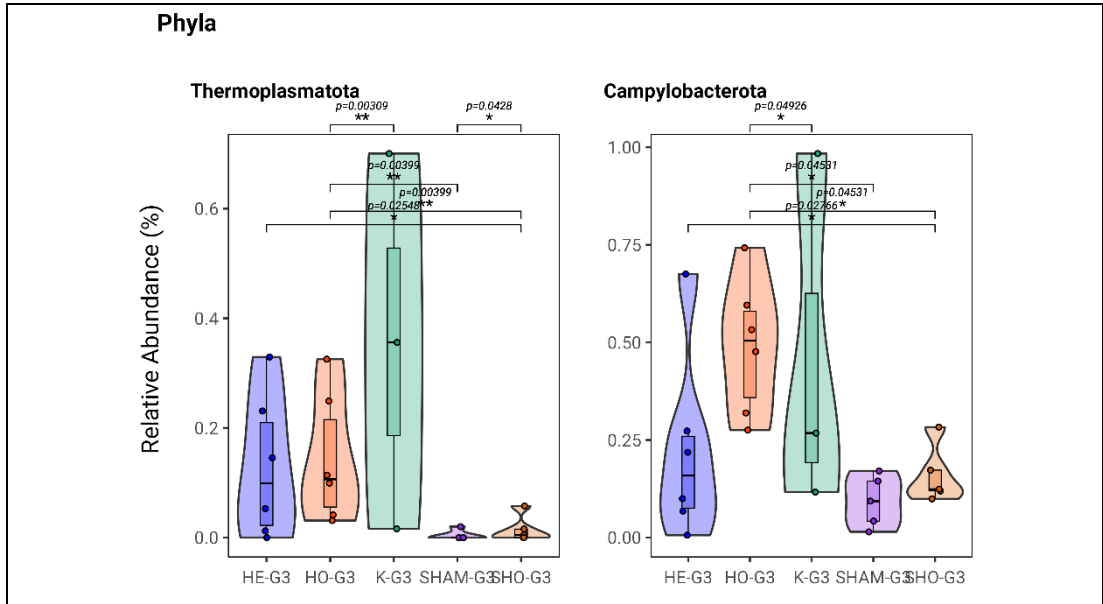


Şekil 3. Dördüncü haftada gruplar arasında istatistiksel anlamlı filumlar

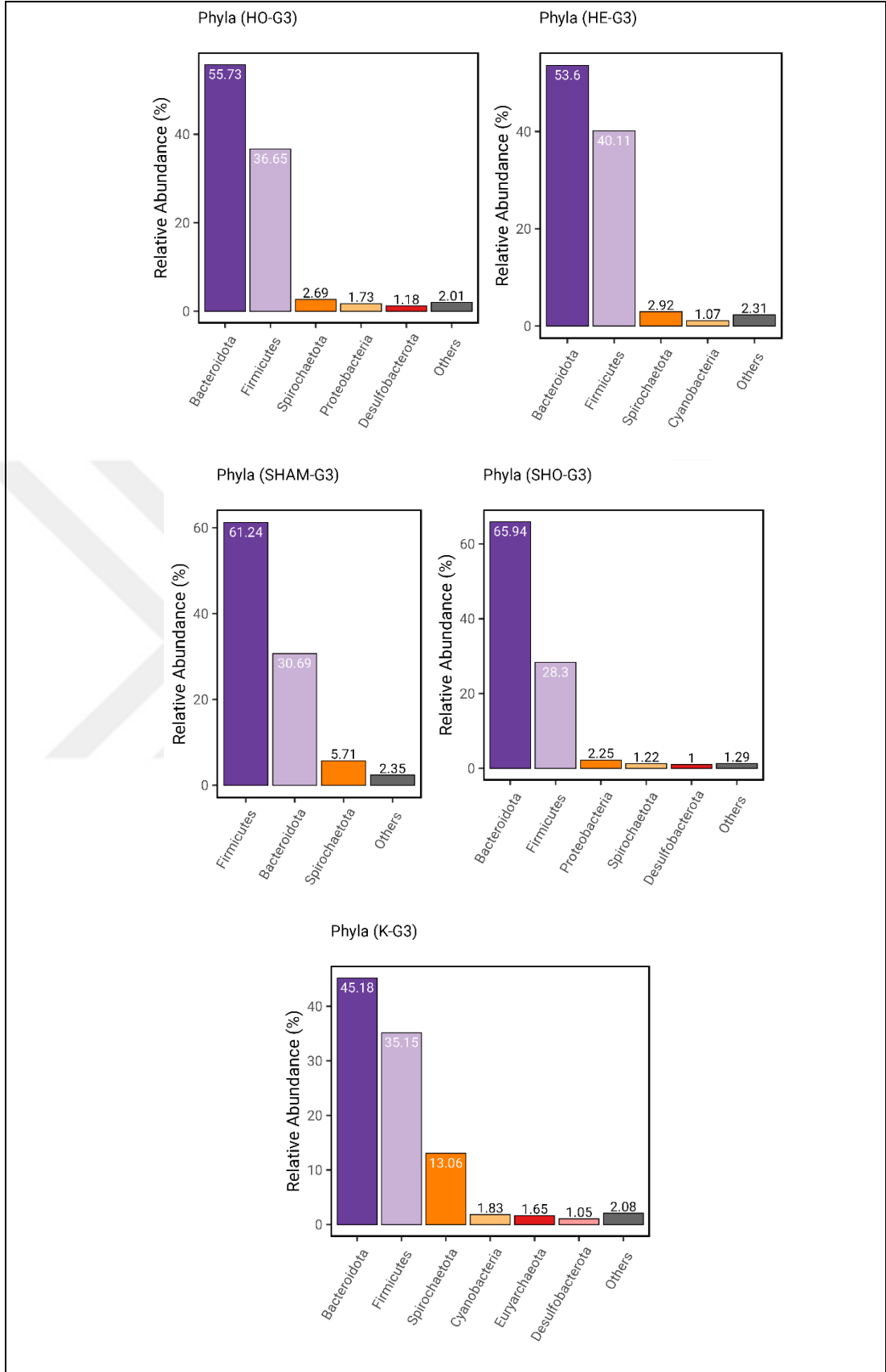


Şekil 4. Dördüncü haftada filum görelı bolluk yüzdeleri

Son örneklerin toplandığı 7.haftada *Thermoplasmatota* ve *Campylobacterota* filumlarının gruplar arasında anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür (Şekil 5). Tüm gruplarda *Bacteroidota* ve *Firmicutes* baskın filumlar olarak görülmeye devam etmektedir. SHO grubunda *Bacteroidota*, *Firmicutes* 'in önüne geçerek en baskın filum olarak izlenmiştir. SHAM grubunda ise *Firmicutes* en baskın filum olarak diğer gruplardan ayrılmıştır. K grubunda *Spirochaetota* filumu, diğer gruplara kıyasla yaklaşık altı kat fazla bollukta tespit edilmiştir (Şekil 6). Bu durum G1 ve G2 örneklerinde iki kat bolluk şeklinde gözlenmişken, G3'te daha da belirginleşmiştir. Dikkat çeken diğer önemli bulgumuz ise HE grubuna ait filumlar arasında *Cyanobacteria* popülasyonunun varlığıdır. G1'de hiçbir grupta bu filuma rastlanmazken, G2'de HE grubunda yaklaşık %1 oranında gözlenmiştir. G3 zamanında ise benzer bir yüzdelle varlığını sürdürdüğü görülmektedir (Şekil 6). *Cyanobacteria* G3'te K grubunda da rastlanmıştır. *Thermoplasmatota* HO ve K (p=0.00309), SHAM ve SHO (p=0.0428), HO ve SHAM (p=0.00399), HO ve SHO (p=0.00399), HE ve SHO (p=0.02548) grupları arasında; *Campylobacterota* filumunda ise HE ve SHO (p=0.02766), HO ve SHO (p=0.04531), HO ve SHAM(p=0.04531), HO ve K (p=0.04926) grupları arasında anlamlılık gözlenmiştir.



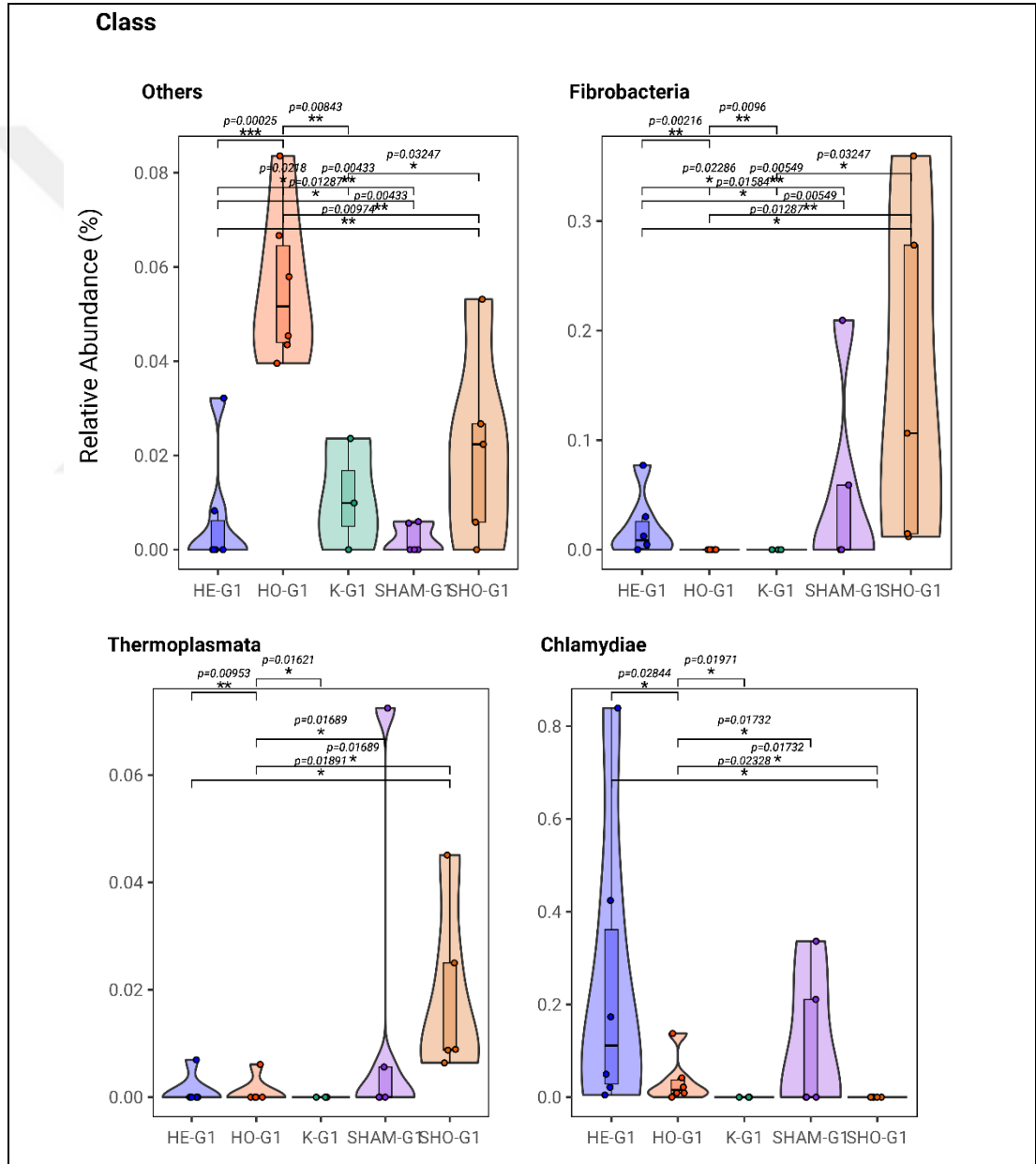
Şekil 5. Yedinci haftada gruplar arasında istatistiksel anlamlı filumlar



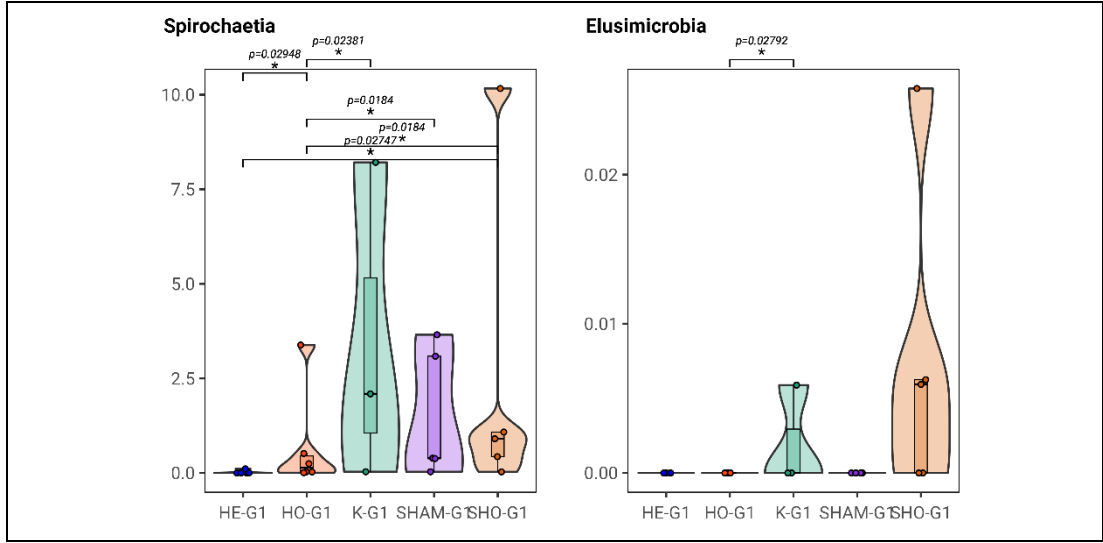
Şekil 6. Yedinci haftada filum göreli bolluk yüzdeleri

4.3.1.2 Sınıf düzeyi

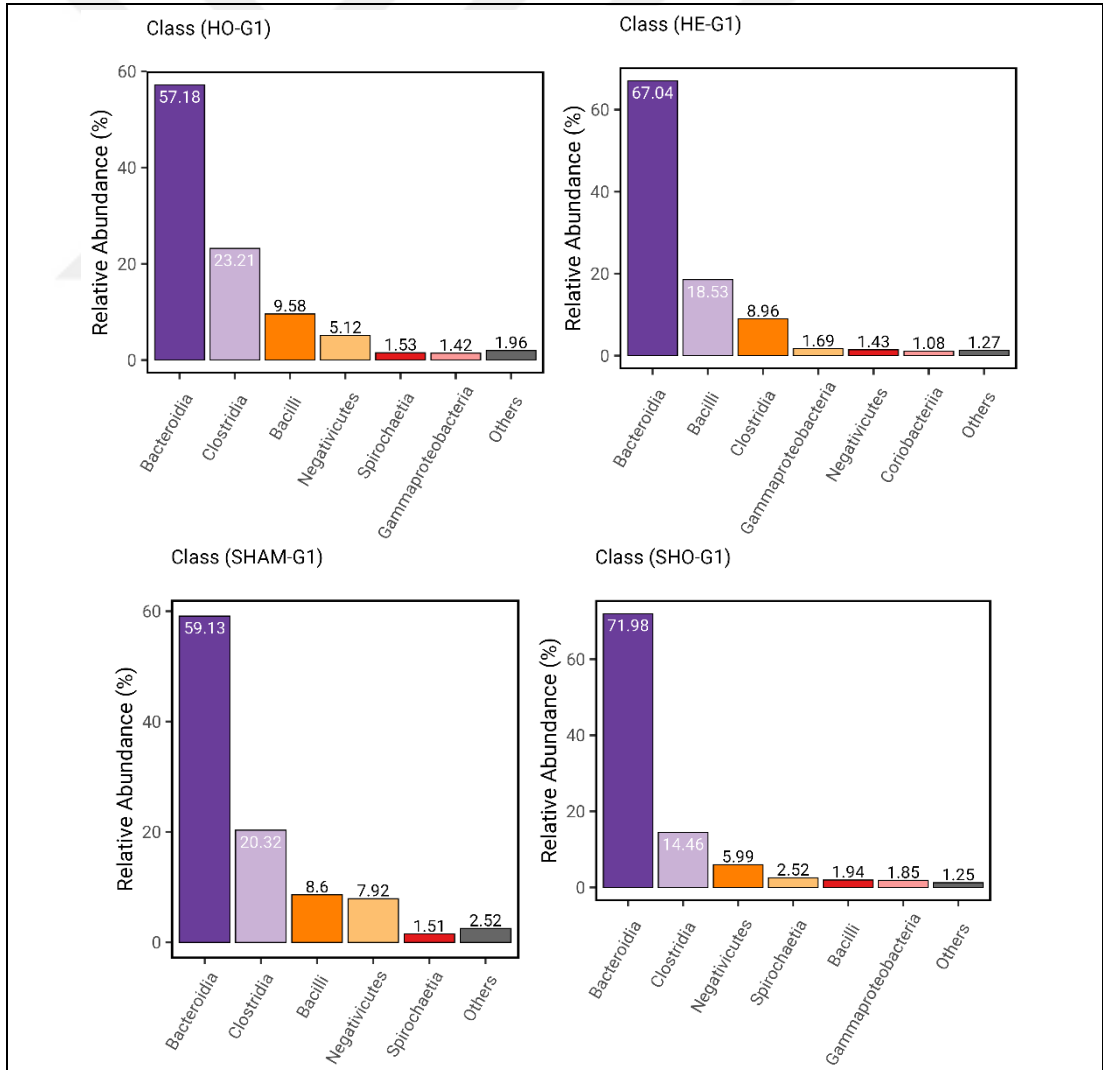
Deney başında *Fibrobacteria*, *Thermoplasmata*, *Chlamydiae*, *Spirochaetia* ve *Elusimicrobia* sınıflarında istatistiksel olarak anlamlılık izlenmiştir (Şekil 7). Tüm gruplarda *Bacteroidia* en baskın sınıf olarak gözlenmiştir. HE grubunda *Bacilli* ikinci en baskın sınıfken; diğer gruplarda *Clostridia*'dır. K grubunda *Spirochaetia* sınıfı diğerler gruplara kıyasla yaklaşık üç kat fazla saptanmıştır (Şekil 8).



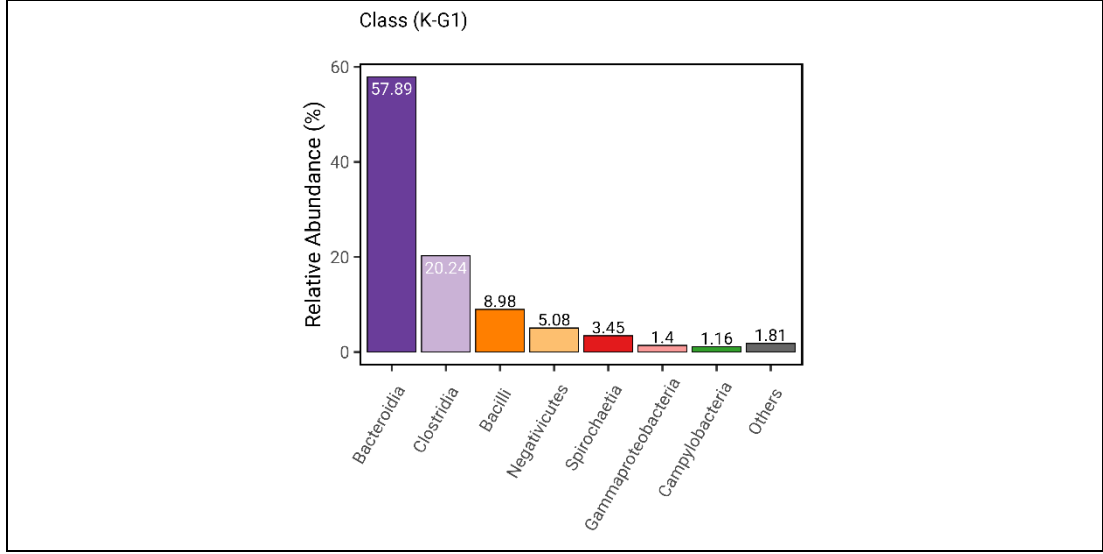
Şekil 7. Deney başlangıcı gruplar arasında istatistiksel anlamlı sınıflar



Şekil 7. Deney başlangıcı gruplar arasında istatistiksel anlamlı sınıflar (devam)

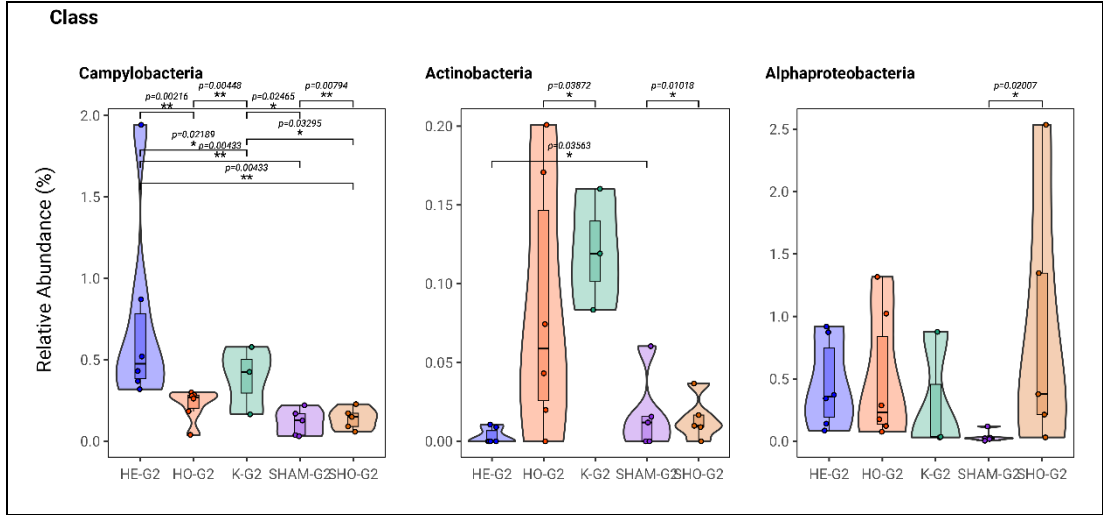


Şekil 8. Deney başlangıcı sınıf düzeyi göreli bolluk yüzdeleri

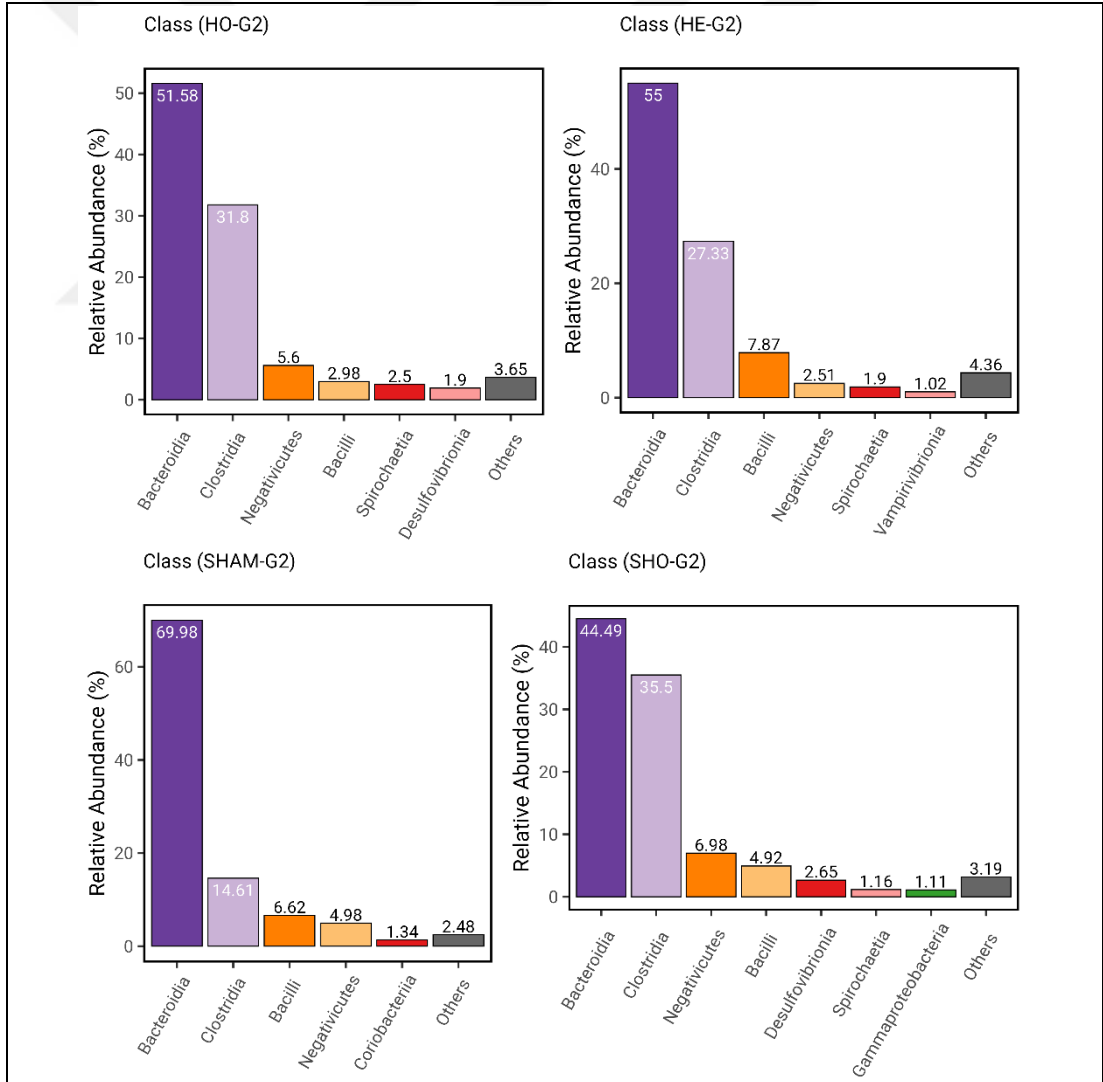


Şekil 8. Deney başlangıcı sınıf düzeyi göreli bolluk yüzdeleri (Devam)

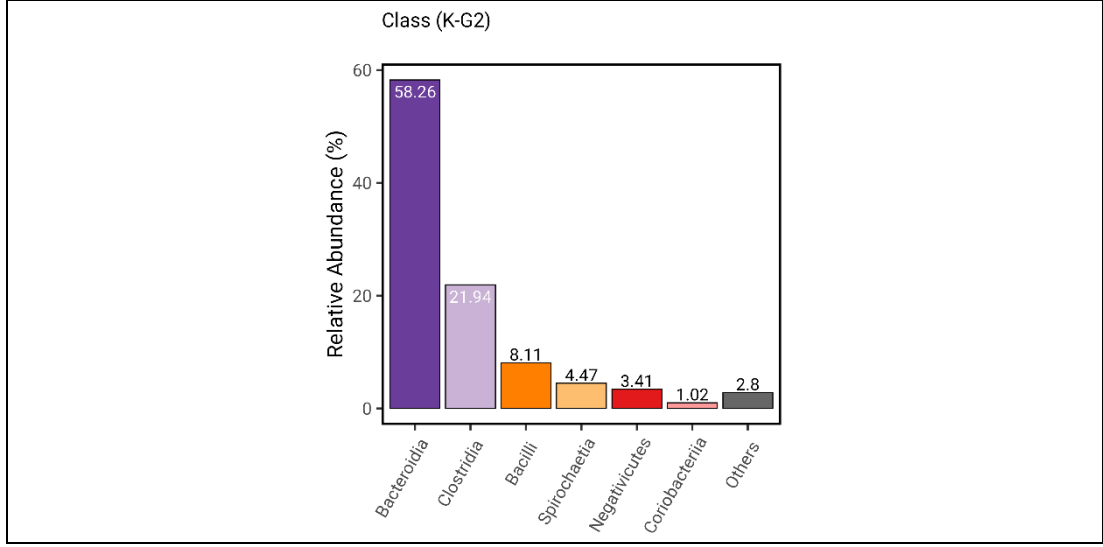
Dördüncü haftada gruplar arası *Campylobacteria*, *Actinobacteria* ve *Alphaproteobacteria* sınıflarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği izlenmiştir (Şekil 9). Tüm gruplarda *Bacteroidia* ve *Clostridia* baskın olan cins olarak gözlenmiştir. HE grubunda, G1 döneminde baskın olan *Bacilli* sınıfının yerini G2 döneminde *Clostridia* almış; böylece diğer gruplarda olduğu gibi iki baskın sınıf (*Bacteroidia* ve *Clostridia*) ile benzer bir mikrobiyal profil sergilemiştir. K grubunda G1’de *Spirochaetia* diğer gruplara kıyasla yaklaşık üç kat daha fazla oranda gözlenmiştir. G2 döneminde ise bu fark azalarak yaklaşık iki katına düşmüştür (Şekil 10). *Campylobacteria* açısından anlamlılık HE ve HO ($p=0.00216$), HO ve K ($p=0.00448$), K ve SHAM ($p=0.02465$), SHAM ve SHO ($p=0.00794$), K ve SHO ($p=0.03295$), HE ve K ($P=0.02189$), HE ve SHAM ($p=0.00433$), HE ve SHO ($p=0.00433$) grupları arasında saptanmıştır. *Actinobacteria* için ise HO ve K ($p=0.03872$), SHAM ve SHO ($p=0.01018$), HE ve SHAM ($p=0.03563$) grupları arasında anlamlılık tespit edilmiştir. *Alphaproteobacteria* SHAM ve SHO ($p=0.02007$) arasında anlamlıdır (Şekil 9).



Şekil 9. Dördüncü hafta gruplar arasında istatistiksel anlamlı sınıflar

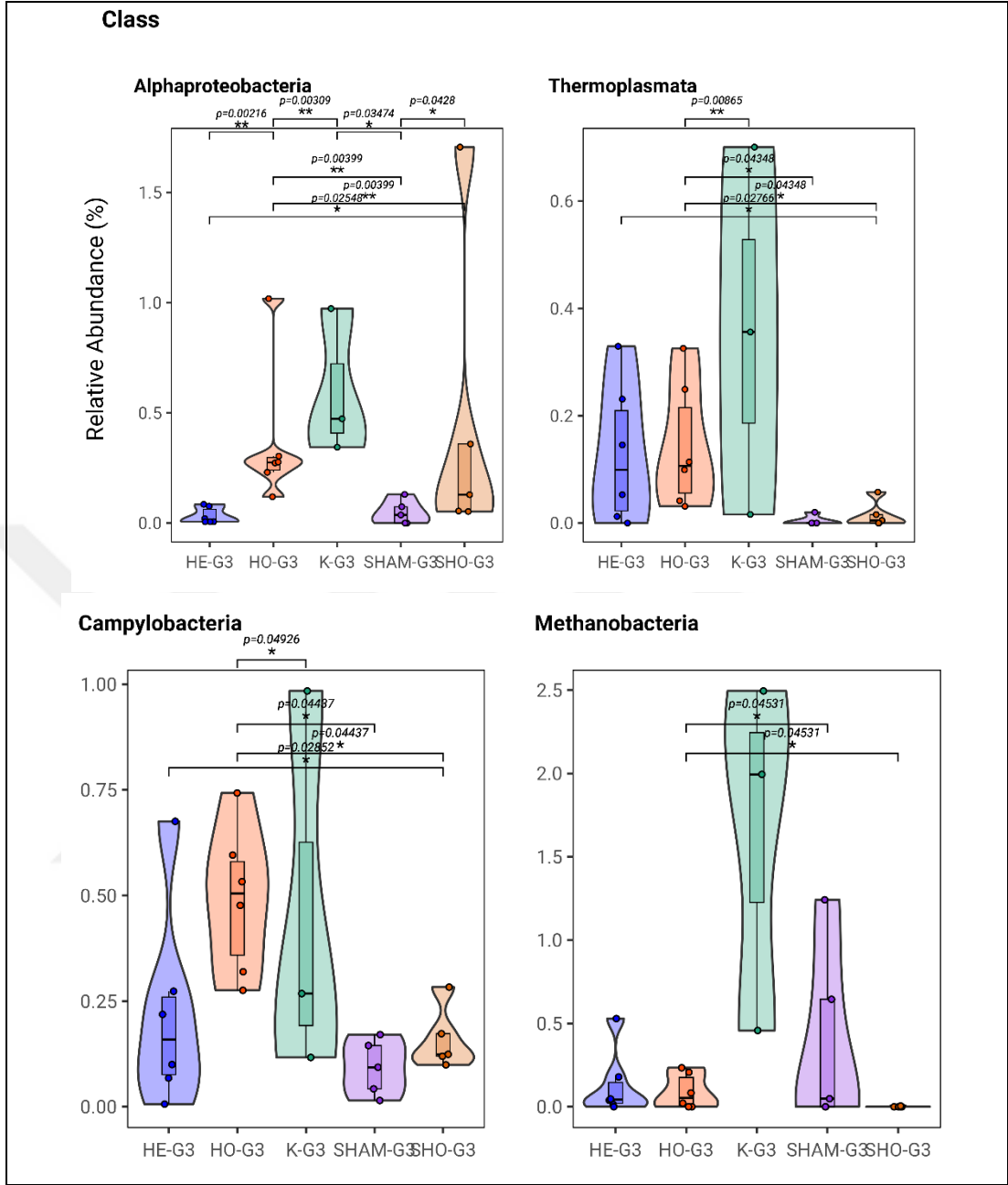


Şekil 10. Dördüncü hafta sınıf düzeyi göreli bolluk yüzdeleri

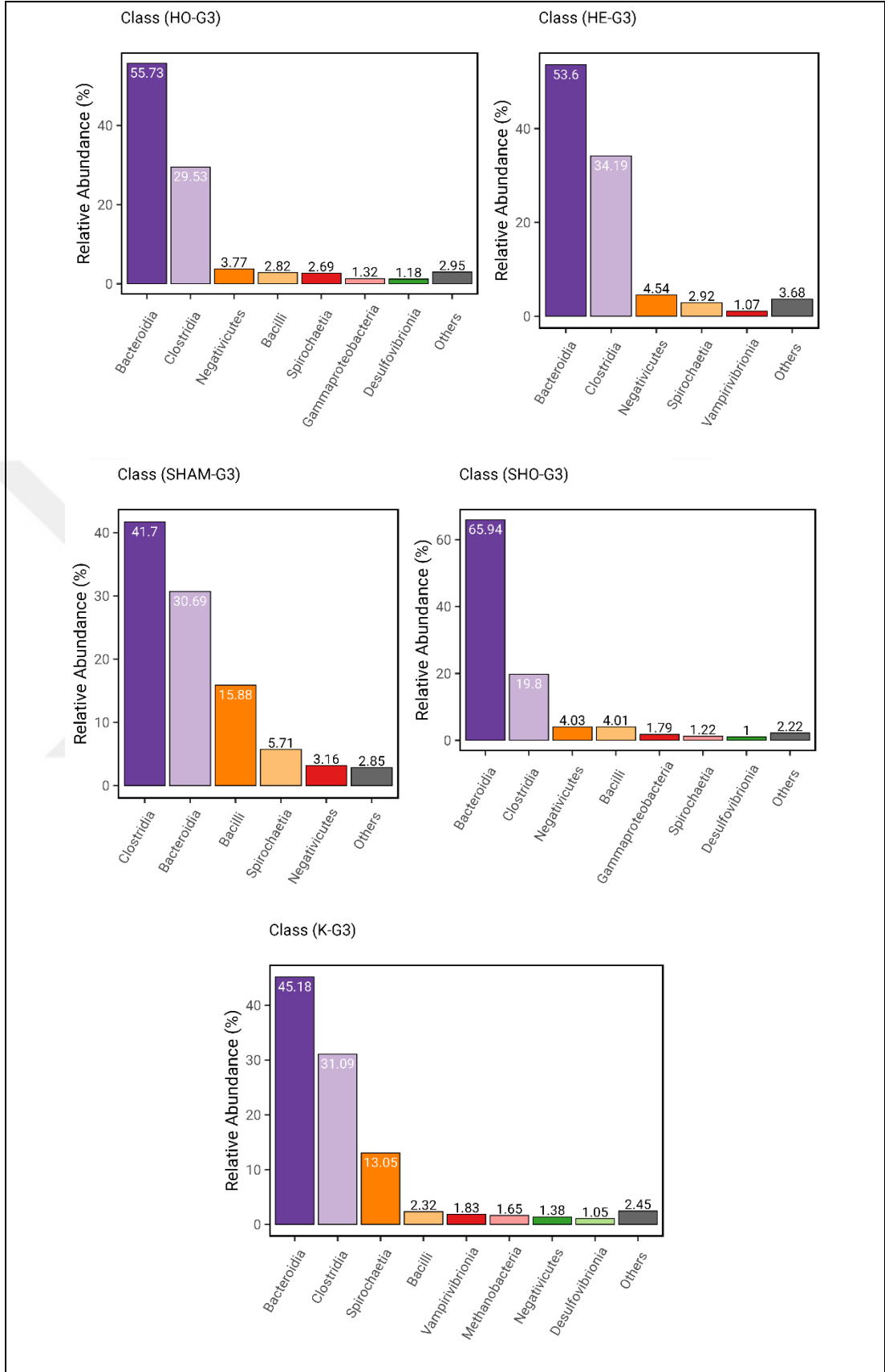


Şekil 10. Dördüncü hafta sınıf düzeyi görel bolluk yüzdeleri (devam)

Yedinci haftada *Campylobacteria*, *Thermoplasmata*, *Methanobacteria* ve *Alphaproteobacteria* sınıfları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 11). Tüm gruplarda *Bacteroidia* ve *Clostridia* baskın sınıflar olarak gözlenmeye devam etmektedir. *Bacteroidia* tüm gruplarda genelinde en baskın sınıf olma özelliğini korurken; SHAM grubunda *Clostridia* görel bolluk açısından en yüksek değere ulaşmıştır. K grubundaki *Spirochaetia* sınıfı diğer gruplara kıyasla yüksek bolluğunu sürdürmektedir. Buna karşın, SHAM grubunda G1 örneklerinde *Spirochaetia* sınıfı tespit edilmezken, sonraki dönemlerde bu sınıfın görel bolluğunda artış gözlenmiştir (Şekil 12). *Campylobacteria* ve *Thermoplasmata* sınıfı incelendiğinde aynı gruplar arasında anlamlılık saptanmıştır. Bu gruplar HO ile K, SHAM, SHO ve HE ile SHO'dur. *Alphaproteobacteria* HE ve HO ($p=0.00216$), HO ve K ($p=0.00309$), K ve SHAM ($p=0.03474$), SHAM ve SHO ($p=0.0428$), HO ve SHAM ($p=0.00399$), HO ve SHO ($p=0.00399$), HE ve SHO ($p=0.02548$) arasında anlamlı bolluktadır. *Methanobacteria*; HO ile SHAM ($p=0.04531$) ve HO ile SHO ($p=0.04531$) arasında anlamlıdır.



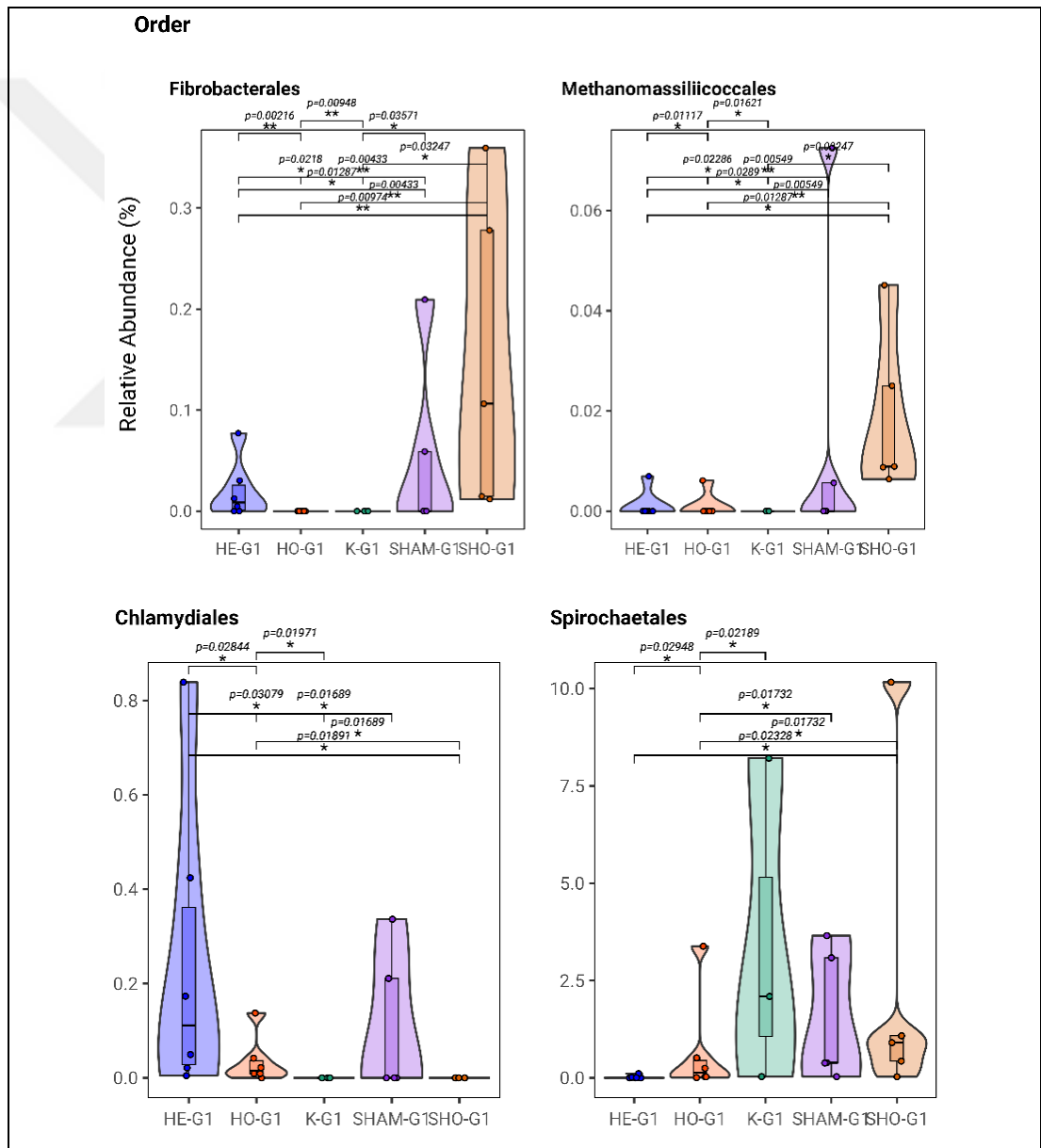
Şekil 11. Yedinci hafta gruplar arasında istatistiksel anlamlı sınıflar



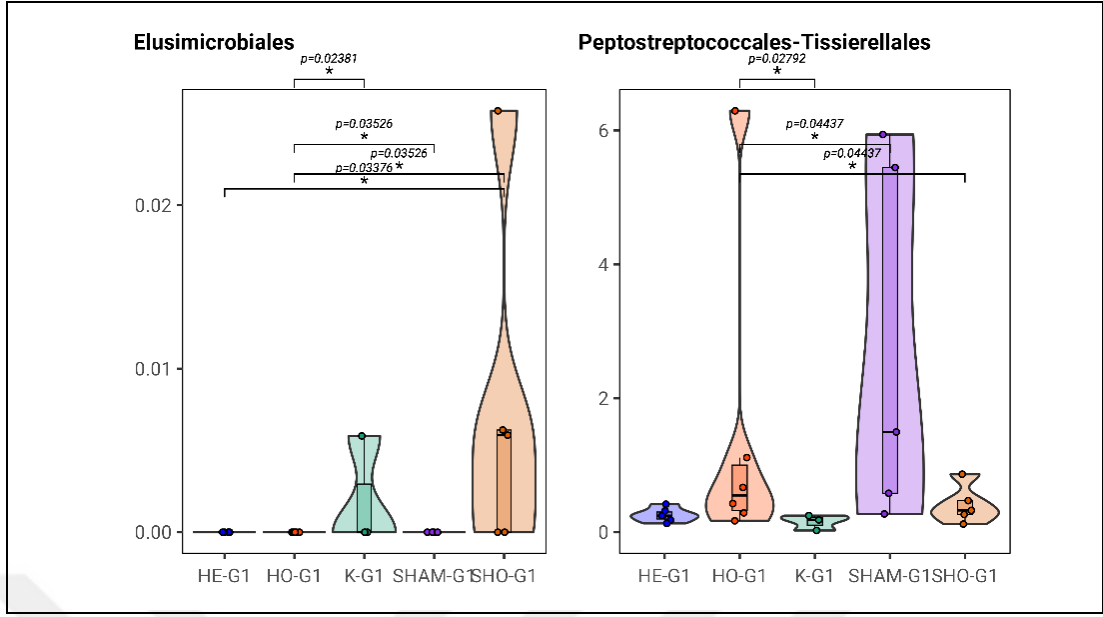
Şekil 12. Yedinci hafta sınıf düzeyi görel bolluk yüzdeleri

4.3.1.3 Takım düzeyi

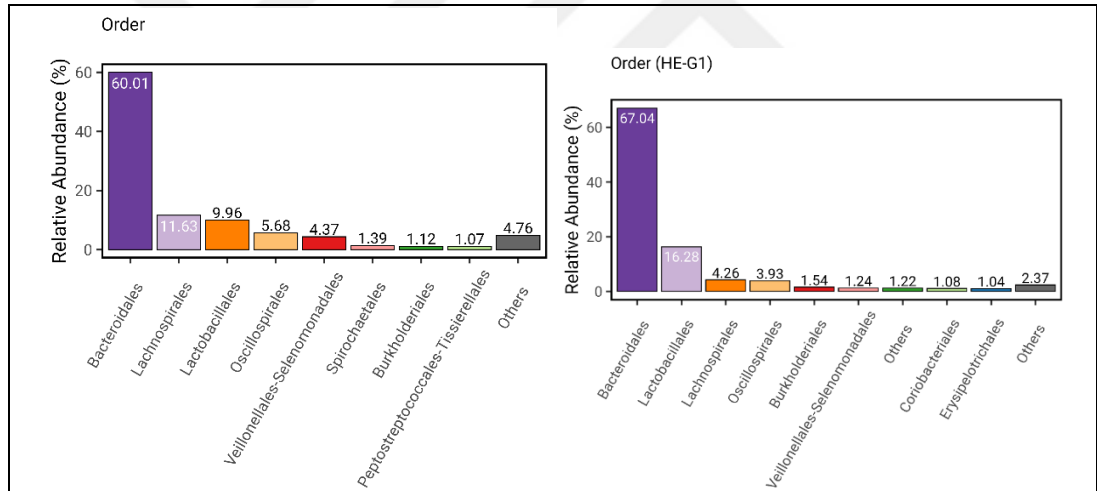
Çalışmamızın başında toplanan örneklerde *Fibrobacterales*, *Methanomassiliicoccales*, *Chlamydiales*, *Spirochaetales*, *Elusimicrobiales* ve *Peptostreptococcales-Tissierellales* takımlarında gruplar arası anlamlı farklılıklar saptanmıştır (Şekil 13). Tüm gruplarda en baskın takım *Bacteroidales* sonrası *Lachnospirales*'tir. Sadece HE grubunda *Lactobacillales* ikinci sıklıkta görülmektedir (Şekil 14).



Şekil 13. Deney başlangıcı gruplar arasında istatistiksel anlamlı takımlar



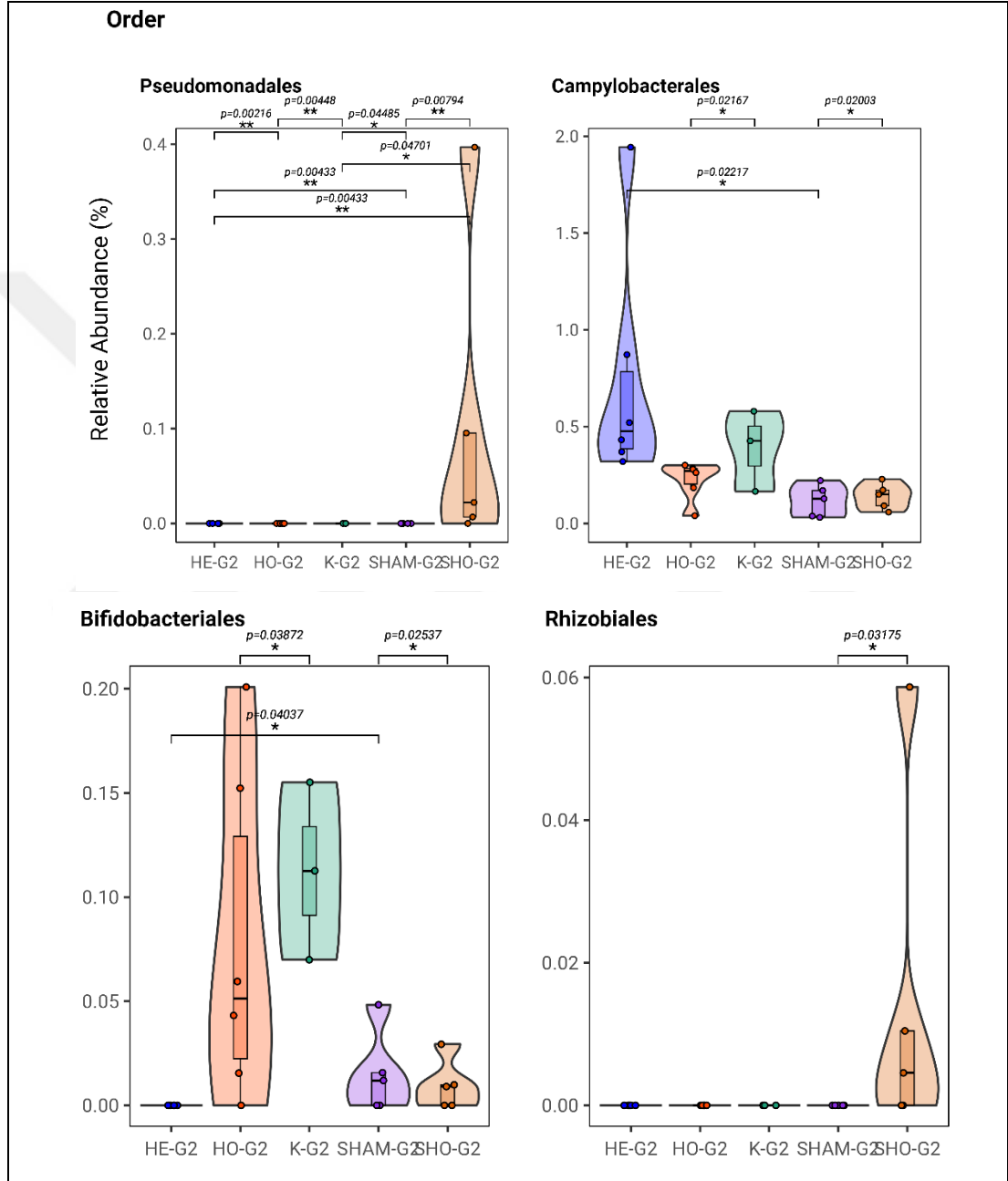
Şekil 13. Deney başlangıcı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı takımlar (devam)



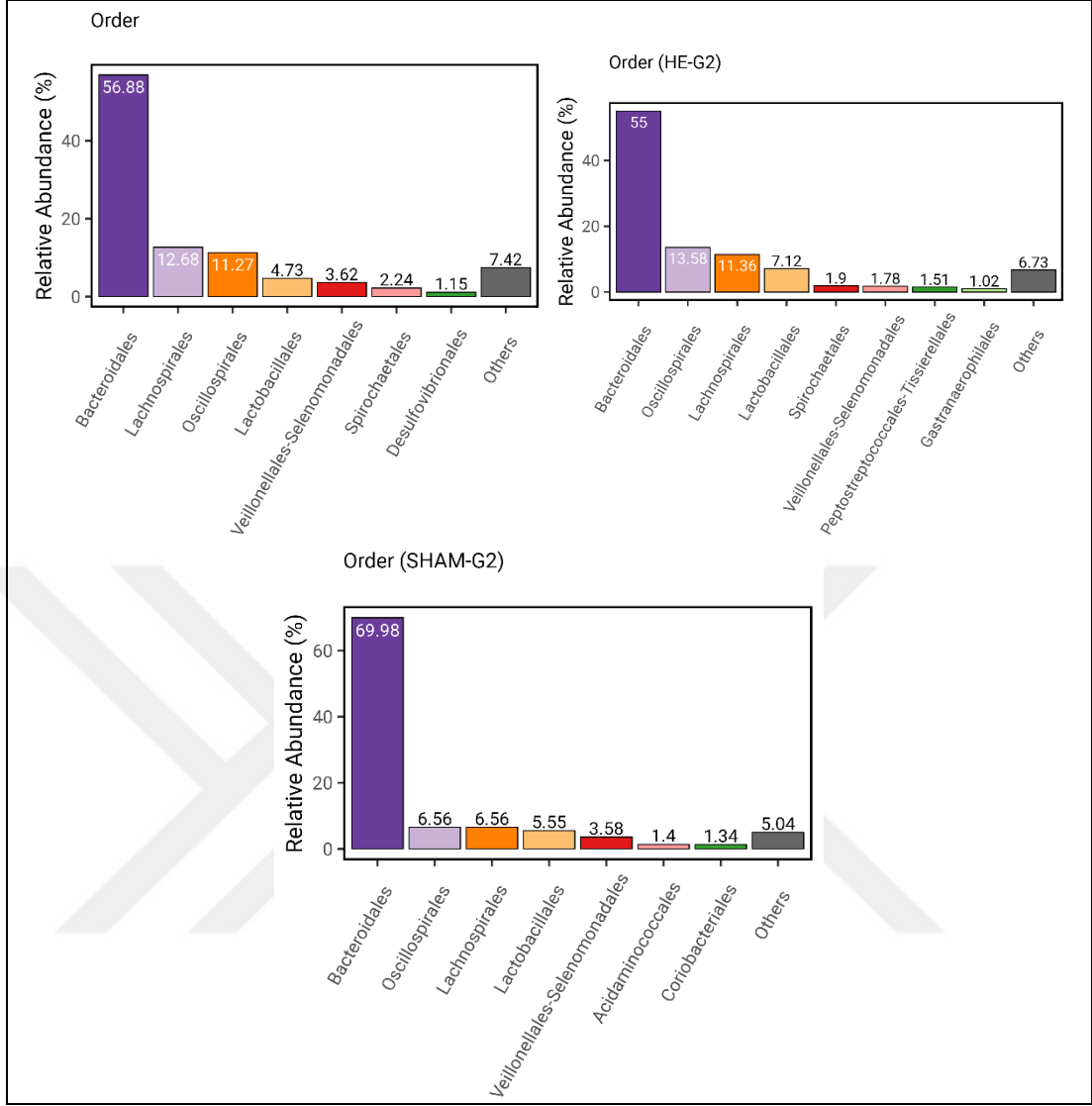
Şekil 14. Deney başlangıcı alınan örneklerde tüm grupların ortak ve HE grubunun takım düzeyi göreceli bolluk yüzdeleri

Dördüncü haftada *Pseudomonadales*, *Campylobacteriales*, *Bifidocateriales* ve *Rhizobiales* takımlarında gruplar arası anlamlılık saptanmıştır (Şekil 15). *Pseudomonadales*; HE ve HO ($p=0,00216$), HO ve K ($p=0,00448$), K ve SHAM ($p=0,04485$), K ve SHO ($p=0,04701$), SHAM ve SHO ($p=0,00794$), HO ve SHAM ($p=0,0433$), HE ve SHAM ($p=0,004433$) grupları arasında anlamlıdır. *Campylobacteriales* ve *Bifidocateriales*; HE ile SHAM, HO ile K, SHAM ile SHO grupları arası anlamlılık göstermiştir. *Rhizobiales* takımı ise sadece SHAM ve SHO

($p=0.03175$) arasında anlamlıdır. G2 örneklerinde Bacteroidales tüm gruplarda baskınlığını sürdürürken; Lachnospirales ise çoğunlukla ikinci sıradaki konumunu korumaktadır. HE ve SHAM grubunda Oscillospirales, ikinci bollukta gözlenen takım olarak dikkat çekmektedir (Şekil 16).



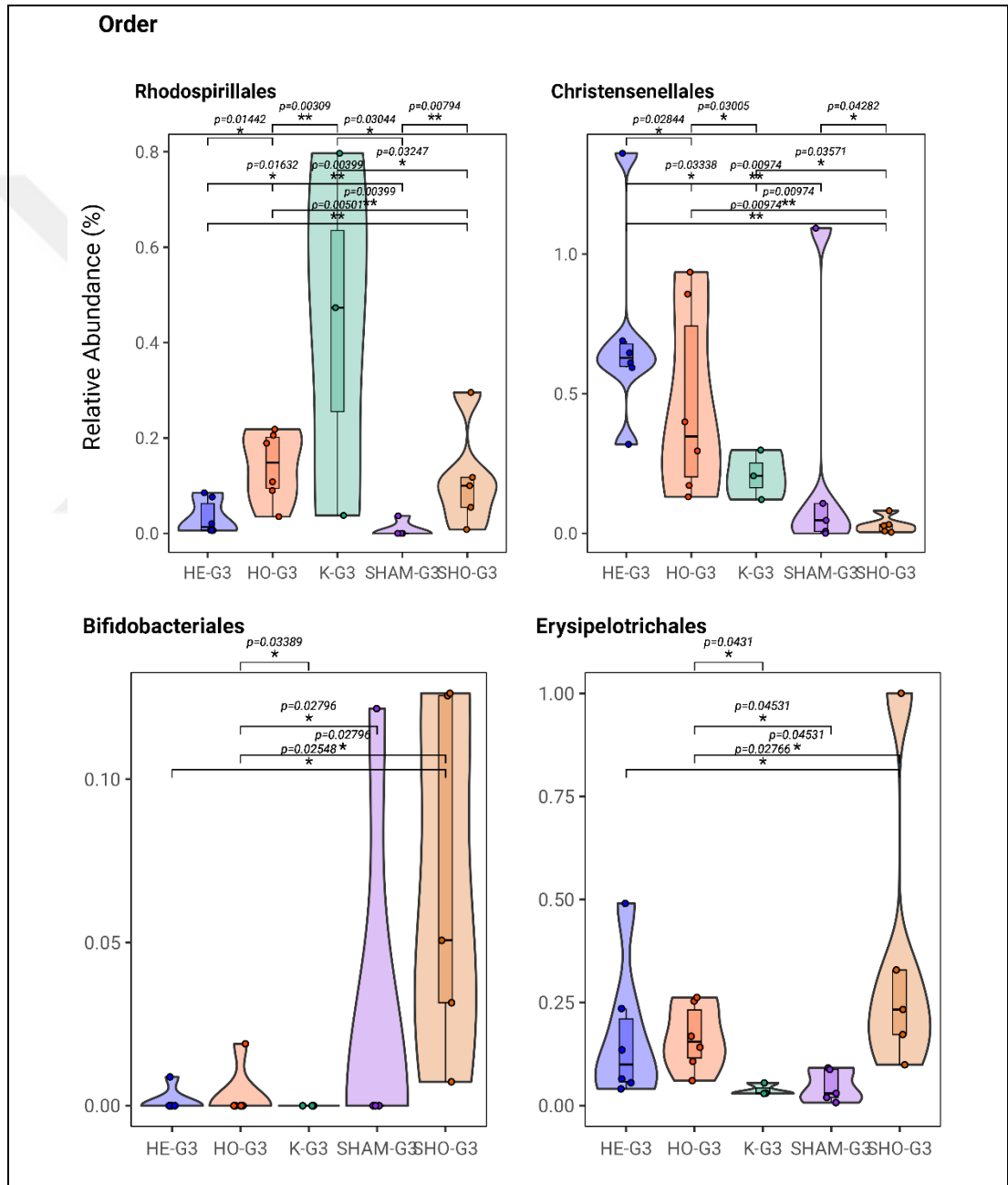
Şekil 15. Dördüncü hafta gruplar arasında istatistiksel anlamlı takımlar



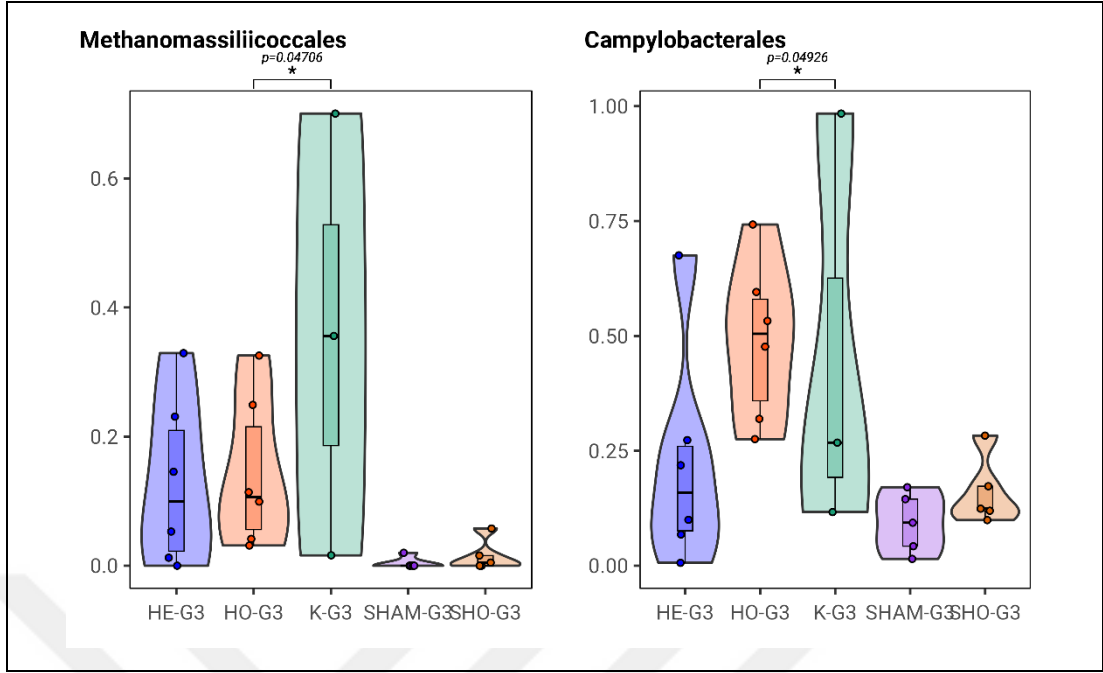
Şekil 16. Dördüncü hafta takım düzeyi görel bolluk yüzdeleri

Yedinci haftada *Rhodospirillales*, *Christensenellales*, *Bifidobacteriales*, *Erysipelotrichales*, *Methanomassilicoccales* ve *Campylobacteriales* takımlarında gruplar arası anlamlılık saptanmıştır (Şekil 17). *Rhodospirillales*; HE ve HO ($p=0.01442$), HO ve K ($p=0.00309$), K ve SHAM ($p=0.03044$), SHAM ve SHO ($p=0.00794$), K ve SHO ($p=0.03247$), HE ve SHAM ($p=0.00399$), HE ve SHAM ($p=0.01632$), HO ve SHO ($p=0.00399$), HE ve SHO ($p=0.00501$) grupları arasında anlamlılık saptanmıştır. *Christensenellales* ve *Rhodospirillales* takımları benzer gruplarda anlamlılık göstermiştir. *Christensenellales*; HE ve HO ($p=0.02844$), HO ve K ($p=0.00305$), SHAM ve SHO ($p=0.04282$), K ve SHO ($p=0.03571$), HE ve SHAM ($p=0.00338$), HE ve SHAM ($p=0.00974$), HO ve SHO ($p=0.00974$), HE ve SHO

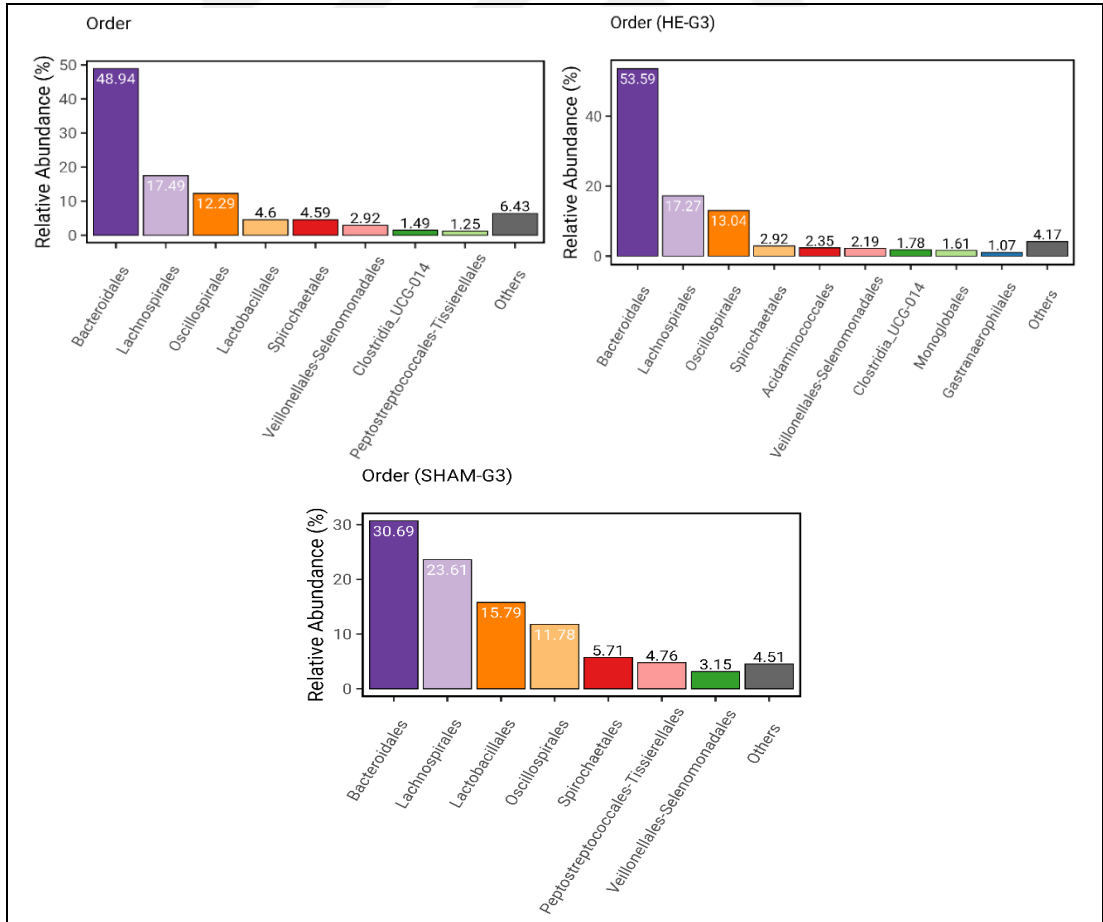
($p=0.00974$). HO ve K arası *Methanomassilicoccales* ($p=0.04706$) ve *Campylobacteriales* ($p=0.04926$) takımlarında istatistiksel anlamlılık gösterilmiştir. *Bifidobacteriales* ve *Erysipelotrichales* takımları HO ile K, SHAM, SHO grupları ve HE ile SHO grupları arası anlamlılık gösterilmiştir. Yedinci hafta itibarıyla tüm gruplarda *Lachnospirales* tekrar ikinci sıklıkta yer almış ve önceki dönemlerde gözlenen dağılım çeşitliliği yerini daha homojen bir yapıya bırakmıştır (Şekil 18).



Şekil 17. Yedinci hafta gruplar arasında istatistiksel anlamlı takımlar



Şekil 17. Yedinci hafta gruplar arasında istatistiksel anlamlı takımlar (devam)

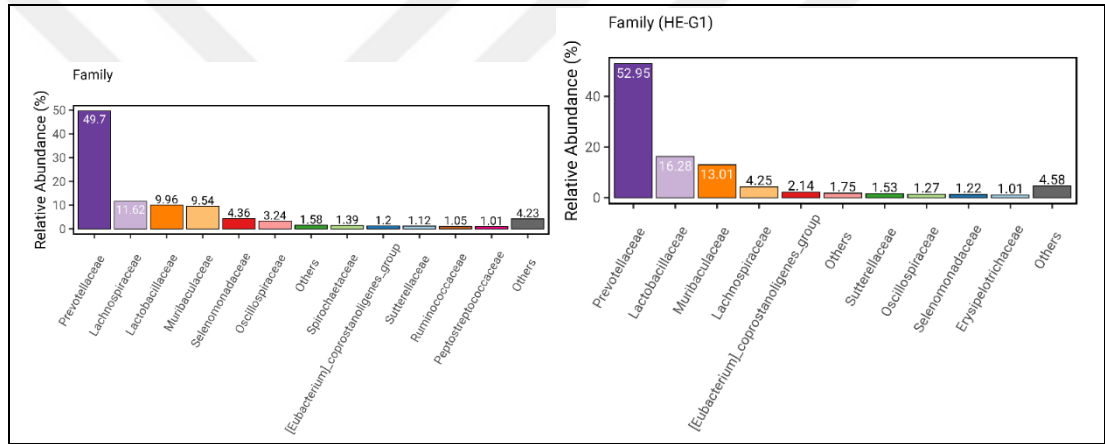


Şekil 18. Yedinci hafta takım düzeyi görel bolluk yüzdeleri

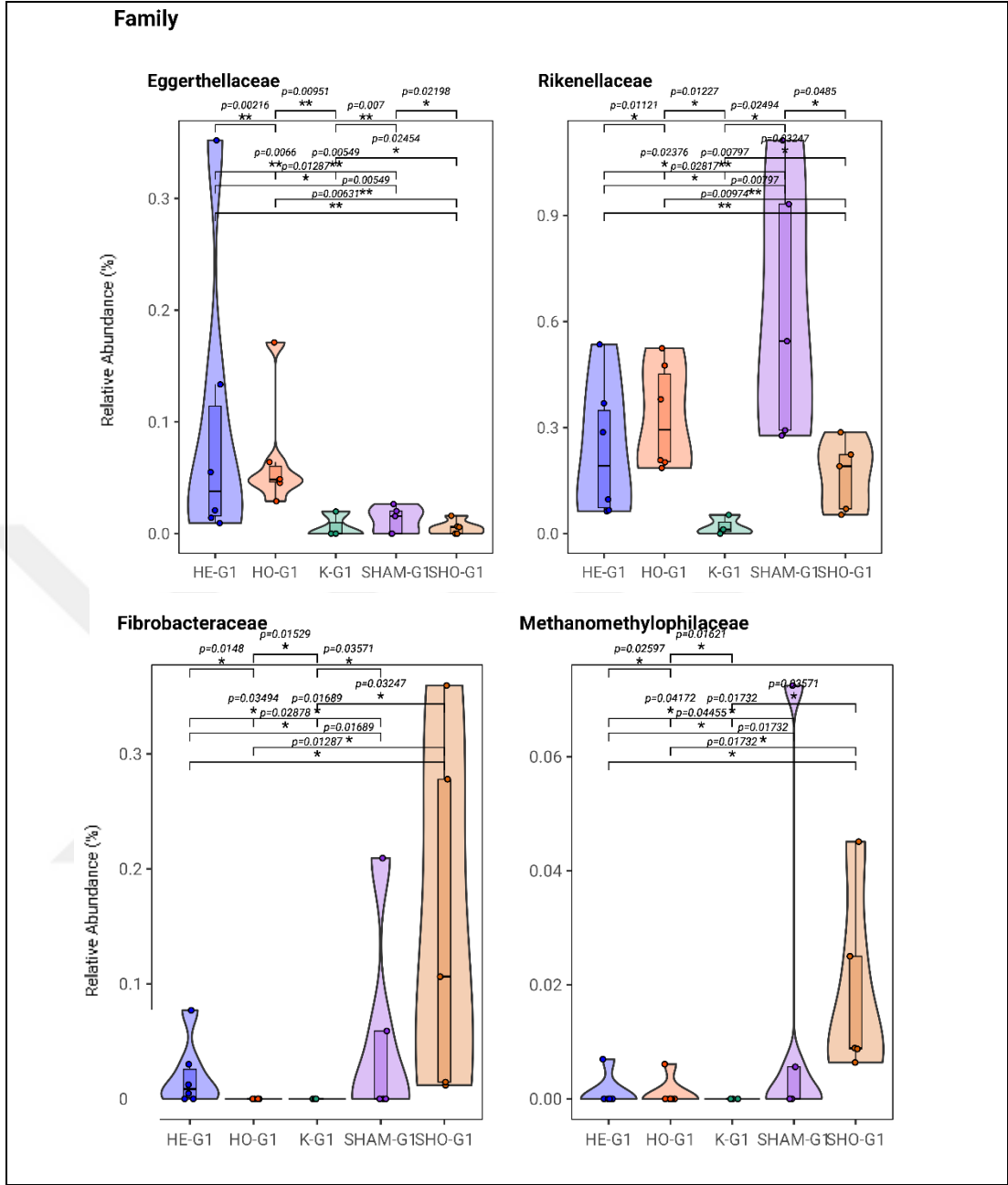
4.3.1.4 Aile düzeyi

4.3.1.4.1 Aile düzeyinde gruplar arası anlamlı taksonlar

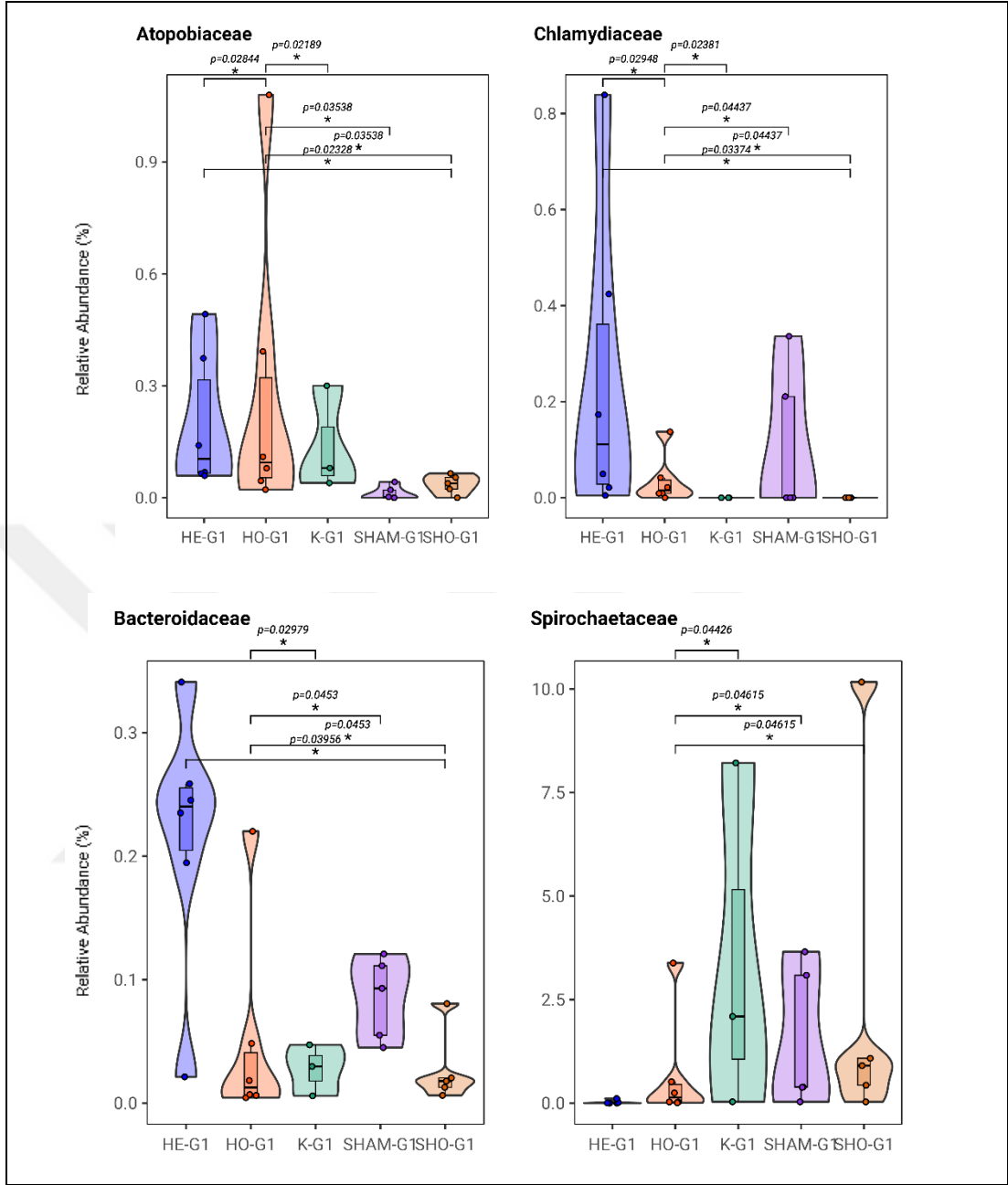
Deney başındaki örneklerimizde *Prevotellaceae* ve *Lachnospiraceae* bolluğu en fazla görülen ailelerdendir (19). Sadece HE grubunda *Lactobacillaceae* ailesine ikinci sıklıkta rastlanmıştır. G1 örneklerinde *Eggerthellaceae*, *Rikenellaceae*, *Fibrobacteraceae*, *Methanomethylophilaceae*, *Atopobiaceae*, *Chlamydiaceae*, *Bacteroidaceae* ve *Spirochaetaceae* aileleri gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermiştir (Şekil 20).



Şekil 19. G1 örneklerinde aile düzeyinde görelı bolluk yüzdeleri



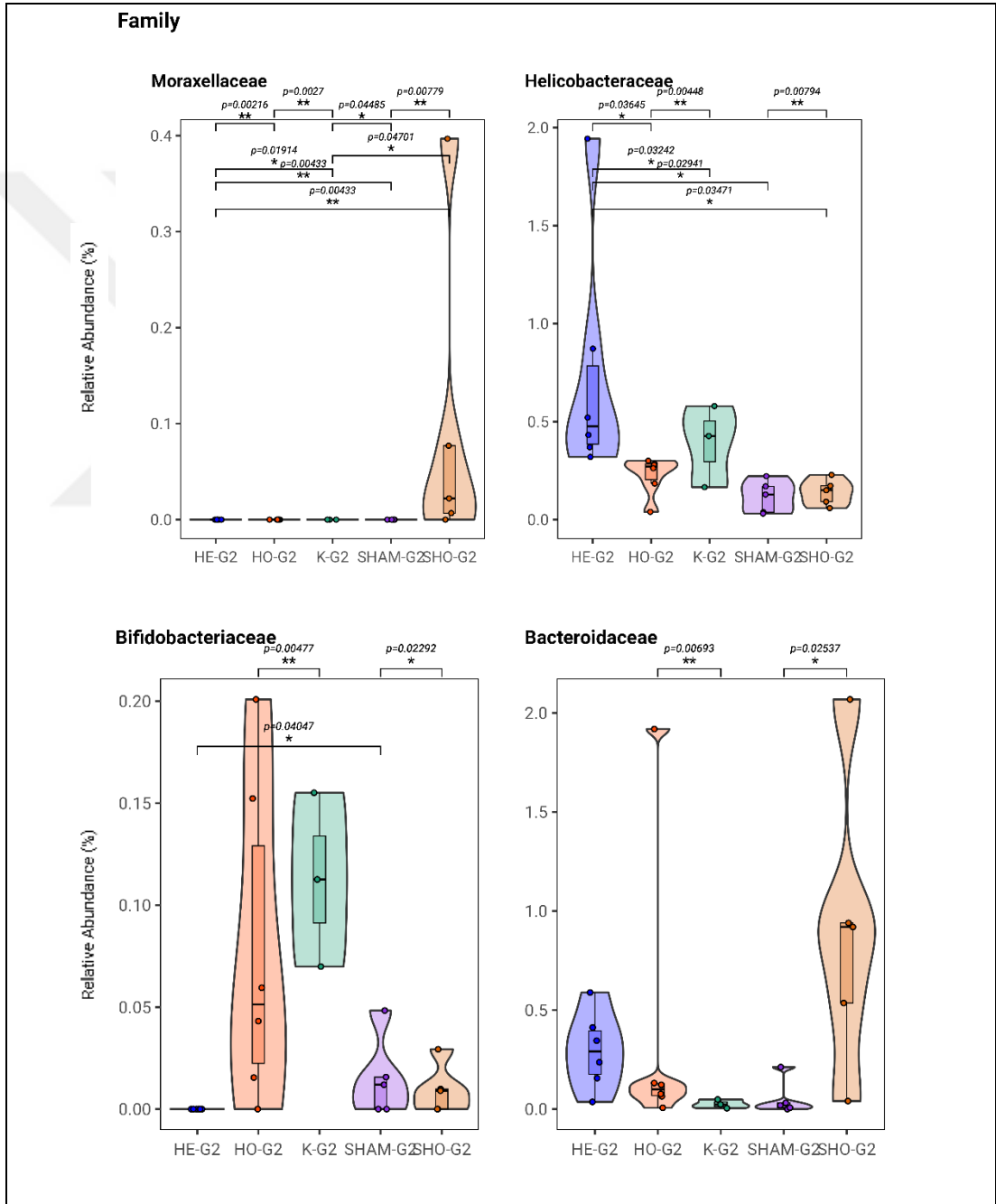
Şekil 20. G1 örneklerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı aileler



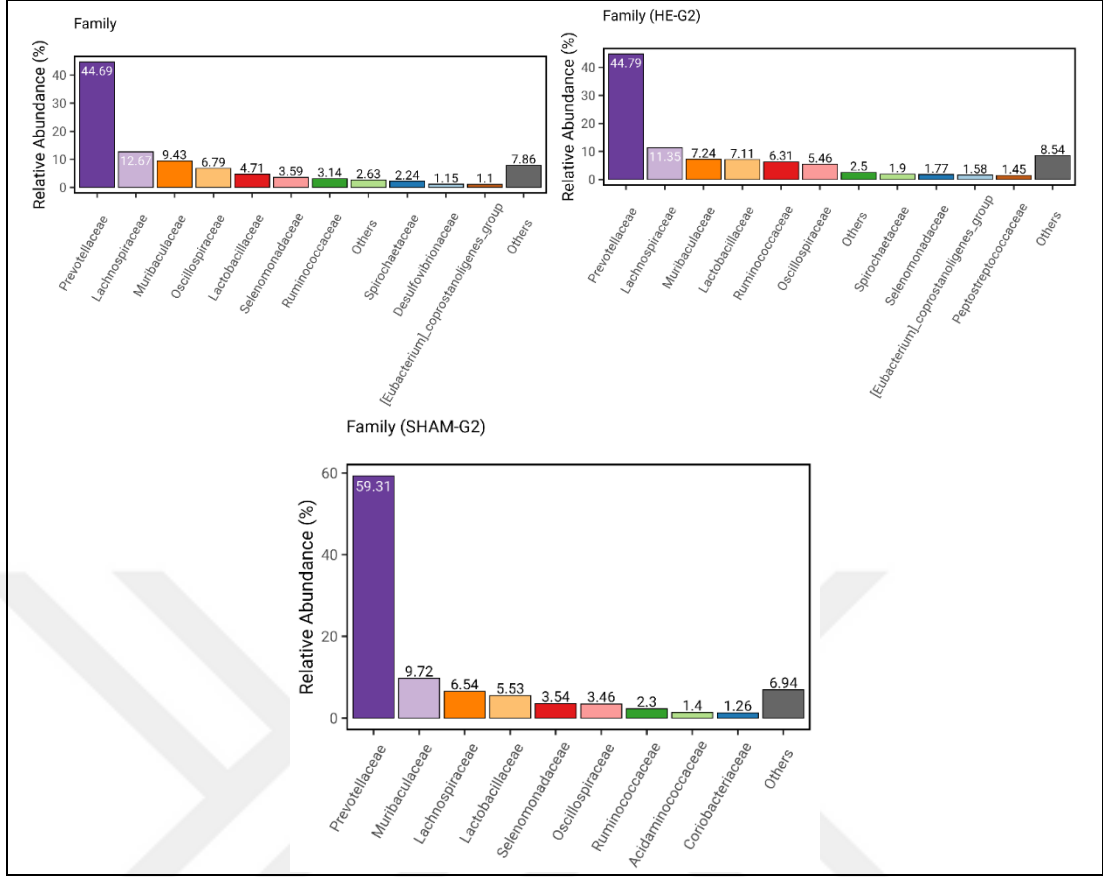
Şekil 20. G1 örneklerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı aileler (devam)

Dördüncü haftada *Moraxellaceae*, *Helicobacteraceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Bacteroidaceae*, *Streptococcaceae*, *Deferribacteraceae* ailelerinde gruplar arasında anlamlılıklar gösterilmiştir (Şekil 21). *Deferribacteraceae* HO ve K grupları (p=0.02167) arasında anlamlıdır. *Bacteroidaceae* ve *Streptococcaceae* HO ile K ve SHAM ile SHO grupları arasında anlamlıdır. *Bifidobacteriaceae* HE ve SHAM (p=0.04047), HO ve K (p=0.00477), SHAM ve SHO (p=0.02292) anlamlı görülmüştür. *Moraxellaceae* ve *Helicobacteraceae* aynı gruplar arasında anlamlı

izlenmiştir. *Moraxellaceae* ayrıca K grubu ile SHAM ve SHO arasında anlamlıdır. Deneş başında HE grubunda *Lactobacillaceae* ailesine ikinci sıklıkta rastlanırken; dördüncü haftada yerini *Lachnospiraceae* almıştır. G2’de *Prevotellaceae* ve *Lachnospiraceae* bolluğu en fazla olan aileler olmaya devam etmiştir. SHAM grubunda ikinci bollukta izlenen *Lachnospiraceae*’nin yerini *Muribaculaceae* almıştır (Şekil 22).

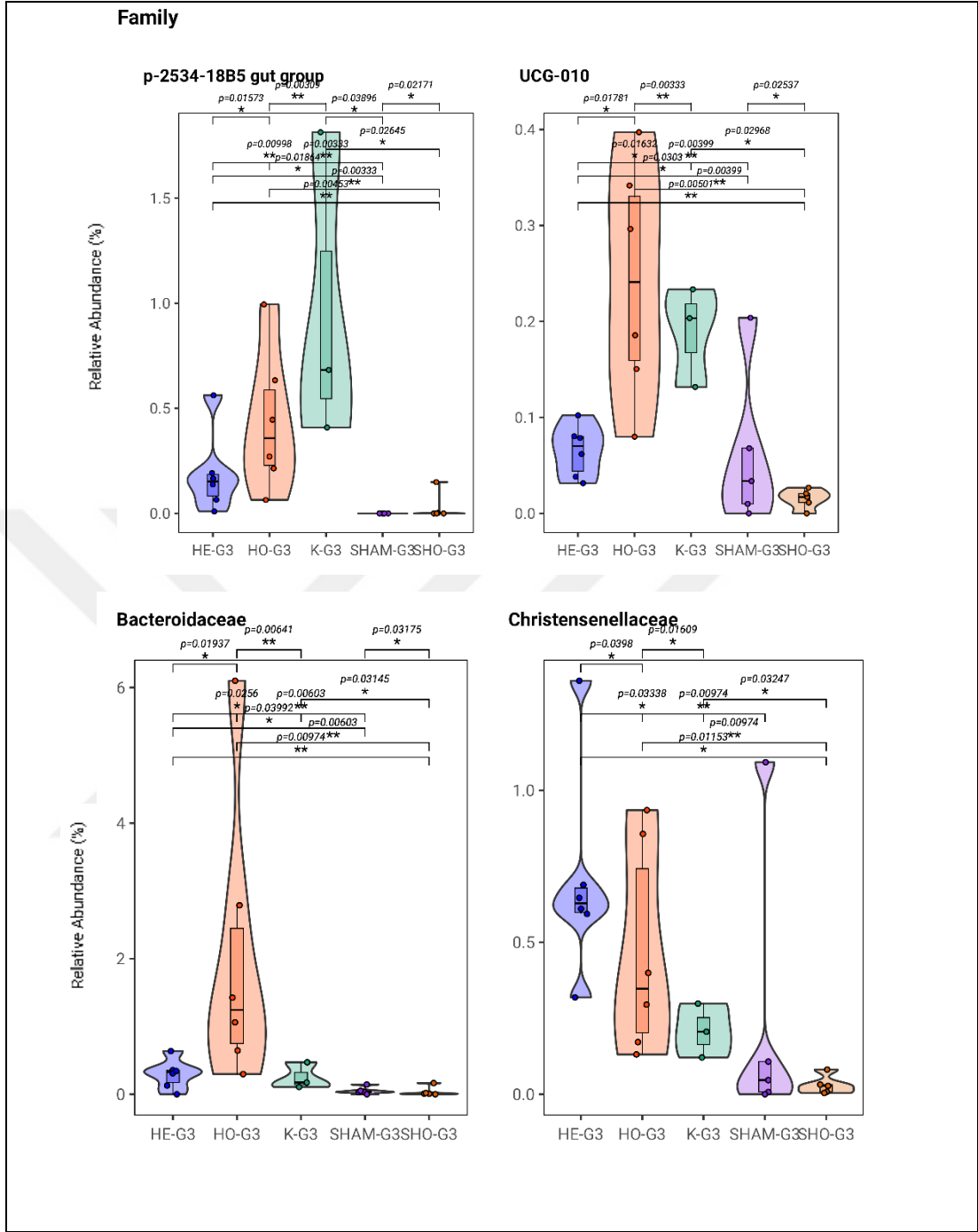


Şekil 21. Dördüncü hafta gruplar arasında istatistiksel anlamlı aileler

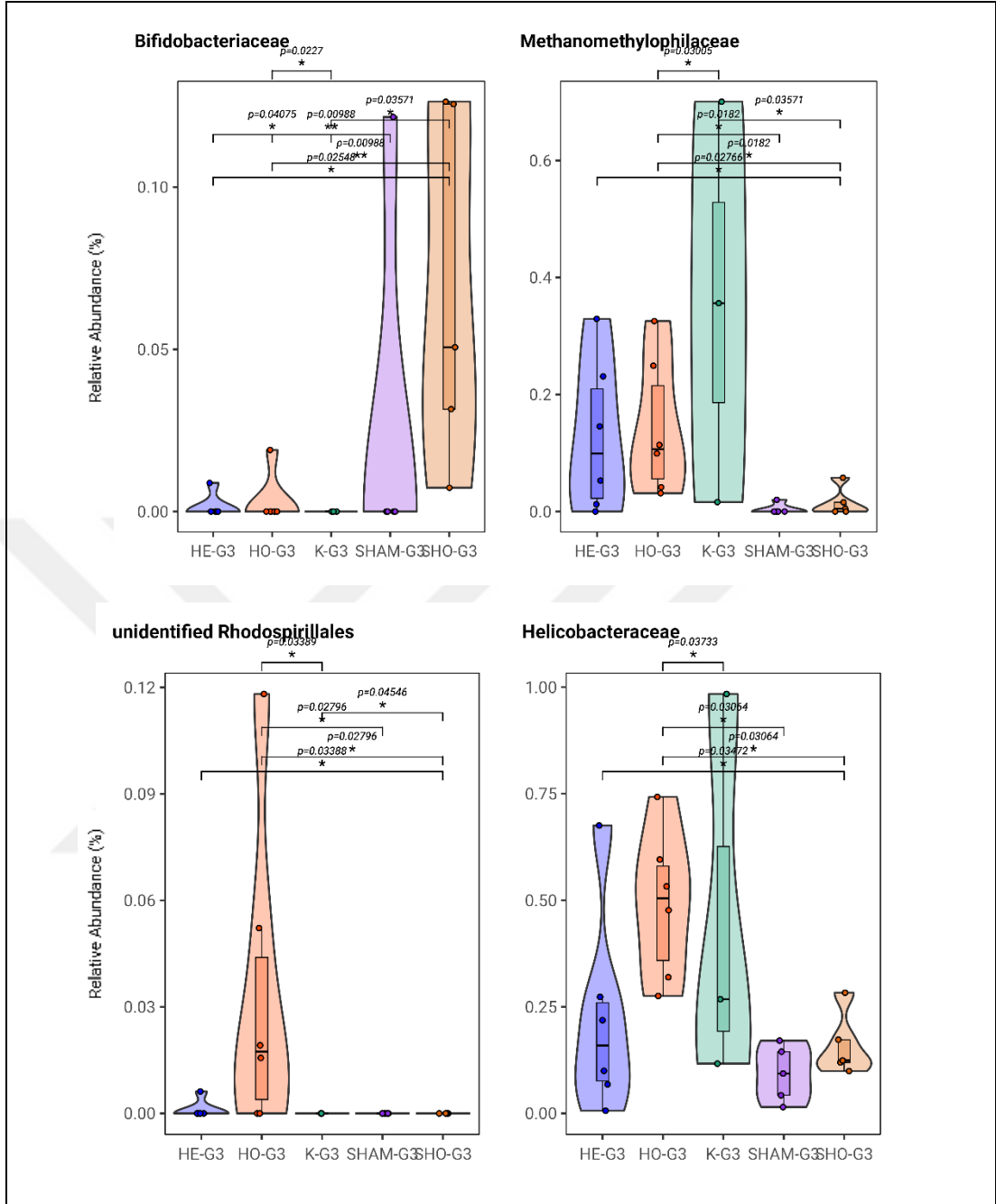


Şekil 22. Dördüncü hafta aile düzeyi görece bolluk yüzdeleri

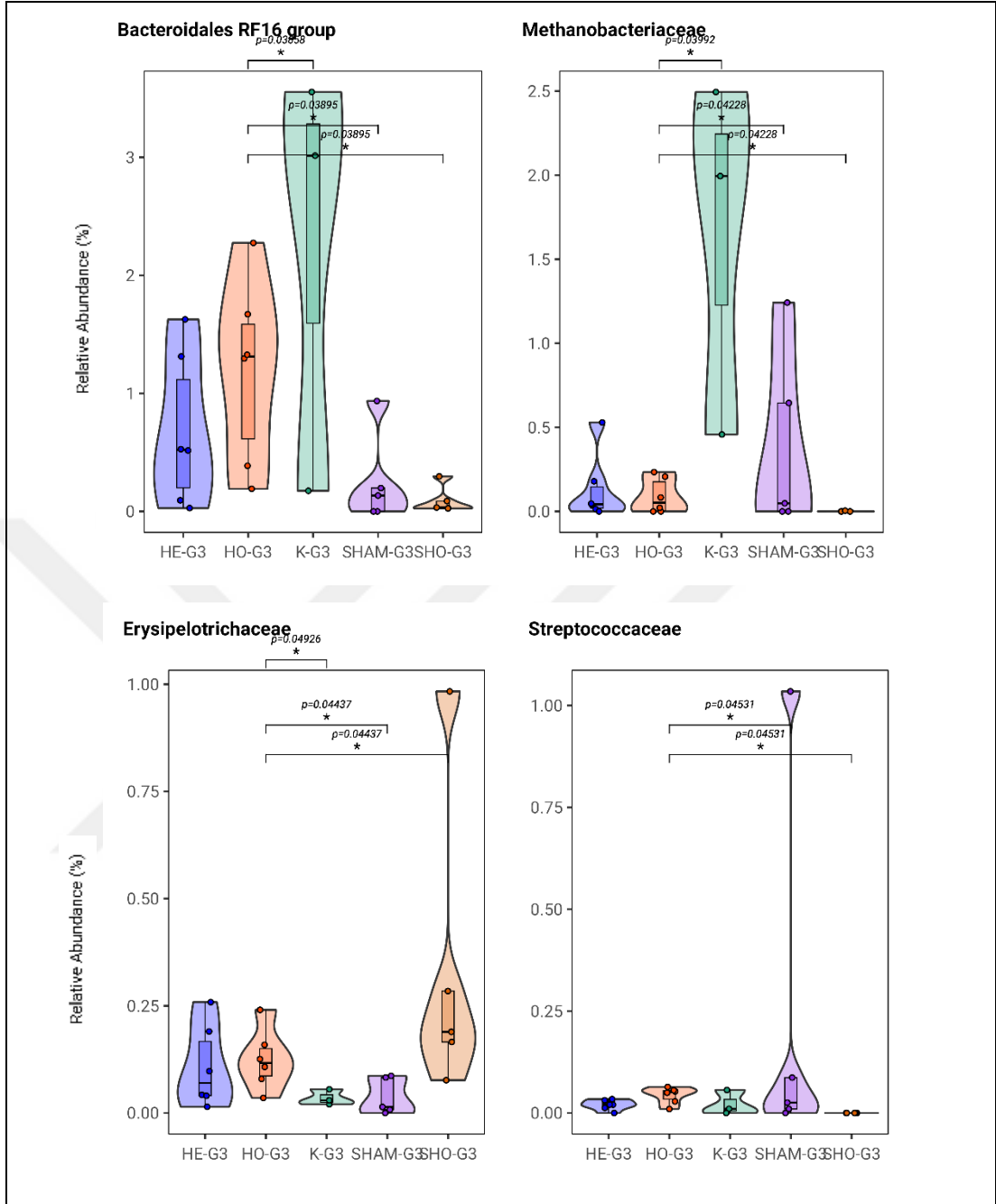
Deney sonunda toplanan örneklerde *Prevotellaceae* ve *Lachnospiraceae* bolluğu en fazla olan aileler olmaya devam etmiştir. SHAM grubunda *Lachnospiraceae* bolluğunun artışı ile 7.haftadaki örneklerde *Prevotellaceae* ailesini geçmiştir. *Muribaculaceae* ise azalmıştır ve dördüncü sıraya gerilemiştir (Şekil 24). Gruplar arası G3 örneklerinde; *Bacteroidaceae*, *Christensenellaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Methanomethylophilaceae*, *Oxalobacteraceae*, *Tannerellaceae*, *Streptococcaceae*, *Bacteroidales RF16* ve *Methanobacteriaceae* aileleri istatistiksel anlamlıdır (Şekil 23). HO grubu ile SHAM ve SHO arasında *Oxalobacteraceae*, *Tannerellaceae* ve *Streptococcaceae* aileleri anlamlı farklılıklar göstermiştir. *Erysipelotrichaceae*, *Bacteroidales RF16* ve *Methanobacteriaceae* bu gruplara ek olarak HO ve K arasında da anlamlı izlenmiştir.



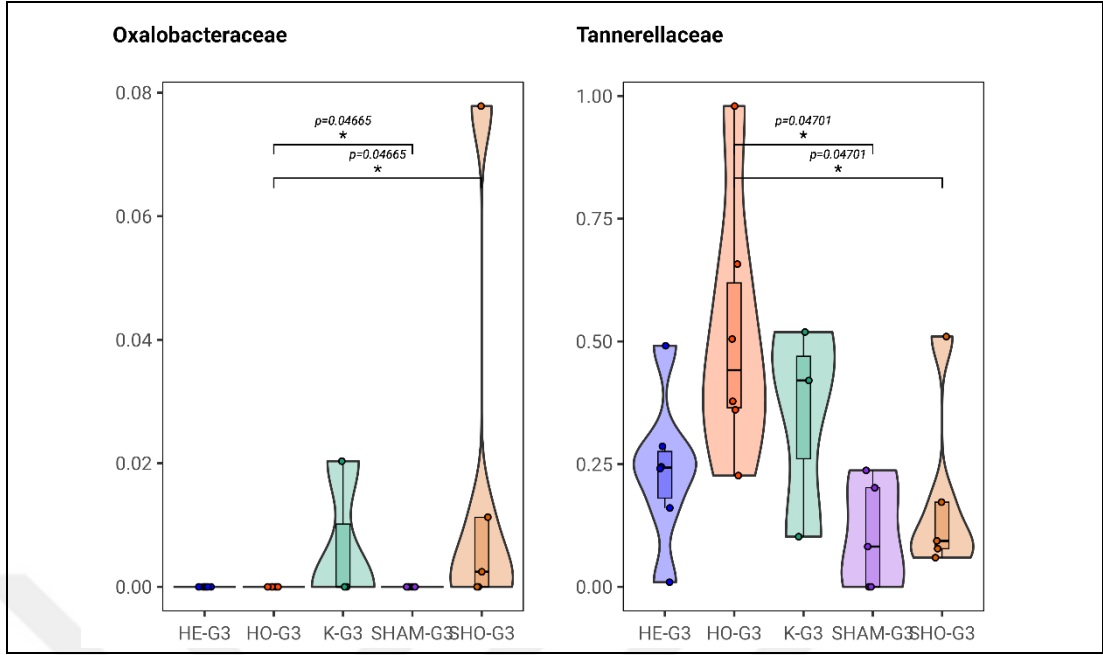
Şekil 23. Yedinci hafta gruplar arasında istatistiksel anlamlı aileler



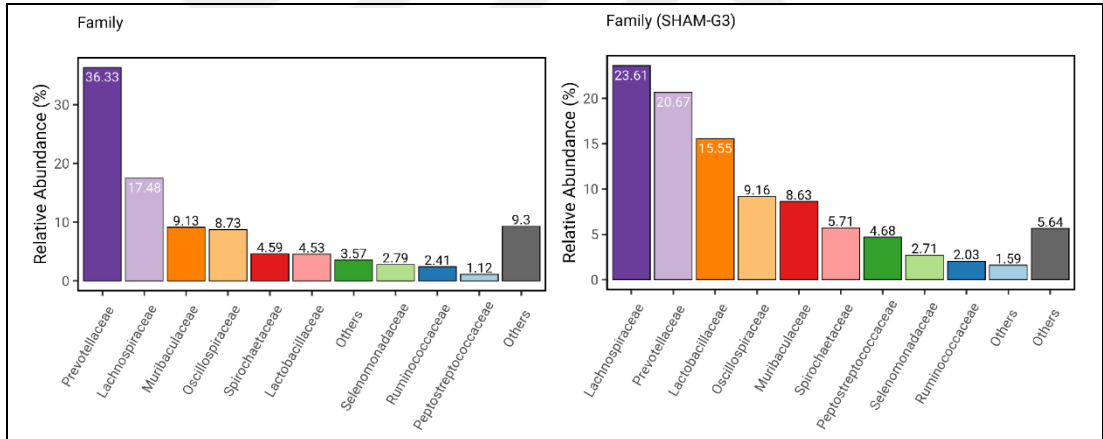
Şekil 23. Yedinci hafta gruplar arasında istatistiksel anlamlı aileler (devam)



Şekil 23. Yedinci hafta gruplar arasında istatistiksel anlamlı aileler (devam)



Şekil 23. Yedinci hafta gruplar arasında istatistiksel anlamlı aileler (devam)

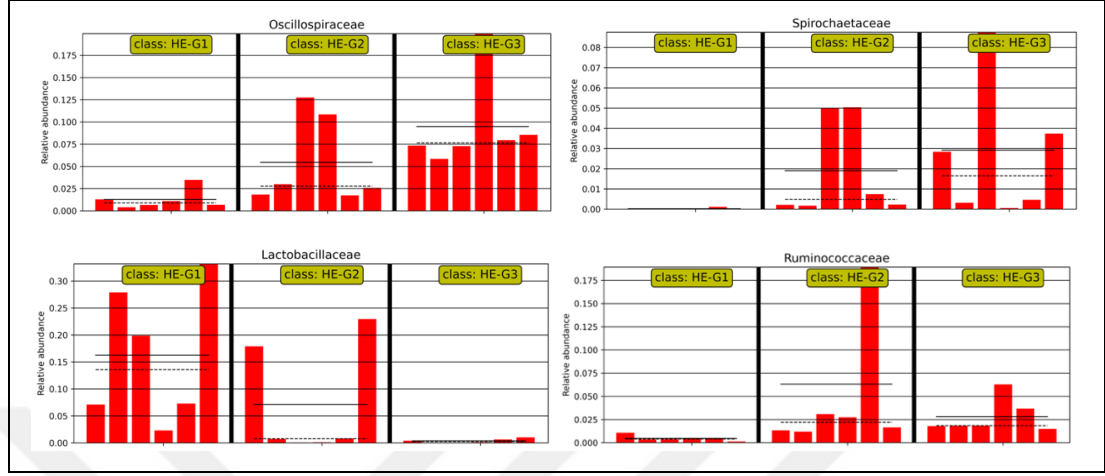


Şekil 24. Yedinci hafta aile düzeyi görel bolluk yüzdeleri

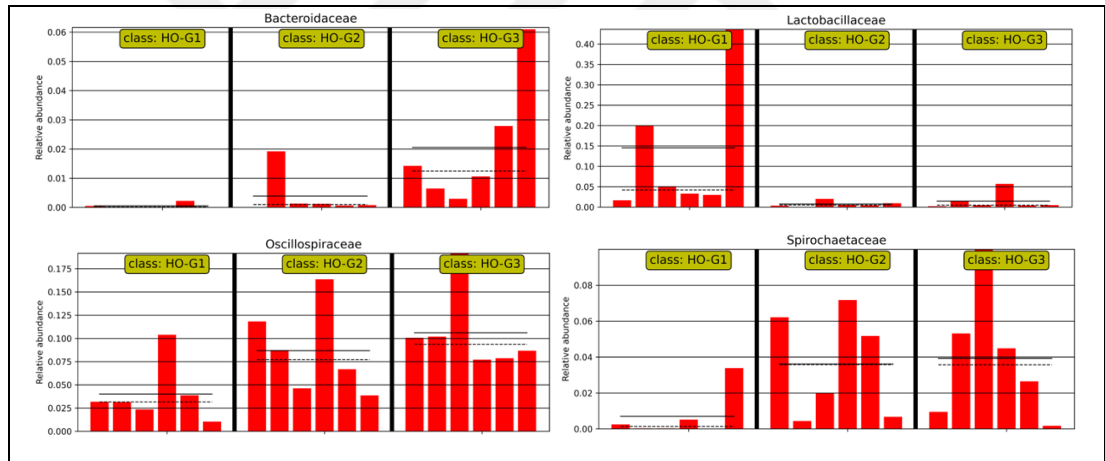
4.3.1.4.2 Aile düzeyinde zamana bağlı grup içi anlamlı taksonlar

HE grubunda *Oscillospiraceae* ve *Spirochaetaceae* ailesinde zamana bağlı anlamlı artış izlenirken; *Lactobacillaceae* kademeli olarak azalmıştır *Ruminococcaceae* ailesinin bolluğunda hafif bir artış izlenmiştir (Şekil 25). HO grubunda ise deney başlangıcından yedinci haftaya kadar olan takiplerinde *Bacteroidaceae*, *Oscillospiraceae* ve *Spirochaetaceae* ailelerinin görel

bolluklarında anlamlı bir artış gözlenirken; *Lactobacillaceae* ailesinin bolluğunda anlamlı bir azalma saptanmıştır (Şekil 26).

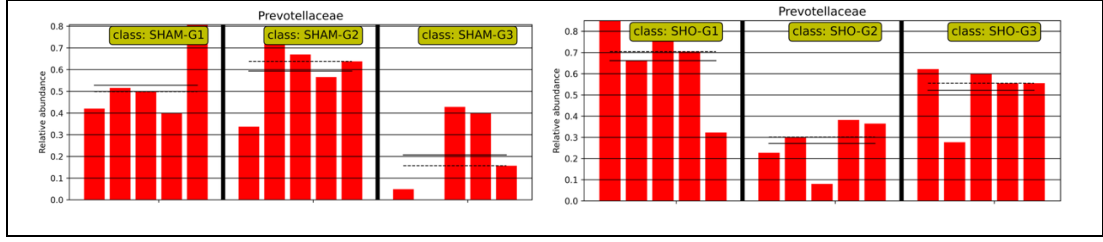


Şekil 25. Hipertiroidi grubunun zamana bağlı istatistiksel anlamlı aile bollukları

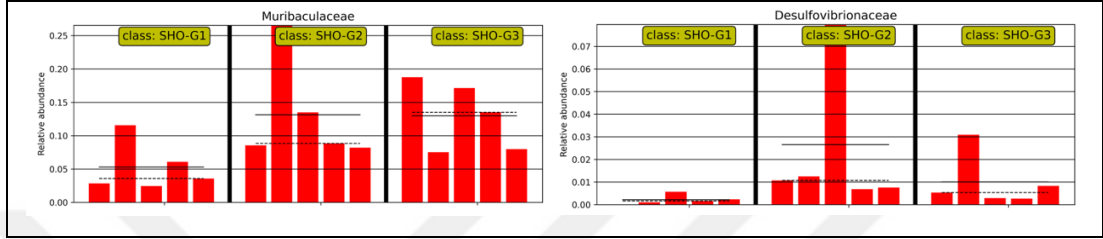


Şekil 26. Hipotiroidi grubunun zamana bağlı istatistiksel anlamlı aile bollukları

SHAM grubunda, 0. ve 4. haftalarda alınan örneklerde *Prevotellaceae* ailesinin görel bolluk düzeyleri benzer seviyelerde izlenirken 7. haftada azalma saptanmıştır (Şekil 27). SHO grubunda ise *Prevotellaceae* ailesi 4. haftada azalırken, 7. haftada artış eğilimi sergilemiş olmakla birlikte bu artış deney başlangıcındaki düzeyine ulaşamamıştır (Şekil 27). *Desulfovibrionaceae* ailesi G1 örneklerinde düşük düzeydeyken zamanla görel bolluğunda artış gözlenmiştir (Şekil 28). *Muribaculaceae* ailesi ise SHO grubunda 4. ve 7. haftalar arasında farklılık göstermemiş olup başlangıç bolluğuna kıyasla anlamlı bir artış göstermiştir (Şekil 28).



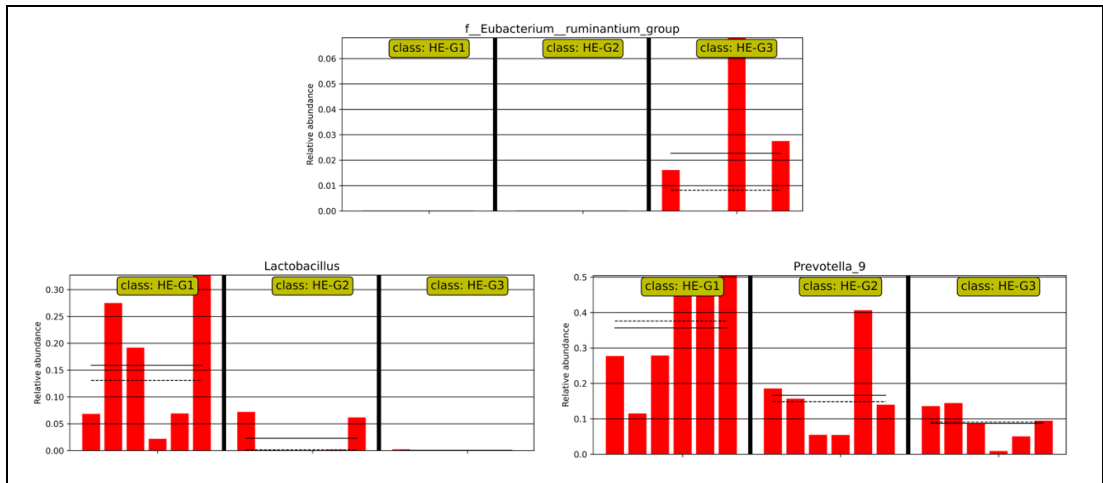
Şekil 27. Prevotellaceae ailesinin SHAM ve SHO grubunda zamana bağlı bollukları



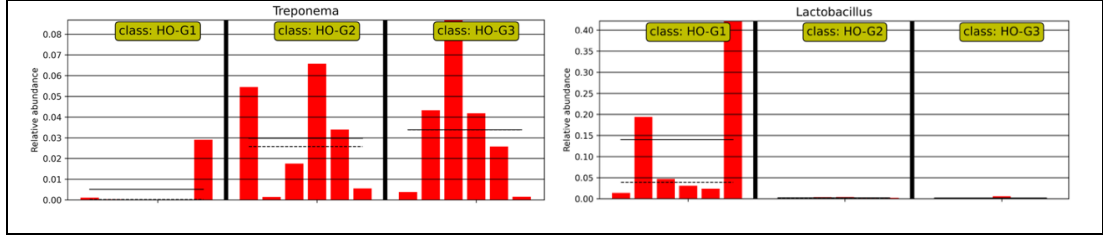
Şekil 28. SHO grubunun zamana bağlı istatistiksel anlamlı aile bollukları

4.3.1.4.3 Cins düzeyinde zamana bağlı grup içi anlamlı taksonlar

HE grubunda *Eubacterium ruminatum* 7.haftada artış gösterirken; *Lactobacillus* ve *Prevotella* 9 ise kademeli olarak azalmıştır. Özellikle *Lactobacillus* son alınan örneklerde neredeyse görülmemektedir (Şekil 29). HO grubunda *Treponema* başlangıçta alınan örneklere göre artış gösterirken, *Lactobacillus* HE grubuna benzer şekilde azalmıştır (Şekil 30).

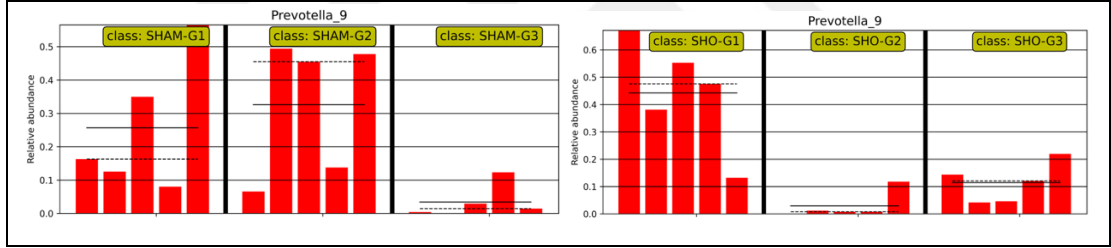


Şekil 29. HE grubunun zamana bağlı cins düzeyinde anlamlı değişimi

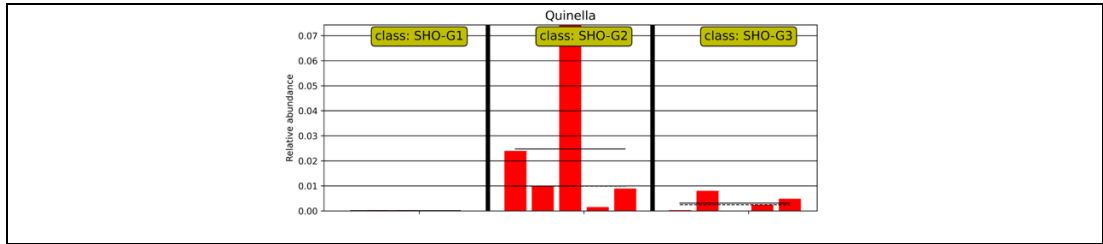


Şekil 30. HO grubunun zamana bağlı cins düzeyinde anlamlı değişimi

Hem SHAM hem de SHO grubunda zaman ilerledikçe *Prevotella 9* cinsinin bolluğu azalmıştır (Şekil 31). SHAM grubunda ise G1 ve G2 örneklerinde benzer seviyelerde izlenirken, 7. haftada anlamlı bir azalma göstermiştir. SHO grubunda ise 4. haftada miktarında ciddi düşüş izlenirken; 7. haftada hafif bir artış göstermiş olsa da başlangıç seviyesine ulaşamamıştır. *Quinella* cinsi SHO grubunda başlangıçta çok düşük bollukta izlenirken 4. haftada anlamlı bir artış göstermiştir. Yedinci haftada ciddi azalma görülmesi üzerine miktarı başlangıç seviyesine yaklaşmıştır (Şekil 32).



Şekil 31. SHAM ve SHO gruplarında zamana bağlı *Prevotella* cinsinin bolluğu



Şekil 32. SHO grubunun zamana bağlı cins düzeyinde anlamlı değişimi

4.3.1.5 Tür düzeyi zamana bağlı anlamlı taksonlar

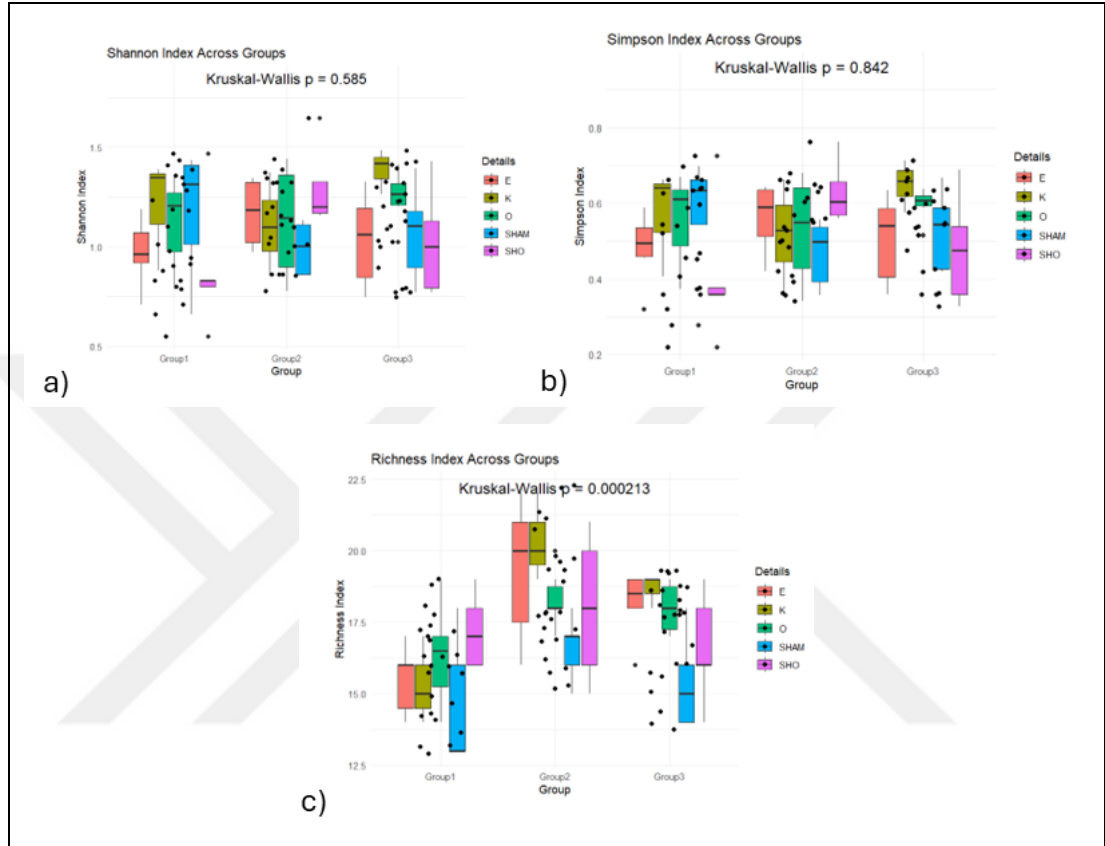
Başlangıç ölçümlerinde *Clostridiales bacterium 42-27* için HO ve HE gruplarının değerleri diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p = 0.024$).

Bacteroides sartorii, 4. ve 7. haftalarda gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş; özellikle K grubunun düzeyleri SHAM, SHO ve HE gruplarına kıyasla daha düşük bulunmuştur. Ayrıca SHO grubunda 0 ve 4. hafta ($p = 0.022$) ve HO grubunda 0 ve 7. hafta arasında ($p = 0.018$) anlamlı artış saptanmıştır. *Helicobacter rodentium*, 4. haftada gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş ($p = 0.019$); SHO ve SHAM gruplarının düzeyleri diğer gruplardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Zaman içi analizlerde HO grubunda 0 ve 7. hafta arasında ($p = 0.007$), HE grubunda ise 0 ve 4. hafta arasında ($p = 0.042$) anlamlı değişim saptanmıştır. *Chlamydia muridarum* görelî bolluğu başlangıçta gruplar arasında anlamlı fark göstermiş olup, SHO ve HE gruplarında düzeylerin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, HO ve HE gruplarında zaman içinde anlamlı artışlar izlenmiştir ($p < 0.05$). *Streptococcus hyointestinalis* 4. haftada gruplar arasında anlamlı fark göstermiş ($p = 0.027$) ve özellikle SHO grubunda zamana bağlı olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. *Bifidobacterium animalis*, hem 4. hem de 7. haftada gruplar arası anlamlı fark göstermiş, HE grubunda değerlerin tüm gruplardan daha düşük olduğu izlenmiştir. Zaman içinde HO ve HE gruplarında anlamlı artışlar kaydedilmiştir. Benzer şekilde, *Helicobacter muridarum*, *Swine Fecal Bacterium SD-Pec10*, *Ruminococcus callidus*, *Desulfovibrio sp. Marseille-P3199*, *Mucispirillum schaedleri* ve *Clostridium sp. CAG306* türlerinde belirli gruplarda zaman içi analizlerde anlamlı artışlar tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Ayrıca, *Clostridium sp. Culture-54*, *Lactobacillus intestinalis*, *Collinsella provencensis*, *Oscillibacter sp. 1-3*, *Azospirillum sp. 47-25*, *Blautia faecis*, *Pasteurellaceae Bacterium*, *Treponema brennaborensense* ve *Lactobacillus coleohominis* türlerinde de haftalara göre veya gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir.

4.3.2 Alfa çeşitlilik analizi

İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren *richness* indeksi, bu örnekler arasındaki çeşitlilik farklılıklarını ortaya koymuştur. Çalışmamızın başlangıcı ile 4. haftası ve başlangıcı ile 7. haftası arasında alfa çeşitliliği anlamlı derecede artmıştır ($p < 0.05$). 4. ve 7. hafta zamanları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. 4. haftada HE ve K diğer alt gruplara kıyasla alfa çeşitliliğinde istatistiksel anlamlı

bulunmuştur ($p < 0.05$). Ancak tüm grupların zamana bağlı değişiminde *Shannon* ve *Simpson* indeksleri kullanılarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$) (Şekil 33).



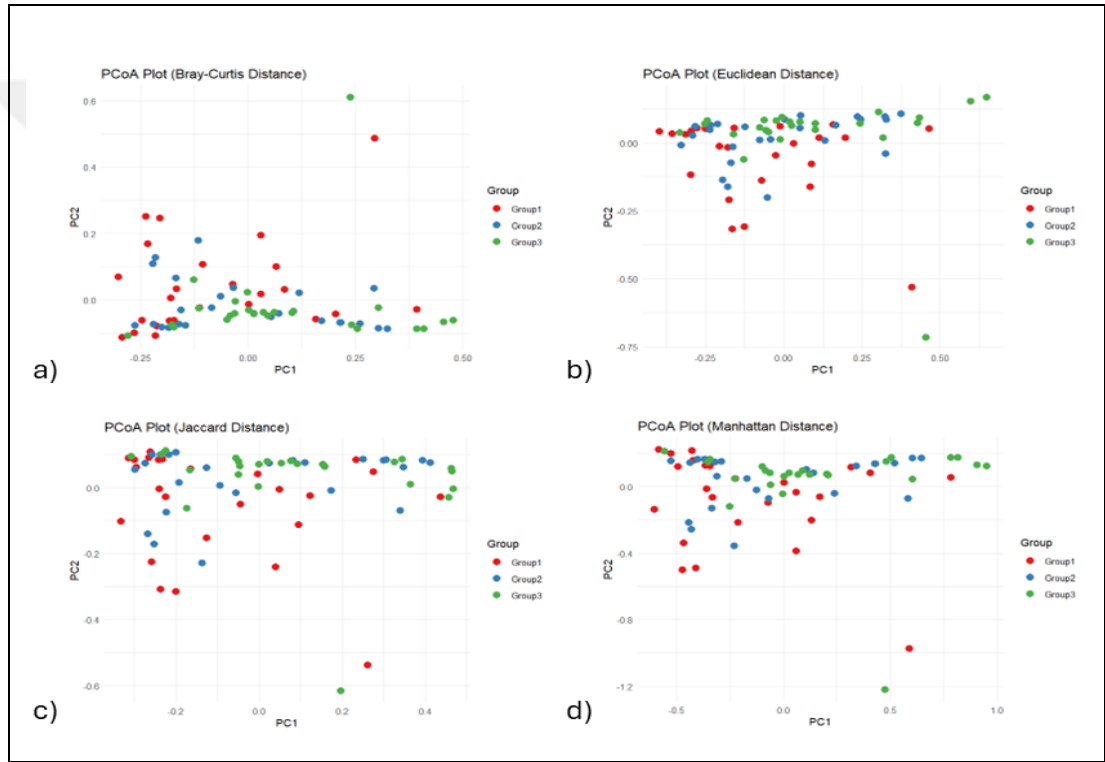
Şekil 33. Shannon, Simpson ve Richness indeksleri ile gruplar arası zamana bağlı alfa çeşitliliği

4.3.3 Beta çeşitlilik analizi

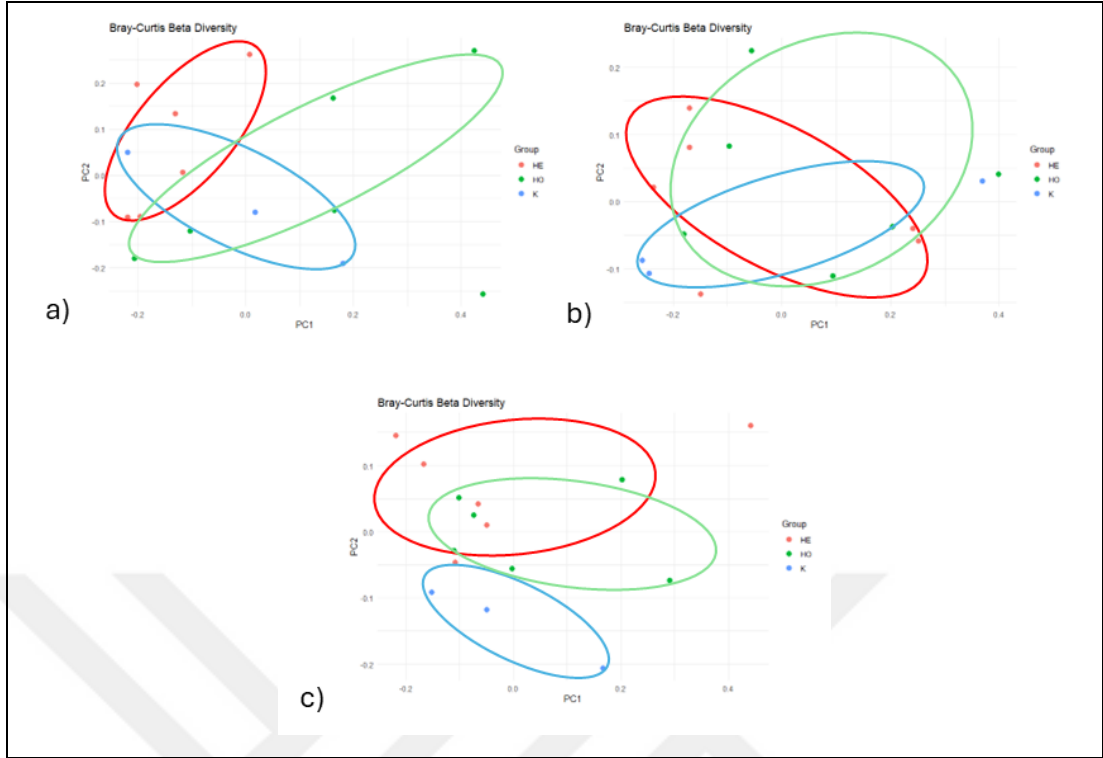
Farklı gruplar arasında mikrobiyal topluluk yapısındaki benzerlik ve farklılıkları değerlendirmek amacıyla beta çeşitlilik analizleri yapılmıştır. Hesaplamalarında *Bray-Curtis*, *Jaccard*, *Euclidean* ve *Manhattan* mesafe metrikleri kullanılmıştır. Veriler temel koordinatlar analizi (PCoA) ile görselleştirilmiştir. Bu analizler, mikrobiyal toplulukların tiroid fonksiyon değişikliklerine ve cerrahi müdahaleye nasıl yanıt verdiğini; gruplar arasında mikrobiyota kompozisyonunun benzerlik ve ayrışma paternlerini daha ayrıntılı şekilde ortaya koymuştur.

4.3.3.1 Temel koordinatlar analizi

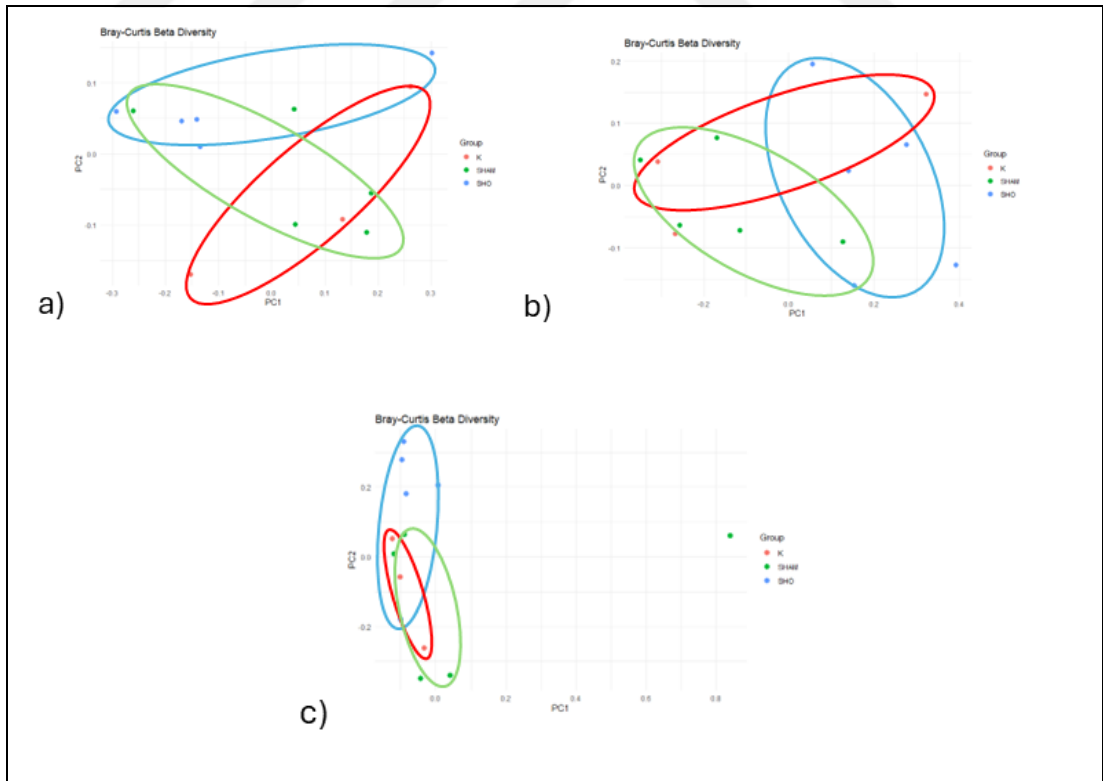
Beta çeşitliliği analizinde kullanılan mesafe metriklerine göre yapılan PERMANOVA testinde, tüm metrikler için elde edilen p değerleri 0.05'in altında bulunmuştur. Bu sonuç, deneyin başlangıcında (0. Hafta) ve sonunda (7. Hafta) toplanan örnekler arasında mikrobiyal popülasyonda istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların meydana geldiğini açıkça ortaya koymaktadır (Şekil 34). Ancak gruplar arasında net bir ayrışma görülmemektedir (Şekil 35 ve 36).



Şekil 34. Bray-Curtis, Jaccard, Euclidean, Manhattan metrik grafikleri



Şekil 35. HE, HO ve K grupları arasında zamana bağlı beta çeşitliliği

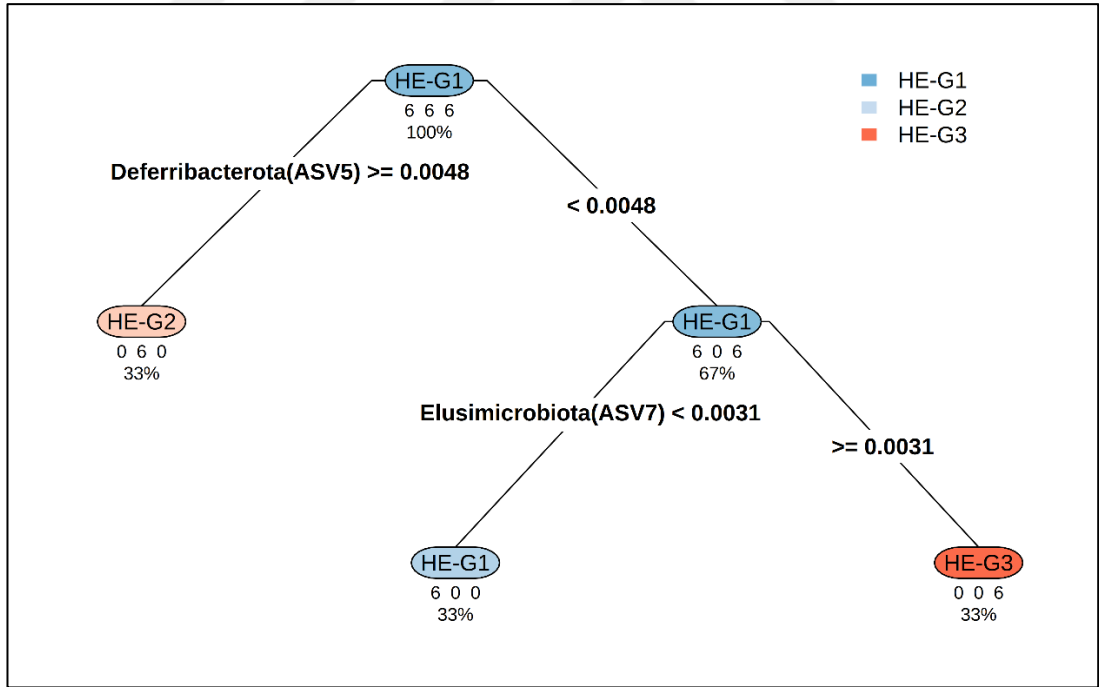


Şekil 36. SHAM, SHO ve K grupları arasında zamana bağlı beta çeşitliliği

4.3.3.2 Karar ağacı modeli

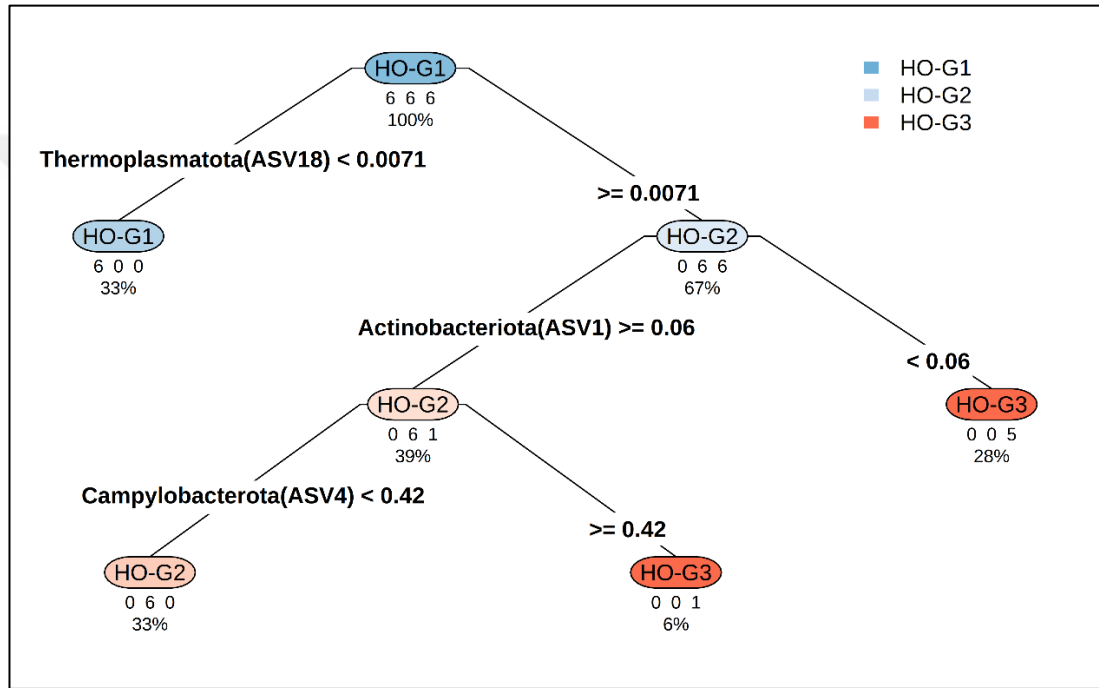
Çalışmamızda toplanan dışkı örneklerinin zaman içinde gösterdiği mikrobiyal değişimleri değerlendirmek amacıyla, filum düzeyindeki bolluk verilerine dayanan karar ağacı modeli kullanılmıştır. Bu model, deneyin başlangıcı (G1), 4. hafta (G2) ve 7. hafta (G3) örneklerini ayırt edici taksonomik belirteçleri ortaya koymuştur; böylece her bir grubun kendi içindeki mikrobiyota dinamikleri ve tiroid fonksiyon bozukluklarının zamanla gelişen etkileri detaylı biçimde analiz edilmiştir.

HE grubunda oluşturulan modelde *Deferribacterota* ve *Elusimicrobiota* filumlarının G1, G2 ve G3 zaman aralıklarını belirgin şekilde ayırt edebileceği saptanmıştır (Şekil 37). *Deferribacterota* düzeyi %0,48'in üzerindeyse ise G2 zamanında sınıflandırılmıştır. Geriye kalan örnekler arasında *Elusimicrobiota* %0,31'in altındaysa G1; üstünyse G3 sınıfına girmektedir.



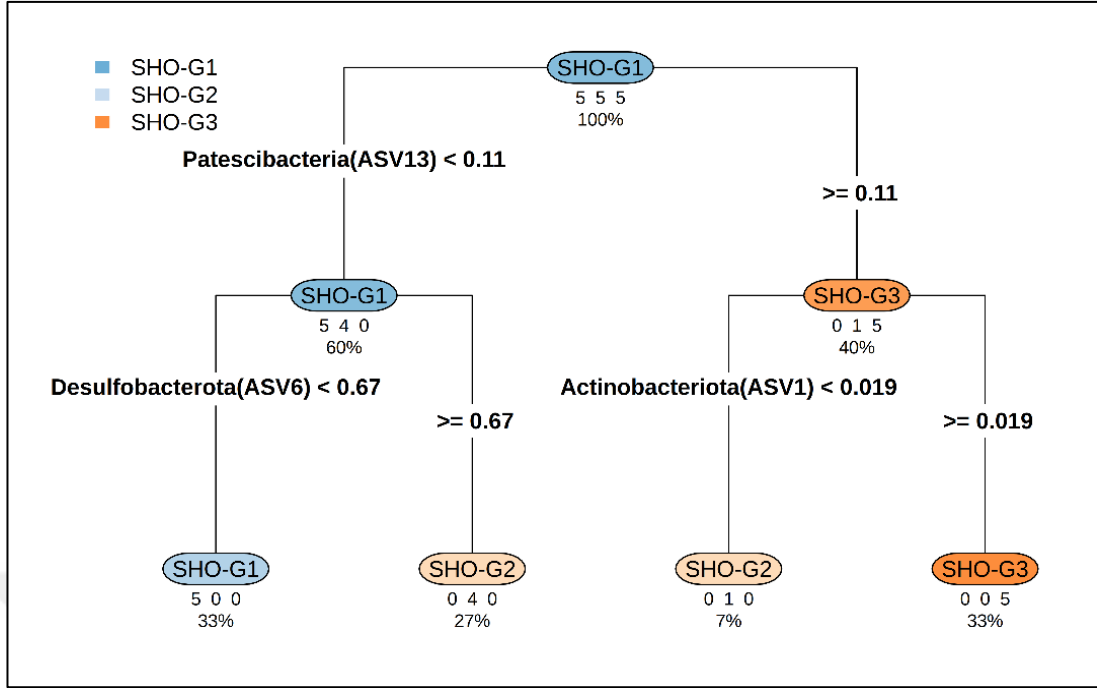
Şekil 37. HE grubunda karar ağacı modeli

Thermoplasmatota, *Actinobacteriota* ve *Campylobacterota* filumları HO grubunun sınıflandırılmasında önemli rol oynamaktadır (Şekil 38). *Thermoplasmatota* seviyesi %0,71'in altındaysa G1; üzerinde olup *Actinobacteriota* %6'nın altında olduğu örnekler G3 olarak sınıflanır. *Actinobacteriota* değeri %6'nın üzerinde ve *Campylobacterota* değeri %42'nin altındaysa G2; üstündeyse G3 şeklinde sınıflanırlar. HO grubunda özellikle geç dönemde *Campylobacterota* ve *Actinobacteriota*'nın baskınlaştığını ortaya koymaktadır.



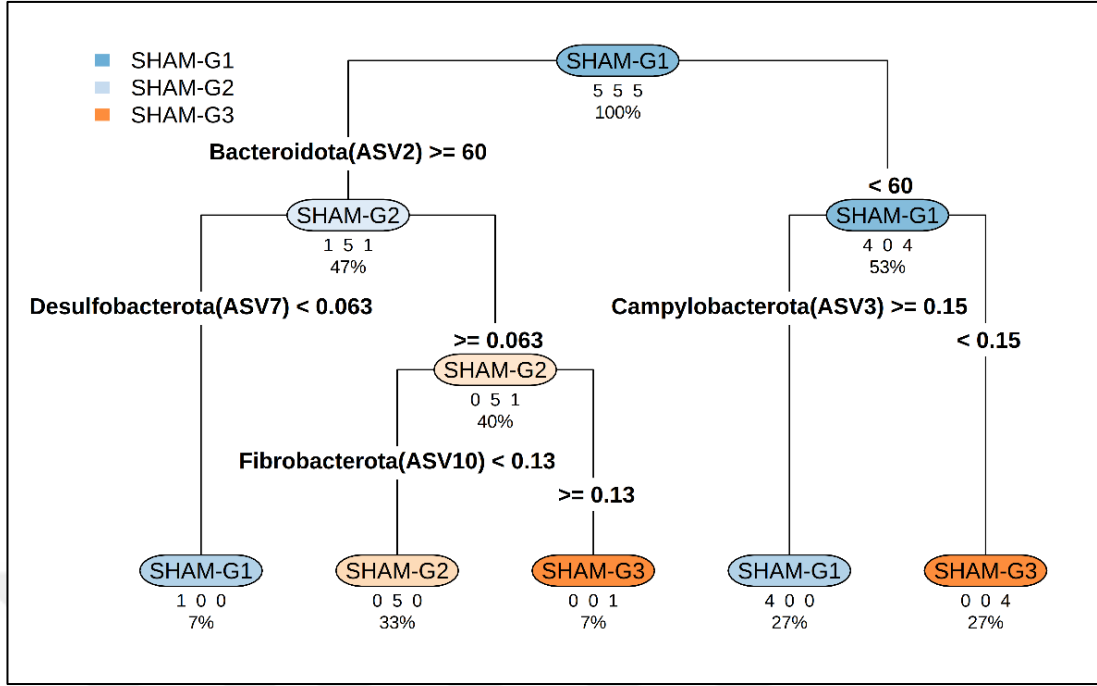
Şekil 38. HO grubunda karar ağacı modeli

SHO grubunda *Patescibacteria*, *Actinobacteriota* ve *Desulfobacterota* filumları ayırıcı olarak saptanmıştır (Şekil 39). *Patescibacteria* seviyesi %11'in altındaysa *Desulfobacterota* seviyesine bakılır. *Desulfobacterota* seviyesi %67'nin altındaysa G1; üstündeyse G2 olarak sınıflandırılır. *Patescibacteria* seviyesi %11'in üzerindeyken *Actinobacteriota* %1,9'un altındaysa G2; üzerindeyse G3 olarak sınıflandırılmıştır. Bu bulgular, SHO grubunda özellikle geç dönemde *Actinobacteriota* ve *Patescibacteria*'nın rolünün arttığını göstermektedir.



Şekil 39. SHO grubunda karar ağacı modeli

SHAM grubunda *Bacteroidota*, *Desulfobacterota*, *Campylobacterota*, *Fibrobacterota* filumları sınıflandırılmasında rol oynamaktadır. *Bacteroidota* %60 'ın altındaysa *Campylobacterota* düzeyine göre ayırım yapılır. *Campylobacterota* %0.15'ten büyük olan örnekler G1, küçük olanlar G3 şeklinde sınıflanır. *Bacteroidota* %60'tan fazlaysa *Desulfobacterota* %0.063'ten düşükse örnekler G1 olarak sınıflanır. *Desulfobacterota* %0.063'ten yüksek olan örneklerde ise *Fibrobacterota* filumuna bakılır. *Fibrobacterota* değeri %0.13'ten küçük olan örnekler G2; büyük olanlar G3 şeklinde sınıflandırılmaktadır (Şekil 40).

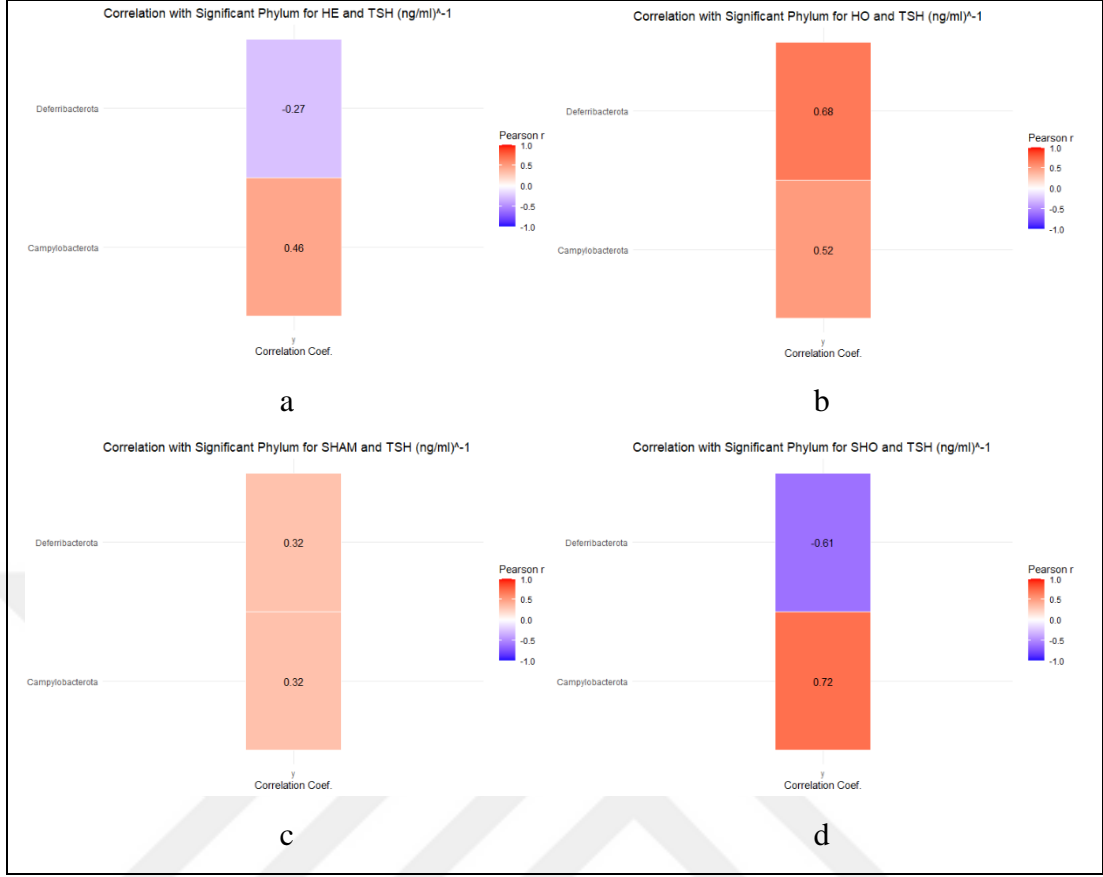


Şekil 40. SHAM grubunda karar ağacı modeli

4.4 Tiroid Fonksiyon Parametreleri ve Mikrobiyota Korelasyonu

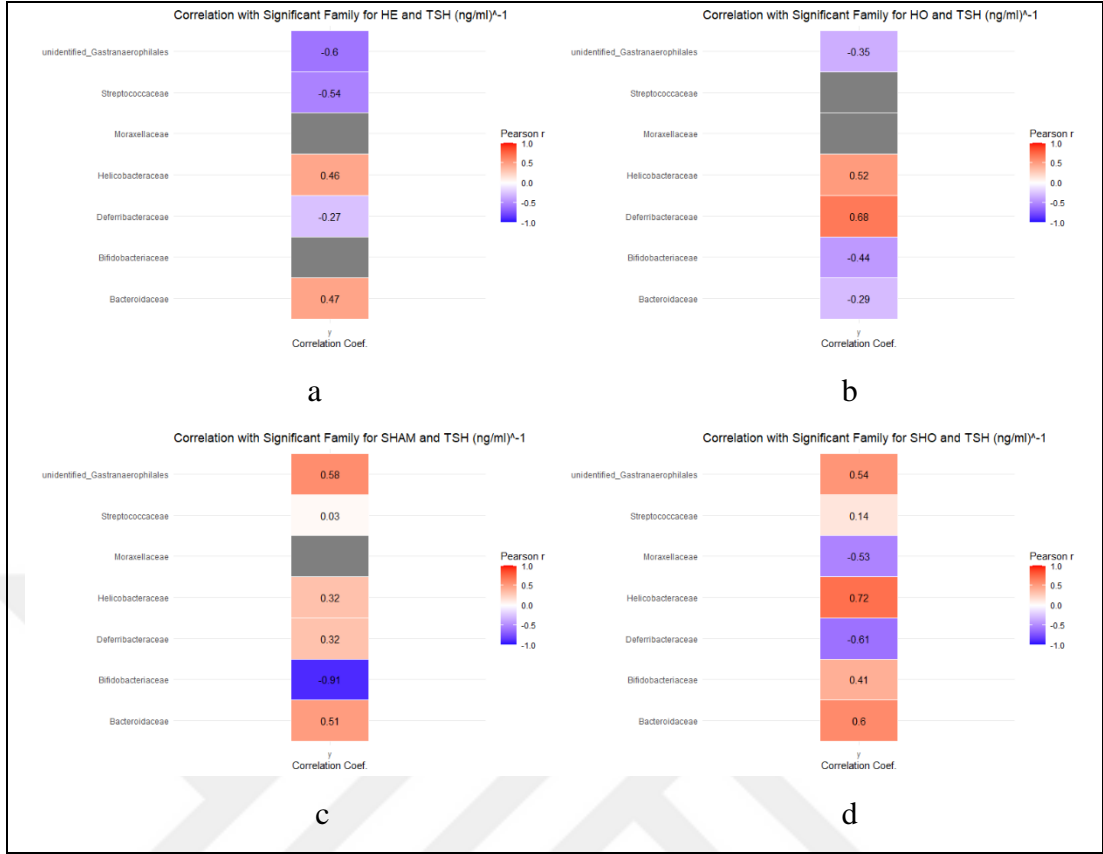
Deneyin 4. haftasında ölçülen TSH ve sT4 düzeyleri ile mikrobiyota kompozisyonunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan bazı taksonlar arasında *Pearson* korelasyon analizi uygulanmıştır. Analizler ayrı ayrı filum, familya ve cins düzeyinde gerçekleştirilmiştir.

Campylobacterota ve *Deferribacterota* filumlarının TSH düzeyleri ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde; HE, HO ve SHAM gruplarında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. SHO grubunda; *Deferribacterota* filumu ile TSH düzeyleri arasında negatif yönde, *Campylobacterota* ile ise pozitif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 41). *Campylobacterota* ve *Deferribacterota* filumları hiçbir grupta sT4 miktarı ile korelasyonu görülmemiştir.



Şekil 41. TSH ile filum düzeyinde korelasyon analizi

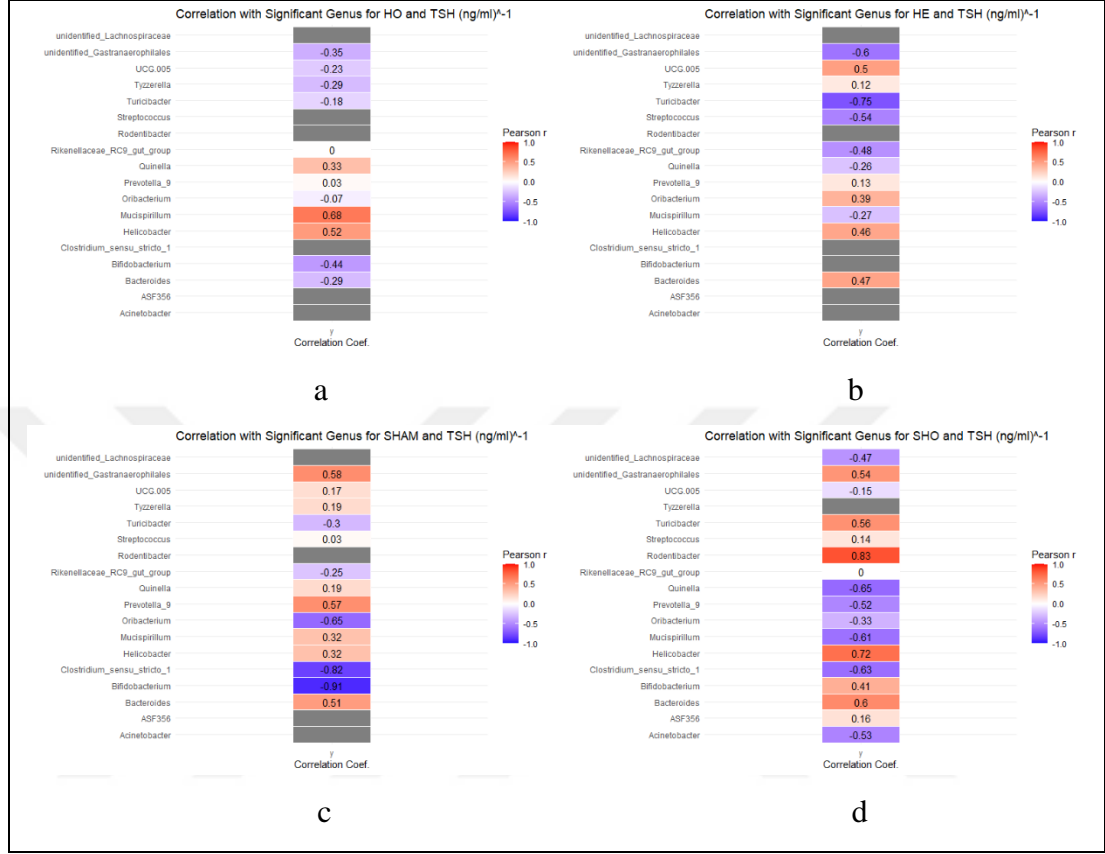
İstatistiksel olarak anlamlı bulunan *Moraxellaceae*, *Helicobacteraceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Bacteroidaceae*, *Streptococcaceae* ve *Deferribacteraceae* aileleri için 4. haftadaki TSH düzeyleri ile korelasyon analizi yapılmıştır. HO grubunda, *Deferribacteraceae* ailesi TSH ile pozitif korelasyon göstermesine rağmen, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). SHAM grubunda, *Bifidobacteriaceae* ailesi ile TSH düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0.00338$). SHO grubu; *Deferribacteraceae* ile negatif, *Helicobacteraceae* ile istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir ($p<0.05$). *Moraxellaceae*, *Helicobacteraceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Bacteroidaceae*, *Streptococcaceae* ve *Deferribacteraceae* aileleri için 4. haftadaki sT4 düzeyleri ile korelasyon analizinde; sadece SHO grubunda *Moraxellaceae* ile T4 arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 42).



Şekil 42. TSH ile aile düzeyinde korelasyon analizi

Cins düzeyinde analiz yaptığımızda HE grubunda, *Turicibacter* ile TSH arasında negatif korelasyon izlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). HO grubunda *Mucispirillum* ile TSH düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuş olup, bu ilişki de anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. SHAM grubunda, *Clostridium sensu stricto 1*, *Bifidobacterium* ve *Oribacterium* cinsleri TSH ile negatif yönde korelasyon göstermiştir. Yalnızca *Bifidobacterium* anlamlı bir korelasyon sunmuştur ($p=0.034$). SHO grubunda, *Helicobacter* ve *Rodentibacter* ile TSH arasında pozitif, *Clostridium sensu stricto 1*, *Quinella* ve *Mucispirillum* ile negatif korelasyon izlenmiştir. Ancak bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). HE grubunda *Turicibacter* cinsi ve sT4 miktarı ile pozitif; HO grubunda ise *Prevotella 9* cinsi ile negatif korelasyon görülmektedir. SHAM grubunda *Prevotella 9* negatif korelasyon göstermiştir. Ancak bu korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). SHO grubunda *Quinella*, *Oribacterium*, *Clostridium sensu stricto 1*, *ASF356* ve *Acinebacter* cinsleri sT4 miktarı ile istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon

göstermektedir ($p < 0.05$). İstatistiksel olarak önemli bulunmasa da *Rikenellaceae RC9 gut group* cinsi ile sT4 arasında negatif korelasyon söz konusudur (Şekil 43).



Şekil 43. TSH ile cins düzeyinde korelasyon analizi

Dördüncü haftaya ait TSH ile tür düzeyinde yapılan korelasyon analizlerinde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Buna karşın sT4 konsantrasyonları *Trichinella pseudospiralis* (Spearman $r = 0,681$; $p = 0,001$), *Helicobacter rodentium* ($r = 0,908$; $p = 0,001$), *Helicobacter muridarum* ($r = 0,802$; $p = 0,001$) ve *Clostridium leptum* ($r = 0,436$; $p = 0,029$) türleriyle istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon gösterdi.

Yedinci haftada TSH düzeyleri ile *Trichinella pseudospiralis* ($r = 0,524$; $p = 0,007$), *Corynebacterium stationis* ($r = 0,446$; $p = 0,026$) arasında pozitif; *Bacterium YE57* ($r = -0,467$; $p = 0,019$) ve *Desulfovibrio sp. Marseille-P3199* ($r = -0,417$; $p = 0,038$) arasında negatif korelasyon saptandı. sT4 düzeyleri, *Clostridiales bacterium 42-27* ($r = 0,414$; $p = 0,040$) ve *Bacterium YE57* ($r = 0,426$; $p = 0,034$) ile pozitif; *Christensenella sp. Marseille-P3954* ile negatif korelasyon gösterdi ($p = 0,033$).

5 TARTIŞMA

Çalışmamız, kimyasal ya da cerrahi yoldan oluşturulan tiroid hormon düzeylerindeki değişikliklerin sıçanlardaki bağırsak mikrobiyotasının tüm taksonomik seviyelerde anlamlı biçimde etkilediğini ve bu etkinin zamana bağlı olarak şekillendiğini ortaya koymuştur. Deney başlangıcındaki *Fibrobacterota*, *Thermoplasmata*, *Verrucomicrobiota* ve *Spirochaetota* gibi filumların gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanması; sıçanlar arası mikrobiyal kompozisyon çeşitliliğinden, başlangıç vücut ağırlığı farklarından, çevresel stres faktörleri gibi analiz öncesi değişkenlerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Deney süresince gözlenen mikrobiyal değişimler, başlangıçtaki mikrobiyal profiller referans alınarak değerlendirilmiştir.

Dördüncü haftada *Campylobacterota* ve *Deferribacterota* filumlarında gruplar arası anlamlı değişiklikler tespit edilmiştir. *Campylobacterota* hem kommensal hem de patojenik türler içermektedir. İnsanda gastroenterit, mide ülseri, mide kanseri gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. GİS inflamasyonu tetiklemesi sonucu gastrik semptomlara neden olabilmektedir. Mikroaerofilik olan *Campylobacterota* filumunun HE grubundaki bolluğu; hipertiroidi durumunun bağırsak motilitesinde artışı tetiklemesi ile bu filumun kolonizasyonunu kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir. Fröhlich ve Wahl, tiroid hormonlarının oksijen tüketimi ve intestinal motilite üzerindeki etkileri sonucu bazı mikroorganizmalar için uygun yaşam alanı sağladığını ve bu değişimlerin mikrobiyota üzerinden sistemik etkiler yaratabileceğini vurgulamıştır (76). Zamanlar arası mikrobiyal değişimlerin daha derinlemesine analiz edilebilmesi amacıyla kullanılan karar ağacı modeli, çalışmamıza bolluk analizlerinin ötesinde, yorum gücü yüksek ve hedef odaklı bir değerlendirme imkânı sunmuştur. HE grubuna ait modelde, *Deferribacterota* filumunun artışı özellikle G2 zaman noktasını (4. hafta) tanımlamada ayırt edici bir parametre olarak öne çıkmıştır. Bu bulgu, söz konusu filumun tiroid hormon düzeylerindeki değişimlere erken dönemde yanıt verebilen mikrobiyal bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Hem kimyasal hem de cerrahi ile indüklenen hipotiroidi gruplarında 4.haftada *Desulfobacterota* saptanması, bağırsak peristaltizminin azaldığı ve anaerobik ortamın güçlendiği

hipotiroidi koşullarında bu filumun avantaj kazandığı yönünde yorumlanabilir. Zhao ve ark., HT'li bireylerde benzer şekilde anaerobik bakterilerin zenginleştiğini göstermiştir (191). Önceki çalışmalarda, proinflamatuvar özellikler gösteren bu filumun Parkinson hastalığı ve diyabetik retinopati durumlarında artış gösterdiği bildirilmiştir (199,200). Ancak *Campylobacterota* ve *Deferribacterota* filumlarının OITH ile ilişkisi henüz net şekilde kanıtlanamamıştır. SHO grubunda, Patescibacteria düzeyinin düşük olduğu örneklerde *Desulfobacterota* seviyesine göre zaman noktalarının ayrıştırılabilmesi, bu iki filumun cerrahi hipotiroidi sonrası mikrobiyal değişimi belirlemede yardımcı olabileceğini göstermektedir. Özellikle *Desulfobacterota*'nın erken dönemi (G1 veya G2) tanımlamada ayırt edici olması, hormonal değişikliklere duyarlı bir takson olabileceğini desteklemektedir.

Yedinci haftada bazı gruplar arası filum düzeyinde farklılıklar devam ederken; bazı filumların daha da belirginleştiği görülmüştür. *Spirochaetota* filumunun deney süresince K ve SHAM grubunda yüksek oranlarda tespit edilmesi bu filumun ötiroid koşullarda bağırsakta daha stabil bir kolonizasyon sağlayabileceğine işaret etmektedir. HO grubunda artış oranı en fazla antitiroid ilaç verilen dört hafta içinde görülmüştür. Sonrasında daha dengeli bir artış izlenmiştir. *Spirochaetota* sağlıklı mikrobiyotada düşük bollukta bulunurken; disbiyozis durumunda fırsatçı artabilen gram negatif patobiyonttur. 2024 yılında yapılan bir çalışmada erken evre HT hastalarında *Spirochaetota* filumunun bolluğunda anlamlı artış saptanmış. Bu filumun HT başlangıcında tanısal biyolojik belirteç olarak kullanılabilmesini ve gelecekte mikrobiyotayı hedef alan tedavi stratejilerinde kullanılabilmesini düşündürmektedir (201). 2021 yılında Gong ve ark. tarafından yapılan meta-analizde ötiroid bireylerde bazı kommensal grupların daha dengeli bir yapıda bulunmasına karşılık OITH'lerde disbiyozis saptanmıştır (184). HE grubunda yalnızca G2 ve G3 örneklerinde tespit edilen *Cyanobacteria* varlığı bu gruba özgü mikrobiyal adaptasyon geliştirdiğini düşündürmektedir. Aerobik ve fototrof olan *Cyanobacteria*, hipertiroidi ile ilişkili artmış oksidatif koşullarda sınırlı da olsa kolonizasyon başarısı elde ettiğini düşünebilir. Sessa ve ark. bu tür ender gözlenen taksonomik grupların, otoimmüniteyi şekillendiren bağışıklık yollarında potansiyel rol oynayabileceğini belirtmiştir (9). *Cyanobacteria* filumunun antioksidan, antienflamatuvar ve immün

modulator etkileri ile birçok sistemik hastalıkta destekleyici rol oynamaktadır. Kronik inflamasyon, kanser, viral enfeksiyon ve koagülopati durumlarında deneysel olarak faydalı etkileri gösterilmiştir. Bazı türlerinin ürettiği toksinlerin nadiren hepatotoksik ve nörotoksik etkilere yol açabileceği bilinmektedir. Tiroid hastalıklarıyla doğrudan ilişkisi gösterilememiş olsa da NF-κB yolunun inhibisyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin baskılanması gibi mekanizmalarla otoimmün süreci dolaylı olarak destekleyebileceği düşünülmektedir. Bu özellikleri doğrultusunda, oksidatif stres ve inflamasyonun etkili olduğu tiroid bozukluklarında fonksiyonel takviye olarak kullanılması düşünülebilir (202). *Thermoplasmatota* filumunun SHO grubundaki anlamlı bolluğu; mikrobiyota yapısının yalnızca hormonal düzeye değil, uygulanan müdahaleye bağlı olarak da şekillendiğini ortaya koymaktadır. 2024 yılında Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada, *Thermoplasmatota* artışı erken evre HT hastalarında *Spirochaetota* ile birlikte saptanmıştır (203). Bu filumun düşük pH toleransı ve oksidatif stresle başa çıkma yeteneği, ekstrem çevre koşullarına adaptasyonunu kolaylaştırmakta; bu özellikleri sayesinde otoimmün sürecin devamında rol oynayabileceği düşünülmektedir. HO grubunun sınıflandırılmasında *Thermoplasmatota*, *Actinobacteriota* ve *Campylobacterota* gibi filumların belirleyici olması, hipotiroidi koşullarında bu bakteriyel grupların duyarlılık taşıdığını göstermektedir. *Thermoplasmatota*'nın düşük düzeyde olması G1 zamanına işaret ederken; geç dönemde *Thermoplasmatota* artışıyla birlikte *Campylobacterota* ve *Actinobacteriota* filumlarının baskın olduğu gözlenmiştir. HE grubunun karar ağacı modelinde *Elusimicrobiota* düzeyinin başlangıçta düşükken 7.haftada arttığının saptanması; mikrobiyota yapısının zamana bağlı olarak yeniden şekillendiğini ortaya koymaktadır. SHO grubunun geç dönem örneklerinde *Patiscibacteria* ve *Actinobacteriota* düzeylerindeki artış; cerrahinin indüklediği hipotiroidi sonrası bu filumların mikrobiyotanın yeniden yapılanmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Tüm zaman noktalarında ise *Bacteroidota* ve *Firmicutes* filumlarının baskınlığını koruduğunun görülmesi önceki literatürle tutarlılık göstermektedir. SHO grubunda 4. haftadaki baskın filumun *Firmicutes* olması, cerrahi ile indüklenen hipotiroidinin erken döneminde bu filuma ait bakterilerin mikrobiyota üzerinde belirgin bir üstünlük

sağladığını düşündürmektedir. Ancak 7. haftada *Bacteroidota*'nın *Firmicutes*'in önüne geçerek en baskın filum hâline gelmesi, cerrahi müdahale sonrası hormonal eksikliğe karşı gelişen mikrobiyal adaptasyonun zamanla şekillendiğini göstermektedir. *Firmicutes* ve *Bacteroidota* arasındaki bu değişim, özellikle bu iki filumun metabolik denge, KZYA üretimi ve intestinal homeostazda üstlendiği roller açısından dikkat çekicidir. Bu değişim, *Firmicutes*/*Bacteroidota* oranındaki kayma üzerinden barsak geçirgenliği, enerji metabolizması ve immün yanıt gibi sistemik süreçlerin de etkilenebileceğini düşündürmektedir. Tiroid hormon dengesizliği olan durumlarda bu iki filum arasındaki dengenin değişebileceği daha önceki çalışmalarda da desteklenmiştir (204).

SHAM grubuna ait karar ağacı modeli, tiroid dokusu korunmuş olmasına rağmen cerrahi müdahalenin mikrobiyota kompozisyonunu zamana bağlı olarak etkilediğini ortaya koymuştur. Bu modelde sınıflandırmaya katkı sağlayan *Bacteroidota*, *Desulfobacterota*, *Campylobacterota* ve *Fibrobacterota* filumlarının zamanla belirgin değişiklik göstermesi, cerrahi stresin mikrobiyota bileşimi üzerinde kalıcı olmasa da izlenebilir bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Özellikle *Bacteroidota*'nın %60 eşik değeriyle sınıflandırmayı yönlendirmesi, bu filumun BM'deki baskınlığının yanı sıra yapısal değişimlere yön verici bir role sahip olduğunu göstermektedir.

Tüm gruplarda en sık rastlanan aile *Prevotellaceae* olup, bunu sıklıkla *Lachnospiraceae* takip etmiştir. SHAM grubunda 4. haftada *Lachnospiraceae*'nin görelî bolluğu azalmış ve yerini *Muribaculaceae* ailesi almıştır. Ancak 7. haftada *Lachnospiraceae* yeniden ikinci en baskın aile olarak gözlenmiştir. Çalışmamızda cerrahi işlem uygulanmış SHAM ve SHO gruplarında *Prevotellaceae* ailesi düzeyinde zamana bağlı anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. *Prevotella* 9 cinsinin SHAM grubunda 0. ve 4.haftada benzer bolluktayken; 7. haftada belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır. Başlangıçta stabil seyreden bu popülasyonda geç dönemde azalması, cerrahi stresin geç etkilerine ya da cerrahi işlem sonrası gelişen disbiyozis nedeni olabileceğini düşündürmektedir. SHO grubunda 4.haftada *Prevotellaceae* ailesi azalırken; 7.haftada görülen artışla başlangıç seviyesine ulaşamamıştır. Bu durum, cerrahi müdahalenin erken dönemde mikrobiyota kompozisyonunda bozulmaya yol

açtığını göstermektedir. Sonrasında mikrobiyotanın yeniden yapılanma sürecine girdiğini, ancak kısa vadede tam sağlanamadığını düşündürmektedir. Hipotiroidi durumlarında *Prevotella* bolluğundaki azalmadan birçok çalışmada bahsedilmiştir (187,194). SHAM ve SHO grubunda izlenen bu değişimin cerrahi sonrası tiroid hormon regülasyonunda meydana gelen bozulmalardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. *Prevotella* cinsinin bazı üyeleri hayvanlarda protein ve karbonhidrat metabolizmasında görev alırken, insanlarda fırsatçı patojenik özellik gösterirler. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde sistemik enfeksiyonlara neden olabilir. Parkinson hastalığıyla ters orantılı bir ilişki gösterdiği savunulmaktadır. 2021 yılında yayımlanan meta-analizde bolluğunun azaldığı bireylerde Parkinson gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (205).

Butirat üretiminde görevli *Oscillospiraceae* ailesi, intestinal epitel bütünlüğünü desteklemesi ve antienflamatuvar özellikler göstermeleriyle bilinmektedir. Obezite, kabızlık ve safra taşı gibi durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Steatohepatit, İBH'larda düşük bollukta olduğu gösterilmiş (206,207). HE grubunda *Oscillospiraceae* artışı, artan metabolik hızın mikrobiyal denge üzerindeki kompensatuvar etkisini yansıtır olabilir. HO grubunda zamanla artış gösteren *Bacteroidaceae* ve *Spirochaetaceae* popülasyonları, bağırsakta gelişen anaerobik mikro çevrenin bu bakteriyel ailelerin çoğalmasını desteklediğini düşündürmektedir. *Bacteroidaceae* sağlıklı BM'nin ana yapı taşlarından biridir. Obezite, İBH, diyabet, hipertansiyon ve KBH gibi hastalıklarda ilişkileri araştırılmıştır (208). *Bacteroides* türlerinin KZYA üretimi, vitamin sentezi ve immün modülasyon gibi işlevleri sayesinde, hipotiroidiye bağlı oluşabilecek inflamasyon ve bağırsak bariyer disfonksiyonuna karşı dengeleyici bir rol üstlenebileceği düşünülmektedir. *Spirochaetaceae* gibi bazı üyelerin inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiş olup, bu artış hipotiroidiye eşlik eden mukozal immün dengenin bozulmasına işaret ediyor olabilir. Hipotiroidi grubunda da gözlenen *Oscillospiraceae* artışı, yavaşlayan bağırsak motilitesine uyum sağlayabilen bir mikroorganizma olduğunu düşündürmektedir. Özellikle artan transit süresi kolon mukozasına tutunmasını ve çoğalmasını kolaylaştırıyor olabilir.

Muribaculaceae ailesinin SHO grubunda deney başlangıcından itibaren istatistiksel olarak anlamlı şekilde artması dikkat çekicidir. Bu artış, cerrahi yolla oluşturulan hipotiroidi sonrası bağırsak motilitesinin azalması ve kompozisyonundaki değişimine karşı mikrobiyotanın fonksiyonel bir adaptasyon geliştirdiğini düşündürmektedir. Operasyon sonraki süreçte 4. ve 7.haftada benzer bollukta bulunması ise bu adaptasyonu desteklemektedir. Özellikle kemirgenlerin BM'sinde bol bulunmaktadır. KZYA üretimi, müsin yıkımı ve vitamin sentezi gibi görevleri sayesinde bağırsak bariyerini destekleyici ve inflamasyonu dengeleyici rolleri vardır. IBH, T2D ve obezite gibi hastalıklarla ilişkisi araştırılmıştır. T2D'de insülin duyarlılığını artırırken, obezitede leptin ve glukoz dengesini düzenleyebilir. Yüksek yağlı diyetlerde azalan bu aile, lifli besinlerle tekrar çoğalabilir. Otoimmün tiroid hastalıklarıyla doğrudan bir ilişkisi gösterilmemiştir. Ancak ileriki dönemlerde destekleyici tedaviler açısından otoimmün hastalıkların yönetiminde önemli bir aile olabilir.

HE grubunda artış gösteren *Eubacterium* cinsi, hipertiroidinin bazı bakteriyel gruplar için kolonizasyon avantajı yaratabileceğini düşündürmektedir. Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada, erken evre HT hastalarda *Eubacterium* cinsinin azaldığı bildirilmiştir. *Lactobacillus* ve *Prevotella* popülasyonlarının HE grubunda zamanla kademeli olarak azalması dikkat çekicidir. Özellikle *Lactobacillus*'un son haftada neredeyse tamamen kaybolması, bu cinsin tiroid hormon artışına karşı duyarlı olduğunu düşündürmektedir. *Lactobacillus* kolonizasyonu intestinal motilitedeki artış, pH değişiklikleri ve epitel geçirgenliğindeki bozulmalar gibi hipertiroidiye bağlı fizyolojik değişikliklerden olumsuz etkilenebilir. Bu bulgu, Zhao ve ark. gibi çalışmalarda hipertiroidi hastalarında *Lactobacillus* türlerinin azaldığını gösteren verilerle tutarlıdır (191). Nutrients dergisinde yayınlanan bir deneysel çalışmada, *Lactobacillus reuteri*'nin sT4 düzeyini artırıcı ve tiroid bezini koruyucu etkiler gösterdiği; *L. rhamnosus* ve *L. casei* gibi türlerin ise Treg/Th17 dengesini düzenleyerek otoimmün yanıtı baskılayabildiği bildirilmiştir (81). Tüm bu veriler, *Lactobacillus* türlerinin hem tiroid hormon düzeyleri hem de bağışıklık regülasyonu üzerinde etkili olabileceğini ortaya koymakta ve OITH'da probiyotik temelli destek tedavilerin geliştirilmesine yönelik önemli bir bilimsel zemin sunmaktadır.

HO grubunda *Treponema* cinsindeki artış, düşük metabolik hız ve intestinal geçiş süresinin uzamasıyla ilişkili olarak açıklanabilir. *Lactobacillus*'ta gözlenen azalma, hipotiroidi durumunda değişen bağırsak pH'ı ve yavaşlayan transit zamanının bu cins üzerinde olumsuz etki yarattığını düşündürmektedir. Zhao ve ark., HT hastalarında *Lactobacillus* düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde azaldığını bildirmiştir (191). Bu durumu disbiyozis ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise HT hastalarında *Lactobacillus* düzeylerinde artış gözlenmiştir. Bu çelişkili bulgular; çalışmada kullanılan yöntem, hasta popülasyonu ve çevresel faktörler gibi değişkenlerden kaynaklanabilmektedir. Nitekim hem hipotiroidi hem de hipertiroidi modellerinde *Lactobacillus* azalması raporlanmış olup, bu durum tiroid hormon düzeylerindeki dengesizliklerin mikrobiyota üzerindeki ortak etkisine işaret etmektedir. Bu nedenle, *Lactobacillus* düzeylerindeki değişimlerin tiroid hastalıklarının patogeneziindeki rolünü daha net ortaya koyabilmek için çok merkezli, standardize edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

SHO grubunda ise başlangıçta çok düşük oranda gözlenen *Quinella*'nın 4. haftada artış göstermesi, cerrahi sonrası intestinal mikrobiyal ortamda geçici bir fırsatçı kolonizasyonunu düşündürmektedir. Ancak bu artışın 7. haftada başlangıç düzeyine gerilemiş olması, söz konusu kolonizasyonun sürdürülebilir olmadığını ve geçici bir mikrobiyal dengesizlik olabileceğini göstermektedir. *Quinella*'nın insan mikrobiyotasıyla ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. Tiroid hastalıklarıyla doğrudan bir ilişkisi henüz belirlenmemiştir. Ancak hayvan çalışmalarında, *Quinella*'nın KZYA üretimindeki görevi sebebiyle tiroid hormon metabolizması üzerinde dolaylı bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir.

Alfa çeşitliliği analizleri, mikrobiyal kompozisyonun grup içindeki tür zenginliği ve dağılım eşitliği yönünden değerlendirilmesine olanak tanımakta olup, bu çalışmada zamana bağlı mikrobiyal dinamikleri anlamak açısından önemli ipuçları sunmuştur. Richness (zenginlik) indeksi kullanılarak yapılan değerlendirmede, deney süresince farklı zaman noktalarında (0.,4. ve 7.hafta) toplanan dışkı örnekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Zamanla mikrobiyal çeşitliliğin arttığını göstermektedir. Bu artış, kimyasal veya cerrahi yolla oluşturulan tiroid hormon

düzeyindeki değişikliklere bağırsak mikrobiyotasının adaptif bir yanıtı olarak yeniden yapılandığını göstermektedir. Yapılanma belirli taksonların çoğalması ya da yeni taksonların kolonizasyonu ile olabilmektedir. 4. ve 7. haftalar arasında anlamlı bir fark izlenmemesi, bu adaptasyonun erken dönemde gerekleştini ve izlem süresince stabil seyrettiğini düşündürmektedir. Shannon ve Simpson indeksleri açısından zamana bağlı anlamlı bir fark izlenmemiş olması, çeşitliliğin yalnızca zenginlik açısından değil, aynı zamanda taksonların dağılım eşitliği açısından da değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu indekslerdeki stabilite, özellikle artan zenginliğin tek bir bakteri grubunun baskınlığına yol açmadan, daha dengeli bir çeşitlilikle birlikte seyrettiğini düşündürmektedir. Ancak 4. hafta verilerine bakıldığında, HE ve K gruplarının diğer alt gruplara kıyasla alfa çeşitliliğinde anlamlı fark göstermesi, tiroid hormon düzeyindeki değişikliklerin ya da fizyolojik farklılıkların mikrobiyal çeşitlilik üzerinde erken etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, hipertiroidi modelinde artan intestinal geiş ile ötiroid kontrol ortamının daha stabil mikrobiyal yapı sunması gibi mekanizmalarla açıklanabilir. Ancak bu farkın zamana yayılmadığı ve Shannon ile Simpson indekslerinde genel olarak stabilite gözleendiği dikkate alındığında, mikrobiyal çeşitliliğin hormonal etkilerle sınırlı, geçici ve bireysel yanıtlar şeklinde ortaya çıkabileceği değerlendirilmektedir. Bu veriler, tiroid hormon dengesizliğinin mikrobiyotada doğrudan çeşitlilik kaybına değil, daha çok belirli taksonomik grupların yeniden yapılanmasına ve zenginlikte artışa yol açtığını göstermektedir. Ancak bu çeşitlenmenin homojen bir dağılımla değil, daha dengeli bir mikro ekosistem yapısıyla gerekleştini, Shannon ve Simpson indekslerindeki sonuç ile desteklenmektedir.

PERMANOVA testinden elde edilen p değerlerinin tüm mesafe metrikleri için 0.05'in altında bulunması, deney süresince mikrobiyal topluluk yapısında anlamlı değişiklikler meydana geldiğini açıkça göstermektedir. Özellikle deney başlangıcındaki örnekler ile 7. haftada toplanan örnekler arasındaki farklılığın bu istatistiksel anlamlılığa en fazla katkıyı sağladığı belirtilmiştir. Bu durum, tiroid hormon seviyelerinde ya da fizyolojik durumdaki değişimlerin, mikrobiyal kompozisyonu yalnızca tür zenginliği açısından değil, taksonomik yapı ve dağılım desenleri açısından da değiştirdiğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda TSH ve sT4 düzeyleri üzerinden tiroid fonksiyonlarındaki değişimleri değerlendirmeyi amaçladık. Sıçanlar laboratuvar koşullarında yetiştirilmeleri sebebiyle başlangıçta bilinen tiroid fonksiyon bozuklukları yoktu. Bu sebeple başlangıç değerleri ölçülmemiş olup hayvanların fizyolojik özellikleri ve standart yetiştirme koşulları temelinde normal kabul edilmiştir. Tüm gruplar 4. haftadan 7. haftaya kadar herhangi bir işlem uygulanmayıp sadece izlenmiştir. Bu süre zarfında tiroid ekseninin kendini yeniden dengeleyebileceği, yani eksik ya da fazla hormon üretimine karşı kompensatuvar yanıtlar gelişebileceği düşünülmektedir. TSH ve sT4 düzeylerinde 4. haftada saptanan anlamlı farklılıkların 7. haftada ortadan kalkması, bu olası geri dönüşüm süreciyle uyumludur.

Çalışmamızın 4. hafta verilerine göre yapılan korelasyon analizlerinde, özellikle SHO grubunda tiroid hormonları ile bazı mikrobiyal taksonlar arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiştir. *Deferribacterota* ile TSH arasında negatif, *Campylobacterota* ile pozitif korelasyon saptanması; hormonal eksiklik sonrası mikrobiyotada seçici bir düzenlenme sürecinin gelişebileceğini düşündürmektedir. Aile düzeyinde *Helicobacteraceae* ile TSH ve *Moraxellaceae* ile sT4 arasında pozitif korelasyon bulunması, bu taksonların hormonal değişimlere duyarlılığını göstermektedir. Ayrıca SHAM grubunda *Bifidobacteriaceae* ailesinin TSH ile negatif korelasyonu, cerrahi stresin mikrobiyotadaki bazı yararlı grupları baskılayabileceğini düşündürmektedir. Cins ve tür düzeyinde yapılan analizlerde de benzer şekilde SHO grubunda sT4 düzeyleri ile *Quinella*, *Oribacterium* ve *Clostridium sensu stricto 1* gibi bazı taksonlar arasında pozitif korelasyonlar izlenmiş; özellikle *Helicobacter rodentium*, *Helicobacter muridarum* ve *Clostridium leptum* türlerinin sT4 ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu görülmüştür. Yedinci haftadaki veriler de bu eğilimi desteklemiştir. *Trichinella pseudospiralis* ve *Corynebacterium stationis* gibi türlerin TSH ile pozitif; *Bacterium YE57* ve *Desulfovibrio sp.* gibi türlerin ise negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgular, belirli mikrobiyal türlerin tiroid hormon seviyelerindeki değişikliklere karşı duyarlılıkla yanıt verebildiğini ortaya koymaktadır.

6 SONUÇ

Son yıllarda bağırsak mikrobiyotası ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiye ilgi artmaktadır. HT ve GH endokrin sistemin en sık karşılaşılan tiroid hastalıkları arasında yer almaktadır. Bu hastalıklarda yalnızca hormonal değişikliklerin değil, mikrobiyal kompozisyonun da önemli ölçüde değiştiği gösterilmiştir (184). Mikrobiyotada gözlenen disbiyotik değişikliklerin bağırsak bariyer regülasyonuna, bağırsak bariyer bütünlüğüne ve tiroid hormon metabolizmasına dolaylı yoldan etki ederek, bu semptomların sürmesine katkı sağlayabileceği öne sürülmektedir. Bu bağlamda, çalışmamızda saptanan mikrobiyal değişimler yalnızca bir sonuç değil, aynı zamanda patofizyolojinin aktif bir parçası olarak değerlendirilmelidir. Bilinen tiroid hastalığı olan bireylerde, tiroid replasman tedavisine rağmen yorgunluk, bilişsel fonksiyon bozukluğu ve kilo kontrolünde güçlük gibi şikayetlerin devam etmesi; tek başına hormonal düzeltmenin klinik yanıtı tam olarak karşılamadığını düşündürmektedir.

Çalışmamız kimyasal ya da cerrahi yollarla oluşturulmuş tiroid hormon düzeylerindeki değişikliklerin BM'nin yapısal bileşimini zamana bağlı olarak anlamlı şekilde etkilediğini göstermiştir. Özellikle *Campylobacterota*, *Deferribacterota*, *Desulfobacterota* ve *Cyanobacteria* gibi filumlarda gözlenen artış veya azalışlar, hormonal değişimlerin mikrobiyal topluluklar üzerindeki yönlendirici etkisini ortaya koymuştur. HE grubunda *Campylobacterota* bolluğunun artması ve *Lactobacillus*'un dramatik şekilde azalması, hipertiroidi koşullarında motilite artışıyla birlikte proinflamatuvar bir mikrobiyal çevre oluştuğunu düşündürmektedir. Öte yandan HO ve SHO gruplarında anaerobik türlerdeki zenginleşme (*Desulfobacterota*, *Spirochaetaceae*, *Muribaculaceae*), hipotiroidi durumlarına özgü intestinal yavaşlamanın mikrobiyota yapısını yeniden şekillendirdiğini göstermektedir. Alfa ve beta çeşitlilik analizleri zaman içinde zenginliğin arttığını, ancak bu artışın tek bir taksonun aşırı baskınlığı yerine daha dengeli bir mikrobiyal adaptasyonla şekillendiğini ortaya koymuştur. Özellikle deneyin 0. ve 7. haftaları arasında mikrobiyal yapıda anlamlı farklılıklar olduğunu göstermiştir. Karar ağacı analizlerinde *Deferribacterota* ve *Elusimicrobiota* gibi taksonların belirli zaman noktalarını ayırt

etmede öne çıkması, bazı bakteri gruplarının mikrobiyal biyolojik belirteç potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Bağırsak mikrobiyotasına yönelik tedaviler henüz tiroid hastalıklarının yönetiminde standart bir yaklaşım haline gelmemiştir. Ancak bazı küçük ölçekli çalışmalarda, probiyotik takviyelerinin inflamasyonu hafifletme, gastrointestinal semptomları azaltma ve yaşam kalitesini iyileştirme gibi olumlu etkiler sağladığı bildirilmiştir (82). Probiyotiklerin tiroid hormon düzeyleri üzerindeki doğrudan etkileri netleştirilememiştir. Mikrobiyotaya yönelik diyet veya destek tedavilerinin, hipotiroidiye eşlik eden semptomları azaltabileceği ve tiroid hormon ihtiyacını şekillendirebileceği yönünde görüşler bulunmaktadır (9). Bu çalışmanın sonuçları, tiroid hormon düzeylerindeki dalgalanmaların bağırsak mikrobiyotası üzerinde hem kısa hem uzun vadeli yapısal etkiler yarattığını göstermekte ve tiroid-bağırsak ekseninde çift yönlü bir etkileşimin bulunduğunu desteklemektedir. Mikrobiyotadaki disbiyotik değişimler otoimmüniteyi tetikleyebilmekte; aynı zamanda hormonal yanıtı ve tedaviye verilen cevabı da şekillendirebilmektedir. Bu bağlamda, hipotiroidi yönetiminde bireyselleştirilmiş mikrobiyota temelli yaklaşımların gelecekte tiroid hastalıklarının yönetiminde önemli bir yer edinmesi öngörülmektedir.

7 KAYNAKLAR

1. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 04 Eylül 2012;122(9):3035-43.
2. Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Ağustos 2003;59(2):258-62.
3. Salam MHA, Edrees HM. Effect of Different Conditions of Thyroid Function on Serum Adiponectin, Visfatin and Vaspin Levels in Rats.
4. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev*. Nisan 2014;94(2):355-82.
5. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet*. Mart 2012;379(9821):1142-54.
6. Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, Dayan CM. A Review of the Clinical Consequences of Variation in Thyroid Function Within the Reference Range. *J Clin Endocrinol Metab*. Eylül 2013;98(9):3562-71.
7. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol*. Mart 2010;316(2):165-71.
8. Biondi B. Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Ağustos 2010;95(8):3614-7.
9. Sessa L, Malavolta E, Sodero G, Cipolla C, Rigante D. The conspiring role of gut microbiota as primer of autoimmune thyroid diseases: A scoping focus. *Autoimmun Rev*. Nisan 2025;24(5):103780.
10. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. Eylül 2012;489(7415):242-9.
11. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, vd. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci*. 02 Kasım 2004;101(44):15718-23.
12. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. Gut-thyroid axis and celiac disease. *Endocr Connect*. Mayıs 2017;6(4):R52-8.
13. Poudel P, Illanes A, Sheet D, Friebe M. Evaluation of Commonly Used Algorithms for Thyroid Ultrasound Images Segmentation and Improvement Using Machine Learning Approaches. *J Healthc Eng*. 23 Eylül 2018;2018:1-13.
14. Thyroid Disorders in Homozygous β -Thalassemia: Current Knowledge, Emerging Issues and Open Problems. *Mediterr J Hematol Infect Dis*.
15. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: Etiology, Diagnosis, and Management. *Med Clin North Am*. Mart 2012;96(2):203-21.
16. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, vd. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR HYPOTHYROIDISM IN ADULTS: COSPONSORED BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION.

17. Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *The Lancet*. Ekim 2024;404(10460):1347-64.
18. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, vd. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. Mayıs 2018;14(5):301-16.
19. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, vd. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).
20. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide: etiology, diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med* [Internet]. 03 Mart 2022 [a.yer 15 Ocak 2025]; Erişim adresi: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16222>
21. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 01 Eylül 2011;99(1):39-51.
22. Abucham J, Martins M. Subclinical central hypothyroidism in patients with hypothalamic-pituitary disease: does it exist? *Rev Endocr Metab Disord*. Haziran 2024;25(3):609-18.
23. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, vd. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215-28.
24. LeFevre ML, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force*. Screening for Thyroid Dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 05 Mayıs 2015;162(9):641-50.
25. Patrizio A, Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Balestri E, Botrini C, vd. Hypothyroidism and metabolic cardiovascular disease. *Front Endocrinol*. 03 Haziran 2024;15:1408684.
26. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas Th, Papadopoulou Ph, Paunkovic J, Paunkovic N, vd. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Mayıs 1999;50(5):655-9.
27. Krassas GE, Papadopoulou F, Tziomalos K, Zeginiadou T, Pontikides N. Hypothyroidism Has an Adverse Effect on Human Spermatogenesis: A Prospective, Controlled Study. *Thyroid*. Aralık 2008;18(12):1255-9.
28. Hogervorst E, Huppert F, Matthews FE, Brayne C. Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Psychoneuroendocrinology*. Ağustos 2008;33(7):1013-22.
29. Persani L. Central Hypothyroidism: Pathogenic, Diagnostic, and Therapeutic Challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Eylül 2012;97(9):3068-78.
30. Bianco AC, Dayan CM, Jonklaas J. Editorial: (Re)defining hypothyroidism: the key to patient-centered treatment. *Front Endocrinol*. 06 Şubat 2024;15:1369723.
31. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, vd. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. Aralık 2014;24(12):1670-751.

32. Wiersinga WM. Thyroid Hormone Replacement Therapy. *Horm Res Paediatr.* 2001;56(Suppl. 1):74-81.
33. Gong IY, Atzema CL, Lega IC, Austin PC, Na Y, Rochon PA, vd. Levothyroxine dose and risk of atrial fibrillation: A nested case-control study. *Am Heart J.* Şubat 2021;232:47-56.
34. Chaker L, Cooper DS, Walsh JP, Peeters RP. Hyperthyroidism. *The Lancet.* Şubat 2024;403(10428):768-80.
35. The American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists Taskforce on Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis, Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, vd. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* Haziran 2011;21(6):593-646.
36. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, vd. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primer.* 02 Temmuz 2020;6(1):52.
37. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, vd. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* Mayıs 2018;14(5):301-16.
38. Laurberg P, Pedersen IB, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental Iodine Intake Affects the Type of Nonmalignant Thyroid Disease. *Thyroid.* Mayıs 2001;11(5):457-69.
39. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. Longo DL, editör. *N Engl J Med.* 20 Ekim 2016;375(16):1552-65.
40. Graves' Disease- brent.
41. PDF.
42. Graves' Disease- brent.
43. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older Subjects with Hyperthyroidism Present with a Paucity of Symptoms and Signs: A Large Cross-Sectional Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Haziran 2010;95(6):2715-26.
44. Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Circulation.* 09 Ekim 2007;116(15):1725-35.
45. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, Bone Mineral, and Fracture Risk—A Meta-Analysis. *Thyroid.* Haziran 2003;13(6):585-93.
46. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas Th, Papadopoulou Ph, Batrinos M. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis *. *Clin Endocrinol (Oxf).* Mayıs 1994;40(5):641-4.
47. Földes J, Tarján G, Szathmari M, Varga F, Krasznai I, Horvath Cs. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: Is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol (Oxf).* Kasım 1993;39(5):521-7.
48. Biondi B, Cooper DS. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocr Rev.* 01 Şubat 2008;29(1):76-131.
49. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):167-86.

50. Chung J, Lee YJ, Choi YJ, Ha EJ, Suh CH, Choi M, vd. Clinical applications of Doppler ultrasonography for thyroid disease: consensus statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. *Ultrasonography*. 01 Ekim 2020;39(4):315-30.
51. Cooper DS. Antithyroid Drugs. *N Engl J Med*. 2005;
52. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid Drug Side Effects in the Population and in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. Nisan 2016;101(4):1606-14.
53. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. The epidemiology of Graves' disease: Evidence of a genetic and an environmental contribution. *J Autoimmun*. Mayıs 2010;34(3):J307-13.
54. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. Ekim 2005;153(4):489-98.
55. cooper2003-Hyperthyroidism.
56. McIver B. 1998. The pathogenesis of Graves Disease. *Endocrinol and Metab. Clinics North America* 29-2:255. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70130-4](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70130-4)
57. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, vd. Complications of Thyroid Surgery: Analysis of a Multicentric Study on 14,934 Patients Operated on in Italy over 5 Years. *World J Surg*. Mart 2004;28(3):271-6.
58. Fang H, Zhao R, Cui S, Wan W. Sex differences in major cardiovascular outcomes and fractures in patients with subclinical thyroid dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Aging* [Internet]. 25 Ekim 2022 [a.yer 14 Aralık 2024]; Erişim adresi: <https://www.aging-us.com/lookup/doi/10.18632/aging.204352>
59. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, vd. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 23 Nisan 2022;7(1):135.
60. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S, vd. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*. Eylül 2018;61(3):357-71.
61. Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr*. Ocak 2015;113(S1):S1-5.
62. Koca O, Dönmez N. İkinci beyin: Bağırsak. *Atatürk Üniversitesi Vet Bilim Derg* [Internet]. 07 Temmuz 2020 [a.yer 10 Ocak 2025]; Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ataunivbd/issue/57564/701620>
63. Donati Zeppa S, Agostini D, Ferrini F, Gervasi M, Barbieri E, Bartolacci A, vd. Interventions on Gut Microbiota for Healthy Aging. *Cells*. 22 Aralık 2022;12(1):34.
64. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. Ocak 2021;19(1):55-71.
65. Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet 'Omics-- A Genealogical Treasury of Words.
66. Human microbiota research-nature milestones.
67. Finegold SM. A Century of Anaerobes: A Look Backward and a Call to Arms. *Clin Infect Dis*. 01 Haziran 1993;16(Supplement_4):S453-7.

68. Hanišáková N, Vítězová M, Rittmann SKMR. The Historical Development of Cultivation Techniques for Methanogens and Other Strict Anaerobes and Their Application in Modern Microbiology. *Microorganisms*. 10 Şubat 2022;10(2):412.
69. Faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile* infection.
70. Kenneth J Dery. The human microbiome in transplantation: the past, present, and future. Erişim adresi: Dery, Kenneth J.a,*; Kupiec-Weglinski, Jerzy W.a; Dong, Tien S.b,*. The human microbiome in transplantation: the past, present, and future. *Current Opinion in Organ Transplantation* 26(6):p 595-602, December 2021. | DOI: 10.1097/MOT.0000000000000922
71. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, vd. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. Aralık 2020;8(1):103.
72. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project-2007. *Nature*. Ekim 2007;449(7164):804-10.
73. Gevers D, Knight R, Petrosino JF, Huang K, McGuire AL, Birren BW, vd. The Human Microbiome Project: A Community Resource for the Healthy Human Microbiome. *PLoS Biol*. 14 Ağustos 2012;10(8):e1001377.
74. Virili C, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S, Centanni M. Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. Aralık 2018;19(4):293-300.
75. Cayres LCD, De Salis L, Rodrigues G, Lengert AV, Biondi APC, Sargentini L, vd. Detection of Alterations in the Gut Microbiota and Intestinal Permeability in Patients With Hashimoto Thyroiditis. *Front Immunol*. 05 Mart 2021;12:579140.
76. Fröhlich E, Wahl R. Microbiota and Thyroid Interaction in Health and Disease. *Trends Endocrinol Metab*. Ağustos 2019;30(8):479-90.
77. Bargiel P, Szczuko M, Stachowska L, Prowans P, Czapla N, Markowska M, vd. Microbiome Metabolites and Thyroid Dysfunction. *J Clin Med*. 16 Ağustos 2021;10(16):3609.
78. Zhu X, Zhang C, Feng S, He R, Zhang S. Intestinal microbiota regulates the gut-thyroid axis: the new dawn of improving Hashimoto thyroiditis. *Clin Exp Med*. 22 Şubat 2024;24(1):39.
79. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. Ağustos 2018;1693:128-33.
80. Del Colle A, Israelyan N, Gross Margolis K. Novel aspects of enteric serotonergic signaling in health and brain-gut disease. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 01 Ocak 2020;318(1):G130-43.
81. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients*. 12 Haziran 2020;12(6):1769.
82. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 23 Mayıs 2017;8:598.
83. Christovich A, Luo XM. Gut Microbiota, Leaky Gut, and Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 27 Haziran 2022;13:946248.

84. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno GAD, Gasbarrini A, vd. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 10 Ocak 2019;7(1):14.
85. Gibiino G, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Rizzatti G, Binda C, Gasbarrini A. Exploring Bacteroidetes: Metabolic key points and immunological tricks of our gut commensals. *Dig Liver Dis*. Temmuz 2018;50(7):635-9.
86. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, vd. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*. 07 Ekim 2011;334(6052):105-8.
87. MetaHIT Consortium (additional members), Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, vd. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 12 Mayıs 2011;473(7346):174-80.
88. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, vd. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. Nisan 2008;159(3):187-93.
89. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. Aralık 2017;5(1):48.
90. Walker RW, Clemente JC, Peter I, Loos RJF. The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria *in utero*? *Pediatr Obes*. Ağustos 2017;12(S1):3-17.
91. He Q, Kwok LY, Xi X, Zhong Z, Ma T, Xu H, vd. The meconium microbiota shares more features with the amniotic fluid microbiota than the maternal fecal and vaginal microbiota. *Gut Microbes*. 09 Kasım 2020;12(1):1794266.
92. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, vd. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci*. 29 Haziran 2010;107(26):11971-5.
93. Korpela K. Impact of Delivery Mode on Infant Gut Microbiota. *Ann Nutr Metab*. 2021;77(Suppl. 3):11-9.
94. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 19 Aralık 2018;195(1):74-85.
95. Reyman M, Van Houten MA, Van Baarle D, Bosch AATM, Man WH, Chu MLJN, vd. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun*. 01 Kasım 2019;10(1):4997.
96. Shaterian N, Abdi F, Ghavidel N, Alidost F. Role of cesarean section in the development of neonatal gut microbiota: A systematic review. *Open Med*. 09 Nisan 2021;16(1):624-39.
97. Ronan V, Yeasin R, Claud EC. Childhood Development and the Microbiome—The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development. *Gastroenterology*. Ocak 2021;160(2):495-506.
98. Rinninella E, Tohumcu E, Raoul P, Fiorani M, Cintoni M, Mele MC, vd. The role of diet in shaping human gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Şubat 2023;62-63:101828.

99. Derrien M, Alvarez AS, De Vos WM. The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends Microbiol.* Aralık 2019;27(12):997-1010.
100. Pivrcova E, Kotaskova I, Thon V. Neonatal Diet and Gut Microbiome Development After C-Section During the First Three Months After Birth: A Systematic Review. *Front Nutr.* 26 Temmuz 2022;9:941549.
101. Grech A, Collins CE, Holmes A, Lal R, Duncanson K, Taylor R, vd. Maternal exposures and the infant gut microbiome: a systematic review with meta-analysis. *Gut Microbes.* 01 Ocak 2021;13(1):1897210.
102. Ihekweazu FD, Versalovic J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *Am J Med Sci.* Kasım 2018;356(5):413-23.
103. García-Mantrana I, Selma-Royo M, González S, Parra-Llorca A, Martínez-Costa C, Collado MC. Distinct maternal microbiota clusters are associated with diet during pregnancy: impact on neonatal microbiota and infant growth during the first 18 months of life. *Gut Microbes.* 03 Temmuz 2020;11(4):962-78.
104. Forchielli ML, Walker WA. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br J Nutr.* Nisan 2005;93(S1):S41-8.
105. Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ.* 16 Ağustos 2019;7:e7502.
106. Martin R, Makino H, Cetinyurek Yavuz A, Ben-Amor K, Roelofs M, Ishikawa E, vd. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. Suchodolski JS, editör. *PLOS ONE.* 30 Haziran 2016;11(6):e0158498.
107. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med.* Haziran 2016;22(6):458-78.
108. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol [Internet].* 12 Ocak 2016 [a.yer 29 Aralık 2024];6. Erişim adresi: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmicb.2015.01543/abstract>
109. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J.* 01 Mayıs 2007;1(1):56-66.
110. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. Eisen JA, editör. *PLoS Biol.* 18 Kasım 2008;6(11):e280.
111. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci.* 15 Mart 2011;108(supplement_1):4554-61.
112. Iizumi T, Battaglia T, Ruiz V, Perez Perez GI. Gut Microbiome and Antibiotics. *Arch Med Res.* Kasım 2017;48(8):727-34.

113. Riaz Rajoka MS, Shi J, Mehwish HM, Zhu J, Li Q, Shao D, vd. Interaction between diet composition and gut microbiota and its impact on gastrointestinal tract health. *Food Sci Hum Wellness*. Eylül 2017;6(3):121-30.
114. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, vd. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. Ocak 2014;505(7484):559-63.
115. Rinninella E, Tohumcu E, Raoul P, Fiorani M, Cintoni M, Mele MC, vd. The role of diet in shaping human gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Şubat 2023;62-63:101828.
116. Vandenplas Y, Carnielli VP, Ksiazek J, Luna MS, Migacheva N, Mosselmans JM, vd. Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition*. Ekim 2020;78:110812.
117. Xie H, Guo R, Zhong H, Feng Q, Lan Z, Qin B, vd. Shotgun Metagenomics of 250 Adult Twins Reveals Genetic and Environmental Impacts on the Gut Microbiome. *Cell Syst*. Aralık 2016;3(6):572-584.e3.
118. Jandhyala SM. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787.
119. Pantazi AC, Balasa AL, Mihai CM, Chisnoiu T, Lupu VV, Kassim MAK, vd. Development of Gut Microbiota in the First 1000 Days after Birth and Potential Interventions. *Nutrients*. 20 Ağustos 2023;15(16):3647.
120. Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. First Foods and Gut Microbes. *Front Microbiol* [Internet]. 06 Mart 2017 [a.yer 29 Aralık 2024];8. Erişim adresi: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2017.00356/full>
121. Hollister EB, Riehle K, Luna RA, Weidler EM, Rubio-Gonzales M, Mistretta TA, vd. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome*. Aralık 2015;3(1):36.
122. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, vd. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. Ağustos 2012;488(7410):178-84.
123. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res*. Aralık 2017;4(1):14.
124. Goma EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. Aralık 2020;113(12):2019-40.
125. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. Haziran 2016;165(6):1332-45.
126. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. Ekim 2017;66(4):515-22.
127. Jandhyala SM. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787.
128. Natividad JMM, Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. *Pharmacol Res*. Mart 2013;69(1):42-51.
129. Bäuml AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*. 07 Temmuz 2016;535(7610):85-93.

130. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaïss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. Nisan 2017;17(4):219-32.
131. Jandhyala SM. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787.
132. Liu X feng, Shao J hao, Liao YT, Wang LN, Jia Y, Dong P jun, vd. Regulation of short-chain fatty acids in the immune system. *Front Immunol*. 05 Mayıs 2023;14:1186892.
133. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*. Aralık 2016;8(1):42.
134. Blaak EE, Canfora EE, Theis S, Frost G, Groen AK, Mithieux G, vd. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef Microbes*. 01 Eylül 2020;11(5):411-55.
135. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Ağustos 2019;16(8):461-78.
136. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 01 Haziran 2017;474(11):1823-36.
137. Sidhu H, Hoppe B, Hesse A, Tenbrock K, Brömme S, Rietschel E, vd. Absence of *Oxalobacter formigenes* in cystic fibrosis patients: a risk factor for hyperoxaluria.
138. Dietary vitamin K is remodeled by gut microbiota and influences community composition.
139. Wan Z, Zheng J, Zhu Z, Sang L, Zhu J, Luo S, vd. Intermediate role of gut microbiota in vitamin B nutrition and its influences on human health. *Front Nutr*. 13 Aralık 2022;9:1031502.
140. Rosberg-Cody E, Stanton C, O'Mahony L, Wall R, Shanahan F, Quigley EM, vd. Recombinant lactobacilli expressing linoleic acid isomerase can modulate the fatty acid composition of host adipose tissue in mice. *Microbiology*. 01 Şubat 2011;157(2):609-15.
141. Bauer H, Levenson SM. THE RESPONSE OF THE LYMPHATIC TISSUE TO THE MICROBIAL FLORA. STUDIES ON GERMFREE MICE. 42(4).
142. D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcif Tissue Int*. Nisan 2018;102(4):415-25.
143. Couto MR, Gonçalves P, Magro F, Martel F. Microbiota-derived butyrate regulates intestinal inflammation: Focus on inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res*. Eylül 2020;159:104947.
144. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3⁺ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci*. 06 Temmuz 2010;107(27):12204-9.
145. Matsumoto S, Hara T, Hori T, Mitsuyama K, Nagaoka M, Tomiyasu N, vd. Probiotic *Lactobacillus* -induced improvement in murine chronic inflammatory bowel disease is associated with the down-regulation of pro-inflammatory cytokines in lamina propria mononuclear cells. *Clin Exp Immunol*. 03 Mayıs 2005;140(3):417-26.
146. Cerutti A, Rescigno M. The Biology of Intestinal Immunoglobulin A Responses. *Immunity*. Haziran 2008;28(6):740-50.
147. Fava F. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: Friend of foe? *World J Gastroenterol*. 2011;17(5):557.

148. Libertucci J, Young VB. The role of the microbiota in infectious diseases. *Nat Microbiol.* 13 Aralık 2018;4(1):35-45.
149. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers.* Ekim 2016;4(4):e1251384.
150. Bansal T, Alaniz RC, Wood TK, Jayaraman A. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proc Natl Acad Sci.* 05 Ocak 2010;107(1):228-33.
151. Farzi A, Fröhlich EE, Holzer P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics.* Ocak 2018;15(1):5-22.
152. Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Laginestra A, vd. Association between Hypothyroidism and Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *J Clin Endocrinol Metab.* Kasım 2007;92(11):4180-4.
153. Virili C, Centanni M. Does microbiota composition affect thyroid homeostasis? *Endocrine.* Ağustos 2015;49(3):583-7.
154. Grasset E, Puel A, Charpentier J, Collet X, Christensen JE, Tercé F, vd. A Specific Gut Microbiota Dysbiosis of Type 2 Diabetic Mice Induces GLP-1 Resistance through an Enteric NO-Dependent and Gut-Brain Axis Mechanism. *Cell Metab.* Mayıs 2017;25(5):1075-1090.e5.
155. Pant A, Maiti TK, Mahajan D, Das B. Human Gut Microbiota and Drug Metabolism. *Microb Ecol.* Temmuz 2023;86(1):97-111.
156. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* Şubat 2019;76(3):473-93.
157. The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium, Proctor LM, Creasy HH, Fettweis JM, Lloyd-Price J, Mahurkar A, vd. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature.* 30 Mayıs 2019;569(7758):641-8.
158. Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, Gibbs RA, Versalovic J. Metagenomic Pyrosequencing and Microbial Identification. *Clin Chem.* 01 Mayıs 2009;55(5):856-66.
159. Claesson MJ, Clooney AG, O'Toole PW. A clinician's guide to microbiome analysis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Ekim 2017;14(10):585-95.
160. Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EMM. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Haziran 2012;9(6):312-22.
161. Sarangi AN, Goel A, Aggarwal R. Methods for Studying Gut Microbiota: A Primer for Physicians. *J Clin Exp Hepatol.* Ocak 2019;9(1):62-73.
162. Zhang J, Zhang F, Zhao C, Xu Q, Liang C, Yang Y, vd. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with thyroid cancer and thyroid nodules and correlated with clinical index of thyroid function. *Endocrine.* Haziran 2019;64(3):564-74.
163. Frati F, Salvatori C, Incorvaia C, Bellucci A, Di Cara G, Marcucci F, vd. The Role of the Microbiome in Asthma: The Gut–Lung Axis. *Int J Mol Sci.* 30 Aralık 2018;20(1):123.

164. Ottman N, Smidt H, De Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2012 [a.yer 29 Aralık 2024];2. Erişim adresi: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2012.00104/abstract>
165. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids Health Dis*. Aralık 2016;15(1):108.
166. on behalf of the Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group, Muscogiuri G, Cantone E, Cassarano S, Tuccinardi D, Barrea L, vd. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Int J Obes Suppl*. Nisan 2019;9(1):10-9.
167. Tai N, Wong FS, Wen L. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Rev Endocr Metab Disord*. Mart 2015;16(1):55-65.
168. Pinart M, Dötsch A, Schlicht K, Laudes M, Bouwman J, Forslund SK, vd. Gut Microbiome Composition in Obese and Non-Obese Persons: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 21 Aralık 2021;14(1):12.
169. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, vd. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci*. 28 Mayıs 2013;110(22):9066-71.
170. Larsen N, Vogensen FK, Van Den Berg FWJ, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, vd. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. Bereswill S, editör. *PLoS ONE*. 05 Şubat 2010;5(2):e9085.
171. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* [Internet]. 02 Şubat 2015 [a.yer 03 Ocak 2025];26(0). Erişim adresi: <http://www.microbecolhealthdis.net/index.php/mehd/article/view/26191>
172. Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, Hirota Y, Hayashi T, So A, vd. Analysis of Gut Microbiota in Coronary Artery Disease Patients: a Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(8):908-21.
173. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, Hussain M, Rabail R, Socol CT, vd. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol*. 26 Eylül 2022;13:999001.
174. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol*. 2017;23(30):5486.
175. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, Debelius JW, Singh S, Nelson CA, vd. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci*. 03 Ekim 2017;114(40):10713-8.
176. Zeng Q, Junli Gong, Liu X, Chen C, Sun X, Li H, vd. Gut dysbiosis and lack of short chain fatty acids in a Chinese cohort of patients with multiple sclerosis. *Neurochem Int*. Ekim 2019;129:104468.
177. Huang TT, Lai JB, Du YL, Xu Y, Ruan LM, Hu SH. Current Understanding of Gut Microbiota in Mood Disorders: An Update of Human Studies. *Front Genet*. 19 Şubat 2019;10:98.
178. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis crosstalk between the liver and gut.

179. Abdul-Hai A. Influence of gut bacteria on development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2015;7(12):1679.
180. Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ, Cardona F, Soriguer F, vd. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med.* Aralık 2013;11(1):46.
181. Bodkhe R, Balakrishnan B, Taneja V. The role of microbiome in rheumatoid arthritis treatment. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* Ocak 2019;11:1759720X19844632.
182. Zaiss MM, Joyce Wu HJ, Mauro D, Schett G, Ciccia F. The gut–joint axis in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* Nisan 2021;17(4):224-37.
183. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* Kasım 2015;64:82-90.
184. Gong B, Wang C, Meng F, Wang H, Song B, Yang Y, vd. Association Between Gut Microbiota and Autoimmune Thyroid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 17 Kasım 2021;12:774362.
185. Kiseleva E, Mikhailopulo K, Sviridov O, Novik G, Knirel Y, Szwajcer Dey E. The role of components of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in pathogenesis and serologic diagnosis of autoimmune thyroid diseases. *Benef Microbes.* 01 Haziran 2011;2(2):139-54.
186. Benvenga S, Guarneri F. Molecular mimicry and autoimmune thyroid disease. *Rev Endocr Metab Disord.* Aralık 2016;17(4):485-98.
187. Zhao F, Feng J, Li J, Zhao L, Liu Y, Chen H, vd. Alterations of the Gut Microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients. *Thyroid.* Şubat 2018;28(2):175-86.
188. Liu S, An Y, Cao B, Sun R, Ke J, Zhao D. The Composition of Gut Microbiota in Patients Bearing Hashimoto's Thyroiditis with Euthyroidism and Hypothyroidism. Meccariello R, editör. *Int J Endocrinol.* 10 Kasım 2020;2020:1-9.
189. Ishaq HM, Mohammad IS, Guo H, Shahzad M, Hou YJ, Ma C, vd. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. *Biomed Pharmacother.* Kasım 2017;95:865-74.
190. Yan K, Sun X, Fan C, Wang X, Yu H. Unveiling the Role of Gut Microbiota and Metabolites in Autoimmune Thyroid Diseases: Emerging Perspectives. *Int J Mol Sci.* 10 Ekim 2024;25(20):10918.
191. Zhao F, Feng J, Li J, Zhao L, Liu Y, Chen H, vd. Alterations of the Gut Microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients. *Thyroid.* Şubat 2018;28(2):175-86.
192. Zhou L, Li X, Ahmed A, Wu D, Liu L, Qiu J, vd. Gut Microbe Analysis Between Hyperthyroid and Healthy Individuals. *Curr Microbiol.* Kasım 2014;69(5):675-80.
193. Sawicka-Gutaj N, Gruszczyński D, Zawalna N, Nijakowski K, Muller I, Karpiński T, vd. Microbiota Alterations in Patients with Autoimmune Thyroid Diseases: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 03 Kasım 2022;23(21):13450.

194. Ishaq HM, Mohammad IS, Shahzad M, Ma C, Raza MA, Wu X, vd. Molecular Alteration Analysis of Human Gut Microbial Composition in Graves' disease Patients. *Int J Biol Sci.* 2018;14(11):1558-70.
195. Shi TT, Xin Z, Hua L, Zhao RX, Yang YL, Wang H, vd. Alterations in the intestinal microbiota of patients with severe and active Graves' orbitopathy: a cross-sectional study. *J Endocrinol Invest.* Ağustos 2019;42(8):967-78.
196. Jiang W, Yu X, Kosik RO, Song Y, Qiao T, Tong J, vd. Gut Microbiota May Play a Significant Role in the Pathogenesis of Graves' Disease. *Thyroid.* 01 Mayıs 2021;31(5):810-20.
197. Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T. Thyrotropin Receptor Epitope and Human Leukocyte Antigen in Graves' Disease. *Front Endocrinol [Internet].* 23 Ağustos 2016 [a.yer 19 Mayıs 2025];7. Erişim adresi: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fendo.2016.00120/abstract>
198. guide for the care and use of laboratory animals.
199. Xu Z, Lian C, Pan L, Lai W, Zhang F, Peng L, vd. N-acetyl-L-leucine protects MPTP-treated Parkinson's disease mouse models by suppressing *Desulfobacterota* via the gut-brain axis. *Brain Res Bull.* Ekim 2023;202:110729.
200. Serban D, Dascalu A, Arsene A, Tribus L, Vancea G, Pantea Stoian A, vd. Gut Microbiota Dysbiosis in Diabetic Retinopathy—Current Knowledge and Future Therapeutic Targets. *Life.* 07 Nisan 2023;13(4):968.
201. Li M, Chen K, Chen Y, Zhang L, Cui Y, Xiao F, vd. Integrative analysis of gut microbiome and host transcriptome reveal novel molecular signatures in Hashimoto's thyroiditis. *J Transl Med.* 20 Kasım 2024;22(1):1045.
202. Finamore A, Palmery M, Bensehaila S, Peluso I. Antioxidant, Immunomodulating, and Microbial- Modulating Activities of the Sustainable and Ecofriendly *Spirulina*. Cirillo G, editör. *Oxid Med Cell Longev.* Ocak 2017;2017(1):3247528.
203. Li M, Chen K, Chen Y, Zhang L, Cui Y, Xiao F, vd. Integrative analysis of gut microbiome and host transcriptome reveal novel molecular signatures in Hashimoto's thyroiditis. *J Transl Med.* 20 Kasım 2024;22(1):1045.
204. Zhang Y, Sun Y, He Z, Xu S, Liu C, Li Y, vd. Age- specific thyrotropin references decrease over-diagnosis of hypothyroidism in elderly patients in iodine- excessive areas. *Clin Endocrinol (Oxf).* Kasım 2024;101(5):549-56.
205. Romano S, Savva GM, Bedarf JR, Charles IG, Hildebrand F, Narbad A. Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation. *Npj Park Dis.* 10 Mart 2021;7(1):27.
206. Yang J, Li Y, Wen Z, Liu W, Meng L, Huang H. *Oscillospira* - a candidate for the next-generation probiotics. *Gut Microbes.* 01 Ocak 2021;13(1):1987783.
207. Gophna U, Konikoff T, Nielsen HB. *Oscillospira* and related bacteria – From metagenomic species to metabolic features. *Environ Microbiol.* Mart 2017;19(3):835-41.

208. Amini Khiabani S, Haghghat S, Tayebi Khosroshahi H, Asgharzadeh M, Samadi Kafil H. Diversity of *Bacteroidaceae* family in gut microbiota of patients with chronic kidney disease and end stage renal disease. Health Promot Perspect. 11 Eylül 2023;13(3):237-42.



8 EKLER

EK 1. Etik Kurul Karar Belgesi

Çalışmamızın etik kurul onayı, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu tarafından 26.02.2025 tarihinde ve 2025/09 Karar Numarası ile verilmiştir. Bu tez Acıbadem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından (Proje ID:2238) (Proje Kodu: TTU-2024-2238) maddi olarak desteklenmiştir.



EK 1. Etik Kurul Karar Belgesi (devam)



SAYI: HDK-2025/09
KONU: ACU-HADYEK 2025/09 sayılı başvurunuz

28.02.2025

Sn. Prof. Dr. İnan ANAFOROĞLU

ACU-HADYEK 2025/09 sayılı " **Tiroid Hormon Değişikliklerinin ve Tiroid Ameliyatının Sıçanlardaki Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisi** " isimli projeniz Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun **26.02.2025** tarihli **03.** toplantısında incelenmiş ve **etik açıdan uygun bulunmuştur.**

2025/09 sayılı karar ektedir.

EK 1. Etik Kurul Karar Belgesi (devam)

 ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ	
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (ACU-HADYEK) KARAR FORMU	
BAŞVURU TARİHİ: 26.02.2025	KARAR TARİHİ: 26.02.2025
BAŞVURU SAYISI: 2025/09	KARAR SAYISI: 2025/09
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları / Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Acibadem Maslak Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı - Endokrinoloji Bölümün'den Prof. Dr. İnan ANAFOROĞLU'nun yürütücüsü olduğu " Tiroid Hormon Değişikliklerinin ve Tiroid Ameliyatının Sıçanlardaki Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisi " isimli proje başvurusu ACU-HADYEK'in "26.02.2025" tarih ve "03" sayılı toplantısında görüşülmüş ve etik açıdan	
<input checked="" type="checkbox"/> Uygun <input type="checkbox"/> Düzeltmesi Gerekir <input type="checkbox"/> Koşullu Olarak Uygun <input type="checkbox"/> Uygun Değil	
olarak değerlendirilmiştir.	

9 ÖZGEÇMİŞ

Alara Ataacar Aydınoğlu

ÇALIŞMA DURUMU

*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde İç Hastalıkları ABD
Tıpta Uzmanlık Öğrencisi*

EĞİTİM

UZMANLIK

*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta Uzmanlık
Öğrencisi, Doktor
2020 – 2025*

LİSANS

*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
2012 – 2019*

LİSE

*Rotary Anadolu Lisesi
2008-2012*

İLKOKUL

*FMV Ayazağa Işık Okulları
2000-2008*

ULUSLARARASI YAYINLAR

1. Solim LA, Gencan IA, Çelik B, **Ataacar A**, Koç U, Büyükören B, Güngör G, Isbir S. Endothelial Lipase Gene Polymorphism (584 C/T) in Coronary Artery Patients Among a Turkish Population. In Vivo. 2018 Sep-Oct;32(5):1105-1109. doi: 10.21873/invivo.11352. PMID: 30150432; PMCID: PMC6199614.

BİLDİRİLER

a-) Ulusal

- 1) Böbrek Nakil Hastalarında Covid-19 Pandemisi Sürecinde Dönemsel Alternatif Tedavi Stratejilerinin Etkileri; Tek Merkez Deneyimi (39.Ulusal Nefroloji Kongresi) 11/2022

b-) Uluslararası

- 1) Özlem Er, Özde Melisa Celayir, **Alara Ataacar**, Taner Korkmaz, Özlem Sönmez, Yüksek ve İlimli Riskli Emetojenik Kemoterapi Protokollerinde Fosaprepitant Kullanımının Retrospektif Klinik Değerlendirmesi (9.Tıbbi Onkoloji Kongresi) 05/2022
- 2) **Alara Ataacar**, Çağlar Ruhi, Hyperdynamic Heart Failure Due to Arteriovenous Fistula After Kidney Transplantation; Presentation of Two Cases (BANTAO Congress 2022)
- 3) **Alara Ataacar**, Çağlar Ruhi The outcomes of immunosuppressive protocols during different phases of covid-19 pandemic in Kidney transplant patients(BANTAO Congress 2022)
- 4) Pelin Şavlı Emiroğlu, **Alara Ataacar**, Çağlar Ruhi, Screening of a hemodialysis center for sars-cov-2 pcr: transmission risks and outcomes of covid-19 infection (BANTAO Congress 2022)
- 5) **Alara Ataacar**, Yıldız Okuturlar, Fadıl Havas, İrem Sezer, Işıl Fazilet Kartaloğlu, Yavuz Bekmezci, Nurgül Naurzvai, İftahar, Köksal A rare case of SARS-CoV-2 related AMAN that is complicated with severe myocarditis (16th World Intensive and Critical Care congress (WICC))

DİL

İngilizce (C1), İspanyolca (Orta), Fransızca (Başlangıç), Almanca (Başlangıç)

HOBİ VE İLGİ ALANLARI

- 1) Yelken (2016-2019 Yeditepe Yelken Takımı, 2021-2024 Adios Yelken Takımı)
- 2) Binicilik
- 3) Tenis
- 4) Seramik
- 5) Dalış TSSF CMAS 1* Dalıcı

