



UNIVERSITETI KATOLIK
“ZOJA E KËSHILLIT TË MIRË”

FAKULTETI I FARMACISË

DOKTORATË NË

**“SHËNDET PUBLIK, DIAGNOZË MOLEKULARE E SËMUNDJEVE
INFEKTIVE DHE FARMAKOVIGJILANCË”**

EDICIONI I DYTË

TEMA

***“Prevalenca dhe Faktorët e Riskut të Tiroiditit Kronik Autoimun
(Hashimoto) në Popullatën Shqiptare”***

UDHËHEQËS SHKENCOR
Prof. Asoc. Dr. Silva BINO

KANDIDATI
DORINA MINXURI
MATRIKULLA. Zo725N070003

VITI AKADEMIK
2022- 2023

ABSTRAKT

Hyrje: Tiroiditi kronik Hashimoto (TKH) është patologjia më e shpeshtë autoimune e tiroides dhe karakterizohet nga prania në serum e antitropave kundër tiroperoksidazës (anti-TPO) dhe tiroglobulinës (anti-TG).

Qëllimi: Vlerësimi i prevalencës së TKH në popullatën shqiptare, faktorëve të riskut, rolit të testeve diagnostike për zbulimin e tij dhe përcaktimin e kategorive të popullatës që duhet të testohen.

Metodat: Studimi vlerësoi nivelet në serum të TSH, FT4, FT3, anti-TPO dhe anti-TG në 843 individë midis 18 dhe 75 vjeç përmes elektrokemilumineshencës (ECL). Gjithashtu u vlerësua struktura e tiroides përmes ekografisë dhe u plotësua një pyetësor mbi karakteristikat demografike, nivelin e edukimit, trashëgiminë dhe regjimin ushqimor. Të dhënat u transferuan dhe analizuan me SPSS 26.

Rezultatet: Çrregullimet e funksionit të tiroides u vunë re në 18.2% të femrave dhe 8.9% të meshkujve. Prevalenca e anti-TPO ishte 23% dhe e anti-TG 18%. TKH ka një lidhje të rëndësishme me seksin femër, grupmoshën e mesme, trashëgiminë, strukturën hipoeokogene dhe mikronodulare në ekografi. Nuk u vu re lidhje e rëndësishme mes anti-TPO dhe vendbanimit, nivelit të edukimit dhe duhanpirjes, ndërkohë që u pa korrelacion pozitiv me konsumin e ëmbëlsirave, ushqimeve të thata dhe bulmetit.

Fjalët kyçe: Tiroidit Hashimoto, anti-TPO, anti-TG, funksioni i tiroides, hipotiroidizëm

Fusha e interesit: Shëndet Publik

ABSTRACT

Introduction: Chronic Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most frequent autoimmune pathology of the thyroid and is characterized by the presence of antibodies against thyroid peroxidase (anti-TPO) and thyroglobulin (anti-TG) in the serum.

Aim: Assessment of the prevalence of HT in the Albanian population, risk factors, diagnostic tests for its detection and determination of the categories of the population that should be tested.

Methods: The study assessed serum levels of TSH, FT4, FT3, anti-TPO and anti-TG in 843 individuals between 18 and 75 years old by electrochemiluminescence (ECL). Thyroid structure was also assessed through ultrasound and a questionnaire was completed on demographic data, education level, heredity and nutritional regimen. Data were transferred and analyzed with SPSS 26.

Results: Thyroid function disorders were observed in 18.2% of women and 8.9% of men. The prevalence of anti-TPO was 23% and that of anti-TG 18%. HT has a significant relationship with female sex, middle age group, heredity, hypoechoic and micro nodular structure on ultrasound. No significant relationship was observed between anti-TPO and residence, education level and smoking, while a positive correlation was seen with the consumption of sweets, snacks and dairy products.

Key words: Hashimoto's thyroiditis, anti-TPO, anti-TG, thyroid function, hypothyroidism

Field of interest: Public Health

PARATHËNIE

Tiroiditi Hashimoto, i njohur ndryshe si tiroiditi limfocitik kronik, është një sëmundje autoimune në të cilën gjëndra tiroide shkatërrohet përmes proceseve imune të ndërmjetësuara nga qelizat dhe antitruapat. Është shkaku më i zakonshëm i hipotiroidizmit në vendet e zhvilluara ku marrja e jodit përmes ushqimit është e mjaftueshme. Klinikisht mund të paraqitet në disa forma: nga strumë e tiroides me funksion normal, hipertirozë kalimtare, hipertirozë subklinike dhe së fundmi hipotiroidizëm dhe tiroidit atrofik. Si rrjedhim, në fazat e hershme eutiroidiene apo subklinike kjo patologji shpesh nuk zbulohet. Tiroiditi Hashimoto mund të shoqërohet me patologji të tjera autoimune ose çrregullime që vijnë si rezultat i uljes së funksionit të gjëndrës tiroide përfshi këtu sistemin nervor, muskular, kardiovaskular, ndryshimet metabolike, çrregullimet e ciklit menstrual, infertilitetin etj. Etiologjia nuk dihet qartë, por mendohet se ndikojnë disa faktorë, si: gjenetikë, demografikë, hormonalë, jodi dhe elementë të tjerë nutricionalë, infeksionet virale, rrezatimi, toksinat mjedisore etj. Studimet në rang global tregojnë se prevalenca varion midis rajoneve gjeografike dhe vendeve me nivel të ndryshëm ekonomik nga 7.8% në Amerikën e Veriut në 14% në disa rajone të Afrikës. Për shumë kohë në Shqipëri defiçenca jodike dhe gusha endemike e lidhur me të kanë qenë një problem i rëndësishëm i shëndetit publik. Prej viti 2008 është vënë në zbatim ligji për jodizimin e kripës dhe, sipas raporteve të Global Iodine Network 2021, Shqipëria nuk klasifikohet më në grupin e vendeve me mungesë të jodit. Ndërkohë që në vendin tonë nuk ka të dhëna mbi patologjitë autoimune të tiroides dhe tiroiditin Hashimoto në veçanti. Ky studim ka për qëllim vlerësimin e prevalencës së tiroiditit kronik Hashimoto në popullatën shqiptare dhe faktorët e riskut, përcaktimin e kategorive të popullatës që duhet të ekzaminohen dhe testeve që mund të përdoren për depistim me qëllim zbulimin e hershëm të tij dhe parandalimin e komorbiditeteve që lidhen me të.

LISTA E SHKURTIMEVE

TKH	Tiroidit kronik Hashimoto
TPO	Peroksidaza tiroidiene
TG	Tiroglobulina
T4	Tetrajdotionina (tiroksina)
T3	Trijdotionina
FT4	Fraksioni i lirë (free) i tiroksinës
FT3	Fraksioni i lirë (free) i tetrajdotioninës
TSH	Hormoni Stimulues i Tiroides
TRH	Hormoni Çlirues i Tirotropinës
MIT	Mono Jod Tirosina
DIT	Di Jod Tirosina
THBG	Globulina Lidhëse e Hormoneve të Tiroides
TBPA	Prealbumina Lidhëse e Hormoneve të Tiroides
rT3	Trijdotionina reverse
anti-TPO	Antittrupat kundër Peroksidazës Tiroidiene
anti-TG	Antittrupat kundër Tiroglobulinë
DC	Qelizat Dentritike
TSHR	Receptorët e Hormonit Tirostimulues
CTLA-4	Antigjeni Citotoksik Limfocitar T-4
Th1	Qelizat T helper 1
Th2	Qelizat T helper 2
Th17	Qelizat T helper 17

ECL Elektrochemiluminishenca
[Ru (bpy)3]²⁺ Rutenium-tris bipyridil
TPA Tripropilamina
Anti-TSH-Ab Antitruapat ndaj receptorëve të TSH
OR Raporti i gjasave (Odds Ratio)
IFN Intereferoni
HLA Antigjeni Human Leukocitar

LISTA E TABELAVE

Tabela 1.1: Patologjitë bashkëshoqëruese në individët me tiroidit Hashimoto dhe frekuenca e shfaqjes së tyre (përshtatur nga Ruggeri et al., 2017)

Tabela 3.1 Karakteristikat e popullatës së marrë në studim

Tabela 3.2: Shpërndarja e individëve të marrë në studim sipas funksionit të gjendrës tiroide

Tabela 3.3: Korrelacioni mes anti-TG dhe moshës

Tabela 3.4 : Korrelacioni mes anti-TG dhe gjinisë

Tabela 3.5: Korrelacioni mes anti-TPO dhe moshës

Tabela 3.6: Rezultatet mbi matjen e anti-TPO në individët e përfshirë në studim

Tabela 3.7 Korrelacioni mes anti-TPO pozitive dhe gjinisë

Tabela 3.7 : Korrelacioni mes Anti-TPO dhe nivelit të edukimit

Tabela 3.8 : Korrelacioni mes anti-TPO dhe vendbanimit

Tabela 3.9: Korrelacioni mes anti-TPO dhe trashëgimisë

Tabela 3.10: Korrelacioni mes anti-TPO dhe duhanpirjes

Tabela 3.11: Shpërndarja e anti TPO pozitive sipas funksionit të gjendrës tiroide në popullatën e marrë në studim

Tabela 3.12: Korrelacioni mes anti-TPO dhe vlerës mesatare të TSH në popullatën eutiroidiene

Tabela 3.13: Shpeshësia e konsumit të grupeve të ndryshme ushqimore (herë/javë)

Tabela 3.14: Shpeshësia e konsumit të grupeve të ndryshme (herë/ditë)

Table 3.15. T-test mbi diferencat në shpeshësinë mesatare të konsumit të grupeve të ndryshme ushqimore midis kontrolleve dhe individëve me TKH.

Tabela 3.16: Regresioni logjistik i analizës univariate të lidhjes mes produkteve ushqimore dhe tiroidit Hashimoto.

Tabela 3.17: Lidhja mes anti-TPO pozitive dhe strukturës heterogene në ekografinë e tiroides

Tabela 3.18: Korrelacioni mes strukturës hipoekogene të tiroides në ekografi dhe anti-TPO pozitive

Tabela 3.19: Korrelacioni mes anti TPO pozitive dhe strukturës mikronodulare në ekografi

LISTA E FIGURAVE

- Figura 1.1. Transporti i jodit dhe sinteza e hormoneve të tiroides në një qelizë folikulare të tiroides.
- Figura 1.2. Rregullimi i sintezës së hormoneve të tiroides
- Figura 1.3a Pamje ekografike normale e gjendrës tiroide
- Figura 1.3b Pamje ekografike e tiroidit Hashimoto forma atrofike
- Figura 1.3c Pamje ekografike e tiroidit Hashimoto forma me strumë
- Figura 1.4 Humbja e tolerancës imune në tiroiditin Hashimoto
- Figura 2.1 Pjesët kryesore të cobas e 601
- Figura 2.2 Paraqitje skematike e matjes së TSH me parimin sandwich
- Figura 2.2 Paraqitje skematike e parimit krahasues për matjen e FT4 dhe FT3
- Figura 2.3 Paraqitje skematike e parimit urë (bridging) për matjen e FT4 dhe FT3
- Grafiku 3.1: Shpërndarja e popullatës së marrë në studim sipas grupmoshës
- Grafiku 3.2: Shpërndarja sipas grupmoshës e pranisë së anti TG pozitive në serum in individëve të ekzaminuar
- Grafiku 3.3: Shpërndarja e anti-TG pozitive në serum in individëve të ekzaminuar sipas gjinisë
- Grafiku 3.4: Shpërndarja e anti-TPO pozitive dhe negative sipas grupmoshës
- Grafiku 3.5 : Numri i individëve me anti-TPO pozitive dhe negative për secilën gjini
- Grafiku 3.6 : Shpërndarja e anti TPO sipas nivelit të arsimimit
- Grafiku 3.7 : Shpërndarja e Anti-TPO sipas vendbanimit
- Grafiku 3.8 : Shpërndarja e anti-TPO sipas historisë familjare për patologji autoimune të tiroides
- Grafiku 3.9 : Shpërndarja e anti-TPO pozitive dhe negative mes duhanpirësve dhe jo-duhanpirësve
- Grafiku 3.10: Ndryshimet në shpeshtësinë e konsumit të ushqimeve të ndryshme mes kontrolleve dhe individëve me Tiroidit Hashimoto
- Grafiku 3.11: Rezultatet e vlerësimit ekografik të individëve të përfshirë në studim

PËRMBAJTJA E LËNDËS

HYRJE	1
OBJEKTIVAT E STUDIMIT	2
I. KONSIDERATA TEORIKE MBI TIROIDITIN KRONIK HASHIMOTO	3
1.1 Gjëndra tiroide dhe funksioni i saj	3
1.2 Vlerësim i përgjithshëm mbi tiroiditin kronik autoimun Hashimoto ...	6
1.3 Diagnoza e tiroiditit kronik Hashimoto	7
1.4 Fizpatologjia e tiroiditit kronik Hashimoto	10
1.5 Faktorët e riskut për tiroiditin kronik Hashimoto	12
II. MATERIALET DHE METODA E PUNËS	18
2.1 Analizat laboratorike për vlerësimin e gjëndrës tiroide	18
2.2 Vlerësimi ekografik i pacientëve	22
2.3 Plotësimi i pyetësorit	23
2.4 Përpunimi statistikor dhe analiza e të dhënave	24
III. REZULTATET	25
3.1 Karakteristikat demografike të popullatës së marrë në studim	25
3.2. Rezultatet e testeve të funksionit të gjëndrës tiroide	26
3.3 Analiza e rezultateve të matjes së anti -TG	27
3.4 Analiza e rezultateve të matjes së anti-TPO	29
3.5 Rezultatet dhe analiza mbi regjimin ushqimor	36
3.6 Rezultatet e vlerësimit ekografik	40
IV. DISKUTIME	43
V. PËRFUNDIME DHE REKOMANDIME	48
REFERENCA	50

HJRJE

Tiroiditi kronik Hashimoto (TKH) është patologjia më e shpeshtë autoimune e tiroides që karakterizohet nga infiltrimi limfocitar i gjëndrës tiroide, shkatërrimi gradual i saj dhe zëvendësimi me ind fibrotik. U përshkrua për herë të parë nga Hakaru Hashimoto, kirurg japonez në shekullin e 19-të në Berlin gjatë studimit të rasteve që ai kishte operuar. Karakteristika kryesore biokimike është prania në serum e antitropave kundrejt dy antigjeneve të gjëndrës tiroide; peroksidazës tiroidiene (TPO) dhe tiroglobulinës (TG) (Zaletel. 2007).

Gjëndra tiroide mund të jetë e zmadhuar, me përmasa normale ose atrofike. Funkzioni i gjëndrës tiroide varion nga hiperfunksioni, në funksion normal dhe në shumicën e rasteve hipofunksion. TKH është shkaku më i shpeshtë i hipotiroidizmit në vendet me nivel të mjaftueshëm të jodit (Vanderpump et al., 1995; Lontiris & Mazokopakis, 2017).

Faktorë të ndryshëm mjedisorë dhe endogjenë mund të veprojnë së bashku për të nxitur autoimunitetin ndaj gjëndrës tiroide tek individët e predispozuar gjenetikisht. Pavarësisht studimeve të shumta, mekanizmat e saktë imunologjikë përgjegjës për zhvillimin e sëmundjes nuk njihen plotësisht (Aho et al., 1985; Hollowell et al., 2002). Korrelacione të rëndësishme janë vërejtur mes TKH dhe seksit femër, tepicës së jodit, mungesës së vitaminës D, mungesës së selenit, infeksioneve virale, medikamenteve dhe ekspozimit ndaj disa kimikateve (Tunbridge et al., 1977; Aghini-Lombardi et al., 1999; Tomer, 2010; Desailoud & Hober, 2009; Lontiris & Mazokopakis, 2017). Studimet kanë treguar një rritje të prevalencës së tiroiditit autoimun disa dekada pas jodizimit të popullatës në zonat me mungesë jodi. Në zonat gjeografike me nivele të mjaftueshme të jodit, ka një prevalencë 3 deri në 5 herë më të lartë të tiroiditit autoimun në krahasim me zonat me mungesë të tij. (Hollowell et al., 2002; Fountoulakis et al., 2007, Pedersen, et al., 2011).

Shqipëria është klasifikuar si një vend me deficiencë jodike dhe prevalenca e strumës endemike te fëmijët e shkollës në vitin 2003 ishte 32% në zonat urbane dhe 95% në zonat rurale (Zimmermann et al. 2006). Që nga viti 2008, në vendin tonë është zbatuar një program për parandalimin e deficiencës jodike përmes jodizimit të kripës së gjellës. Prej vitit 2020, sipas raportit të Global Iodine Network nga matjet e kryera për nivelin e jodit në urinë, Shqipëria nuk klasifikohet më si zonë me deficiencë jodike (Zimmermann et al. 2021). Ndërkohë që në vendin tonë nuk ka të dhëna për prevalencën e patologjive autoimune të tiroides dhe tiroiditit kronik autoimun në veçanti sidomos pas zbatimit të programit të jodizimit. Veç kësaj nuk ka udhëzime të qarta për individët që duhet të vlerësohen, metodën diagnostike dhe monitorimin në vazhdim.

OBJEKTIVAT E STUDIMIT

Qëllimi i studimit ishte vlerësimi i prevalencës së tiroiditit kronik Hashimoto (TKH) në Shqipëri dhe faktorëve të riskut që lidhen me të. Kriteret e përfshirjes në studim ishin:

- Moshë 18-75 vjeç
- Shtetësia shqiptare
- Vendbanimi në Shqipëri 10 vitet e fundit.

Objektivat e këtij studimi ishin:

- Vlerësimi i prevalencës së TKH në popullatën shqiptare dhe shpërndarja sipas moshës, gjinisë, vendbanimit dhe nivelit të edukimit.
- Përcaktimi i korrelacionit mes antitropave kundrejt tiroides dhe moshës, gjinisë, trashëgimisë, zonës gjeografike dhe nivelit të edukimit.
- Vlerësimi i lidhjes midis regjimit ushqimor dhe TKH.
- Përcaktimi i korrelacionit mes antitropave kundrejt gjëndrës tiroide anti-TPO dhe funksionit të gjëndrës tiroide
- Përcaktimi i korrelacionit mes anti-TPO dhe ndryshimeve ekografike të gjëndrës tiroide.
- Përcaktimi i kategorive në risk të popullatës që duhet të ekzaminohen për TKH dhe cilat nga testet mund të përdoren për depistim.

I. KONSIDERATA TEORIKE

MBI TIROIDITIN KRONIK HASHIMOTO

1.1 Gjëndra tiroide dhe funksioni i saj

Tiroidja është një gjëndër e vogël në pjesën e përparme të qafës, poshtë kartilagos tiroide, pas muskujve sternohioidë dhe sternotiroidë. Ajo vaskularizohet nga arteriet tiroide superior dhe inferior, të cilat e marrin origjinën nga arteria jugulare interne dhe subclavia dhe merr inervim prej degëve të sistemit nervor autonom simpatik e parasimpatik. Tiroidja veçohet nga strukturat përreth prej një kapsule fibroze, ndërsa brendësia e gjëndrës ndahet përmes septumeve në lobule të përbëra nga folikuj. Folikujt janë njësia bazë funksionale e gjëndrës tiroide ku prodhohen dy hormone të saj: trijodtironina (T3) dhe tetrajodtironina (T4) (Cummings et al. 1998; Williams et al. 1995; Naidoo et al, 2007).

Sinteza e hormoneve të tiroides kalon në disa faza:

- 1.** Sinteza e Tiroglobulinës (TG). Kjo është një proteinë prekusore e prodhuar nga tirocitet, e cila gjendet në lumenin e folikujve tiroidienë.
- 2.** Kapja e jodit nga tirocitet. Ky është një proces aktiv që kryhet përmes simporterit $\text{Na}^{+}\text{-I}^{-}$ (NIS) dhe $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}\text{-ATPazë}$ dhe shoqërohet me kalimin e jodit nga gjaku në tiroците. Më pas jodi difuzion nga membrana bazoletarale e qelizës në apeks ku transportohet në koloid.
- 3.** Organifikimi i jodit. Jodi lidhet me tiroglobulinën (TG) dhe formohen monojodtirozina (MIT) dhe dijodtirozina (DIT). Këto procese përfshijnë një numër reaksionesh të katalizuara nga peroksidaza tiroidiene (TPO).
- 4.** Çiftimi i një MIT dhe një DIT për të formuar (T3) ose dy molekulave DIT për të formuar (T4).
- 5.** Depozitimi i hormoneve T3 dhe T4 në lumenin folikular.
- 6.** Çlirimi i hormoneve tiroidiene në qarkullimin e gjakut, ku T3 përbën 20% të hormoneve të sekretuara dhe T4 80%. (Rousset et al., 2015).

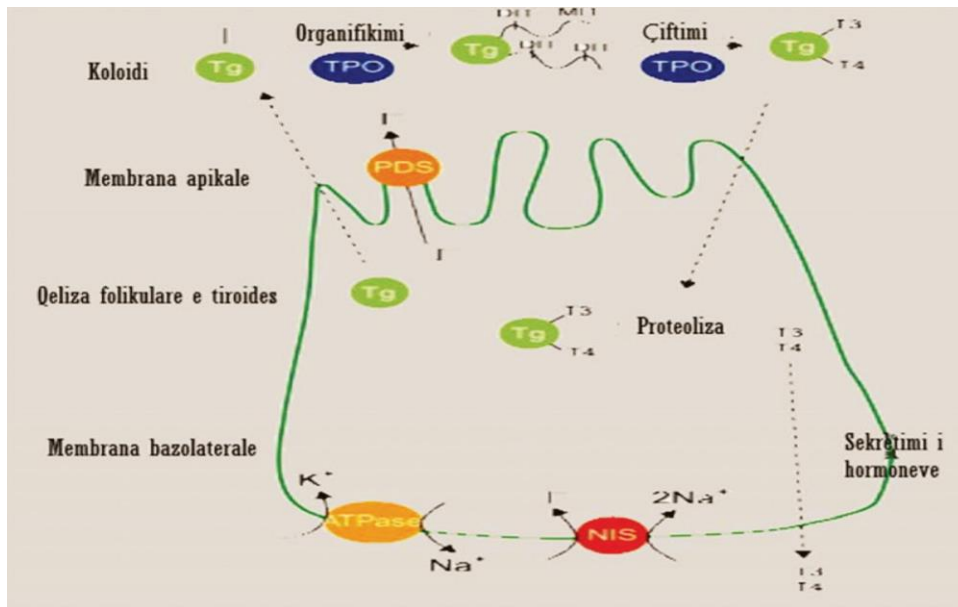


Figura 1.1. Transporti i jodit dhe sinteza e hormoneve të tiroides në një qelizë folikulare të tiroides.

Gradienti i natriumit i krijuar nga $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaza}$ lejon NIS të transportojë në mënyrë aktive dy jone natriumi së bashku me një jodur në qelizat folikulare të tiroides. Duke u bllokuar në qeliza, jodidi (I^-) transportohet në koloidin e folikut të tiroides ku oksidohet në jod (I) nga peroksidaza tiroide (TPO). TPO më tej katalizon jodimin në mbetjen e tirozinës së tiroglobulinës (TG), duke formuar përkatësisht monoiodotirozinë (MIT) ose diiodotirozinë (DIT). Trijodtironina (T_3) dhe tiroksina (T_4) prodhohen më pas nga bashkimi i DIT me MIT dhe i dy DIT, respektivisht. Qelizat folikulare rithithin dhe hidrolizojnë TG, duke çliruar T_3 dhe T_4 të lirë, të cilat hyjnë në qarkullimin e gjakut.

Në plazmë hormonet T_3 dhe T_4 qarkullojnë në pjesën më të madhe të lidhura me proteinat plazmatike; përkatësisht me globulinën lidhëse të hormoneve të tiroides (THBG), prealbuminën lidhëse të tiroksinës (TBPA) dhe albuminën. THBG ka afinitetin më të lartë për këto hormone. Pjesa tjetër prej 0.2% qarkullon e lirë. Vetëm fraksioni i lirë i hormoneve FT_3 dhe FT_4 është biologjikisht aktiv dhe mund të depërtojë në qelizë. Hormonet e tiroides janë të tretshëm në yndyrna, hyjnë në qelizë dhe lidhen me receptorë nuklearë. Receptorët qelizorë kanë një afinitet më të shprehur për T_3 sesa T_4 , si rezultat efektet në inde janë kryesisht rezultat i veprimit të T_3 . Deiodinaza, një enzimë që gjendet në tiroide, mëlçi, muskuj por edhe sistemin nervor qendror dhe placentë, e konverton T_4 në T_3 aktiv ose T_3 inaktiv revers (rT_3) (Brent, 2012).

Kontrolli i prodhimit të hormoneve të tiroides fillon në hipotalam. Ai çliron hormonin çlirues të tirotropinës (TRH), i cili vepron në hipofizën e përparme ku stimulon qelizat tirotrope për të prodhuar hormonin stimulues të tiroides (TSH). TSH çlirohet në gjak dhe përmes tij shkon në qelizat folikulare të gjëndrës tiroide ku lidhet me receptorët e çiftuar me një G-proteinë. Kjo lidhje aktivizon AMP ciklike, e cila më pas nxit një sërë ndryshimesh që përfundojnë me sintezën e hormoneve të tiroides T_3 dhe T_4 . Përqendrimet serike të T_3 dhe T_4 mbahen në një kufi të ngushtë nga aftësia e hormoneve tiroide për të kufizuar prodhimin e tyre sipas një mekanizmi kontrolli negativ (feedback) në hipofizë dhe hipotalamus (Mullur et al., 2014). Figura 1.2 paraqet skematikisht rregullimin e sintezës së hormoneve të gjëndrës tiroide.

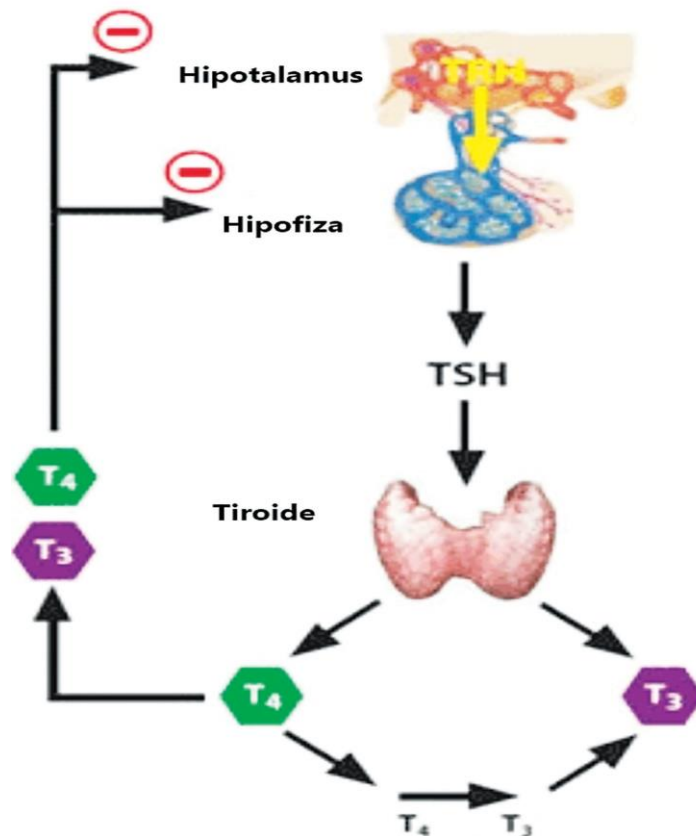


Figura 1.2. Rregullimi i sintezës së hormoneve të tiroides (sipas Holt & Hanley, 2007).

Hipotalamusi prodhon TRH (hormonin çlirues të Tirotropinës) i cili nxit hipofizën për të prodhuar TSH (hormonin Tirostimulues), i cili me qarkullimin e gjakut shkon në tiroide ku nxit prodhimin e dy hormoneve të saj T4 dhe T3. Në periferi T4 konvertohet në formën aktive T3. Rritja e përqendrimit të këtyre dy hormoneve qarkulluese në gjak frenon hipofizën për të prodhuar më tej TSH dhe hipotalamusin për të prodhuar TRH sipas një parimi feedback negativ.

Hormonet e tiroides ndikojnë pothuajse në çdo sistem organesh duke përfshirë zemrën, sistemin nervor qendror dhe autonom, kockat, traktin gastro-intestinal dhe metabolizmin. Në përgjithësi, kur hormoni tiroiden lidhet me receptorin e tij intranuklear, ai aktivizon gjenet që rritin metabolizmin dhe termogjenezën. Hormonet e tiroides rritin shprehjen e gjeneve të Na⁺/K⁺ ATP-azës në inde të ndryshme duke çuar në rritjen e konsumit të oksigjenit, ritmit të frymëmarrjes dhe temperaturës së trupit. Te fëmijët, këto hormone veprojnë në mënyrë sinergjike me hormonin e rritjes për të stimuluar rritjen e kockave dhe ndihmojnë gjithashtu në maturimin e trurit, rritjen aksonale dhe formimin e mbështjelljes mielinike (Mallya & Ogilvy-Stuart, 2018; Brent, 2012).

1.1 Vlerësim i përgjithshëm mbi Tiroiditin kronik autoimun (Hashimoto)

Tiroiditi kronik Hashimoto (TKH) është patologjia më e shpeshtë autoimune e tiroides që karakterizohet nga infiltrimi limfocitar i gjëndrës tiroide, shkatërrimi gradual i saj dhe zëvendësimi i parenkimës me ind fibrotik. Karakteristika kryesore biokimike është prania e antitropave kundrejt dy antigenëve të gjëndrës tiroide në serum të individëve të prekur; antitropat kundër tiroid-peroksidazës (anti-TPO) dhe antitropat kundër tiroglobulinës (anti-TG). TKH është shkaku më i shpeshtë i hipotiroidizmit në zonat me marrje të mjaftueshme të jodit. Incidenca mesatare vjetore në rang botëror vlerësohet të jetë 30-150 raste për 100.000 individë (Vanderpump et al., 1995; Liontiris & Mazokopakis, 2017; Vanderpump et al., 1998). Megjithatë, në zona gjeografike të ndryshme dhe popullata me status jodik të ndryshëm këto shifra variojnë: në vendet me nivel të mjaftueshëm të jodit hipotiroidizmi autoimun raportohet të jetë 350 raste të reja/ 100.000 banorë në vit në femra, dhe 60 raste të reja/100.000 banorë në meshkuj. Ndërkohë që në zonat me mungesë të jodit raportohen 44 raste të reja/100.000 banorë në femra, dhe 12 raste të reja/100.000 banorë në meshkuj (Wiersinga, 2018). Prevalenca ndryshon në varësi të zonës gjeografike dhe niveli socio-ekonomik nga 4.8–25.8% në femra dhe 0.9–7.9% në meshkuj, ku vendet me të ardhura ekonomike të ulëta kanë një prevalencë më të lartë se ato me nivel të mesëm ekonomik. Po ashtu vendet e zhvilluara me të ardhura të larta ekonomike kanë një prevalencë më të lartë të TKH krahasuar me ato me të ardhura mesatare - të larta. Prevalenca e TKH sipas rajoneve gjeografike është rreth 14% në Afrikë, 11% në Oqeani, 8% në Amerikën e Jugut dhe Europë, 7.8% në Amerikën e Veriut dhe 5 % në Azi (Mikulska et al., 2022; Ragusa et al., 2019; Hu et al., 2022). Tiroiditi Hashimoto ndeshet 15 - 20 herë më shpesh te femrat se te meshkujt. Më i shpeshtë është në racën e bardhë dhe prek kryesisht grupmoshën e mesme, por mund të shihet në çdo grupmoshë, përfshirë edhe fëmijët. Studimet familjare kanë treguar se TKH është më i shpeshtë nga sa diagnostikohet klinikisht, pasi në të afërmit asimptomatikë të individëve me TKH vërehet zmadhim i moderuar i gjëndrës tiroide apo prani e antitropave anti-TPO dhe anti-TG në serum (Ragusa et al., 2019).

Tiroiditi Hashimoto mund të prezantohet klinikisht në disa forma në varësi të fazës së sëmundjes, si: strumë eutiroidiene, tirotoksikozë kalimtare, hipotirozë subklinike, hipotiroidizëm kronik, tiroidit kronik atrofik. Simptoma të tirotoksikozës së lehtë vihen re në fazën e hershme të sëmundjes. Hipotiroidizmi zhvillohet gradualisht gjatë një periudhe disavjeçare, por mund të jetë i pranishëm në 20% të pacientëve që diagnostikohen për herë të parë. Përparimi nga hipotiroidizmi subklinik (FT4 normal, por TSH i rritur)

në hipotiroidizëm klinik (FT4 i ulët dhe TSH i rritur) ndodh me një frekuencë 3-5% çdo vit. Në fazën përfundimtare mund të ndodhë atrofia e tiroides dhe miksedema (Tunbridge *et al.*, 1981).

Në shumicën e rasteve pacientët paraqiten me simptoma jospecifike, si lodhje, konstipacion, lëkurë të thatë, rënie flokësh, shtim në peshë. Simptoma të tjera të hipotiroidizmit më të përparuar përfshijnë: intolerancën ndaj të ftohtit, ngjirje zëri, presion në qafë nga zmadhimi i tiroides, ngadalësim të lëvizjeve, çrregullime të ciklit menstrual, rënie të kujtesës, dhimbje artikulare dhe krampe muskulare.

Gjatë shtatzënisë është raportuar remision i TKH, me reduktim të gushës, hipotiroidizmit dhe titrit të antitropave në serum dhe rikthim të tyre pas lindjes. Nivelet e antitropave zakonisht bien gjatë shtatzënisë si rezultat i efekteve imunosupresive të vetë shtatzënisë dhe mund të rriten përsëri pas lindjes duke u shoqëruar me rikthim të gushës dhe ulje të funksionit të gjëndrës tiroide (Nguyen & Mestman, 2019).

Trajtimi i TKH në fazën e hipotiroidizmit bëhet me levotiroksinë, me një dozë mesatarisht 1mcg/kg peshë trupore me qëllim mbajtjen e TSH serik 1-3 μ U/mL. Terapia hormonale zëvendësuese zgjat gjatë gjithë jetës, megjithatë, është zbuluar se deri 20% e individëve fillimisht hipotiroidë bëjnë remision dhe terapia mund të ndërpritet. Ky fenomen lidhet me uljen e antitropave citotoksikë, modulimin e përgjigjes imune ose ndonjë mekanizëm tjetër. Lidhur me trajtimin e hipotiroidizmit në fazën subklinike me levotiroksinë qëndrimet janë ende kontradiktore, po ashtu dhe trajtimi me selen i individëve me TKH për reduktimin e përgjigjes autoimune (Gharib, 2008). Tiroideketomia aplikohet për pacientët me strumë të madhe dhe simptoma obstruktive ose në rastet e bashkëshoqërimit me një nodus malinj.

1.3 Diagnoza e tiroiditit kronik autoimun Hashimoto

Kriteret diagnostike të kësaj patologjie kanë ndryshuar vazhdimisht që prej zbulimit të saj në vitin 1912. Aktualisht diagnoza vendoset përmes pranisë së antitropave kundrejt tiroides anti-TPO dhe anti-TG në serum, hipoekogenicitetit në vlerësimin ekografik, testeve laboratorike të funksionit të gjëndrës tiroide (TSH, FT4 dhe FT3) dhe citologjisë në rastet e dyshimta (Caturegli *et al.*, 2014).

Testet laboratorike

TSH është një parametër shumë i ndryshëm dhe specifik për vlerësimin e funksionit të tiroides. Edhe ndryshimet shumë të vogla në përqendrimin e FT4 dhe FT3 në serum, sjellin ndryshime të mëdha në nivelin e TSH. FT4 dhe FT3 kanë përparësi ndaj T3 dhe T4 totale pasi duke qenë forma e palidhur dhe biologjikisht aktive e hormoneve nuk ndikohen nga ndryshimet në përqendrimet e proteinave lidhëse.

Në fazat e hershme, kur TKH prezantohet me tirotoksikozë kalimtare si rezultat i shkatërrimit të gjëndrës, mund të vërehet TSH i frenuar me rritje shoqëruese ose jo të FT4 dhe FT3. Në fazën e atrofizimit të gjëndrës dhe instalimit të hipotiroidizmit, niveli i FT4 dhe FT3 ulet, ndërsa TSH rritet sipas parimit feedback negativ.

Karakteristika kryesore biokimike për TKH është prania e antitropave anti-TPO dhe më rrallë anti-TG në serum. Ato konfirmojnë karakterin autoimun të patologjisë dhe janë të rëndësishme për vendosjen e diagnozës edhe në fazën eutiroidiene kur testet e funksionit të tiroides rezultojnë normale. Madhësia e titrit të antitropave nuk lidhet me

aktivitetin klinik të sëmundjes. Anti-TPO konsiderohet gjerësisht si markeri më i mirë serologjik dhe zbulohet në rreth 95% të pacientëve me TKH (Williams et al., 2018).

Frekuenca e antitrapave anti-TG është afërsisht 70-80 % në subjektet me tiroidit autoimun, duke përfshirë sëmundjen e Hashimotos. Matja e tyre është e rëndësishme në individët e dyshuar për tiroidit autoimun ku anti-TPO rezultojnë negativë. Megjithatë, individët në moshë të re shpesh kanë titra më të ulët të anti-TPO ose anti-TG dhe në disa raste nivele negative (Prummel & Wiersinga, 2005). Fillimi klinik i hipotiroidizmit është i vështirë për t'u parashikuar dhe incidenca e tiroidit Hashimoto bazuar në anti-TPO është shumë më e lartë se ajo e diagnostikuar nga testet e funksionit të tiroides TSH dhe FT4. Hipotiroidizmi nuk është domosdoshmërisht kriter për vendosjen e diagnozës së TKH pasi një pjesë e individëve mund jenë në fazën eutiroidiene.

Ekografia e tiroides

Në TKH ekografia e gjëndrës tiroide paraqet ndryshime karakteristike si strukturë heterogene, ulje të ekogenicitetit (struktura hipoekogene) dhe pamje mikronodulare. Shkatërrimi i tirociteve nga citotoksiciteti i ndërmjetësuar nga qelizat imunologjike ose antitrapat çon në ndryshime morfologjike, si zmadhimi i tiroides, infiltrimi limfocitar, shumëzimi i fibroblasteve, proliferimi vaskular dhe calcifikimi. Këto ndryshime janë baza e karakteristikave ultrasonografike të TKH. Fluksi i gjakut në color Doppler mund të jetë i ulur, i rritur ose normal në varësi të formës së shfaqjes dhe fazës së sëmundjes. Ekografikisht tiroidja TKH mund të paraqitet me rritje të volumit të gjëndrës tiroide (forma me strumë) ose me zvogëlim dhe atrofi të gjëndrës (forma atrofike). Bashkëshoqërimi me noduse është i shpeshtë në praktikë dhe në këto raste citologjia ndihmon në diagnozën diferenciale.

Pavarësisht formave të paraqitjes në ekografi, heterogjeniteti, ulja e ekogenicitetit dhe pamja mikronodulare janë karakteristika tipike për tiroiditin autoimun. Klasifikimi sipas këtyre karakteristikave bazuar në shkallën gri mund të diferencojë TKH nga një tiroidje normale me një ndjeshmëri 76% dhe specifikitet 84%. (Mazziotti et al., 2003)



Figura 1.3a Pamje ekografike normale e gjendrës tiroide

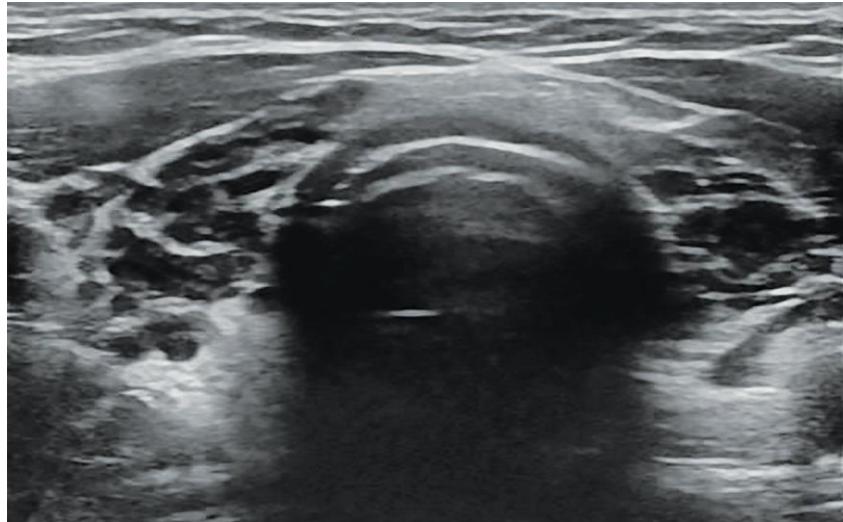


Figura 1.3b Pamje ekografike e tiroiditit Hashimoto forma atrofike

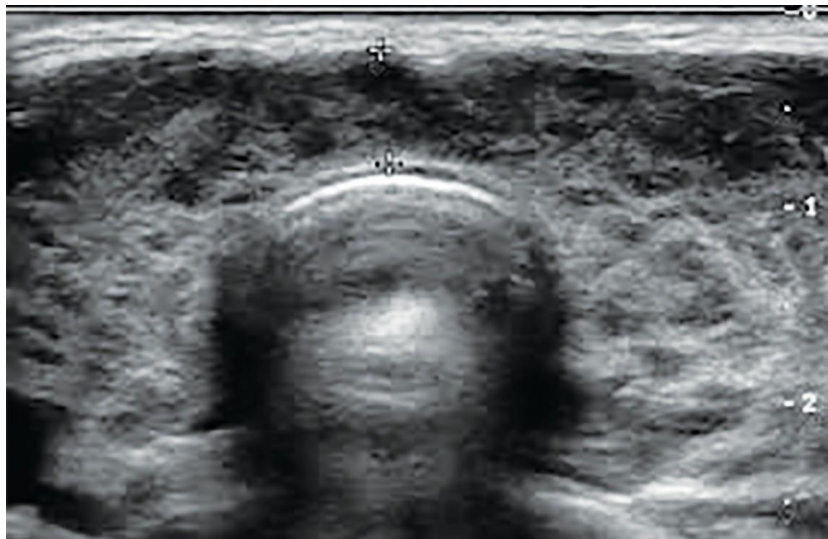


Figura 1.3c Pamje ekografike e tiroiditit Hashimoto forma me strumë

Citologjia (Fine needle aspiration cytology)

Është standardi i artë i diagnozës, por duke qenë një procedurë invazive kërkohet rrallë në praktikën klinike, përveç në pacientët që kanë noduse shoqëruese. Në ekzaminimin citologjik gjëndra tiroide shfaq infiltrim difuz limfocitar dhe plazmoqelizor me formimin e folikulave limfoide nga hiperplazia folikulare dhe dëmtimi i membranës bazale folikulare. Zakonisht është evidente atrofia e parenkimës së tiroides (Baloch & LiVolsi, 2008).

1.4 Fizpatologjia e tiroiditit kronik Hashimoto

Autoimuniteti i tiroides shfaqet si rezultat i dëmtimit të vetëtolerancës ndaj tri proteinave kryesore të tiroides: peroksidazës tiroidiene (TPO), tiroglobulinës (TG) dhe receptorit të hormonit tirostimulues (TSHR) (Orgiazzi, 2012). Kjo shkakton infiltrimin e gjëndrës tiroide nga limfocitet T dhe B të ndjekura nga prodhimi i antitropave specifike, induksioni i apoptozës së tirociteve dhe shkatërrimi i gjëndrës. Mekanizmat e saktë të fillimit të autoimunitetit të tiroides nuk janë vërtetuar plotësisht. Sfondi gjenetik, autoantigenet dhe faktorët mjedisorë së bashku përcaktojnë veçoritë e përgjigjes autoimune në TKH (Antonelli et al., 2015). Njihen disa variante të TKH, si: varianti me gushë, varianti atrofik, por ka dhe forma të tjera të tiroiditit autoimun, si: Hashtoksikoza, tiroiditi juvenil, tiroiditi post partum dhe së fundi tiroiditi i lidhur me IgG4 (Wiersinga, 2018). Variant atrofik është i lidhur me trashëgiminë e gjenit HLA-DR3 dhe varianti me gushë i lidhur me HLA-DR5. Studimet e hipotiroidizmit autoimun te binjakët monozigotikë kanë treguar se shkalla e konkordancës është nën 1, që do të thotë se faktorët mjedisorë janë gjithashtu etiologjikisht të rëndësishëm. Sa i përket gjeneve, është demonstruar një lidhje midis TKH dhe antigjenit të qelizave T citotoksike-4 (CTLA-4), i cili është një rregullator i imunitetit të ndërmjetësuar nga qelizat T. Gjene të tjerë të përfshirë janë gjeni për zinc finger protein (ZFAT), gjeni i tiroglobulinës, gjeni i proteinës tirozinë fosfatazë-22 (PTPN22), FCRL3, FOXE1 dhe IL2RA. Shumë nga gjenet e lidhura me sëmundjet autoimune të tiroides lidhen gjithashtu me sëmundje të tjera autoimune, gjë që nxjerr në pah rolin kyç të qelizave T rregullatore CD4+. TKH mund të shoqërohet më një sërë patologjish të tjera autoimune në kuadër të sindromës së autoimunitetit poliglandular ose jo. Të tilla janë sëmundja e Addison (insuficienca surenale), diabeti mellitus tip 1, vitiligo, alopecia autoimune, sindromi Sjogren, hipogonadizmi, hipoparatiroidizmi autoimun dhe gastriti kronik atrofik. (Wiebolt et al. 2011; Vestgaard et al., 2008; Ruggeri et al., 2017). Qelizat naive T CD4+ mund të aktivizohen nga qelizat dendritike ose qelizat e tjera antigen-prezantuese dhe të diferencohen në nënbashkësi të ndryshme, ku secila prej tyre prodhon citokina specifike. Në kushte normale, nëngrupet e qelizave T kanë funksione të caktuara dhe ruajnë tolerancën imune duke shmangur sulmet imunitare ndaj organeve të veta. Faktorët gjenetikë apo mjedisorë mund të çojnë në mosfunksionimin e këtyre qelizave rregullatore dhe humbjen e tolerancës imune.

Qelizat T helper 1 (Th1) autoreaktive rekrutojnë qelizat T citotoksike CD8+, të cilat shkaktojnë apoptozën e tirociteve. Përveç kësaj, limfocitet T autoreaktive nxisin prodhimin e antitropave nga qelizat B që çojnë në nekrozë të qelizave tiroide nga aktivizimi i sistemit të komplementit (Fröhlich dhe Wahl, 2017). Megjithëse citotoksiciteti i ndërmjetësuar nga qelizat është mekanizmi kryesor në tiroiditin Hashimoto, qelizat T helper 2 (Th2) janë gjithashtu të përfshira. Autoantitropat nxitin aktivizimin e komplementit dhe induksionin e stresit oksidativ. Për më tepër, anti-TPO mund të shkaktojë dëmtime në qelizat in vitro të tiroides pas lidhjes së tyre me TPO nëpërmjet citotoksicitetit të varur nga antitropat dhe citotoksicitetit të varur nga komplementi (Rebuffat et al., 2008)

Është raportuar se në tiroiditin Hashimoto ka një diferencim të shtuar të limfociteve T helper 17 (Th17) dhe një sintezë të shtuar të citokinave që lidhe me to. Në gjakun periferik të këtyre individëve vihen re nivele më të larta të IL-6, IL-15 dhe IL-23, të cilët janë të përfshirë në diferencimin e qelizave Th17.

Nga ana tjetër intereferoni (IFN) gama mund të rrisë shprehjen e HLA-DR të tirocitet, duke e bërë atë të aftë të paraqesë autoantigjene. Terapia me interferon alfa për hepatitin kronik aktiv të tipit C shoqërohet me rritje të autoimitetit preekzistues të tiroides dhe përkeqësimin e funksionit të saj (Figuroa-Vega et al., 2010).

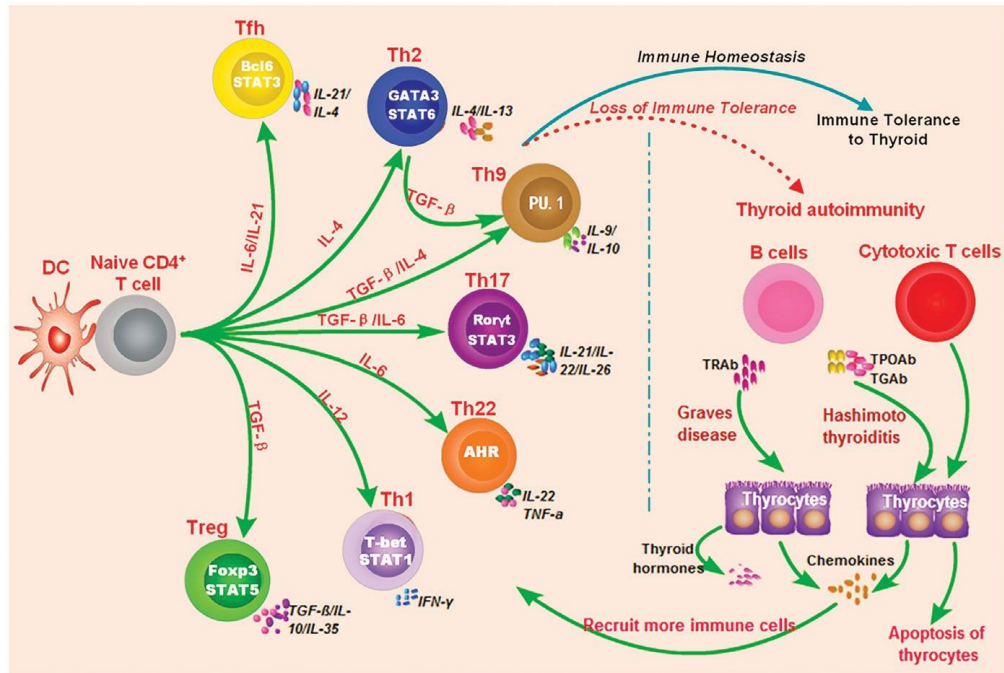


Figura 1.4 Humbja e tolerancës imune në tiroiditin Hashimoto

Qelizat naive T CD4+ mund të aktivizohen nga qelizat dendritike (DC) ose qelizat e tjera antigen prezantuese dhe diferencohen në nëngrupe të ndryshme që çlirojnë citokina dhe faktorë transkriptimi specifikë. Disa faktorë gjenetikë ose mjedisorë mund të rezultojnë në mosfunksionim të qelizave T, qelizave B dhe qelizave antigen-prezantuese, të cilat mund të prishin homeostazën imune dhe të shkaktojnë autoimunitet në tiroide.

1.5 Faktorët e riskut për tiroiditin kronik Hashimoto

Trashëgimia

Studimet familjare dhe në binjakë kanë treguar për një predispozitë të fortë gjenetike në TKH. Krahasuar me popullatën e përgjithshme, të afërmit e shkallës së parë të personave me TKH kanë një rrezik 9-fish më të madh për zhvillimin e sëmundjes (Bothra et al., 2017). Antitruapat ndaj gjëndrës tiroide raportohen në 56% të vëllezërve dhe motrave të pacientëve me sëmundje autoimune të tiroides (Hall & Stanbury. 1967; Aho et al., 1983; Holloëell et al., 2002).

Seksi femër

Nga studimet epidemiologjike, antitruapat pozitivë ndaj tiroides ndeshen deri në tri herë më shpesh në femra se në meshkuj. Studimi më i madh i NHANES III tregoi se femrat ishin pozitive për antitruapat ndaj TPO dhe TG përkatësisht në 7% dhe 15.2% të rasteve, ndërsa meshkujt vetëm në 8.7% dhe 7.6% të rasteve (Lazarus. 2011).

Shtatzënia

Në 50% të femrave me anti-TPO pozitivë në shtatzëninë e hershme, autoimuniteti i tiroides në periudhën pas lindjes përkeqësohet në formën e tiroiditit post partum. Ai shfaqet brenda vitit të parë pas lindjes dhe zakonisht paraqitet me tirotoksikozë kalimtare, ndërsa në rreth një të tretën e femrave mund të zhvillohet hipotiroidizmi i përhershëm (Springer D. Et al., 2017; Nguyen CT, Mestman JH. 2019).

Marrja e jodit

Marrja e jodit ka një ndikim kyç në funksionin e gjëndrës tiroide. Mungesa e rëndë e jodit shkakton strumën dhe hipotiroidizmin për shkak të uljes së prodhimit të hormoneve të tiroides, ndërsa mungesa kronike e lehtë deri mesatare e jodit mund të rritë prevalencën e strumës nodulare toksike dhe hipertiroidizmit (Zimmermann & Boelaert. 2015; Duntas. 2008; Effraimidis & Wiersinga, 2014; Laurberg P et al., 2010).

Disa studime epidemiologjike kanë evidentuar lidhjen mes marrjes së lartë të jodit dhe rritjes së prevalencës së tiroiditit autoimun. Shtimi i jodit përmes fortifikimit të ushqimeve në një popullatë me deficiencë jodike, rrit rrezikun e hipotiroidizmit subklinik dhe autoimunitetit kundrejt tiroides (Luo et al., 2014; Zaletel et al., 2011; Camargo et al., 2008; Teng X et al., 2011).

Në popullatat me mungesë të jodit është vënë re 4-fishim i prevalencës së antitrupave kundrejt tiroides pas fortifikimit të ushqimeve me jod (Pedersen IB, Knudsen N et al., 2011).

Në regjionin e Pescopagano në Itali, implementimi i programit për jodizimin e kripës rezultoi në rritjen e prevalencës së autoantitrupave anti-TPO 15 vite më vonë nga 12.6% në 9.5% (Aghini Lombardi et al. 2013). Në zonat gjeografike me marrje të lartë të jodit, është parë një prevalencë më e lartë e antitrupave tiroide 25% përkundrejt 13% në zonat me deficiencë jodike.

Një lidhje e tillë është treguar dhe në eksperimentet me kafshë. Marrja e jodit të tepërt përmes ujit të pijshëm te minjtë e predispozuar rriti ndjeshëm incidencën e tiroiditit

autoimun në një mënyrë të varur nga doza (Katagiri et al., 2017). Mekanizmat me të cilët marrja e vazhdueshme e jodit shtesë përmes dietës shkakton tiroiditin autoimun janë të paqartë. Mendohet se tek individët e ndjeshëm gjenetikiisht, ekspozimi kronik i lartë ndaj jodit mund të rrisë imunogjenicitetin e tiroglobulinës, të nxitë paraqitjen autoantigjenike të tiroцитеve dhe qelizave dentritike, të dëmtojë tolerancën periferike duke frenuar limfocitet T rregullatore dhe të aktivizojë qelizat T autoreaktive. Të gjitha këto shoqërohen me çlirimin e citokinave dhe shkatërrimin e indit tiroidien. (Xu et al., 2016; Carayanniotis, 2011). Së fundi, teprica e jodit mund të indukojë hipotiroidizëm përmes efektit Wolff-Chaikoff në sintezën e hormoneve (Markou et al., 2001). Për të shmangur rrezikun e TKH, është e rëndësishme të sigurohet marrja e jodit sipas niveleve të rekomanduara për të arritur një përqendrim mesatar të jodit në bazë popullore. 100-200 mg/L (Organization, W.H 2007).

Seleni

Seleni është një mineral gjurmë thelbësor i pranishëm në 25 selenoproteina, të cilat kanë një gamë të gjerë funksionesh nga vetitë antioksiduese dhe antiinflamatore deri në prodhimin e hormoneve të tiroides (Ermakov, 1992).

Selenoproteinat që gjenden në tiroците përfshijnë izozimat e dejodinazës, glutation peroksidazat, tioredoksina, selenoproteinat 15, P, M dhe S. Studimet krahasuese midis popullatave me marrje të ndryshme të selenit tregojnë se individët me nivel më të lartë të selenit në serum kanë gjasa më të ulëta për tiroidit autoimun, hipotiroidizëm subklinik dhe strumë të tiroides (Wu et al., 2015; Derumeaux et al., 2003; Rasmussen et al., 2011; Bülow Pedersen et al., 2013).

Megjithatë, të dhënat mbi efektet e përdorimit të selenit në TKH janë kontradiktore. Metaanalizat sistematike për provat e trajtimit të pacientëve me TKH me selen kanë treguar ulje të niveleve të anti-TPO pas 3, 6 dhe 12 muajsh, ulje të titrit të anti TG në 12 muaj, përmirësim të imazhit ekografik të tiroides dhe një rritje të mirëqenies subjektive. (Wichman et al., 2016;). Dhënia e selenit dhe levotiroksinës së bashku rezultoi në një reduktim më të madh të anti-TPO, citokinave inflamatore dhe proteinës C-reaktive (Balázs & Kaczur, 2012; Negro et al., 2007).

Ndërkohë që studime të tjera nuk kanë treguar dobi nga përdorimi i selenit (van Zuuren et al., 2013; Wang et al., 2015; Duntas & Benvenga, 2014).

Përfundimet e ndryshme mund të lidhen me stadin e sëmundjes, statusin jodik, statusin bazë të selenit, nivelin fillestar të anti-TPO dhe formëdozën e selenit të përdorur. Në këtë kuadër, nëse ka pak burime të selenit në regjimin ushqimor të pacientit, sugjerohet suplementimi me dozë të ulët 50-100 mcg/ditë. Marrja e tepërt e selenit është toksike dhe suplementet me përmbajtje të selenit 200 mcg/ditë, që përgjithësisht konsiderohen të jenë të sigurta, janë shoqëruar me efekte toksike si alopecia, dermatiti, karcinoma e qelizave skuamoze, diabeti mellitus tip-2 (Stranges et al., 2007).

Vitamina D

Studimet in vivo në kafshë kanë treguar se një kombinim me dozë të ulët i vitaminës D3-1,25 (OH)₂ dhe ciklosporinës mund të parandalojë në mënyrë efektive induksionin e tiroiditit autoimun eksperimental te minjtë. Injektimi i dozave të larta të vitaminës D te

minjtë përmirësoi strukturën e gjëndrës tiroide dhe rivendosi ekuilibrin mes citokinave Th1/Th2 (Fournier et al., 1990).

Studimet në njerëz janë të pamjaftueshme. Nga një studim rast-kontroll në pacientët me hipotirozë, u vu re se niveli i vitaminës D 25(OH) në serum lidhej në mënyrë të kundërt me nivelet e TSH dhe pozitivisht me nivelet e T3 (Mackawy et al., 2013).

Një studim, i cili përfshiu 218 pacientë me tiroidit Hashimoto, zbuloi se nivelet e serumit të vitaminës D 25(OH) ishin të lidhura negativisht me nivelet e anti-TPO në të gjithë pacientët. Pas plotësimit të mungesës së vitaminës D3 nga goja për 4 muaj, nivelet e anti-TPO në serum u reduktuan ndjeshëm (Liontiris & Mazokopakis. 2017). Ndërkohë që studime të tjera raportojnë se përqendrimi i vitaminës D 25(OH) në serumin e pacientëve me TKH nuk ishte më i ulët sesa në kontrollet (D'Aurizio et al., 2015). Kontradiktat në rezultatet e këtyre studimeve mund t'i atribuohen ndryshimeve në gjërësinë gjeografike, ekspozimit në diell, përkatësisë etnike, indeksit të masës trupore dhe metodave të analizës.

Mungesa e hekurit

Studimet kanë zbuluar se pacientët me TKH me hipotiroidizëm subklinik kanë përqendrime më të ulëta të hekurit në serum dhe një prevalencë më të lartë të mungesës së hekurit krahasuar me individët me tiroide normale. TKH shpesh shoqërohet me çrregullime të tjera autoimmune dhe një pjesë e konsiderueshme e pacientëve me TKH kanë celiaki ose gastrit autoimun, faktorë këta që ndikojnë drejtpërdrejt në përthithjen e ulët të hekurit nga trakti gastrointestinal (Fisher et al., 2008; Checchi et al., 2010; Tozzoli et al., 2010). Nga ana tjetër, mungesa e hekurit ndikon në metabolizmin e gjëndrës tiroide, sepse ul aktivitetin e enzimës së varur nga hekuri peroksidazës tiroidiene (TPO). Për pasojë reduktohet prodhimi i hormoneve tiroide T4 dhe T3 (Beard et al., 1998; Hess et al., 2002).

Infeksionet

Mekanizmi i mundshëm që lidh viruset me autoimunitetin e tiroides është ngjashmëria molekulare midis antigjeneve virale dhe autoantigjeneve. Çlirimi i ndërmjetësve proinflamatorë të shkaktuar nga infeksioni viral, çon në aktivizimin e qelizave T autoreaktive dhe shkatërrimin e gjëndrës tiroide. Gjatë trajtimit me IFN-alfa është raportuar shfaqja e autoimunitetit ndaj tiroides. Viruse të tjera të supozuar si nxitës për TKH janë parvovirusi, rubeola, virusi herpes simplex, virusi Epstein Barr dhe virusi human limfotropik 1 (Tomer, 2010; Desai et al., 2009). Nga infeksionet më të studiuar për lidhjen me apatologjitë autoimmune të tiroides është *Yersinia enterocolitica*. Ky bakter ka vende specifike lidhëse për TSH, të cilat njihen nga antitruapat kundër receptorit TSH (Anti-TSH-Ab) që shfaqen në Morbus Graves. Ndërkohë për tiroiditin Hashimoto nuk është vërtetuar një lidhje e tillë. Një studim rast-kontroll analizoi shfaqjen rishtazi të anti-TPO midis pacientëve të infektuar me *Y. enterocolitica* dhe atyre të painfektuar. Niveli i antitrupeve IgG dhe IgA kundër *Y. enterocolitica* nuk kishte ndryshime të rëndësishme ndërmjet individëve që shfaqën rishtazi anti-TPO dhe atyre që ishin anti-TPO negativë (Wang et al., 2010; Effraïmidis et al., 2011).

Kimikatat

Ekspozimi ndaj helmeve mjedisore si hidrokarburet poliaromatike dhe bifenilet polihalogjene shoqërohet me shfaqjen e antittrupave ndaj tiroides dhe hipotiroidizmit, jo vetëm te kafshët eksperimentale, por edhe te njerëzit (Duntas, 2014; Boas et al., 2012; Zheng et al., 2017). Megjithëse ka prova të forta që vërtetojnë kontributin e kimikateve në autoimunitetin e tiroides, mekanizmat e saktë të veprimit të tyre nuk janë përcaktuar.

Duhani

Në dy studime, atë të Amsterdami dhe NHANES, u pa se duhanpirësit kishin një prevalencë më të ulët të anti-TPO krahasuar me joduhanpirësit, ndërkohë që në studimin HUNT në Norvegji u vu re se duhanpirësit kishin gjasa më të pakta për hipotiroidizëm subklinik dhe klinik krahasuar me ata që nuk pinin duhan (Belin et al., 2004; Åsvold et al., 2007). Në individët që ndaluan duhanpirjen u vu re një shfaqje e antittrupave anti-TPO dhe anti-TG në masën 20% (Efrimidis et al., 2009; Carlé et al., 2012).

Medikamentet

Disa medikamente njihen për ndikimin e tyre në nxitjen e autoimunitetit të tiroides si interferon-alfa, alemtuzumabi dhe barnat antiretrovirale. Studime të shumta janë kryer mbi ndikimin e terapisë hormonale në shfaqjen e anti-TPO dhe anti-TG. Studimi i Amsterdami mbi sëmundjet autoimune të tiroides gjeti një lidhje mes përdorimit të estrogjenit dhe shfaqjes rishtazi të anti-TPO dhe anti-TG, por nuk u vu re efekt në ndryshimin e funksionit të gjëndrës tiroide. Një studim tjetër në bazë popullore, i kryer në Danimarkë, nuk gjeti lidhje të rëndësishme mes përdorimit të kontraktivëve oralë dhe antittrupave anti-TPO e anti-TG në gratë e moshës 18-45 vjeç. Në gratë pas menopauzës, që kishin marrë terapi hormonale zëvendësuese, u vu re një incidencë më e ulët e hipotiroidizmit, ndërsa nuk u vu re ndryshim në nivelin e antittrupave kundër tiroides (Frank & Kay, 1978; Massoudi et al., 1995).

Stresi

Stresi psikologjik dhe i qëndrueshëm është raportuar të ketë efekt në nxitjen e TKH përmes aktivizimit të aksit hipotalam-hipofizë-tiroide-mbiveshkore. Ekspozimi ndaj stresit ndryshon përgjigjen immune nga Th1 në Th2, që mendohet si një nga mekanizmat përgjegjës për zhvillimin e autoimunitetit. Stresi psikologjik i zgjatur mendohet që dëmton, gjithashtu, barrierën mbrojtëse të zorrës, duke shkaktuar dysbiozë, e cila favorizon patologjitë autoimune (Klubo-Gwiedzinska & Wartofsky, 2022). Studimet rast kontroll kanë treguar precipitimin e morbus Graves pas ngjarjeve jetësore stresante, ndërkohë që për tiroiditin Hashimoto rezultatet janë kontradiktore. Një studim kohort për një periudhë pesëvjeçare, që vlerësoi individët përmes pyetësorëve vjetorë mbi ngjarjet e përjetuara, nuk vërejti shfaqje rishtazi të anti-TPO apo hipotiroidizmit të lidhur me stresin psikologjik të përjetuar (Winsa et al., 1991; Sonino et al., 1993; Efrimidis et al., 2012).

Dieta ushqimore dhe disbioza e zorrëve

Dieta dhe mikrobiota janë dy faktorë të rëndësishëm që ndikojnë në inflamacionin e zorrëve (Ceballos et al., 2021; Kochman et al., 2021). Ushqimet e pasura me antioksidantë kanë efekte antiinflamatore dhe ndihmojnë në ruajtjen e funksionit të zorrëve, ndërkohë

që ushqimet proinflatore, si sheqernat e thjeshta, ushqime të procesuara, me shumë kripë, të skuqurat, pije me gaz, alkooli nxitin çlirimin e mediatorëve inflamatorë, duke favorizuar patologitë që lidhen me inflamacionin kronik, si sindromën metabolike, diabetin, sëmundjet autoimune, kancerin etj. Dëmtimet në florën mikrobike normale të zorrës, siç njihet ndryshe dhe disbioza, ndikohen nga inflamacioni kronik si dhe përdorimi i antibiotikëve, toksinave dhe profilit gjenetik të secilit. Disbioza mund të çojë në rritjen e përshkueshmërisë së zorrëve duke favorizuar shpërthimin ose përparimin e TKH. Nga mikrobiota prodhohen metabolitë që nxisin ose frenojnë inflamacionin në varësi të makrofagëve që aktivizojnë dhe citokinave që çlirohen. Dëmtimi i mikrobiotës, i ndikuar nga stili i jetesës, mendohet të jetë një nga faktorët që nxisin përgjigjen autoimune dhe tiroiditin Hashimoto (Cayres et al., 2021).

Patologjitë bashkëshoqëruese të tiroidit Hashimoto

TKH shoqërohet me polimorfizma në vendndodhjen e gjenit HLA-DR. Një sërë sëmundjesh të tjera autoimune shoqërohen, gjithashtu, me ndryshime në vendndodhjen e gjenit HLA-DR, gjë që shpjegon shfaqjen e çrregullimeve të tjera autoimune me një shpeshtësi më të lartë në individët me TKH krahasuar me popullatën (Ruggeri et al., 2017). Këto çrregullime janë një nga arsyet përse individët me tiroidit Hashimoto paraqesin simptoma edhe pas marrjes së levotiroksinës për trajtimin e hipotiroidizmit dhe mbajtjen në normë të TSH dhe FT4, FT3. Në tabelën 1.1 paraqiten patologjitë bashkëshoqëruese në individët me TKH dhe frekuenca me të cilën ndeshen.

Tabela 1.1 Patologjitë bashkëshoqëruese në individët me Tiroidit Hashimoto

Patologjia bashkëshoqëruese	% e individëve me TKH
Artropati	(13%)
Spondiloartropati	(8%)
Artrit psoriatik	(5.8%)
Artrit reumatoid	(5%)
Sindrom Sjogren	(5.6%)
Lupus Eritematoz sistemik	(1.4%)
Polymiozit	(0.2%)
Sklerodermi sistemike	(0.2%)
Vaskulit	(0.2%)
Vitiligo	(2.8%)
Urtikarie kronike	(1%)

Psoriazë	(0.8%)
Eritema nodoze	(0.6%)
Alopecia	(0.2%)
Lichen	(0.4%)
Diabet mellitus tip 1	(0.4%)
Sëmundja Addison	(1%)
Skleroza multiple	(0.6%)
Celiaki	(1.8%)
Hepatit autoimun	(0.8%)
Kolit ulceroz	(0.4%)

I. MATERIALET DHE METODA E PUNËS

Për të përmbushur objektivat e studimit u përdorën disa mënyra vlerësimi. Çdo individ i përfshirë sipas kritereve të përcaktuara, u vlerësua përmes ekzaminimeve laboratorike, ekzaminimit ekografik dhe plotësimit të pyetësorëve.

2.1 Analizat laboratorike për vlerësimin e gjëndrës tiroide

Marrja e gjakut u krye me venopunksion me sistemin vacutainer në tuba me xhel 5 cc. Gjaku është centrifiguar dhe serumi i përfutur është analizuar me metodën e elektrokemiluminishencës (ECLIA) me sistemin Cobas 6000 Roche Diagnostics për matjen e TSH, FT4, FT3 si dhe antitruapat kundër peroksidazës (anti-TPO) dhe antitruapat kundër tiroglobulinës (anti-TG).

Sistemi Cobas 6000 është i përbërë nga dy pjesë: cobas c 501, i cili realizon analizat biokimike me testin e kolorimetrisë (fotometrisë) dhe cobas e 601, që realizon analizat imunologjike me teknikën ECLIA përmes së cilës janë matur përqendrimi i TSH, FT3, FT4, anti-TPO dhe anti-TG. Reagentët, kalibratorët dhe kontrollet janë të pajisur me barkod dydimensional, i cili përmban informacionin për numrin e testeve, numrin e lotit, parametrat e kurbës së kalibrimit dhe datën e skadencës. Ky barkod lejon regjistrim automatik dhe menaxhim të informacionit për reagentët dhe mostrat, duke mos lejuar regjistrimin e reagentëve të skaduar. Reagentët e pjesës cobas 601 janë të parapërgatitur dhe duhet të qëndrojnë në temperaturë 2-8°C. Përpara përdorimit vendosen në diskun përkatës (Figura 2.1), skanohen dhe mund të përdoren vetëm pasi janë njohur nga sistemi.



Figura 2.1 Pjesët kryesore të cobas e 601, A. Gjilpëra B. Disku i reagentëve, C. Dhoma e matjes, D. Raket me kupa dhe gjilpëra, E. Dhoma e mbeturinave.

Përveç reagentëve, kalibratorëve dhe kontrolleve ky aparat përdor dhe një sërë reagentësh ndihmës:

- ProCell- transport i përzierjes së reaksionit të analizës, largimi i reagentëve dhe mostrës së palidhur, 2 shishe nga 2 litra.
- CleanCell-pastrimi i sistemit të tubave dhe dhomës matëse pas çdo matjeje, 2 shishe nga 2 litra.
- Preclean- largimi i substancave që mund të interferojnë në matje, 2 shishe nga 600 ml.
- ProbeWash- pastrimi i sondës në çdo hap të reaksionit, 2 shishe nga 70 mL.

2.1.1 Teknologjia ECLIA

Teknologjia ECLIA bazohet në përdorimin e kompleksit rutenium (II)-tris (bipyridil) $[Ru(bpy)_3]^{2+}$ dhe tripropylaminës (TPA), të cilët përfshihen në reaksione që çojnë në emetimin e dritës. Të dyja substancat mbeten të qëndrueshme për sa kohë që nuk aplikohet një tension. Reagimi ECL i rutenium-tris(bipyridyl) $^{2+}$ dhe tripropilaminës ndodh në sipërfaqen e një elektrode platini. Tensioni i aplikuar krijon një fushë elektrike, e cila bën që të gjitha materialet në këtë fushë të reagojnë. Tripropilamina oksidohet, lëshon një elektron dhe formon një radikal të ndërmjetëm, i cili më tej reagon duke lëshuar një proton (H^+) për të formuar një radikal TPA (TPAo). Nga ana tjetër, kompleksi i rutenit lëshon gjithashtu një elektron në sipërfaqen e elektrodës duke oksiduar kështu për të formuar kationin $Ru(bpy)_3^{3+}$. Pas kësaj TPAo dhe $Ru(bpy)_3^{3+}$ reagojnë me njëri-tjetrin, ku $Ru(bpy)_3^{3+}$ reduktohet në $Ru(bpy)_3^{2+}$ dhe formon një gjendje të ngacmuar, e cila është e paqëndrueshme dhe zërthehet duke u shoqëruar me emetimin e një fotoni në 620 nm në gjendjen e tij origjinale. Nga një kompleks antigjen-antittrup mund të krijojnë shumë fotone. Sasia e dritës së prodhuar është proporcionale me përqendrimin e analitit të matur në serum të pacientit.

Në këtë sistem janë të vlefshme tri parime: i konkurrencës, sandwich (sanduiç) dhe bridging (urë)

2.1.2 Matja e TSH

Matje e TSH kryhet sipas *parimit sandwich*, i cili zbatohet për analitet me peshë molekulare më të lartë, siç është ky hormon.

Kohëzgjatja: 18 minuta

Reagentët:

- M- Mikrogrimca të veshura me Streptavidin , 0.72 mg/mL, konservant - 1 shishe, 12 mL:

- R1- Antittrup monoklonal i biotiniluar anti-TSH (miu) 2.0 mg/L; bufer fosfat 100 mmol/L, pH 7.2; konservant - 1 shishe, 14 mL:

- R2- Antittrup monoklonal anti-TSH (miu/njeri) i etiketuar me kompleks rutenium 1.2 mg/L; bufer fosfat 100 mmol/L, pH 7.2; konservant -1 shishe, 12 mL:

Në hapin e parë të inkubimit prej 9 minutash, 50 μ L serum i pacientit kombinohet me një reagent që përmban antittrup TSH të biotiniluar (R1) dhe një antittrup specifik TSH të

etiketuar me rutenium (R2). Antitruapat kapin TSH të pranishëm në mostër. Në hapin e dytë shtohen mikropjesëza paramagnetike të veshura me streptavidinë (M). Gjatë inkubimit të dytë 9-minutësh, antitrupe i biotiniluar ngjitet në sipërfaqen e mikropjesëzave të mbuluar me streptavidinë. Përzierja e reaksionit që përmban komplekset imune transportohet në dhomëzën matëse; Komplekset imune janë të bllokuara magnetikisht në elektrodën e punës, ndërsa reagenti dhe mostra e palidhur largohen nga ProCell. Në reaksionin ECL, konjugati është një derivat me bazë ruteniumi dhe reaksioni kemilumineshent stimulohet elektrikisht për të prodhuar dritë. Sasia e dritës së prodhuar është në proporcion të drejtë me sasinë e TSH në kampion. Vlerësimi dhe llogaritja e përqendrimit të TSH kryhet me anë të një kurbe kalibrimi që është krijuar duke përdorur standarde me përqendrim të njohur të antigjenit (Figura 2.2).

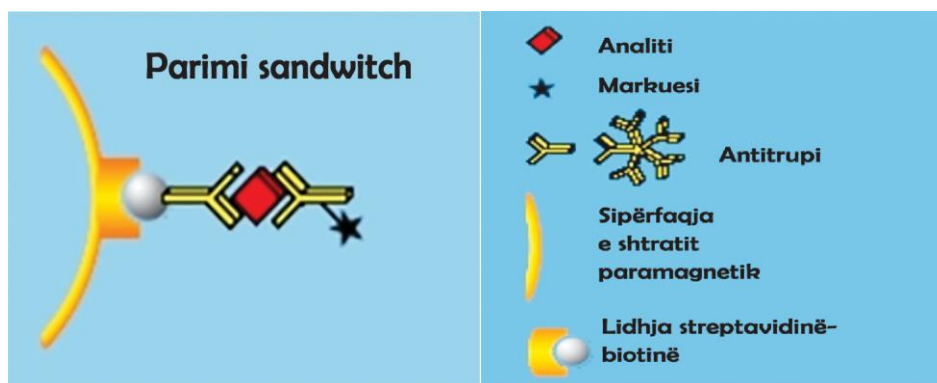


Figura 2.2 Paraqitje skematike e matjes së TSH me parimin sandwich

2.1.3 Matja e FT4 dhe FT3.

FT4 dhe FT3 maten sipas *parimit të konkurrencës*, i cili zbatohet për analizet me peshë molekulare të ulët.

Matja e FT4

Kohëzgjatja: 18 minuta

Reagentët:

- *M*- Mikrogrimca të veshura me streptavidinë 0.72 mg/mL; konservant - 1 shishe, 12 mL:

- *R1*- Antitrupe poliklonal anti T4 (dele) i etiketuar me kompleks rutenium 75 ng/mL; pufër fosfat 100 mmol/L, pH 7.0; ruajtës - 1 shishe, 18 mL:

- *R2* - T4 i biotiniluar 2,5 ng/mL; pufër fosfat 100 mmol/L, pH 7.0; konservant - 1 shishe, 18 mL:

Në hapin e parë (inkubim 9 minuta) kombinohet kampioni i marrë nga pacienti (15 µL) dhe një antitrupe specifik anti-T4 i etiketuar me një kompleks ruteniumi. Pas inkubacionit të parë, shtohen T4 e biotiniluar dhe mikropjesëzat paramagnetike të veshura me streptavidinë. Në hapin e dytë (inkubim 9 minuta) antitrupe të biotiniluar kapen në sipërfaqen e mbuluar me streptavidinë të mikropjesëzave. Pas inkubimit të dytë, përzierja e reaksionit që përmban komplekset imune transportohet në dhomëzën matëse. Komplekset imune janë të bllokuara në mënyrë magnetike në elektrodën e punës, ndërsa reagenti dhe mostra e palidhur pastrohen nga ProCell. Në reaksionin ECL, konjugati është një derivat me bazë ruteniumi dhe reaksioni kimilumineshent stimulohet elektrikisht për të prodhuar dritë. Sasia e dritës së prodhuar është indirekt proporcionale me sasinë e

T4 në mostrën e pacientit. Vlerësimi dhe llogaritja e përqendrimit të antigjenit kryhet me anë të një kurbe kalibrimi që është krijuar duke përdorur standarde me përqendrime të njohura të antigjenit (Figura 2.3).

Matja e FT3 realizohet me të njëjtin parim si për FT4. Kohëzgjatja: 18 minuta

Reagentët:

M - Mikrogrimca të veshura me streptavidinë 0.72 mg/mL; konservant - 1 shishe, 12 mL:

R1 - Antitropi monoklonal anti T3 (dele) i etiketuar me kompleks rutenium 18 ng/ mL; pufër fosfat 100 mmol/L, pH 7.0; konservant - 1 shishe, 18 mL:

R2 - T3 i biotiniluar 2,4 ng/mL; bufer fosfat 100 mmol/L, pH 7.0; konservant.1 shishe, 18 ml

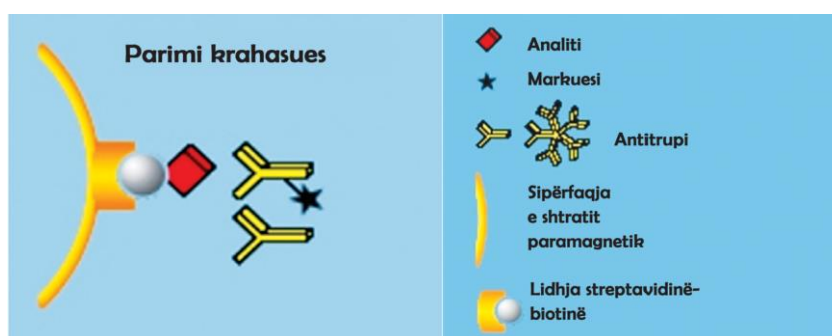


Figura 2.3 Paraqitje skematike e parimit krahasues për matjen e FT4 dhe FT3

Matja e anti-TPO dhe anti-TG

Për matjen e anti-TPO dhe anti-TG përdoret parimi i urës. Ky parim është i ngjashëm me parimin e sanduicëit, me përjashtim të faktit që analiza është krijuar për të zbuluar antitropat, jo antigenet, për shembull anti-TPO dhe anti TG. Kjo arrihet duke përfshirë antigjene të biotiniluar dhe të etiketuar me rutenium në reagentët për të cilët antitropi i synuar ka afinitet.

Matja e anti-TPO Kohëzgjatja: 18 minuta Reagentët:

M - Mikrogrimca të veshura me Streptavidin 0,72 mg/mL; konservant - 1 shishe, 6,5 mL:

R1 - Antitrop poliklonal anti TPO (të deles) etiketuar me kompleks rutenium 1.0 mg/L; bufer TRIS 100 mmol/L, pH 7,2; konservant - 1 shishe, 9 mL:

R2 - TPO i biotiniluar (rekombinant) 0.15 mg/L; bufer TRIS 30 mmol/L, pH 7.0; konservant - 1 shishe, 9 mL:

Në inkubimin e parë prej 9 minutash, antitropat që gjenden në serum të marrë nga pacienti (20µL) lidhen me antigenet e biotiniluar dhe të etiketuar me rutenium për të formuar një kompleks imunitar. Kompleksi imunitar reagon më pas me mikropjesëzat e veshura me streptavidinë nëpërmjet antigenit të biotiniluar. Pas inkubacionit të dytë prej 9 minutash, përzierja e reaksionit që përmban komplekset imune transportohet në dhomëzën matëse. Komplekset imune janë të bllokuara magnetikisht në elektrodën e punës, por reagenti dhe mostra e palidhur largohen nga Procell. Në reaksionin ECL, konjugati është një derivat me bazë ruteniumi dhe reaksioni kemilumineshent stimulohet elektrikisht për të prodhuar dritë. Sasia e dritës së prodhuar është në përpjesëtim të drejtë me sasinë e analizit në mostër.

Vlerësimi dhe llogaritja e përqendrimit të antitropave kryhen me anë të një kurbe kalibrimi që u krijua duke përdorur standarde të përqendrimeve të njohura të antitropave (Figura 2.4).

Matja e anti-TG bëhet me të njëjtin parim si dhe matja e anti-TPO.

Kohëzgjatja: 18 minuta

Reagentët

- *M* - Mikrogrimca të veshura me Streptavidin 0.72 mg/mL; konservant - 1 shishe, 12 mL.

- *R1* - Tg e biotinuar (humane) 0.200 mg/L; bufer TRIS 100 mmol/L, pH 7.0; konservant.

- *R2* - Antitropa monoklonal anti-TG (human) të etiketuar me kompleks rutenium 0.620 mg/L; bufer TRIS 100 mmol/L, pH 7.0; konservant - 1 shishe, 10 mL.

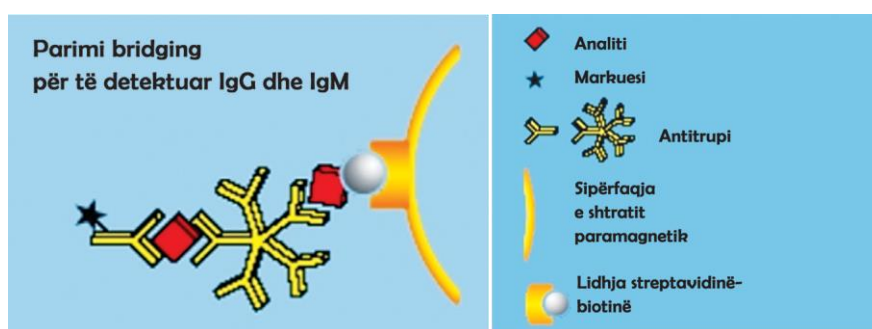


Figura 2.4 Paraqitje skematike e parimit urë (bridging) për matjen e anti-TPO dhe anti-TG.

Vlerat e referencës për parametrat laboratorikë të analizuar janë paraqitur si më poshtë:

- TSH (0.2–4.5uIU/mL),
- FT3 (2–4,4 pg/mL),
- FT4 (0,9–1,7 ng/dL),
- anti-TPO (<34 IU/mL),
- anti-TG (<115 IU/mL).

2.1 Vlerësimi ekografik i pacientëve

Struktura dhe përmasat e gjëndrës tiroide u vlerësuan përmes ekografisë me aparatën Siemens Acuson NX2. Ndryshimet tipike karakteristike të tiroiditit kronik Hashimoto u përcaktuan si më poshtë:

- prania e strukturës heterogjene (po ose jo)
- ulja e ekogjenicitetit (strukturë hipoekogjene) (po ose jo)
- prania e mikronoduseve (pamje mikronodulare) (po ose jo)

Fluksi vaskular u përcaktua me color Doppler dhe u kategorizua si normal, i ulur ose i rritur.

2.2 Plotësimi i pyetësorit

Për çdo pacient që u përfshi në studim u plotësua një pyetësor, i cili siguronte informacion mbi:

- të dhënat demografike (mosha, gjinia, vendbanimi në dhjetë vitet e fundit dhe niveli i edukimit)
- historinë familjare për patologji autoimune të tiroides (familjarë të shkallës së parë me sëmundje autoimune të tiroides)
- konsumin e grupeve të ndryshme ushqimore si bulmet, produkte deti, fruta/perime, ëmbëlsira etj.
- duhanpirjen

Grupet ushqimore të përfshira në pyetësor ishin:

- a. peshqit dhe produkte deti,*
- b. mishi*
- c. bishtajoret (fasule, bizele, thjerrëza etj.)*
- d. vezë*
- e. fruta*
- f. perime*
- g. fruta të thata (arra, bajame, etj.)*
- h. bulmet dhe yndyrë shtazore (qumësht, kos, djathë, gjalpë)*
- i. produkte brumi, drithëra*
- j. ushqime të paketuara, të përpunuara (snacks)*
- k. ëmbëlsira*

Frekuenca e marrjes për ushqime të ndryshme ishte: herë në ditë, herë në javë, rrallë ose kurrë.

Pyetësori i përdorur nuk kishte qëllim të përcaktonte sasinë ditore të marrjes së elementeve të ndryshme ushqimore. Megjithatë, kur u përcaktuan grupet ushqimore, u patën parasysh veçoritë e tyre ushqyese dhe përmbajtja në elementë që mund të ndikojnë në funksionin e gjëndrës tiroide si jodi, seleni, vitamina D, hekuri. Kështu peshku dhe produktet e detit janë burim i jodit. Arrat, produktet e detit dhe mishi burim i selenit. Vitamina D gjendet në peshqit, të verdhën e vezës, qumështin dhe drithërat e fortifikuara. Mishi, frutat e thata, bishtajoret, perimet jeshile janë burim i hekurit. Ndërkohë që ushqimet e përpunuara, ëmbëlsirat dhe produktet e bukës nuk janë të pasura me mikronutrientët e përmendur më lart dhe përveç kësaj njihen si ushqime proinflatore. Ushqime të tjera si soja dhe bishtajoret mund të kenë një efekt frenues në sintezën e hormoneve të tiroides. Ndërkohë që frutat dhe perimet kanë veti antioksidante dhe antiinflatore (Babiker et al., 2020; Hess & Zimmermann, 2004). Në pyetësor u përfshi gjithashtu dhe pirja e duhanit bazuar në të dhënat e literaturës, ku disa studime tregojnë një lidhje inverse mes duhanit dhe tiroidit Hashimoto (Wiersinga, 2013).

2.3 Përpunimi statistikor dhe analiza e të dhënave

Të dhënat nga pyetësorët, ekzaminimet laboratorike dhe vlerësimi ekografik u hodhën në një databazë sipas kategorive të përcaktuara dhe më pas u transferuan në SPSS 26 për të kryer analizën statistikore. Mesatarja, deviacioni standard, minimumi, maksimumi, frekuenca dhe përqindja janë përdorur për të paraqitur një panoramë të rezultateve të pyetësorit në formë tabelore dhe grafike. Përcaktimi i diferencave ndërmjet dy grupeve është bërë duke përdorur testin χ^2 dhe analizën e variancës (ANOVA). Koeficienti i korrelacionit Pearson u llogarit për të parë marrëdhëniet midis variablave të ndryshëm. Regresioni logjistik i analizës u përdor për të parë nëse kishte një marrëdhënie të rëndësishme mes pranisë së TKH dhe konsumit të grupeve të ndryshme ushqimore.

Funksioni i gjëndrës tiroide u përcaktua si më poshtë:

- Eutiroiden kur TSH ishte brenda intervalit normal prej 0.2-4.5 $\mu\text{U/mL}$.
- Hipotirozë subklinike kur TSH ishte $> 4.5 \mu\text{U/mL}$, ndërsa FT4 dhe FT3 brenda intervalit normal.
- Hipotirozë kur TSH ishte $> 4,5 \mu\text{U/mL}$ dhe FT4 $< 0,9 \text{ ng/dL}$.
- Hipertirozë subklinike kur TSH ishte $< 0,2 \text{ uUI/mL}$ dhe FT4, FT3 brenda intervalit normal.
- Hipertirozë kur TSH $< 0,2 \text{ uUI/mL}$ dhe FT4 $> 1,7 \text{ ng/dL}$.

II. REZULTATET

3.1 Karakteristikat demografike të popullatës së marrë në studim

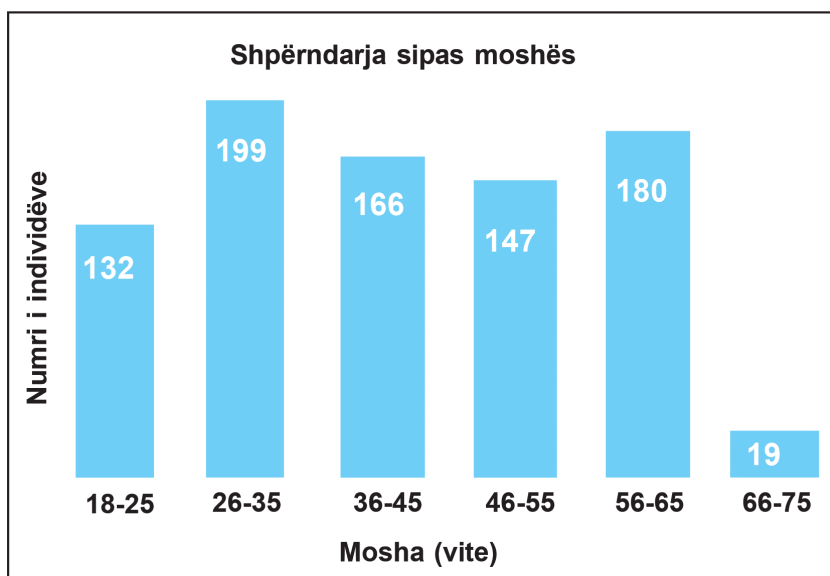
Në studim janë përfshirë 843 pacientë të moshave nga 18 deri 75 vjeç, me një moshë mesatare 42 ± 11.3 vjeç të cilët u ekzaminuan për herë të parë për sëmundje të tiroides. 63% e pacientëve të përfshirë në studim janë femra (531 individë) dhe 37% meshkuj (312 individë). Sipas nivelit të edukimit, 62% e individëve të marrë në studim ishin me arsim të lartë, 37% me arsim të mesëm dhe 1% me arsim të ulët.

68% e individëve i përkasin rrethit të Tiranës, që ka dhe popullsinë më të madhe në vend (574 individë) dhe 32% (269 individë) janë nga rrethet e tjera të Shqipërisë. Në tabelën 3.1 paraqiten karakteristikat demografike të popullatës së marrë në studim.

Tabela 3.1 Karakteristikat e popullatës së marrë në studim

Total n(%)	843 (100%)
Femra n(%)	531 (63%)
Meshkuj n(%)	312 (37%)
Mosha mesatare (vjeç)	42 ± 11.3 vjeç
Niveli i edukimit	
I ulët n(%)	12(1%)
I mesëm n(%)	311(37%)
I lartë n(%)	520 (62%)
Vendbanimi	
Tiranë n(%)	574 (68%)
Rrethe të tjera n(%)	269 (32%)
TSH mesatar (μU/mL)	3.2 ± 7.9 (0-67.4 μ U/mL)

Për çdo fashë moshe (10-vjeçar) u vu re një shpërndarje pak a shumë e njëjtë e numrit të individëve, me përjashtim të grupmoshës 66-75 vjeç, ku rezultoi një numër i vogël individësh. Arsyeja për këtë ishte pamundësia për të ndjekur të gjithë hapat e studimit për shkak të patologjive kronike shoqëruese më të shumta në këtë grupmoshë dhe gjendjes shëndetësore. Në grafikun 3.1 paraqitet shpërndarja moshore e popullatës së marrë në studim.



Grafiku 3.1: Shpërndarja e popullatës së marrë në studim sipas grupmoshës.

3.2. Rezultatet e testeve të funksionit të gjëndrës tiroide

Nga analizat hormonale të kryera rezulton se 724 nga 843 individë (86%) kishin funksion normal të gjëndrës tiroide me TSH, FT4 dhe FT3 brenda normës (eutiroidienë). Vlera mesatare e TSH në popullatën e marrë në studim ishte 3.2 ± 7.9 (0-67.4 $\mu\text{U}/\text{mL}$). Nga rezultatet e testeve të funksionit të tiroides u vu re një shpeshtësi e ulët e hipotiroizmit dhe hipertiroizmit klinik me një prevalencë përkatësisht 3% dhe 1%. Ndërkohë që hipotiroizmi në formën subklinike (TSH mbi $4.5\mu\text{U}/\text{mL}$ dhe FT4 dhe FT3 normal) kishte një shpeshtësi të konsiderueshme 8.3%. Shpërndarja e individëve sipas funksionit të gjëndrës tiroide tregohet në tabelën 3.2.

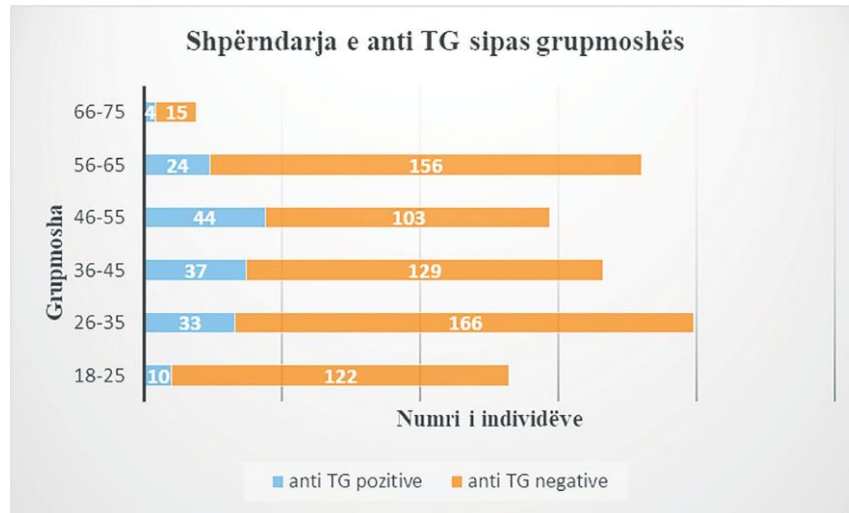
Tabela 3.2: Shpërndarja e individëve të marrë në studim sipas funksionit të gjëndrës tiroide.

Tiroide me funksion normal n (%)	724 (86 %)
Hipertirozë TSH <0.2 $\mu\text{U}/\text{mL}$	23 (2.7%)
Hipertirozë klinike	9 (1.0 %)
Hipertirozë subklinike	14 (1.6%)
Hipotirozë TSH > 4.5 $\mu\text{U}/\text{mL}$	96 (11.3%)
Hipotirozë klinike	26 (3.0 %)
Hipotirozë subklinike	70 (8.3 %)
Total	843 (100%)

3.3 Analiza e rezultateve të matjes së anti -TG

Anti-TG rezultoi pozitive në 18% të rasteve përkatësisht 152 nga 843 individë të ekzaminuar. 6 prej tyre kishin vetëm anti-TG pozitivë, ndërsa anti-TPO ishin negativë. Ndërkohë që 146 individë ishin njëkohësisht anti-TPO dhe anti-TG pozitivë.

Grupmosha me shpeshësinë më të lartë të anti-TG ishte 46-55 vjeç me 29.9% të rasteve (përkatësisht 44 nga 147 individë), ndërkohë që grupmosha me frekuencën më të ulët të anti-TG pozitivë ishte 18-25 vjeç me 7.8 % të rasteve (10 nga 132 individë) siç tregohet në grafikun 3.2.



Grafiku 3.2: Shpërndarja sipas grupmoshës e anti-TG pozitivë dhe negativë në serum in individëve të ekzaminuar.

Korrelacioni mes anti-TG dhe moshës

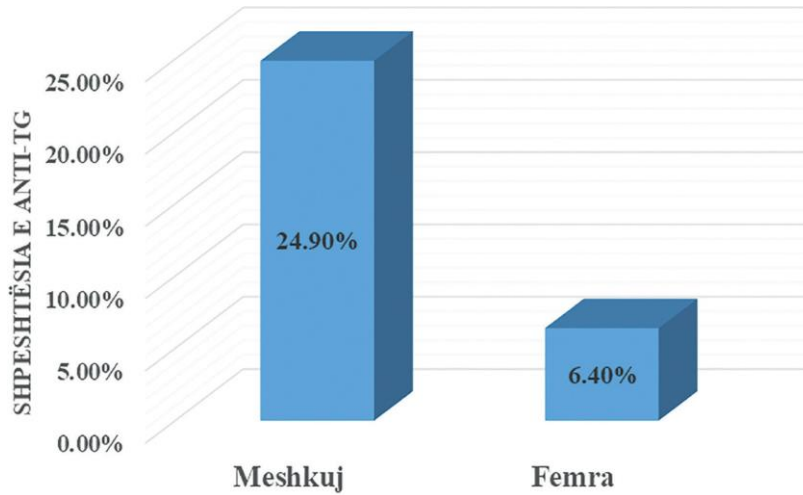
Nga testi T i diferencave rezultoi që nuk ekzistojnë dallime statistikiisht të rëndësishme ndërmjet anti-TG pozitive edhe moshës ($p .26 > .05$) siç tregohet ne tabelën 3.3.

Tabela 3.3: Korrelacioni mes anti-TG dhe moshës.

anti-TG pozitive	N	Mosha mesatare	Devijimi Standard	T	p
Jo	691	41.57	14.71	-	.26
Po	152	42.64	13.84	0.64	

Korrelaconi mes anti-TG dhe gjinisë

Në raport me gjininë vihet re se shpeshësia e anti-TG pozitive në femra është më e lartë 24.9% përkundrejt 6.4 % në meshkuj siç tregohet në grafikun 3.3.



Grafiku 3.3: Shpërndarja e anti-TG pozitive në serum in individëve të ekzaminuar sipas gjinisë.

Nga testi T i diferencave rezultoi që ekzistojnë dallime statistikiisht të rëndësishme ndërmjet meshkujve dhe femrave për anti-TG ($p .00001 < .05$) ku anti-TG pozitive ndeshen më shpesh në femra sesa në meshkuj siç tregohet në tabelën 3.4.

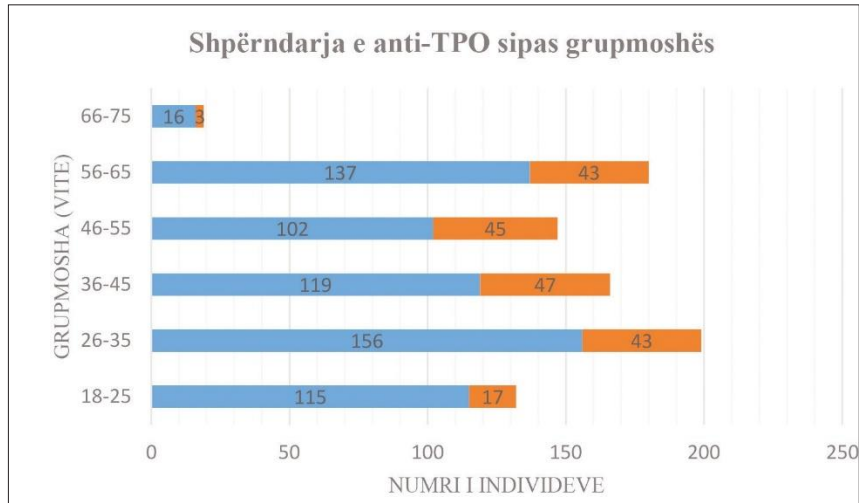
Tabela 3.4 : Korrelacioni mes anti-TG dhe gjinisë.

Gjinia	Femra	Meshkuj
Anti TG pozitive n(%)	132 (24.9%)	20(6.4%)
Anti TG negative n(%)	399 (75.1%)	292(93.6%)
Total	531	312

	Value	Df	P
<i>Pearson</i>			
<i>Chi-Square</i>	42.26	1	.00001

3.4 Analiza e rezultateve të matjes së anti-TPO

Në të gjithë individët e marrë në studim u mat anti-TPO në serum dhe u konsiderua pozitive vlera > 34 IU/mL. Nga matjet e kryera rezultoi se anti-TPO ishin pozitive në 23% të rasteve (198 nga 843 individë). Vihet re se anti-TPO pozitive janë më të shpeshtë në grupmoshën 46-55 vjeç me një shpeshësi prej 30.6%, ndërkohë që grupmosha 18-25 vjeç paraqet shpeshësinë më të ulët të antittrupave pozitive përkatësisht 12.8%. Shpërndarja e anti-TPO sipas moshës paraqitet në grafikun 3.4.



Grafiku 3.4: Shpërndarja e anti-TPO pozitive dhe negative sipas grupmoshës.

Legjenda: ■ anti-TPO negativë
■ anti-TPO pozitive.

Korrelacioni mes anti-TPO dhe moshës

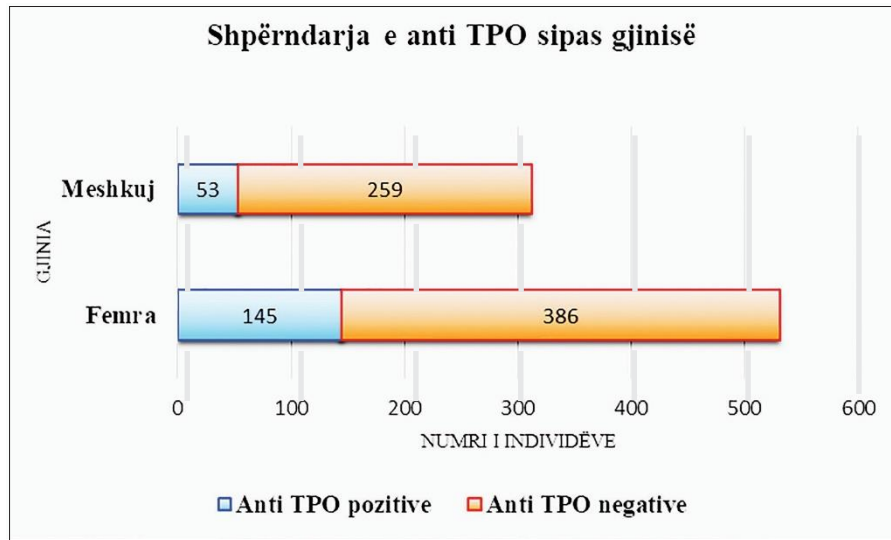
Pacientët me anti-TPO pozitive kanë një moshë mesatare 43.5 vjeç (M=43.47 vjeç, ds=12.9) përkundrajt atyre me anti TPO negativë 41.3 vjeç (M=41.25 vjeç, ds=14.9). Ka një lidhje të rëndësishme statistikore mes moshës dhe pranisë së anti-TPO pozitive pasi vlera p është më e vogël se .05 ($p < .05$) (Tabela 3.5).

Tabela 3.5: Korrelacioni mes anti-TPO dhe moshës.

		N	Mosha mesatar e	Devijimi Standard	T	P
anti-TPO pozitivë	Jo	645	41.25	14.91	-2.039	.042
	Po	198	43.47	12.95		

Korrelacioni mes anti-TPO dhe gjinisë

Në raport me gjininë, anti-TPO ishin të pranishëm në 27% të femrave ndërsa në meshkuj u panë me një frekuencë prej 17%. Në pacientët me anti-TPO pozitivë, vlera mesatare e anti-TPO ishte përkatësisht 291 IU/mL te meshkujt dhe 365 IU/mL te femrat. Pacientët që kanë një vlerë të anti-TPO-së mbi 100 IU/mL, përbëjnë 75% të pacientëve me anti-TPO pozitivë (149 nga 198 individë). Rezultatet e matjes së anti-TPO në popullatë dhe shpërndarja e anti-TPO sipas gjinisë paraqitet në grafikun 3.5. dhe tabelën 3.6.



Grafiku 3.5 : Shpërndarja e individëve me anti-TPO pozitivë dhe negativë për secilën gjini.

Total të përfshirë në studim(n)	843
Anti-TPO pozitive n (%)	198/843 (23 %)
Anti-TPO pozitive në femra n (%)	145/531 (27.0%)
Anti-TPO pozitive në meshkuj	53/312 (17.0 %)
Anti-TPO > 100 IU/mL n (%)	149/198 (75%)
Anti-TPO mesatare në femra	365 IU/mL
Anti-TPO mesatare në meshkuj	291 IU/mL

Sipas Pearson Chi Square test ($X^2(1) = 11.64$, $p = .001 < .05$), rezulton se ekzistojnë dallime të rëndësishme ndërmjet meshkujve dhe femrave, ku prania e antittrupave anti-TPO pozitivë është më e shpeshtë në femra sesa në meshkuj siç tregohet në tabelën 3.6.

Tabela 3.6 Korrelacioni mes anti-TPO pozitivë dhe gjinisë.

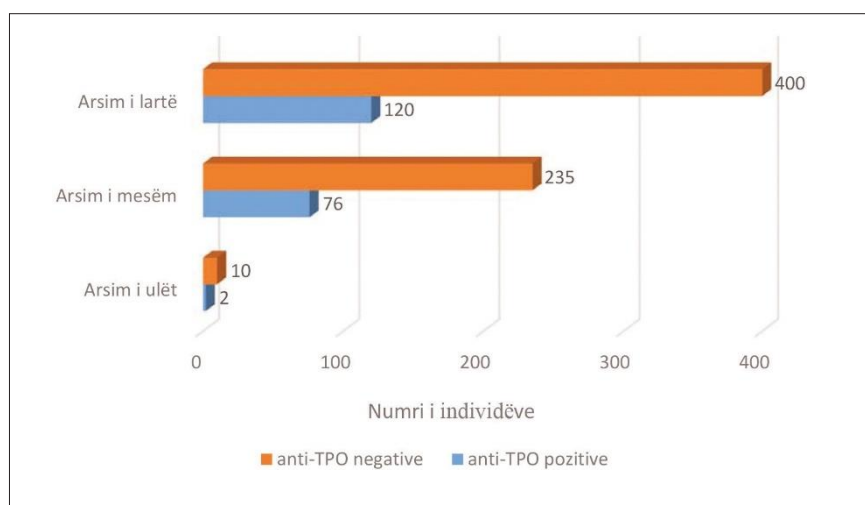
		Gjinia		Total
			Femër	Mashkull
anti-TPO pozitive	Jo	N	386	259
	Po	%	59.8%	40.2%
Total		N	145	53
		%	73.2%	26.8%
		N	531	312
		%	62.9%	37.1%

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	11.64	1	.001

Siç vërehet nga analiza e rezultateve anti-TPO krahasuar me anti-TG haset me një shpeshësi më të madhe në individët me tiroidit Hashimoto dhe ka një korrelim të rëndësishëm me moshën dhe gjininë, ndërsa anti-TG ka korrelim vetëm me gjininë, por jo me moshën.

Anti-TPO dhe niveli i edukimit

Lidhur me nivelin e edukimit anti-TPO pozitivë ishin të pranishëm në 23% (120/520) të individëve me arsim të lartë, 24% (76/311) të atyre me arsim të mesëm dhe 17% (2/12) të atyre me arsim të ulët siç tregohet në grafikun 3.6.



Grafiku 3.6 : Shpërndarja e anti-TPO sipas nivelit të arsimit.

Nga 198 individë me anti-TPO pozitivë 1 % janë me arsim të ulët, 38% me arsim të mesëm dhe 61% me arsim të lartë. Në grupin e individëve me anti-TPO negativë 2% janë me arsim të ulët, 36% me arsim të mesëm dhe 62% me arsim të lartë. Nga Pearson Chi Square test ($X^2(2) = .516, p = .773 > .05$), shikojmë se nuk ekziston një lidhje statistikisht e rëndësishme ndërmjet anti TPO-pozitivë dhe nivelit të arsimit siç tregohet në tabelën 3.7.

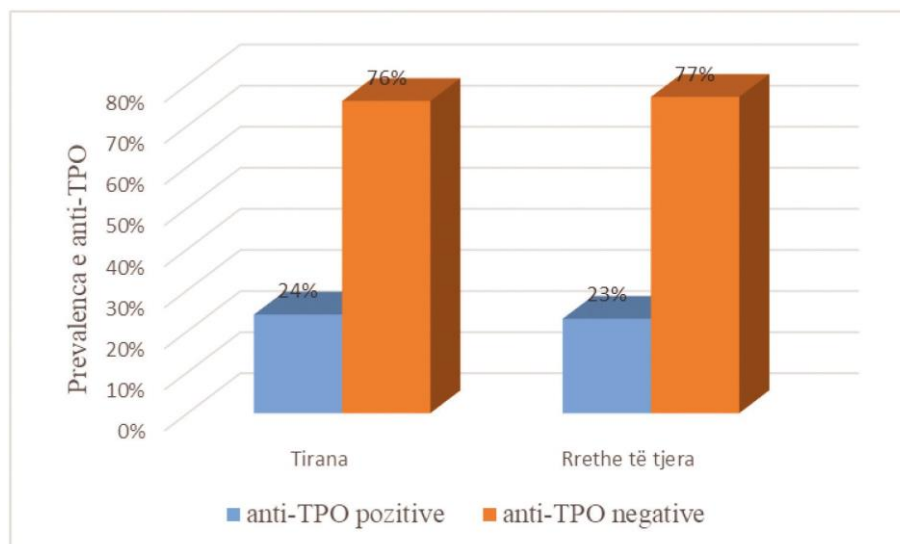
Tabela 3.7 : Korrelacioni mes Anti-TPO dhe nivelit të edukimit.

Niveli i arsimit	Anti-TPO pozitive		Numri i individëve
	Jo	Po	
I ulët	10 (2%)	2 (1%)	12 (1%)
I mesëm	235 (36%)	76 (38%)	311 (37%)
I lartë	400 (62%)	120 (61%)	520 (62%)
Total	645	198	843 (100%)

	Value	Df	P
<i>Pearson Chi-Square</i>	.516	1	.773

Korrelacioni mes anti-TPO dhe vendbanimit

Prevalenca e anti -TPO pozitivë sipas vendbanimit ishte përkatësisht 24% për Tiranën dhe 23% për rrethet e tjera siç tregohet në grafikun 3.7.



Grafiku 3.7 : Shpërndarja e Anti-TPO sipas vendbanimit.

Nga 198 pacientë me Anti-TPO pozitivë, 69% (136 individë) janë nga Tirana dhe 31% (62 individë) janë nga rrethet e tjera. Në grupin e individëve me anti-TPO negativë, 68% (437/645 individë) janë nga Tirana dhe 32% (208/645 individë) nga rrethet e tjera. Nga Pearson Chi Square test ($X^2(1) = .0608, p = .805 > .05$), shikojmë se nuk ekziston një lidhje statistikisht e rëndësishme ndërmjet anti TPO-pozitivë dhe vendbanimit siç tregohet në tabelën 3.8.

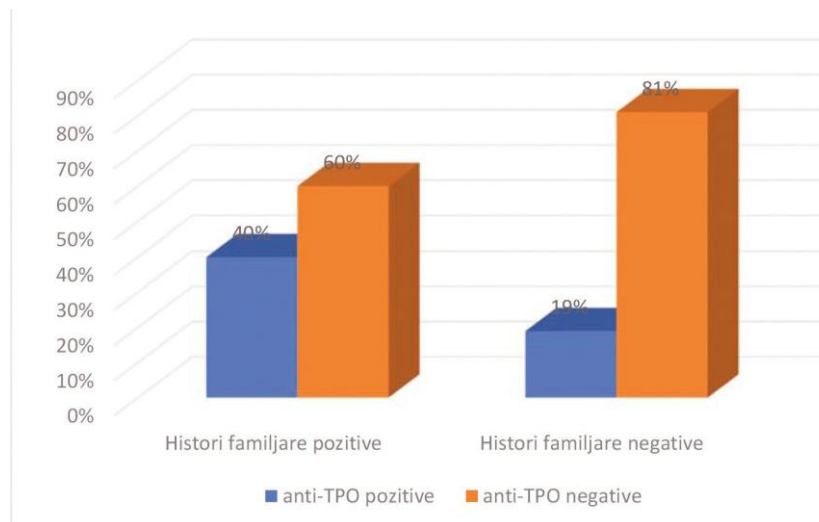
Tabela 3.8 : Korrelacioni mes anti-TPO dhe vendbanimit.

Vendbanimi	Anti -TPO pozitive		Total
	Jo	Po	
Rrethe	208 (32%)	62 (31%)	270 (38%)
Tiranë	437 (68%)	136 (69%)	573 (62%)
Total	645	198	843 (100%)

	Value	Df	P
Pearson Chi-Square	.0608	1	.805

Korrelacioni mes anti-TPO dhe trashëgimisë

Frekuenca e anti-TPO pozitivë në individët që kanë të afërm me prekje autoimune të tiroides është 37.4% kundrejt 17.2% në individët që nuk kanë histori familjare të tillë siç tregohet në grafikun 3.8.



Grafiku 3.8: Shpërndarja e anti-TPO sipas historisë familjare për patologji autoimune të tiroides.

Nga Pearson Chi Square test ($X^2(1) = 36.66, p = .00001 < .05$), shikojmë se ekziston një marrëdhënie statistikisht e rëndësishme midis anti-TPO pozitivë dhe trashëgimisë, ku ata që kanë anti TPO-pozitivë kanë përqindje më të lartë të të afërmeve me prekje autoimune të tiroides (Tabela 3.9).

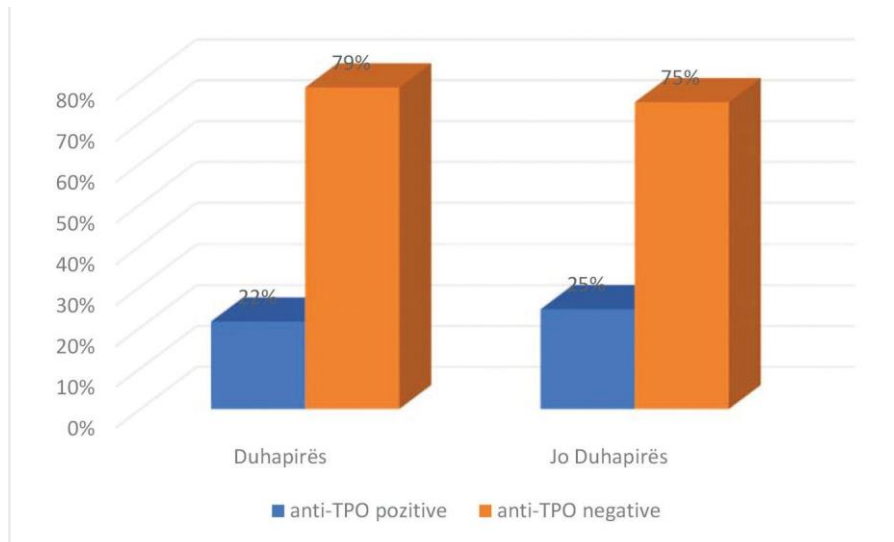
Tabela 3.9: Korrelacioni mes anti-TPO dhe trashëgimisë.

		Të afërm me prekje autoimune të tiroides		Total	
		Jo	Po		
anti-TPO pozitive	Jo	N	535	645	
		%	82.8%	17.2%	100.0%
	Po	N	124	74	198
		%	62.6%	37.4%	100.0%
Total	N	659	184	843	
	%	78.2%	21.8%	100.0%	

	Value	Df	P
<i>Pearson Chi-Square</i>	36.66	1	.00001

Korrelacioni mes anti-TPO dhe duhanpirjes

Në individët duhanpirës 22 % kanë anti-TPO pozitivë (59/275 individë) dhe në grupin e individëve joduhapirës anti-TPO janë pozitivë në 25 % të rasteve (139/568 individë).



Grafiku 3.9: Shpërndarja e anti-TPO pozitivë dhe negativë mes duhanpirësve dhe joduhapirësve.

Nga 198 pacientë me anti-TPO pozitivë, 70.2 % nuk janë duhanpirës dhe 29.8 % janë duhanpirës. Në grupin e individëve me anti-TPO negativë 66.5% nuk janë duhanpirës dhe 33.5% janë duhanpirës të tillë siç tregohet në grafikun 3.9. Nga Pearson Chi Square test ($X^2(1) = 0.9387, p = .3326 >.05$), shikojmë se nuk ka dallime statistikisht të rëndësishme midis dy grupeve atyre me anti-TPO pozitivë dhe atyre me anti-TPO negativë në konsumin e duhanit (Tabela 3.10).

Tabela 3.10: Korrelacioni mes anti-TPO dhe duhanpirjes.

		Duhapirës			Total
		Jo	Po		
anti-TPO pozitive	Jo	N	429	216	645
		%	66.5%	33.5%	100.0%
	Po	N	139	59	198
		%	70.2%	29.8%	100.0%
Total	N	568	275	843	
	%	67.4%	32.6%	100.0%	

	Value	Df	p
<i>Pearson Chi-Square</i>	0.938	1	.33 (>.05)

Korrelacioni mes anti-TPO dhe funksionit të gjëndrës tiroide

Prevalenca e anti-TPO pozitive në popullatën me hipotiroidizëm (TSH>4.5 µU/mL) ishte 57% (55 nga 96 individë), ndërkohë që në popullatën eutiroidiene prania e anti-TPO pozitive ishte 15% siç tregohet në tabelën 3.11.

Tabela 3.11: Shpërndarja e anti TPO pozitive sipas funksionit të gjëndrës tiroide në popullatën e marrë në studim

Kategoria e popullatës (numri i individëve)	Prevalenca e anti-TPO pozitive (%)
Individët eutiroidienë (724)	15.0 %
Individët me hipotiroidizëm subklinik dhe klinik, TSH>4.5 µU/mL (96)	57.0%
Individët me hipertiroidizëm subklinik dhe klinik, TSH <0.2 µU /mL (23)	19.0%

Në individët eutiroidienë (TSH brenda normës) u analizua dhe marrëdhënia mes vlerës së TSH dhe anti-TPO pozitive. U vu re se në grupin me anti-TPO pozitive vlera mesatare e TSH ishte 3.9 µU/mL përkundëjt 1.8 µU/mL në grupin me anti-TPO negativë, me një ndryshim statistikisht të rëndësishëm mes dy grupeve (p.0001) (Tabela 3.12).

Tabela 3.12: Korrelacioni mes anti-TPO dhe vlerës mesatare të TSH në popullatën eutiroidiene.

anti-TPO pozitive	N	Vlera mesatare e TSH (µU /mL)	Devijimi Standard	T	p
Jo	616	1.8	0.9	4.25	<0.0001
Po	108	3.9	12.1		

3.5 Rezultatet dhe analiza mbi regjimin ushqimor

Në plotësimin e pyetësorit për grupet ushqimore, morën pjesë 427 individë 82% femra (350 individë) dhe 18% (77 individë) meshkuj. Prej këtyre individëve 44% (187 individë) kishin antitrupa pozitivë kundrejt tiroides (anti-TPO dhe/ose anti-TG) dhe u konsideruan si raste, ndërsa 56% (240 individë) ishin me teste hormonale normale dhe antitrupa negativë dhe u konsideruan si kontrole. Pas mbledhjes së të dhënave u bë përpunimi statistikor për të parë nëse kishte diferenca në regjimin ushqimor midis dy grupeve.

Nga të dhënat e analizuar rezultoi se në popullatën shqiptare të marrë në studim grupi ushqimor që konsumohej më pak ishin produktet e detit dhe peshku me frekuencë mesatarisht 1.3 here/javë, ndërkohë që ushqimet e gatshme e të përpunuara (snacks) dhe vezët konsumohen shpesh mesatarisht 3 herë/javë siç tregohet në tabelën 3.13.

Tabela 3.13: Shpeshësia e konsumit të grupeve të ndryshme ushqimore (herë/javë)

Tabela paraqet të dhëna përshkruese të produkteve ushqimore të konsumuara disa herë në javë. Renditja e produkteve është bërë sipas konsumit mesatar javor nga grupi ushqimor që përdoret më pak, peshku dhe produktet e detit ($M = 1.23$, $ds = .745$) deri te grupi ushqimor që përdoret më shpesh vezët ($M = 3.32$, $ds = .866$).

Grupi ushqimor	N	Minimum	Maximum	Mesatare	Devijacion standard
Peshk dhe produkte deti/javë	427	0	4	1.23	.745
Bishtajore / javë	423	0	3	1.39	.818
Arra, bajame/ javë	427	0	4	1.93	.912
Embëlsira/jave	427	0	7	2.39	1.675
Mish/ javë	426	1	5	2.95	.773
Snacks/ javë	427	0	7	3.04	1.340
Vezë/ javë	427	1	7	3.32	.866

Për sa i përket grupeve ushqimore që konsumohen çdo ditë, buka dhe produktet e brumit kanë frekuncën më të lartë të konsumit 2.8 herë/ditë siç tregohet në tabelën 3.14.

Tabela 3.14: Shpeshësia e konsumit të grupeve të ndryshme (herë/ditë).

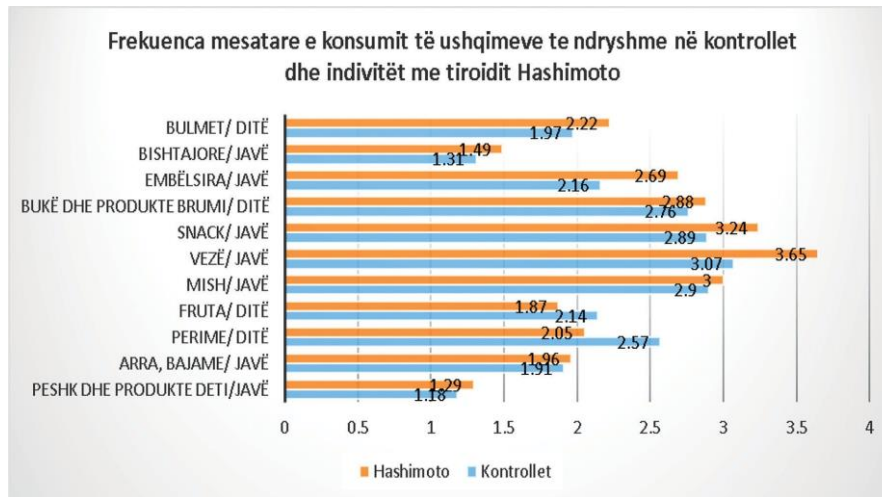
Tabela paraqet të dhëna përshkruese për konsumin e produkteve ushqimore të matura në herë/ditë. Renditja është kryer sipas konsumit mesatar nga grupi ushqimor që konsumohet më pak, fruta/ditë ($M = 2.02$, $ds = .782$) tek ai që konsumohet më shpesh, bukë dhe produkte brumi/ditë ($M = 2.81$, $ds = .942$).

Grupi ushqimor	N	Minimum	Maksimum	Mesatarja	Devijacion standard
Fruta/ditë	424	1	4	2.02	.782
Bulmet/ ditë	419	0	4	2.08	.765
Perime/ ditë	426	1	4	2.35	.758
Bukë dhe produkte brumi/ ditë	427	1	6	2.81	.942

Korrelacioni mes Tiroidit Hashimoto dhe grupeve ushqimore

Dy grupet e marra në studim, individët me TKH dhe kontrollet, u krahasuan për shpeshtësinë e konsumit të grupeve të ndryshme ushqimore.

Grafiku 3.10 paraqet shpeshtësinë e konsumimit të ushqimeve të ndryshme në dy grupet e studimit: individët me TKH dhe kontrollet. Frekuenca e konsumit shprehet si vlera mesatare për çdo grup ushqimor në herë/ditë ose herë/javë.



Grafiku 3.10: Ndryshimet në shpeshtësinë e konsumit të ushqimeve të ndryshme mes kontrolleve dhe individëve me Tiroidit Hashimoto.

Duke marrë si referencë kriterin e sinjifikancës ($p < .05$) pas përpunimit të të dhënave, u vu re se kishte ndryshime të rëndësishme në shpeshtësinë e konsumit të ushqimeve të ndryshme midis rasteve dhe kontrolleve për perimet ($t = 7.411$, $p < .05$) dhe frutat ($t = 3.544$, $p < .05$), të cilat konsumoheshin më shpesh nga individët në grupin e kontrollit krahasuar me individët me TKH.

Ndryshime të rëndësishme midis dy grupeve u vunë re dhe në konsumin e vezëve ($t = -7.355$, $p < .05$), ushqimeve të shpejta (snack) ($t = -2.585$, $p < .05$), ëmbëlsirave ($t = -3.155$, $p < .05$), bishtajoreve ($t = -2.269$, $p < .05$) dhe bulmetit ($t = -3.293$, $p < .05$), të cilat konsumoheshin më shpesh nga individët me tiroidit Hashimoto sesa grupi i kontrollit (Tabela 3.15).

Tabela 3.15: T-test mbi diferencat në shpeshësinë mesatare të konsumit të grupeve të ndryshme ushqimore midis kontrolleve dhe individëve me TKH.

Me të verdhë janë shënuar grupet ushqimore për të cilat është gjetur ndryshim statistikor i rëndësishëm në frekuencën e konsumit të tyre mes kontrolleve dhe individëve me TKH.

Parametri (grupi ushqimor)	Kontrollet (pa sëmundje) (N = 240)		Tiroidit Kronik Hashimoto (TKH) (N = 187)		Diferenca mes TKH dhe kontrolleve	Diferenca mes TKH dhe kontrolleve	TKH vs Kontrolle
	M	ds	M	ds	t	p	
Peshk dhe produkte deti herë/javë	1.18	0.68	1.29	0.81	-1.476	.141	
Arra, bajame herë/javë	1.91	0.93	1.96	0.88	-0.509	.611	
Perime herë/ditë	2.57	0.67	2.05	0.76	7.411	.000	HT < Kontrolle
Fruta herë/ditë	2.14	0.81	1.87	0.73	3.544	.000	HT < Kontrolle
Mish herë/javë	2.90	0.87	3.00	0.62	-1.328	.185	
Vezë herë/javë	3.07	0.87	3.65	0.74	-7.355	.000	HT > Kontrolle
Snack herë/javë	2.89	1.21	3.24	1.47	-2.585	.010	HT > Kontrolle
Bukë dhe produkte brumi herë/ditë	2.76	0.92	2.88	0.96	-1.293	.197	
Embëlsira herë/javë	2.16	1.44	2.69	1.90	-3.155	.002	HT > Kontrolle
Bishtajore herë/javë	1.31	0.78	1.49	0.85	-2.269	.024	HT > Kontrolle
Bulmet herë/ditë	1.97	0.73	2.22	0.79	-3.293	.001	HT > Kontrolle

Për të parë nëse ka një lidhje të rëndësishme të pranishme të TKH me konsumin e ushqimeve të ndryshme, u përdor regresionin logjistik i analizës univariante duke llogaritur raportin e gjasave [Odds Ratio (OR)]. Nga përpunimi i të dhënave rezultoi se pacientët që konsumojnë perime kanë 62.5% më pak gjasa (OR = .375) të preken nga tiroiditi Hashimoto sesa grupi i kontrollit. Pacientët që konsumojnë fruta kanë 36,6% më pak gjasa (OR = 0,634) të preken nga tiroiditi Hashimoto sesa grupi i kontrollit. Pacientët që konsumojnë vezë kanë 2,5 herë më shumë gjasa (OR = 2,469) për t'u prekur nga TKH sesa grupi i kontrollit. Pacientët që konsumojnë ushqime të shpejta (snacks) kanë 1.2 herë më shumë gjasa të preken nga TKH (OR = 1.214) krahasuar me ata të grupit të

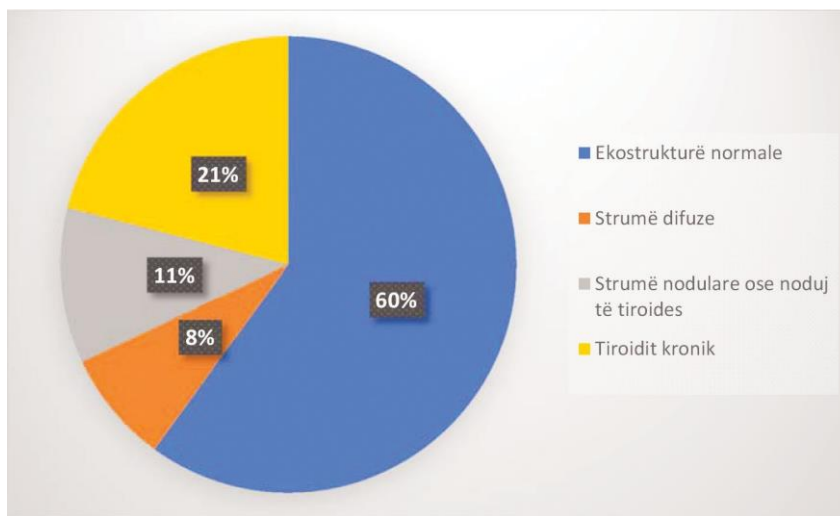
kontrollit (OR = 1.209). Pacientët që konsumojnë bishtajore kanë 1.3 herë më shumë gjasa (OR = 1,316) për t'u prekur nga TKH sesa grupi i kontrollit. Pacientët që konsumojnë bulmet kanë 1.54 herë më shumë gjasa (OR = 1.542) për t'u prekur nga TKH krahasuar me grupin kontrollit siç paraqitet në tabelën 3.16.

Tabela 3.16: Regresioni logjistik i analizës univariante të lidhjes mes produkteve ushqimore dhe tiroiditit Hashimoto.

Parametri (grupi ushqimor)	p	OR	95% C.I. për OR	
			I poshtëm	I sipërm
Peshk dhe produkte deti/javë	.13 3	1.218	.942	1.576
Arra, bajame/ javë	.61 0	1.056	.856	1.303
Perime/ ditë	.00 0	.375	.281	.500
Fruta/ ditë	.00 1	.634	.490	.821
Mish/ javë	.20 3	1.176	.917	1.509
Vezë/ javë	.00 0	2.469	1.885	3.233
Snack/ javë	.00 9	1.214	1.049	1.404
Bukë dhe produkte brumi/ ditë	.19 7	1.144	.933	1.403
Embëlsira/ javë	.00 1	1.209	1.076	1.359
Bishtajore/ javë	.02 3	1.316	1.038	1.669
Bulmet/ ditë	.00 1	1.542	1.187	2.004

3.6 Rezultatet e vlerësimit ekografik

Vlerësimi me echo color doppler i gjëndrës tiroide ishte i mundur për 649 individë. Nga ky vlerësim rezultoi se 60% e tyre kishin parametra ekografikë normale, ndërkohë që 8% paraqitnin strumë difuze të gjëndrës tiroide, 11% strumë nodulare ose noduj të veçuar dhe 21% karakteristika ekografike për tiroidit kronik. Ashtu si prania e anti-TPO pozitivë në 23% të popullatës së marrë në studim edhe nga ekzaminimi ekografik i gjëndrës tiroide rezultoi se 21% e individëve të ekzaminuar paraqesnin të dhëna ekografike sugjeruese për tiroidit kronik. Shpërndarja e individëve sipas vlerësimit ekografik paraqitet në grafikun 3.11.



Grafiku 3.11: Rezultatet e vlerësimit ekografik të individëve të përfshirë në studim.

Bazuar në të dhënat ekografike dhe laboratorike të marra u vlerësua korrelacioni mes pranisë së antittrupave pozitivë anti-TPO, të cilët ishin antittrupat që u ndeshën më shpesh në popullatën e marrë në studim dhe ndryshimeve ekografike karakteristike për TKH përkatësisht: struktura heterogjene, struktura hipoekogjene dhe pamja mikronodulare.

Korrelacioni mes anti-TPO dhe strukturës heterogjene të gjëndrës tiroide në ekografi

Nga 161 pacientë me anti-TPO pozitivë, 3.7% (6 individë) nuk kishin strukturë heterogjene në eko dhe 96.3% (155 individë) kishin strukturë heterogjene të gjëndrës tiroide. Ndërkohë që në individët me anti-TPO negativë, pjesa më e madhe e tyre 67.6% (330 individë) nuk shfaqnin prani të heterogjenicitetit në ekografi përkundrejt 32.4% (158 individë) që kishin strukturë heterogjene të gjëndrës tiroide.

Nga Pearson Chi Square test ($X^2(1) = 197.95, p = .000 < .05$), rezulton se ka një lidhje statistikisht të rëndësishme midis anti-TPO pozitivë dhe strukturës heterogjene të gjëndrës tiroide në eko (Tabela 3.17).

Tabela 3.17: Lidhja mes anti-TPO pozitivë dhe strukturës heterogjene në ekografinë e tiroides.

		Struktura heterogjene në eko			Total
			Jo	Po	
Anti TPO pozitive	Jo	n	330	158	488
		%	67.6%	32.4%	100.0%
	Po	n	6	155	161
		%	3.7%	96.3%	100.0%
Total	n	335	313	649	
	%	51.7%	48.3%	100.0%	
		<i>Value</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	
<i>Pearson Chi-Square test</i>		197.95	1	.000	

Korrelacioni mes anti-TPO dhe strukturës hipoekogjene të gjëndrës tiroide në ekografi

Nga 161 pacientë me anti-TPO pozitivë, 82.6% kanë strukturë hipoekogjene të gjëndrës tiroide në ekografi dhe 17.4 % nuk paraqesin strukturë hipoekogjene. Në grupin e individëve me anti-TPO negativë vihet re se struktura hipoekogjene e gjëndrës tiroide është e pranishme në një përqindje të vogël individësh vetëm 2.9% (14/488 individë). Nga Pearson Chi-Square test ($X^2(1) = 439.360$, $p = .000 < .05$) rezulton një lidhje e rëndësishme statistikore midis anti-TPO pozitivë dhe strukturës hipoekogjene të gjëndrës tiroide në ekzaminimin ekografik siç tregohet në tabelën 3.18.

Tabela 3.18: Korrelacioni mes strukturës hipoekogjene të tiroides në ekografi dhe anti-TPO pozitivë.

		Struktura hipoekogjene në ekografi			Total
			Jo	Po	
Anti TPO pozitive	Jo	n	474	14	488
		%	97.1%	2.9%	100.0%
	Po	n	28	133	161
		%	17.4%	82.6%	100.0%
Total	n	502	147	649	
	%	77.3%	22.7%	100.0%	
		<i>Value</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	
<i>Pearson Chi-Square</i>		439.360	1	.000	

Korrelacioni mes anti-TPO dhe strukturës mikronodulare të gjëndrës tiroide në ekografi

Nga 161 pacientë me anti-TPO pozitivë, 52.2% kanë strukturë mikronodulare të gjëndrës tiroide në eko dhe 47.8% nuk e kanë. Në grupin e individëve me anti-TPO negativë, 99.2% e tyre nuk e shfaqin këtë karakteristikë në ekzaminimin ekografik. Nga Pearson Chi Square test ($X^2(1)=274.217$, $p=.000<.05$) rezulton një lidhje e rëndësishme statistikore midis anti-TPO pozitivë dhe strukturës mikronodulare në ekografi siç tregohet në tabelën 3.19.

Tabela 3.19: Korrelacioni mes anti TPO pozitivë dhe strukturës mikronodulare në ekografi.

		Strukturë mikronodulare në ekografi		Total	
		Jo	Po		
anti TPO pozitive	Jo	n	484	4	488
		%	99.2%	0.8%	100.0%
	Po	n	77	84	161
		%	47.8%	52.2%	100.0%
Total	n	561	88	649	
	%	86.4%	13.6%	100.0%	
		<i>Value</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	
<i>Pearson Chi-Square</i>		274.217	1	.000	

Nga analiza e mësipërme rezultoi se struktura hipoekogjene në ekografinë e gjëndrës tiroide kishte një sensitivitet 92% në identifikimin e rasteve me TKH dhe specificitet 72%. Parametri ekografik më specifik për zbulimin e TKH ishte pamja mikronodulare në ekografi që kishte një specificitet 98%.

Lidhur me ndryshimet e fluksit vaskular në echo color Doppler, u vu re se individët me anti-TPO pozitivë në 78% të tyre kishin fluks vaskular normal, 17% fluks vaskular të reduktuar dhe në 1 % të rasteve fluks vaskular të shtuar. Në total ndryshime të fluksit vaskular u gjetën në 18% të rasteve në grupin me anti-TPO pozitivë krahasuar me vetëm 7% në individët me anti-TPO negativë.

III. DISKUTIME

Tiroiditi Hashimoto dhe faktorët e riskut

Në studimin tonë 14% e popullatës paraqiste një çrregullim të funksionit të tiroides, gjë që u evidentua nga TSH mbi ose nën vlerat e referencës. Këto çrregullime ishin më të shpeshta në femra me një frekuencë 18.2 % dhe më të pakta në meshkuj, përkatësisht në 8.9% të rasteve. Hipotiroidizmi dhe hipertiroidizmi u vunë re në një përqindje të vogël të individëve të marrë në studim përkatësisht 3% dhe 1%. E njëjta gjë mund të thuhet edhe për hipertirozën subklinike, e cila u zbulua vetëm në 1.6% të popullatës së studiuar. Ndërkohë që hipotiroidizmi në formën subklinike (TSH mbi 4.5 μ U/mL me FT4 dhe FT3 normal) kishte një shpeshësi të konsiderueshme në 8.3% të individëve të studiuar. Shumica e këtyre individëve, në fazën subklinike, nuk paraqesin simptoma specifike dhe si rrjedhim kalojnë pa u diagnostikuar. Identifikimi i hershëm i uljes së funksionit të gjëndrës tiroide që në fazën subklinike ka rëndësi të madhe për një sërë ndërlikimesh që lidhen me të, si: dislipidemia, osteoporozë, patologjitë kardiovaskulare, ulja e përqendrimit etj. (Flynn et al., 2004). Të dhënat e këtij studimi treguan se çrregullimet e funksionit të gjëndrës tiroide dhe në veçanti hipotiroidizmi janë të shpeshta në popullatën shqiptare. Si rrjedhojë, do të ishte me vlerë përfshirja e TSH si test rutinë depistues në kontrollin bazë të shëndetit.

Nga studimi u pa se anti-TPO dhe anti-TG pozitivë ishin të pranishëm përkatësisht në 23% dhe 18% të popullatës. Pavarësisht se Shqipëria është konsideruar një vend me deficiencë jodike dhe strumë endemike, kjo prevalencë e lartë e antitropave pozitivë tregon se patologjitë autoimmune të tiroides janë të shpeshta në vendin tonë. Në individë me hipotiroidizëm subklinik dhe klinik (TSH mbi 4.5 μ U/mL), që përbënin 11.3% të popullatës së marrë në studim, u vu re se antitropat kundrejt tiroides anti-TPO ishin pozitivë në 57% të tyre kundrejt 15% që u gjetën në popullatën eutiroidiene. Kjo do të thotë se autoimuniteti është shkaku më i shpeshtë i hipotiroidizmit në popullatë sidomos në grupmoshat e mesme 36-45 vjeç dhe 46-55 vjeç. Sistemi shëndetësor aktual e ofron teknologjinë laboratorike për matjen e antitropave anti-TPO dhe anti-TG, si rrjedhim dhe identifikimi i këtyre rasteve është më i shpeshtë krahasuar me vite më parë.

Një arsye për prevalencën e lartë të antitropave pozitivë është dhe mbizotërimi i femrave kundrejt meshkujve në popullatën e studiuar, ku femrat përbëjnë 63% të rasteve kundrejt meshkujve me 37% të rasteve. Ka një diferencë të dukshme në shfaqjen e antitropave pozitivë ndërmjet dy gjinive ku frekuenca e anti-TPO pozitivë ishte 27% në femra dhe 17% në meshkuj dhe frekuenca e anti TG pozitivë ishte 24.9% në femra përkundrejt 6.4% në meshkuj.

Faktor tjetër i rëndësishëm që mund të ketë ndikuar në shpeshësinë e lartë të antitropave kundrejt tiroides është dhe shtimi i jodit në dietën ushqimore që prej implementimit të programit të jodizimit të kripës në Shqipëri nga viti 2008. Ka mjaft studime që tregojnë se antitropat kundër gjëndrës tiroide dhe hipotiroidizmi autoimun janë më të shpeshtë në popullatat me marrje të mjaftueshme të jodit krahasuar me ato me

defiçencë jodike (Luo Y. et al., 2014; Zaletel K. et al., 2011; Camargo RY et al., 2008; Teng X et al., 2011).

Për më tepër, studimet tregojnë se marrja e jodit shtesë rrit prevalencën e antitropave ndaj tiroides. Shembulli më tipik është ai i Danimarkës ku prevalenca e anti-TPO në popullatë pas jodizimit të detyrueshëm të kripës së gjellës u rrit nga 14.3% në 23.8% (Bülow Pedersen et al., 2011).

Vlen për t'u analizuar edhe shpeshësia e konsiderueshme e anti-TPO pozitivë në popullatën eutiroidiene të marrë në studim, ku rezultoi se 15% për qind e këtyre individëve me teste normale të funksionit të tiroides kishin anti-TPO pozitivë. Në këtë grup individësh u vu re një korrelacion i rëndësishëm mes pranisë së anti-TPO dhe vlerës së TSH të matur. Individët me anti-TPO pozitivë kishte vlera TSH brenda normës, por mesatarisht më të larta krahasuar me ata me anti-TPO negativë, që do të thotë se këta individë mund të jenë kandidatë për përkeqësimin e funksionit të gjëndrës tiroide në të ardhmen. Në këtë pikë, rezultatet e studimit tonë janë të krahasueshme me ato të literaturës. Wiersinga dhe kolegët e tij raportojnë një prevalencë 12-26% të anti-TPO pozitivë në popullatën eutiroidiene (Prummel & Wiersinga 2005).

Gjithashtu u pa një lidhje sinjifikante mes anti-TPO dhe gjinisë, moshës e historisë familjare ku anti-TPO pozitivë ishte më e shpeshtë në seksin femër, individët në moshë mesatare dhe individët me të afërm me patologji autoimmune të tiroides, rezultate këto që përputhen dhe me literaturën.

Ndryshe nga raportimet në literaturë, në studimin tonë nuk u gjetën lidhje të rëndësishme statistikore mes duhanpirjes dhe pranisë së anti-TPO pozitivë. Faktorë që mund të kenë ndikuar në këtë rezultat janë diferenca mes duhanpirësve në kohëzgjatje dhe numrit të cigareve në ditë të konsumuara, të cilat nuk u morën parasysh në këtë pyetësor. Të dhënat nga studimet tregojnë se ndikimi i duhanit në autoimunitetin e tiroides është dozë dependente (Kim et al., 2019). Arsye tjetër për këtë rezultat mund të jetë interferenca e faktorëve të tjerë si statusi jodik dhe faktorët ushqimorë.

Nga analiza e të dhënave, rezultoi se anti-TG kishte një frekuencë më të ulët se anti-TPO dhe shfaqte një korrelacion pozitiv me seksin femër ashtu si dhe anti-TPO, ndërkohë që nuk u pa një korrelacion i rëndësishëm statistikisht mes anti-TG pozitivë dhe moshës. Vetëm 6 individë në 843 të analizuar (0.7%) shfaqnin anti-TG pozitivë ndërkohë që anti-TPO ishin negativë. Ndër individët me anti-TPO pozitivë (198 në total) 52 prej tyre ishin pozitivë vetëm për anti-TPO dhe jo për TG.

Si rrjedhim, anti-TPO është një parametër më specifik për zbulimin e rasteve me TKH dhe anti-TG duhet të kryhet vetëm në rastet me anti-TPO negativë që kanë ndryshime karakteristike në ekografinë e gjëndrës tiroide ose ndryshime të testeve funksionale të tiroides (TSH, FT4, FT3). Megjithatë, individët në moshë të re shpesh kanë titra më të ulët të anti-TPO ose anti-TG dhe në disa raste nivele negative (Prummel & Wiersinga, 2005).

Roli i ekografisë në tiroiditin Hashimoto

Lidhur me rëndësinë e vlerësimit ekografik në diagnostikimin e TKH, u pa se anti-TPO pozitivë ka një lidhje statistikisht sinjifikante me ndryshimet ekografike si heterogjeniteti, hipogjeniteti dhe pamja mikronodulare. Këto ndryshime ekografike janë reflektim i ndryshimeve fizpatologjike që ndodhin në gjëndrën tiroide si infiltrimi limfocitar, shkatërrimi gradual i gjëndrës dhe zëvendësimi me ind fibrotik. (Vejbjerg et

al. 2006). Ka mjaft studime që tregojnë lidhjen mes parametrave ekografikë dhe testeve laboratorike të tiroides. Nordmeyer et al. raportoi se TKH mund të përjashtohet vetëm përmes ekografisë me një siguri 84% (Nordmeyer et al., 1990). Një studim tjetër vlerësoi se ekografia e gjëndrës tiroide kishte një sensitivitet 90% për të parashikuar anti-TPO negative dhe një sensitivitet 81% për parashikimin e TSH normale.(Trimboli.P.et al 2009) Në studimin tonë hipoekogjeniciteti ishte i pranishëm në 82.6 % të individëve me antitropa pozitive krahasuar me 2.9% në ata me antitropa negative dhe teste funksionale normale të tiroides. Në grupin e kontrollit (individë me antitropa negative dhe teste hormonale normale) vetëm 4 nga 488 individë (0.8%) paraqitnin strukturë mikronodulare në eko, ndërkohë që në individët me antitropa pozitive pamja mikronodulare ishte e pranishme në 52.2% (84 ng 161 individë). Nga analiza e këtyre të dhënave rezultoi se hipoekogjeniciteti ka një sensitivitet prej 92% në identifikimin e tiroidit Hashimoto, ndërkohë që mikronodulariteti është parametri me specificitetin më të lartë 98%.

Këto rezultate si dhe të dhënat nga literatura tregojnë se anti-TPO në serum dhe ndryshimet ekografike shfaqen shumë më herët në dekursin e sëmundjes së rritja e vlerës së TSH mbi normën. Kur TKH është në fazën e hipotiroidizmit, diagnoza mund të vihet vetëm me testet hormonale dhe praninë e antitropave pozitive. Por në individët eutiroidienë me anti-TPO ose anti-TG pozitive, ekografia e tiroides është e nevojshme. Në këtë rast ndryshimet karakteristike në ekografi tregojnë për praninë e TKH, i cili ende nuk ka përparuar në fazën e hipotiroidizmit (Rago et al., 2001).

Ndryshimet ekografike të strukturës së tiroides si hipogjeniciteti dhe heterogjeniciteti jo vetëm që shfaqen herët në dekursin e sëmundjes, por mund të parashikojnë dhe kalimin e TKH eutiroidienë në fazën e hipotirozës subklinike apo klinike. Në një studim, ku u ndoqën 117 pacientë me hipotirozë subklinike për 3 vjet, u vu re se individët me strukturë heterogjene dhe hipoekogjene në ekografi kishin rrezik më të lartë për të kaluar në hipotiroidizëm klinik kundrejt atyre me strukturë ekografike normale (Rosário et al., 2009). Rritja e shkallës së heterogjenicitetit dhe hipogjenicitetit shkon paralelisht dhe me rritjen e titrit të antitropave anti-TPO dhe anti-TG. Mazziotti *et al.* raportoi se në individët me TKH hipotiroidizmi shfaqej kur të paktën 48.3% e gjëndrës tiroide ishte hipoekogjene në ekografi, ndërsa hipotiroidizmi ishte i pranishëm në të gjithë individët me mbi 68% të strukturës hipoekogjene në ekografi (Mazziotti et al., 2003).

Ndërkohë që TSH mbetet testi më kosto-efikas për identifikimin e individëve me alterim të funksionit të gjëndrës tiroide, anti-TPO dhe ekografia e gjëndrës tiroide rekomandohen si teste për identifikim e tiroidit Hashimoto që në fazën e hershme eutiroidiene në grupet e riskuara të popullatës me qëllim ndjekjen në dinamikë të këtyre individëve që mund të kenë alterim të funksionit të tiroides në të ardhmen (Hollowell et al. 2002). Këto kategori përfshijnë gratë shtatzëna, individët me patologji autoimune të tjera, individët me të afërm me prekje autoimune të tiroides, individët që përdorin medikamente që ndikojnë në tiroide (amiodarone, litium, interferon etj.) dhe individët me ndryshime karakteristike ekografike për tiroidit Hashimoto, si: hipoekogjeniciteti dhe mikronodulariteti. Identifikimi i hershëm i uljes së funksionit të gjëndrës tiroide që në fazën subklinike ka rëndësi të madhe për një sërë ndërlikimesh që lidhen me të si dislipidemia, osteoporozë, patologji të kardiace, depresioni dhe problemet e tjera neuropsikiatrike etj (Flynn et al. 2004).

Faktorët nutricionalë dhe tiroiditi kronik Hashimoto

Sa i përket lidhjes së tiroidit Hashimoto me faktorët nutricionalë, në literaturë raportohen mungesa të selenit, hekurit, jodit, zinkut, magnezit dhe vitaminave A, B, C, D në këtë kategori individësh. Gjithashtu evidentohet rëndësia e marrjes së mjaftueshme të proteinave, fibrave nga dieta dhe acideve yndyrore të pangopura omega-3. Rekomandohet shpesh eliminimi i laktozës për shkak të intolerancës ndaj saj ose ndikimit në përthithjen e levotiroksinës. Ka gjithashtu sugjerime edhe për eliminimin e glutenit si rezultat i një ndërvperimi të mundshëm të gliadinës me antigjenët tiroidienë (Krysiak et al., 2018). Nga studimi ynë rezultoi se ëmbëlsirat, ushqimet e thata, bulmeti dhe bishtajoret konsumoheshin më shumë mes pacientëve me tiroidit Hashimoto sesa nga grupi i kontrollit. Ndërkohë që perimet dhe frutat konsumoheshin më pak nga pacientët me tiroidit Hashimoto sesa grupi i kontrollit. Rezultati më sinjifikant i studimit ishte konsumi i bulmetit mes pacientëve me TKH krahasuar me grupin e kontrollit. Teorikisht, ky efekt mund të shpjegohet nga sasia e lartë e yndyrës shtazore në këto produkte ose intolerancës ndaj laktozës. Dietat me përmbajtje të lartë të yndyrave shtazore mund të kontribuojnë në inflamacionin kronik dhe progresionin e proceseve kronike në organizëm përfshi tiroiditin Hashimoto. Eliminimi i laktozës nga dieta lidhet me faktin se rreth 75% e individëve me TKH shfaqin intolerancë ndaj laktozës. Intoleranca ndaj laktozës ul ndjeshëm përthithjen e levotiroksinës nga trakti gastrointestinal. Si rrjedhim, individët me TKH, që u duhet të marrin levotiroksinë, duhet t'i nënshtrohen testit të intolerancës ndaj laktozës dhe ta eliminojnë atë nëse rezultojnë pozitivë. Reduktimi i yndyrave shtazore apo dietave pa laktozë nuk duhet rekomanduar detyrimisht në të gjithë pacientët me Hashimoto, por duhen marrë parasysh karakteristikat individuale dhe faktorët e riskut për secilin. Konsumi i ëmbëlsirave dhe ushqimeve të përpunuara njihet gjithashtu për vetitë proinflamatore dhe lidhjen me sëmundjet kronike. Në këtë këndvështrim, këto grupe ushqimore mund të ndikojnë në përkeqësimin e tiroidit Hashimoto. Zëvendësimi i ushqimeve të shëndetshme të dietës me këto lloj ushqimesh ndikon në marrjen më të pakët të nutrientëve të nevojshëm për funksionin e gjëndrës tiroide si jodi, seleni, vitamina D dhe hekuri.

Gluteni është gjithashtu një element që lidhet me sëmundjet autoimune, përfshi këtu dhe TKH. Arsyeja mendohet të jenë reaksionet e kryqëzuara mes gliadinës dhe antigjenëve tiroidienë (Ratajczak et al., 2017). Individëve me TKH shpesh u kërkohet eliminimi i glutenit nga dieta për arsye të bashkekzistencës me intolerancën ndaj glutenit, e cila është 10 herë më e shpeshtë në individët me TKH se në popullatën e përgjithshme (Sharma et al., 2016). Në studimin tonë produktet e brumit ishin grupi ushqimor më i shpeshtë që konsumohej nga popullata dhe nuk u vu re diferencë e rëndësishme statistikore mes grupit me TKH dhe grupit të kontrollit në konsumin e tyre. Si rrjedhim, dieta pa gluten nuk këshillohet për çdo individ me TKH, por veç për individët të cilët rezultojnë pozitiv në testin e intolerancës ndaj glutenit.

Kufizime të studimit

Në interpretimin e rezultateve duhen marrë parasysh disa kufizime të studimit. Ky është një studim i tipit kros-seksional observues që nuk ka për qëllim të identifikojë lidhjen fizpatologjike shkak-pasojë për grupet ushqimore dhe TKH. Si rrjedhim, ndryshimet në regjimin ushqimor në formën e një diete specifike nuk duhet të praktikohen për çdo individ me TKH, por duhen bërë vlerësimet individuale për çdo rast, duke marrë

parasysh deficiencat nutricionale që ndeshen shpesh në këta individë. Studimi përfshin një numër të kufizuar individësh, gjë që mund të ndikojë në sinifikancën statistikore. Në Shqipëri nuk ka të dhëna të mëparshme për patologjitë autoimune të tiroides në popullatë dhe shpeshtësinë e anti-TPO dhe anti-TG pozitivë për të bërë krahasimin me situatën aktuale pas jodizimit. Anti TPO dhe ekografia e tiroides rezultojnë të identifikojnë TKH në fazën e hershme, por mbetet të vlerësohet aksesimi dhe kosto-efikasiteti për përdorimin e a ekografisë dhe anti-TPO si teste depistuese për identifikimin e hershëm të TKH. Faktorë të tjerë si p.sh. mënyra e të ushqyerit, medikamentet, duhanpirja, kimikatet, që mund të ndikojnë në funksionin e tiroides, duhet të merren parasysh. Objektivi ynë për kërkime të ardhshme është ndjekja e subjekteve eutiroide me antitruapat tiroide pozitivë të përfshirë në këtë studim për ecurinë e funksionit të tiroides në vazhdim. Qëllimi është të vlerësohet numri i subjekteve që zhvillojnë një ulje të funksionit të tiroides, koha mesatare e instalimit të hipotiroidizmit nga identifikimi i anti-TPO pozitivë apo ndryshimeve ekografike karakteristike dhe faktorët e riskut të lidhur me përkeqësimin e funksionit të tiroides. Kjo do të ndihmonte në zhvillimin e një modeli parashikues për të klasifikuar individët bazuar në rrezikun e përkeqësimit të funksionit të tiroides në të ardhmen.

IV. PERFUNDIME DHE REKOMANDIME

1. Çrregullimet e funksionit të tiroides janë të shpeshta në popullatën shqiptare, përkatësisht 18.2% në femra dhe 8.9% në meshkuj. Hipotiroidizmi në formën subklinike është çrregullimi më i shpeshtë i funksionit të tiroides me një shpeshësi 8.3%. Për rrjedhojë, sugjerojmë që TSH të përfshihet në testet e kontrollit bazë të shëndetit me qëllim identifikimin dhe trajtimin e hershëm të çrregullimeve funksionale të tiroides dhe uljen e ndërlikimeve që lidhen me to.

2. Pavarësisht se Shqipëria është konsideruar një vend me deficiencë jodike dhe strumë endemike, vihet re një prevalencë e lartë e antittrupave pozitivë ndaj tiroides përkatësisht 23% për anti-TPO dhe 18% për anti-TG. Antitrupat pozitivë janë më të shpeshtë në seksin femër, grupmoshën e mesme 36-45 dhe 46-55 vjeç dhe individët që kanë histori familjare për patologji autoimune të tiroides.

3. Nuk u vu re lidhje e rëndësishme statistikore mes anti-TPO pozitive dhe vendbanimit e nivelit të edukimit.

4. Në individët me hipotiroidizëm sublinik dhe klinik (TSH mbi 4.5 μ U/mL) anti-TPO ishin pozitive në 57% të rasteve që do të thotë se autoimuniteti është shkaku më i shpeshtë i hipotiroidizmit në popullatë.

5. Anti-TPO pozitive janë të pranishme në 15 % të popullatës eutiroidiene. Ka një korrelacion të rëndësishëm mes pranisë së anti-TPO dhe vlerës së TSH të matur në këtë kategori, e cila është mesatarisht më e lartë krahasuar me individët me anti-TPO negative. Këta individë mund të jenë kandidatë për përkeqësimin e funksionit të gjëndrës tiroide në të ardhmen, prandaj rekomandojmë ndjekjen periodike përmes testit TSH.

7. Anti-TPO është një parametër më specifik për zbulimin e rasteve me TKH krahasuar me anti-TG. Anti-TG duhet të kryhet vetëm në rastet me anti-TPO negative që kanë ndryshime karakteristike në ekografinë e gjëndrës tiroide ose ndryshime të testeve funksionale të tiroides (TSH, FT4, FT3).

8. Anti-TPO në serum dhe ndryshimet ekografike shfaqen shumë më herët se rritja e vlerës së TSH mbi normën. Hipoekogjeniciteti ka një sensitivitet prej 92% në identifikimin e tiroidit Hashimoto, ndërkohë që mikronodulariteti është parametri me specificitetin më të lartë 98%. Në individët eutiroidienë dhe anti-TPO ose anti-TG pozitive ekografia e tiroides është e nevojshme. Në këtë rast, ndryshimet karakteristike në ekografi tregojnë për praninë e TKH, i cili ende nuk ka përparuar në fazën e hipotiroidizmit.

9. Anti-TPO rekomandohen si test për identifikimin e tiroidit Hashimoto në fazë të hershme eutiroidiene me qëllim ndjekjen në dinamikë të individëve në risk që mund të kenë alterim të funksionit të tiroides në të ardhmen. Kategoritë që duhen vlerësuar përfshijnë gratë shtatzëna, individët me patologji të tjera autoimune, individët me të afërm me prekje autoimune të tiroides, individët që përdorin medikamente që ndikojnë në tiroide (amiodarone, litium, interferon etj.) dhe individët me ndryshime karakteristike ekografike për tiroidit Hashimoto si hipoekogjeniciteti dhe mikronodulariteti.

10. Ëmbëlsirat, ushqimet e thata, bulmeti dhe bishtajoret konsumoheshin më shumë mes pacientëve me tiroidit Hashimoto sesa nga grupi i kontrollit. Ndërkohë që perimet dhe frutat konsumoheshin më pak nga pacientët me TKH sesa grupi i kontrollit. Nuk pati ndryshime sinjifikante mes dy grupeve në konsumin e produkteve të brumit.

11. Nuk u vu re ndonjë korrelacion i rëndësishëm mes duhanpirjes dhe pranisë së anti-TPO pozitivë në serum.

12. Ndjekja e një regjimi ushqimor të shëndetshëm përmirëson shëndetin e përgjithshëm dhe është mbështetës ndaj terapisë në individët me TKH. Dietat specifike pa gluten ose pa laktozë nuk duhet të praktikohen për çdo individ me TKH, por duhen bërë vlerësimet për intolerancat dhe defiçencat nutricionale rast pas rasti.

REFERENCA

- Antonelli, A., Ferrari, S. M., Corrado, A., Di Domenicantonio, A., & Fallahi, P. (2015, February). Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews*, *14*(2), 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>.
- Åsvold, B. O., Bjørø, T., Nilsen, T. I. L., & Vatten, L. J. (2007, July 9). Tobacco Smoking and Thyroid Function. *Archives of Internal Medicine*, *167*(13), 1428. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.13.1428>
- Babiker, A., Alawi, A., Atawi, M., & Alwan, I. (2020). The role of micronutrients in thyroid dysfunction. *Sudanese Journal of Paediatrics*, 13–19. <https://doi.org/10.24911/sjp.106-1587138942>.
- Baloch, Z. W., & LiVolsi, V. A. (2008, December). Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *22*(6), 929–939. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.09.011>
- Balázs, C., & Kaczur, V. (2012). Effect of Selenium on HLA-DR Expression of Thyrocytes. *Autoimmune Diseases*, *2012*, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2012/374635>
- Beard, J. L., Brigham, D. E., Kelley, S. K., & Green, M. H. (1998, August). Plasma Thyroid Hormone Kinetics Are Altered in Iron-Deficient Rats. *The Journal of Nutrition*, *128*(8), 1401–1408. <https://doi.org/10.1093/jn/128.8.1401>
- Belin, R. M., Astor, B. C., Powe, N. R., & Ladenson, P. W. (2004, December). Smoke Exposure Is Associated with a Lower Prevalence of Serum Thyroid Autoantibodies and Thyrotropin Concentration Elevation and a Higher Prevalence of Mild Thyrotropin Concentration Suppression in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(12), 6077–6086. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0431>
- Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., & Main, K. M. (2012, May). Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *355*(2), 240–248. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.09.005>
- Bothra, N., Shah, N., Goroshi, M., Jadhav, S., Padalkar, S., Thakkar, H., Toteja, G. S., Shivane, V., Lila, A., & Bandgar, T. (2017, May 31). Hashimoto's thyroiditis: relative recurrence risk ratio and implications for screening of first-degree relatives. *Clinical Endocrinology*, *87*(2), 201–206. <https://doi.org/10.1111/cen.13323>
- Brent, G. A. (2012, September 4). Mechanisms of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*, *122*(9), 3035–3043. <https://doi.org/10.1172/jci60047>
- Bülow Pedersen, I., Knudsen, N., Carlé, A., Schomburg, L., Köhrle, J., Jørgensen, T., Rasmussen, L. B., Ovesen, L., & Laurberg, P. (2013, March 27). Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clinical Endocrinology*, *79*(4), 584–590. <https://doi.org/10.1111/cen.12185>

- Bülow Pedersen, I., Laurberg, P., Knudsen, N., Jørgensen, T., Perrild, H., Ovesen, L., & Rasmussen, L. B. (2007, August 1). An Increased Incidence of Overt Hypothyroidism after Iodine Fortification of Salt in Denmark: A Prospective Population Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(8), 3122–3127. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0732>
- Camargo, R. Y. A., Tomimori, E. K., Neves, S. C., G S Rubio, I., Galvão, A. L., Knobel, M., & Medeiros-Neto, G. (2008, September). Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in São Paulo, Brazil. *European Journal of Endocrinology*, 159(3), 293–299. <https://doi.org/10.1530/eje-08-0192>
- Carayanniotis, G. (2011, January 15). Molecular parameters linking thyroglobulin iodination with autoimmune thyroiditis. *HORMONES*, 10(1), 27–35. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1290>
- Carlé, A., Bülow Pedersen, I., Knudsen, N., Perrild, H., Ovesen, L., Banke Rasmussen, L., Jørgensen, T., & Laurberg, P. (2012, October 5). Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism - A population-based, case-control study. *Clinical Endocrinology*, 77(5), 764–772. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04455.x>
- Cayres, L. C. D. F., de Salis, L. V. V., Rodrigues, G. S. P., Lengert, A. V. H., Biondi, A. P. C., Sargentini, L. D. B., Brisotti, J. L., Gomes, E., & de Oliveira, G. L. V. (2021, March 5). Detection of Alterations in the Gut Microbiota and Intestinal Permeability in Patients With Hashimoto Thyroiditis. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.579140>
- Ceballos, D., Hernández-Camba, A., & Ramos, L. (2021, December 26). Diet and microbiome in the beginning of the sequence of gut inflammation. *World Journal of Clinical Cases*, 9(36), 11122–11147. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i36.11122>
- Checchi, S., Montanaro, A., Ciuli, C., Brusco, L., Pasqui, L., Fioravanti, C., Sestini, F., & Pacini, F. (2010, December). Prevalence of Parietal Cell Antibodies in a Large Cohort of Patients with Autoimmune Thyroiditis. *Thyroid*, 20(12), 1385–1389. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0041>
- D'Aurizio, F., Villalta, D., Metus, P., Doretto, P., & Tozzoli, R. (2015, May). Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmunity Reviews*, 14(5), 363–369. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.008>
- Derumeaux, H., Valeix, P., Castetbon, K., Bensimon, M., Boutron-Ruault, M., Arnaud, J., & Hercberg, S. (2003, March 1). Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *European Journal of Endocrinology*, 309–315. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480309>
- Desailoud, R., & Hober, D. (2009). Viruses and thyroiditis: an update. *Virology Journal*, 6(1), 5. <https://doi.org/10.1186/1743-422x-6-5>
- Duntas, L. H. (2014, October 8). Chemical contamination and the thyroid. *Endocrine*, 48(1), 53–64. <https://doi.org/10.1007/s12005-014-0309-1>
- Fan, Y., Xu, S., Zhang, H., Cao, W., Wang, K., Chen, G., Di, H., Cao, M., & Liu, C. (2014). Selenium Supplementation for Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Endocrinology*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/904573>

- Duntas, L. H. (2008, July 8). Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 4(8), 454–460. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0896>
- Effraïmidis, G., Tijssen, J. G. P., & Wiersinga, W. M. (2009, April 1). Discontinuation of Smoking Increases the Risk for Developing Thyroid Peroxidase Antibodies and/or Thyroglobulin Antibodies: A Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(4), 1324–1328. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1548>
- Ermakov, V. V. (1992, April). Biogeochemical regioning problems and the biogeochemical selenium provinces in the former USSR. *Biological Trace Element Research*, 33(1–3), 171–185. <https://doi.org/10.1007/bf02784021>
- Figueroa-Vega, N., Alfonso-Pérez, M., Benedicto, I., Sánchez-Madrid, F., González-Amaro, R., Marazuela, M., & Centanni, M. (2010, June). Aumento delle citochine proinfiammatorie e dei linfociti Th17 nella tiroidite di Hashimoto. *L'Endocrinologo*, 11(3), 133–134. <https://doi.org/10.1007/bf03344716>
- Fisher, A., Lomasky, S., Fisher, M., & Oppenheim, Y. (2008, April). Celiac Disease and the Endocrinologist: A Diagnostic Opportunity. *Endocrine Practice*, 14(3), 381–388. <https://doi.org/10.4158/ep.14.3.381>
- Flynn, R. W. V., MacDonald, T. M., Morris, A. D., Jung, R. T., & Leese, G. P. (2004, August). The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study: Thyroid Dysfunction in the General Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(8), 3879–3884. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032089>
- Frank, P., & Kay, C. R. (1978, December 2). Incidence of thyroid disease associated with oral contraceptives. *BMJ*, 2(6151), 1531–1531. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6151.1531>
- Fröhlich, E., & Wahl, R. (2017, May 9). Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Frontiers in Immunology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00521>
- Hall R, Stanbury JB. (1967) Familial studies of autoimmune thyroiditis. *Clin. Exp. Immunol.*;2:719–725.
- Hess, S. Y., Zimmermann, M. B., Hurrell, R. F., Arnold, M., & Langhans, W. (2002, July). Iron Deficiency Anemia Reduces Thyroid Peroxidase Activity in Rats. *The Journal of Nutrition*, 132(7), 1951–1955. <https://doi.org/10.1093/jn/132.7.1951>
- Hess, & Zimmermann. (2004, March 1). The Effect of Micronutrient Deficiencies on Iodine Nutrition and Thyroid Metabolism. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 74(2), 103–115. <https://doi.org/10.1024/0300-9831.74.2.103>
- Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., Hannon, W. H., Gunter, E. W., Spencer, C. A., & Braverman, L. E. (2002, February). Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(2), 489–499 <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>

- Hu, X., Chen, Y., Shen, Y., Tian, R., Sheng, Y., & Que, H. (2022, October 13). Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1020709>
- Iodine Deficiency. <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/iodine-deficiency>
- Katagiri, R., Yuan, X., Kobayashi, S., & Sasaki, S. (2017, March 10). Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta-analyses including observational studies. *PLOS ONE*, *12*(3), e0173722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173722>
- Kim, S. J., Kim, M. J., Yoon, S. G., Myong, J. P., Yu, H. W., Chai, Y. J., Choi, J. Y., & Lee, K. E. (2019, March 12). Impact of smoking on thyroid gland: dose-related effect of urinary cotinine levels on thyroid function and thyroid autoimmunity. *Scientific Reports*, *9*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40708-1>
- Klubo-Gwiedzinska, J., & Wartofsky, L. (2022, March 3). Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide: etiology, diagnosis and treatment. *Polish Archives of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.20452/pamw.16222>
- Kochman, J., Jakubczyk, K., Bargiel, P., & Janda-Milczarek, K. (2021, September 10). The Influence of Oxidative Stress on Thyroid Diseases. *Antioxidants*, *10*(9), 1442. <https://doi.org/10.3390/antiox10091442>
- Krysiak, R., Szkróbka, W., & Okopieñ, B. (2018, July 30). The Effect of Gluten-Free Diet on Thyroid Autoimmunity in Drug-Naïve Women with Hashimoto's Thyroiditis: A Pilot Study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, *127*(07), 417–422. <https://doi.org/10.1055/a-0653-7108>
- Laurberg, P., Cerqueira, C., Ovesen, L., Rasmussen, L. B., Perrild, H., Andersen, S., Pedersen, I. B., & Carlé, A. (2010, February). Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *24*(1), 13–27. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.013>
- Lazarus, J. H. (2011, March 1). The Continuing Saga of Postpartum Thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *96*(3), 614–616. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0091>
- Luo, Y., Kawashima, A., Ishido, Y., Yoshihara, A., Oda, K., Hiroi, N., Ito, T., Ishii, N., & Suzuki, K. (2014, July 21). Iodine Excess as an Environmental Risk Factor for Autoimmune Thyroid Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *15*(7), 12895–12912. <https://doi.org/10.3390/ijms150712895>
- Mackawy, A. M. H., Al-Ayed, B. M., & Al-Rashidi, B. M. (2013, November). Vitamin D Deficiency and Its Association with Thyroid Disease. *International Journal of Health Sciences*, *7*(3), 267–275. <https://doi.org/10.12816/0006054>
- Mallya, M., & Ogilvy-Stuart, A. L. (2018, January). Thyrotropic hormones. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *32*(1), 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.10.006>
- Markou, K., Georgopoulos, N., Kyriazopoulou, V., & Vagenakis, A. (2001, May). Iodine-Induced Hypothyroidism. *Thyroid*, *11*(5), 501–510. <https://doi.org/10.1089/105072501300176462>

- Massoudi, M. S., Meilahn, E. N., Orchard, T. J., Foley, T. P., Kuller, L. H., Costantino, J. P., & Buhari, A. M. (1995, May). Prevalence of thyroid antibodies among healthy middle-aged women. *Annals of Epidemiology*, *5*(3), 229–233. [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(94\)00110-f](https://doi.org/10.1016/1047-2797(94)00110-f)
- Mazziotti, G., Sorvillo, F., Iorio, S., Carbone, A., Romeo, A., Piscopo, M., Capuano, S., Capuano, E., Amato, G., & Carella, C. (2003, July 16). Grey-scale analysis allows a quantitative evaluation of thyroid echogenicity in the patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clinical Endocrinology*, *59*(2), 223–229. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01829.x>
- Mullur, R., Liu, Y. Y., & Brent, G. A. (2014, April). Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiological Reviews*, *94*(2), 355–382. <https://doi.org/10.1085/physrev.2013.10000>
- Mikulska, A. A., KaraŹniewicz-Łada, M., Filipowicz, D., Rucha³a, M., & G³ówka, F. K. (2022, June 13). Metabolic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management—Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(12), 6580. <https://doi.org/10.3390/ijms23126580>
- Negro, R., Greco, G., Mangieri, T., Pezzarossa, A., Dazzi, D., & Hassan, H. (2007, April 1). The Influence of Selenium Supplementation on Postpartum Thyroid Status in Pregnant Women with Thyroid Peroxidase Autoantibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *92*(4), 1263–1268. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1821>
- Nguyen, C. T., & Mestman, J. H. (2019, June). Postpartum Thyroiditis. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, *62*(2), 359–364. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000430>
- Nordmeyer, J. P., Shafah, T. A., & Heckmann, C. (1990, March). Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study on 123 patients. *Acta Endocrinologica*, *122*(3), 391–395. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1220391>
- Organization, W. H. (2007, January 1). Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination/: a guide for programme managers. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination/ : A Guide for Programme Managers. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43781>
- Orgiazzi, J. (2012, December). Thyroid autoimmunity. *La Presse Médicale*, *41*(12), e611–e625. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.10.002>
- Pedersen, I. B., Knudsen, N., Carlé, A., Vejbjerg, P., Jørgensen, T., Perrild, H., Ovesen, L., Rasmussen, L. B., & Laurberg, P. (2011, June 10). A cautious iodization programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clinical Endocrinology*, *75*(1), 120–126. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04008.x>
- Prummel, M. F., & Wiersinga, W. M. (2005, March). Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *19*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.11.003>
- Rago, T., Chiovato, L., Grasso, L., Pinchera, A., & Vitti, P. (2001, November). Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *Journal of Endocrinological Investigation*, *24*(10), 763–769. <https://doi.org/10.1007/bf03343925>

- Ragusa, F., Fallahi, P., Elia, G., Gonnella, D., Paparo, S. R., Giusti, C., Churilov, L. P., Ferrari, S. M., & Antonelli, A. (2019, December). Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33(6), 101367. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>
- Rasmussen, L. B., Schomburg, L., Köhrle, J., Pedersen, I. B., Hollenbach, B., Hög, A., Ovesen, L., Perrild, H., & Laurberg, P. (2011, April). Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology*, 164(4), 585–590. <https://doi.org/10.1530/eje-10-1026>
- Ratajczak, A., Moszak, M., & Grzymis³awski, M. (2017, December 29). Dietary recommendations for hypothyroidism and Hashimoto's disease. *Nursing and Public Health*, 7(4), 305–311. <https://doi.org/10.17219/pzp/76716>
- Rebuffat, S. A., Nguyen, B., Robert, B., Castex, F., & Peraldi-Roux, S. (2008, March 1). Antithyroperoxidase Antibody-Dependent Cytotoxicity in Autoimmune Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(3), 929–934. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2042>
- Rosário, P. W., Bessa, B., Valadão, M. M., & Purisch, S. (2009, January). Natural History of Mild Subclinical Hypothyroidism: Prognostic Value of Ultrasound. *Thyroid*, 19(1), 9–12. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0221>
- Ruggeri, R. M., Trimarchi, F., Giuffrida, G., Certo, R., Cama, E., Campenni, A., Alibrandi, A., De Luca, F., & Wasniewska, M. (2017, February). Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *European Journal of Endocrinology*, 176(2), 133–141. <https://doi.org/10.1530/eje-16-0737>
- Sharma, B., Joshi, A., Varthakavi, P., Chadha, M., Bhagwat, N., & Pawal, P. (2016). Celiac autoimmunity in autoimmune thyroid disease is highly prevalent with a questionable impact. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(1), 97. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.172241>
- Sonino, N., Girelli, M. E., Boscaro, M., Fallo, F., Busnardo, B., & Fava, G. A. (1993, April). Life events in the pathogenesis of Graves' disease. A controlled study. *Acta Endocrinologica*, 128(4), 293–296. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1280293>
- Springer, D., Jiskra, J., Limanova, Z., Zima, T., & Potlukova, E. (2017, January 19). Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 54(2), 102–116. <https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1269309>
- Stranges, S., Marshall, J. R., Natarajan, R., Donahue, R. P., Trevisan, M., Combs, G. F., Cappuccio, F. P., Ceriello, A., & Reid, M. E. (2007, August 21). Effects of Long-Term Selenium Supplementation on the Incidence of Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine*, 147(4), 217. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-4-200708210-00175>
- Teng, X., Shan, Z., Chen, Y., Lai, Y., Yu, J., Shan, L., Bai, X., Li, Y., Li, N., Li, Z., Wang, S., Xing, Q., Xue, H., Zhu, L., Hou, X., Fan, C., & Teng, W. (2011, June). More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on wo Chinese

- communities with different iodine intake levels. *European Journal of Endocrinology*, 164(6), 943–950. <https://doi.org/10.1530/eje-10-1041>
- Tomer, Y., & Huber, A. (2009, May). The etiology of autoimmune thyroid disease: A story of genes and environment. *Journal of Autoimmunity*, 32(3–4), 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.02.007>
- Tozzoli, R., Kodermaz, G., Perosa, A. R., Tampoia, M., Zucano, A., Antico, A., & Bizzaro, N. (2010, December). Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: A five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity Reviews*, 10(2), 80–83. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.08.006>
- Trimboli, P., Rossi, F., Condorelli, E., Laurenti, O., Ventura, C., Nigri, G., Romanelli, F., Guarino, M., & Valabrega, S. (2009, December 8). Does Normal Thyroid Gland by Ultrasonography match with Normal Serum Thyroid Hormones and Negative Thyroid Antibodies? *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 118(09), 630–632. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237700>
- van Zuuren, E. J., Albusta, A. Y., Fedorowicz, Z., Carter, B., & Pijl, H. (2013, June 6). Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010223.pub2>
- Vejbjerg, P., Knudsen, N., Perrild, H., Laurberg, P., Pedersen, I. B., Rasmussen, L. B., Ovesen, L., & Jørgensen, T. (2006, October). The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *European Journal of Endocrinology*, 155(4), 547–552. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02255>
- Vestgaard, M., Nielsen, L. R., Rasmussen, S. K., Damm, P., & Mathiesen, E. R. (2008, January). Thyroid peroxidase antibodies in pregnant women with type 1 diabetes: Impact on thyroid function, metabolic control and pregnancy outcome. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 87(12), 1336–1342. <https://doi.org/10.1080/00016340802499261>
- Vanderpump, M. P. J., Tunbridge, W. M. G., French, J. M., Appleton, D., Bates, D., Clark, F., Evans, J. G., Hasan, D. M., Rodgers, H., Tunbridge, F., & Young, E. T. (1995, July). The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology*, 43(1), 55–68. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x>
- Wang, Z., Zhang, Q., Lu, J., Jiang, F., Zhang, H., Gao, L., & Zhao, J. (2010, August 1). Identification of Outer Membrane Porin F Protein of *Yersinia enterocolitica* Recognized by Antithyrotropin Receptor Antibodies in Graves' Disease and Determination of Its Epitope Using Mass Spectrometry and Bioinformatics Tools. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(8), 4012–4020. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2184>
- Wichman, J., Winther, K. H., Bonnema, S. J., & Hegedüs, L. (2016, December). Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*, 26(12), 1681–1692. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0256>

- Wiebolt, J., Achterbergh, R., den Boer, A., van der Leij, S., Marsch, E., Suelmann, B., de Vries, R., & van Haeften, T. W. (2011, May). Clustering of additional autoimmunity behaves differently in Hashimoto's patients compared with Graves' patients. *European Journal of Endocrinology*, *164*(5), 789–794. <https://doi.org/10.1530/eje-10-1172>
- Wiersinga, W. M. (2013, May 11). Smoking and thyroid. *Clinical Endocrinology*, *79*(2), 145–151. <https://doi.org/10.1111/cen.12222>
- Williams, D., Le, S., Godlewska, M., Hoke, D., & Buckle, A. (2018, October 25). Thyroid Peroxidase as an Autoantigen in Hashimoto's Disease: Structure, Function, and Antigenicity. *Hormone and Metabolic Research*, *50*(12), 908–921. <https://doi.org/10.1055/a-0717-5514>
- Winsa, B., Adami, H., Bergstrom, R., Gamstedt, A., Dahlberg, P., Adamson, U., Jansson, R., & Karlsson, A. (1991, December). Stressful life events and Graves' disease. *The Lancet*, *338*(8781), 1475–1479. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92298-g](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92298-g)
- Wu, Q., Rayman, M. P., Lv, H., Schomburg, L., Cui, B., Gao, C., Chen, P., Zhuang, G., Zhang, Z., Peng, X., Li, H., Zhao, Y., He, X., Zeng, G., Qin, F., Hou, P., & Shi, B. (2015, November). Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *100*(11), 4037–4047. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2222>
- Zaletel, K., Gabersšek, S., Pirnat, E., Krhin, B., & Hojker, S. (2011, October). Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croatian Medical Journal*, *52*(5), 615–621. <https://doi.org/10.3325/cmj.2011.52.615>
- Zheng, J., He, C. T., Chen, S. J., Yan, X., Guo, M. N., Wang, M. H., Yu, Y. J., Yang, Z. Y., & Mai, B. X. (2017, May). Disruption of thyroid hormone (TH) levels and TH-regulated gene expression by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and hydroxylated PCBs in e-waste recycling workers. *Environment International*, *102*, 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.02.009>