

Erişkin dispeptik hastalarda gastrik bulgular ile hipotirodi ve tiroit otoantikör pozitifliği prevalansı arasındaki ilişki

The relationship between gastric findings, hypothyroidism and thyroid autoantibody positivity in adult dyspeptic patients

Oktay ÜNSAL¹, Sebahat BAŞYİĞİT², Ferdane SAPMAZ², Yasemin ÜNSAL¹, Metin UZMAN², Yaşar NAZLIGÜL²

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Ç Hastalıkları Kliniği, ²Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Giriş ve Amaç: Gastrik hastalıkların iyot metabolizmasını etkileyerek tiroit hastalıklarına neden olabileceği ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun otoimmün hastalıkların gelişmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Biz bu çalışmada gastrik endoskopik ve histopatolojik bulgular ile hipotirodi ve tiroit otoantikör pozitifliği prevalansı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 1 Ocak 2014-31 Mart 2014 tarihleri arasında Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne dispeptik şikayetlerle başvuran ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılarak gastrik biyopsi alınan 18-75 yaşları arasında kişiler dahil edildi. Katılımcılardan alınan serum örneklerinden tiroit stimüle edici hormon, serbest T3, serbest T4, anti-tiroit peroksidaz antikoru, anti-tiroglobulin antikoru çalışıldı. **Bulgular:** Çalışmaya 154 hasta dahil edildi. Tüm çalışma grubunun %89'u (137 kişi) ö tiroit ve %11'i (17 kişi) hipotiroit idi. Endoskopik ve histopatolojik bulgularına göre farklı gruplara ayrılmış hastalar arasında hipotiroidi ve tiroit otoantikör pozitifliği saptanan hastaların prevalansı açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). **Sonuç:** Gastrik hastalıklar ile hipotirodi ve otoimmün tiroit hastalığı prevalansı arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildir. Bulguların doğrulanması için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, otoimmün tiroit, gastrik atrofi, gastrik inflamasyon, intestinal metaplazi

Background and Aims: It is known that gastric diseases can lead to thyroid diseases by affecting iodine metabolism. It is also known that *Helicobacter pylori* infection can trigger autoimmune diseases. In the current study, we aimed to evaluate the association between gastric endoscopic and histopathologic findings with the prevalence of patients with hypothyroidism or thyroid autoantibody positivity. **Materials and Methods:** Individuals with dyspeptic complaints, between the ages of 18-75, who underwent upper gastrointestinal endoscopy and gastric biopsy at the Ankara Keçiören Training and Research Hospital Gastroenterology Department between 1 January 2014-31 March 2014, were enrolled in the study. Thyroid stimulating hormone, free T3, free T4, anti-thyroid peroxidase antibody and antithyroglobulin antibody were measured from participants' serum samples. **Results:** 154 patients were included in the study, 89% ($n=137$) were euthyroid, 11% ($n=17$) hypothyroid. There were no significant differences in terms of prevalence of patients with hypothyroidism or thyroid auto-antibody positivity between individuals who were grouped depending on endoscopic and histopathologic findings ($p>0.05$). **Conclusion:** There was no significant relationship between the gastric findings and the prevalence of patients' hypothyroidism or thyroid autoantibody. There is need for further studies to confirm these findings.

Key words: *Helicobacter pylori*, autoimmune thyroiditis, gastric atrophy, gastric inflammation, intestinal metaplasia

GİRİŞ

Hipotiroidi, tiroit hormonlarının eksikliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir sendromdur. Ortaya çıktığı yaşa, tiroit hormonlarının eksikliği veya etkisizlik derecesine bağlı olarak farklı klinik özellikler gösterir. Genel bir metabolik yavaşlama hali ile karakterizedir. Hipotiroidi, subklinik şekilde olabileceği gibi acil tedaviyi gerektiren miksödem koması şeklinde kendini gösterebilir (1).

Hipotiroidi, primer tiroit patolojisine bağlı, otoimmün nedenlere bağlı, hipofiz hastalığı nedeniyle veya hipotalamustaki bozukluk sebebiyle gelişebilir. Nadiren tiroit hormonlarının periferik dokulardaki etkisizliğine bağlı olarak ortaya çıkabilir veya tiroit hormonlarının periferde aşırı tüketilmesi sonucu oluşabilir (1).

Hipotiroidik hastaların büyük bir çoğunluğunda hayat boyu tiroit hormon replasmanı gerekir. Doz ayarlaması da replasman tedavisindeki önemli unsurlardan biridir. Tiroit hastalıklarına eşlik eden gastrik hastalıklar L-Tiroksin ihtiyacında artışa neden olabilmekte, hastalar tedavi ve takip konusunda sıkıntılar yaşayabilmektedir (2).

Gastrik patolojiler; gerek emilim fonksiyonunun etkilenmesi gerekse kronik inflamasyona bağlı tetiklenen patolojik mekanizmalar nedeniyle birçok hastalık ile ilişkilendirilmektedirler. Aynı şekilde tiroksinin intestinal emiliminde ve iyot metabolizmasında mide asit sekresyonu önemli rol oynamaktadır (3). Yapılan çalışmalarda mide asit sekresyonunu bozan hastalıklarda özellikle *Helicobacter pylori*

İletişim: Ferdane SAPMAZ

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

Tel: +90 312 356 90 00 • E-mail: ferda-sapmaz@hotmail.com

Geliş Tarihi: 15.09.2015 • **Kabul Tarihi:** 11.11.2015

(*H. pylori*) enfeksiyonunun eşlik ettiği atrofik gastritlerde oral L-Tiroksin ihtiyacında artışlar tespit edilmiştir. Buna ek olarak *H. pylori*'nin otoimmün tiroit hastalıklarını tetiklediği öne sürülmüştür. Atrofik gastritli hastalardaki ciddi hipoklorhidri L-Tiroksin ihtiyacını artırmıştır (4,5).

Tiroit hastalıklarının, gastrik inflamasyon, gastrik atrofi ve *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkisi daha önce yapılan çalışmalarda ayrı ayrı değerlendirilmiş olmasına rağmen, tüm gastrik bulguların birlikte değerlendirildiği bir çalışma henüz literatürde mevcut değildir. Bu çalışmada, gastrik endoskopik ve histopatolojik bulgular ile hipotiroidi ve tiroit otoantikör pozitifliği prevalansı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu kesitsel çalışma, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alınarak ve Helsinki deklarasyonuna uyumlu olarak 1 Ocak 2014 – 31 Mart 2014 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; dispeptik şikayetler nedeniyle Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran; endoskopi ve gastrik biyopsi endikasyonu konulmuş olan kişiler olarak belirlendi. Çalışma için uygun bulunan kişiler, medikal ve cerrahi hastalık öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, tiroit hastalığı açısından aile öyküsü ve malabsorpsiyon bulguları açısından sorgulandı.

Daha önceden tiroit fonksiyon bozukluğu tespit edilmiş olan, tiroit hastalığına yönelik ilaç kullanan, ailesinde otoimmün tiroit hastalığı bulunan, tiroit cerrahisi geçirmiş olan, malabsorpsiyon sendromu [çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)] bulunan, oral alım bozukluğu bulunan, gastrik cerrahi geçirmiş olan, kronik ishali bulunan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışma süresince 18-75 yaş arasında 338 hasta incelendi. Dışlama kriterlerine göre 3'ü hipertiroit, 85'i tiroidal hastalık nedeniyle ilaç kullanım öyküsü olan, 20'si tiroit cerrahisi geçirmiş, 15'i ailesinde tiroit hastalığı öyküsü bulunan, 4'ü çölyak hastalığı tanısı olan, 5'i İBH tanısı olan, 20'si gastrik cerrahi öyküsü bulunan, 10'u kronik ishal öyküsü bulunan 162 hasta çalışma dışında bırakıldı. 179 hasta çalışma için uygundu. Hastaların 156'sı çalışmaya katılmayı onayladı (katılım oranı %87). Tüm katılımcılardan yazılı onam alındı.

Katılımcılardan endoskopi gününde 12 saatlik açlığı takiben kan örneği alındı. Kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -80 °C'de saklandı. Hastaların serum örneklerinden tiroit stimüle edici hormon (TSH), serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), anti-tiroglobulin antikör (anti-TG) ve anti-tiroit peroksidaz antikör (anti-TPO) düzey-

leri çalışıldı. Endoskopi raporlarına dayanarak hastaların gastrik morfolojik bulguları; gastrik ülser varlığı, gastrit varlığı, normal üst endoskopik bulgular şeklinde sınıflandırılarak kaydedildi. Histopatoloji raporlarına göre gastrik inflamasyon, gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve hematoxilen/eozin ve Giemsa boyası yapılarak tespit edilen *H. pylori* varlığı kaydedildi.

Hastalar gastrik bulgularına göre gruplandırılarak hipotiroidi ve otoantikör pozitifliği prevalansı açısından karşılaştırıldı. Subklinik ve klinik hipotiroidi bulgusu taşıyan hastalar hipotiroid, normal tiroit fonksiyon testine sahip olan hastalar ötiroid olarak sınıflandırıldı. Sonuçların kaydedilmesi sırasında santral hipotiroidi düşünülen 2 olgu çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 ile yapıldı. Devamlı değişkenler, normal dağılıma uyanlar için ortalama değer±standart sapma olarak, normal dağılıma uymayanlar için ise ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler ise yüzde (%) ve kişi sayısı (n) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki farkının karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. 0.05'in altındaki P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların bazal karakteristik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Analiz edilen toplam 154 hastanın, %51.3'ü kadın (79 kişi) ve %48.7'si erkek (75 kişi) olarak tespit edildi. Hastaların yaş ortalaması 44.5±13.2 olarak saptandı. Tiroit fonksiyonları açısından bakıldığında tüm çalışma grubunun %89'u (137 kişi) ötiroid, %11'i (17 kişi) hipotiroid idi. Katılımcıların %20.1'inde (31 kişi) tiroit otoantikörlerinde pozitiflik saptandı.

Hastaların endoskopik ve histopatolojik bulgularına göre hipotiroidi ve otoantikör pozitifliği prevalansı açısından karşılaştırılması Tablo 2'de görülmektedir. Endoskopi de morfolojik olarak normal bulgular saptanan bireyler, gastrit tespit edilen hastalar ve ülser tespit edilen hastalar karşılaştırıldığında hipotiroidi ve tiroit otoantikör pozitifliği prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). *H. pylori* pozitifliği olan bireylerle *H. pylori* negatif olan bireyler karşılaştırıldığında her iki grup arasında hipotiroidi ve tiroit otoantikör pozitifliği prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Mikroskopik olarak gastrik inflamasyon, gastrik atrofi, intestinal metaplazi olan ve olmayan bireyler karşılaştırıldığında benzer şekilde hipotiroidi ve tiroit otoantikör pozitifliği prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; p>0.05; p>0.05; p>0.05).

Tablo 1. Çalışma grubunun temel karakteristik özellikleri

Parametreler	Çalışma Grubu (n:157)
Yaş (yıl)	44.5±13.2 ⁺ 45 (18-74)*
Cinsiyet	
Kadın (n,%)	79 (%51.3)
Erkek (n,%)	75 (%48.7)
Serum TSH düzeyi (mg/dl)	1.55 (0.7-12.5)*
Serbest T3 (pg/mL)	2.97 (1.2-3.5)*
Serbest T4 (ng/dL)	1.11 (0.4-1.8)*
Serum Anti TPO düzeyi (EU/mL)	2.17 (0.1-2000)*
Serum AntiTG düzeyi (EU/mL)	5 (0-2761)*
Otoantikör pozitifliği (n,%)	33 (%21)
Tiroid fonksiyonları (n,%)	
Ötiroid	137 (%87.3)
Hipotiroidi	17 (%10.8)

TSH: Tiroit stimüle edici hormon AntiTPO: Anti tiroid peroksidaz antikoru
AntiTG: Antitiroglobulin antikoru

+ Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi.

* Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

Tablo 2. Endoskopik ve histopatolojik bulgulara göre tiroit fonksiyonları ve otoantikör pozitifliği

Parametreler	Hipotiroidi*	Otoantikör Pozitifliği**
Endoskopik bulgular		
Normal (n:112)	12 (10.7%)	23 (20.5%)
Gastrit (n:39)	5 (12.8%)	7 (17.5%)
Ülser (n:3)	0	1 (33.3%)
İnflamasyon (n:149)	16 (10.7%)	30 (20.1%)
Atrofi (n:13)	1 (7.7%)	2 (15.4%)
İntestinal Metaplazi (n:26)	3 (11.5%)	5 (19.2%)
Helicobacter pilori (n:98)	12 (12.2%)	24 (24.5%)

*p>.05 hipotiroidi vs ötiroid

**p>.05 otoantikör pozitif vs negatif

TARTIŞMA

Gastrik hastalıklar ile hipotiroidi ve otoimmün tiroitid hastalıklarının prevalansı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bu çalışmada, hastalar, gastrik endoskopik ve histopatolojik bulgularına göre sınıflandırıldı. Endoskopik olarak normal bulguları olanlar, gastriti olanlar ve ülser tespit edilen bireyler arasında ve histopatolojik olarak gastrik inflamasyon, gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve *H. pylori* enfeksiyonu tespit edilen ve edilmeyen bireyler arasında hipotiroidi ve tiroit otoantikör pozitifliği prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde tiroit hastalıklarının, atrofik gastrit ve *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkisinin ayrı ayrı incelendiği çeşitli çalışmalar mevcuttur (6, 7). Ancak bizim çalışmamız, tüm gastrik morfolojik ve histopatolojik bulguların dahil edildiği ilk çalışmadır.

Otoimmün atrofik gastritte gastrik pariyetal hücre zarında yer alan H⁺/K⁺ ATPaz pompasına karşı anti-pariyetal hücre antikoru (APA) gelişerek gastrik asiditenin azalmasına yol açmaktadır (5). Buna ilaveten, kronik *H. pylori* enfeksiyonu da korpusta atrofiye yol açarak hipoklorhidriye yol açmaktadır. Gastrik pH'daki düşüş, tiroksin molekülünün iyonizasyonunu ve konformasyonunu etkileyerek ince bağırsaklardan emilimini azaltmaktadır. Centanni ve ark. levotiroksin tedavisi alacak hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; *H. pylori* veya otoimmün gastrite bağlı asit sekresyon bozukluğu olan bireylerde, levotiroksin dozunda artış ihtiyacının asit sekresyon bozukluğu olmayan bireylere göre daha yüksek oranda olduğunu göstermişlerdir (8). Biz bu çalışmada histopatolojik olarak atrofi bulunan hastalar ile atrofi bulunmayan bireyleri karşılaştırdığımızda tiroit fonksiyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Bunun nedeni olarak bizim çalışmamızda hastaların gastrik pH düzeylerine göre değerlendirme yapılmamış olması gösterilebilir. Gastrik atrofiye bağlı tiroit fonksiyon bozukluğunun hastalardaki gastrik pH düzeyi ile doğrudan ilişkili olması çalışmamızın sonucunu etkilemiş olabilir.

Atrofik gastrit ve tiroit hastalıkları arasındaki ilişki, yalnızca hipoasiditeye bağlı iyot emilim yetersizliği ile sınırlı kalmayıp ortak otoimmün olayların tetiklenmesi ile de ilişkilidir. Literatürde atrofik gastriti olan vakalarda tiroit otoantikörlerinin varlığı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (7, 9). Tiroit hastalığı olan bireylerin %30'unda APA pozitif bulunmuştur. Bizim çalışmamızda atrofi varlığı yalnızca histopatolojik olarak değerlendirilmiş olması ve APA düzeylerinin çalışılmamış olması nedeniyle otoimmün atrofik gastrit ve otoimmün tiroitid ilişkisi değerlendirilememiştir.

Diğer taraftan, *H. pylori* enfeksiyonunun, otoimmün tiroitid de dahil olmak üzere immün trombositopenik purpura, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis gibi otoimmün bozukluklarla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (10). *H. pylori* çeşitli ürünler salgılayarak inflamatuvar yanıtı başlatır. *H. pylori* pozitifliği ve kronik inflamasyon, immüniteli tetikleyerek otoimmün tiroitidlere zemin hazırlayabilir. *H. pylori*'nin otoimmün tiroit hastalıklarındaki rolünde virulans önemli bir belirleyicidir. Figura ve ark. ları, Cag A pozitif suşlarla enfekte bireylerde otoimmün tiroitid prevalansının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Cag A'ya karşı gelişen monoklonal antikörlerin tiroit bezinin foliküler hücreleriyle etkileşim göstermesinin,

H. pylori ile ilişkili otoimmün tiroitid patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (11).

Bizim çalışmamızda *H. pylori* pozitif bireyler ile *H. pylori* negatif bireyler arasında hipotiroidi ve tiroit otoantikörleri pozitifliği prevalansı açısından fark saptanmadı. Bunun nedeni, otoimmünitenin tetiklenmesinde bakterinin virülans faktörü, konağının genetik yatkınlığı, enfeksiyon süresinin patogenezinde önemli rol oynaması ve çalışmalar arasında hasta gruplarının bu faktörler yönünden farklılık göstermesine bağlı olabilir.

Literatürde intestinal metaplazi ve gastrik inflamasyon varlığı ile tiroit hastalıkları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışma şu ana kadar yapılmamıştır. Ancak kronik inflamasyonun, otoimmün hastalıkları tetiklediği bilinmektedir. İnterlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekrotizan faktör gibi bir takım multifonksiyonel sitokinlerin immün yanıt, akut faz yanıtı ve inflamasyon süreçlerini regüle ettiği ve otoimmün endokrin hastalıklarda kritik rol oynadıkları gösterilmiştir (12). Otoimmün tiroit hastalıklarının kronik inflamasyon aracılığı ile tetiklenmesinin yanı sıra, bu sitokinlerin direkt olarak tiroit hormonlarını inhibe ettiği öne sürülmüştür. Yamazaki ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada invitro ortamda fizyolojik dozlarda IL-6'nın tiroit hormonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir (13). Bizim çalışmamız, inflamasyonu olan ve olmayan hastalar arasında hipotiroidi ve otoimmün tiroit hastalığı prevalansı açısından anlamlı bir farklılık göstermemesine rağmen sitokin düzeylerinin de dahil edildiği daha ileri çalışmalara zemin hazırlaması yönünden önemli bir çalışmadır.

İntestinal metaplazi, gastrik mukozada uzun süren kronik inflamatuvar yanıtın bir sonucudur. Gastrik mukozadaki inflamatuvar yanıt atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve nihayetinde karsinoma ile sonuçlanabilmektedir (14). Gastrik mukozal değişiklikler, gerek hipoasiditeye bağlı iyot emilimindeki bozulmaya eşlik etmesi (8), gerekse proinflamatuvar sitokinlerin tetiklenmesi (13) açısından

tiroit hastalıkları ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda hipotiroidi ve otoimmün tiroit hastalığı prevalansı açısından intestinal metaplazisi olan ve olmayan bireyler arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak metaplazinin derecesi, atrofiye eşlik etmesi, inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin sonucunu etkileyebilir. Bu nedenle, yukarıda sayılan faktörlerin de analize dahil edilebileceği daha geniş ölçekli destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürdeki pek çok çalışma gastrik patolojiler ile tiroit fonksiyon bozuklukları arasında ilişki olabileceği yönünde ipuçları sunmasına rağmen (8,15) bizim çalışmamızda anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni gastrik asidite düzeyi, gastrik patolojilerin midenin tüm alanına yaygınlığı, *H. pylori*'nin virülans faktörleri, inflamatuvar sitokinlerin düzeyleri gibi faktörlerin sonuçları etkilemesi olabilir. Bizim çalışmamız hasta sayısının az olması, APA ve inflamatuvar sitokin düzeylerinin çalışılmamış olması, gastrik asidite düzeyinin değerlendirilmemesi, alınan biyopsilerin midenin tüm kadranslarından alınmaması, *H. pylori*'nin virülans faktörlerinin tetkik edilmemesi gibi kısıtlamaları içermektedir. Bu kısıtlamalara rağmen pilot bir çalışma olması nedeniyle önemlidir ve destekleyici çalışmalara zemin hazırlamaktadır.

Sonuç olarak; dispepsiye bağlı olarak yeme düzeninin bozulması, mide asiditesinin gastrik patolojiler tarafından etkilenerek iyot metabolizmasını olumsuz etkilemesi, kronik inflamasyonun hipofiz-tiroid bezi-periferik doku aksını etkileyebilmesi ve kronik enfeksiyonların otoimmüniteyi tetikleyebilmesi gibi faktörlere bağlı olarak gastrik patolojilerin tiroit hastalıkları ile ilişkili olması muhtemeldir. Bizim çalışmamızda gastrik histopatolojik ve morfolojik bulgular ile hipotiroidi ve tiroit otoantikör pozitifliği prevalansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamasına rağmen, daha geniş ölçekli ve yukarıda sayılan kısıtlamaların olmadığı çalışmalarda bu konunun daha da aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, et al; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2010;8:457-69.
2. Centanni M, Marignani M, Gargano L, et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med* 1999;159:1726-30.
3. Sherman SI, Tielens ET, Ladenson PW. Sucralfate causes malabsorption of L-thyroxine. *Am J Med* 1994;96:531-5.
4. Annibale B, Marignani M, Azzoni C, et al. Atrophic body gastritis: distinct features associated with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 1997;2:57-64.
5. Bassi V, Marino G, Iengo A, et al. Autoimmune thyroid diseases and *Helicobacter pylori*: the correlation is present only in Graves's disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:1093-7.
6. Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:465-9.

7. de Carvalho GA, Figuera TM. Effect of gastrointestinal disorders in autoimmune thyroid diseases. *Transl Gastrointest Cancer* 2015;4:76-82.
8. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006;354:1787-95.
9. Coghill NF, Doniach D, Roitt IM, et al. Autoantibodies in simple atrophic gastritis. *Gut* 1965;6:48-56.
10. Hasni SA. Role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune diseases. *Cur Op Rheumato* 2012;24:429-34.
11. Figura N, Di Cairano G, Lore F, et al. The infection by *Helicobacter pylori* strains expressing CagA is highly prevalent in women with autoimmune thyroid disorders. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:817-26.
12. Bendtzen K, Buschard K, Diamant M, et al. Possible role of IL-1, TNF-alpha, and IL-6 in insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Thyroid Cell Group. Lymphokine Res* 1988;8:335-40.
13. Yamazaki K, Yamada E, Kanaji Y, et al. Interleukin-6 (IL-6) inhibits thyroid function in the presence of soluble IL-6 receptor in cultured human thyroid follicles. *Endocrinology* 1996;137:4857-63.
14. Meining A, Morgner A, Miehke S, et al. Atrophy-metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the stomach: a reality or merely an hypothesis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:983-98.
15. Tomasi PA, Dore MP, Fanciulli G, et al. Is there anything to the reported association between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroiditis? *Dig Dis Sci* 2005;50:385-8.