

A redox-homeostasis befolyásoló tényezők Hashimoto-thyreoiditisben

Blázovics Anna dr. 

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kísérletes Kardiológiai és Sebészeti Műtéttani Tanszék, Budapest

A Hashimoto-thyreoiditis az autoimmun pajzsmirigy-károsodás leggyakoribb formája, amelyben az immunrendszer több támadásponton keresztül krónikus limfocitás gyulladást, a pajzsmirigy-folliculusok destrukcióját, végső soron pedig hypothyreosist idéz elő. A körkép kialakulásában a genetikai hajlam, epigenetikai változások mellett környezeti hatások és gyógyszerek egyaránt szerepet kapnak. Jelentős patogenetikai tényező a pajzsmirigyben fokozódó H₂O₂ termelés, a gyenge antioxidáns enzimatis védelem, a jód- és fémion-koncentrációk egyensúlyának, valamint a jódtironin-dejodináz enzimek finom szabályozásának zavara. Immunológiai szempontból a sejtes immunválasz dominanciája figyelhető meg, a gyulladáshoz citokinek túlermelődésével. Megjelennek a tireoperoxidáz- és tireoglobulin-ellenes, valamint ritkábban a thyroideastimuláló hormon receptorával szembeni autoantitestek. E komplex eltérések együttesen teszik a Hashimoto-thyreoiditist érzékeny, többszintű immunoendokrin betegséggé. Az autoimmun pajzsmirigybetegségek eltérő klinikai megjelenési formái ellenére egyre több bizonyíték utal közös immunológiai háttérre.

Orv Hetil. 2026; 167(17): 673–681.

Kulcsszavak: Hashimoto-thyreoiditis, autoimmun pajzsmirigybetegség, immunpatogenezis, hashitoxicosis, redox-homeostasis

Factors influencing redox homeostasis in Hashimoto's thyroiditis

Hashimoto's thyroiditis is the most common form of autoimmune thyroid disease, in which the immune system induces chronic lymphocytic inflammation, destruction of thyroid follicles, and ultimately hypothyroidism through multiple pathogenic mechanisms. In addition to genetic predisposition, epigenetic modifications, environmental influences, and medications contribute to disease development. Key pathogenic factors include increased hydrogen peroxide production in the thyroid gland, insufficient antioxidant enzymatic defense, imbalances in iodine and metal ion homeostasis, and dysregulation of iodothyronine deiodinase activity. From an immunological perspective, a predominance of cellular immune responses is observed, accompanied by excessive production of proinflammatory cytokines. Autoantibodies directed against thyroperoxidase and thyroglobulin, and less frequently against the thyroid-stimulating hormone receptor, are commonly detected. Collectively, these complex alterations characterize Hashimoto's thyroiditis as a sensitive, multilevel immuno-endocrine disorder. Despite the heterogeneous clinical manifestations of autoimmune thyroid diseases, accumulating evidence suggests a shared immunological background.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, autoimmune thyroid disease, immunopathogenesis, hashitoxicosis, redox homeostasis

Blázovics A. [Factors influencing redox homeostasis in Hashimoto's thyroiditis]. Orv Hetil. 2026; 167(17): 673–681.

(Beérkezett: 2026. február 9.; elfogadva: 2026. március 10.)

Rövidítés

AITD = (autoimmune thyroid disease) autoimmun pajzsmirigybetegség; API = aktivátor protein-1; CXCL10 = CXC-típusú kemokinligand-10 (az IFN γ által indukált Th1-kemokinek prototípusa); DIO1, DIO2, DIO3 = (type 1, 2, 3 iodothyronine deiodinase) jódtironin-dejodináz-1, -2, -3; DIT = (diiodotyrosine) dijódtirozin; DNS = dezoxiribonukle-

insav; DRESS = (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció; DUOX1; DUOX2 = (dual oxidase 1, 2) kettős oxidáz-1, -2; DUOXA1, DUOXA2 = (dual oxidase maturation factor 1, 2) kettős oxidáz-érési faktor-1, -2; EF-hand = EF-kéz, egy E-hélix-hurok-F-hélix fehérjeszerkezeti motívum; FAD = flavin-adenin-dinukleotid; Fe-S = vas-kén klaszter; FOXP3 =

forkhead box P3 transzkripció faktor; GPx = glutation-peroxidáz; GST = glutation-S-transzferáz; GWAS = (genome-wide association study) genom szintű társulási vizsgálat; HLA = humán leukocita antigén; *HLA-DRB1*03*, *HLA-DRB1*04*, *HLA-DRB1*05* = MHC II. osztályú sejt felszíni receptor gének; IFN γ = interferon-gamma; IgG4 = az immunglobulin-G 4-es alosztálya; IL = interleukin; KAT = kataláz; MHC = (major histocompatibility complex) fő hisztokompatibilitási komplex; MIT = (monoiodytyrosine) monojódtirozin; NAD(P⁺)/NAD(P)H = nikotinamid-adenin-dinukleotid (foszfát) oxidált/redukált forma; NF κ B = (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) nukleáris faktor-kappa-B; NIS = (sodium/iodide symporter) nátrium-jodid-szimporter; pendrin = (SLC26A4 amion-exchanger) ioncsere-lő fehérje; PPAR γ = peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor-gamma; RNS = ribonukleinsav; ROS = (reactive oxygen species) reaktív oxigénfajták; rT3 = reverz trijódtironin; SJS = Stevens-Johnson-szindróma; SOD = szuperoxid-dizmutáz; STAT = (signal transducer and activator of transcription) jelátviteli és transzkripció aktivátor; T2 = dijódtironin; T3 = trijódtironin; T4 = tiroxin (tetrajód-tironin); TEN = toxikus epidermalis necrolisis; Tg = tireoglobulin; TG = tireoglobulin-gén; TPO = tireoperoxidáz; TRAb = (TSH receptor antibody) TSH-receptor elleni antitest; Treg = (regulatory T cells) regulátoros T-sejtek; TRH = tireotropinfelzabadító hormon; TSH = thyreoida-stimuláló hormon; XO = xantin-oxidáz

Az összefoglaló munka a Hashimoto-thyreoiditis biokémiai és immunoendokrin mechanizmusait tárgyalja, külön kiemelve a redox-homeostasis szerepét a betegség patomechanizmusában. Röviden ismerteti a pajzsmirigyhormon-szabályozást, az autoimmun folyamatokat, az oxidatív stressz és az antioxidáns védelem összefüggéseit, a genetikai hátteret, a provokáló környezeti tényezőket és kiemelten az allopurinol rendszeres szedésének szerepét.

A pajzsmirigyhormonok szintézise és perifériás aktivációja

A hipofízis által szekretált thyreoidestimuláló hormon (TSH) létfontosságú szerepet játszik a pajzsmirigy működésének szabályozásában. A pajzsmirigy fő funkciója a jodid felvétele a vérárból és koncentrációja a tüsző lumenében a pajzsmirigyhormonok (T4 és T3) szintézise érdekében. A pajzsmirigy nagy mennyiségben T4 pro-hormont állít elő, míg a szöveti igény határozza meg, hogy ebből mennyi T3 képződik. A jodid felvétele a bazolaterális membránban elhelyezkedő nátrium-jodid-szimporterrel (NIS) keresztül történik, majd az apicalis membránban expresszálandó pendrin ioncsere-lő fehérje közvetítésével a kolloidba kerül [1].

A DUOX1 és DUOX2 izofarmakok (~1500 aminosav), a NOX-családba tartoznak, és a hét transzmembrán doménnel rendelkező NADPH-oxidázok alcsoportját alkotják. NADPH- és FAD-kötőhellyel, valamint a NADPH-ról az oxigénre történő elektronátvitelhez szükséges hemcsoporttal rendelkeznek. N-terminális

extracelluláris peroxidáz homológ doménjükhöz egy intracelluláris hurok kapcsolódik, amely két Ca²⁺-kötő EF-hand motívumot tartalmaz.

A DUOX enzimek aktiválásához és plazmamembránba történő lokalizációjához az endoplazmatikus retikulumban rezidens kettős oxidáz-éresi faktorok (DUOXA fehérjék) szükségesek. (Az éretlen Duox1 és -2 fehérjék lényegében szuperoxidot termelnek a sejten belül, és csak a sejt felszínen válnak H₂O₂ generátorokká.) Ezt követően a plazmamembránban elhelyezkedő DUOX1/DUOX1A és DUOX2/DUOX2A komplexek extracellulárisan hidrogén-peroxidot (H₂O₂) termelnek, amely a tireoperoxidáz (TPO) enzim kosubsztrátjaként szolgál, és katalizálja a tirozinmaradékok jódozását [1, 2]. A H₂O₂ oxidálószerként, illetve elektronakceptorként vesz részt a TPO által katalizált reakcióban. Az oxidált jodid kovalensen kötődik a tireoglobulin tirozinjaihoz, amelynek során monojódt- (MIT) és dijódt-tirozin (DIT) képződik. A jódozott tirozil-maradékok összekapcsolódásával trijódt-tironin (T3) és tetrajód-tironin (T4) jön létre [1, 3].

A T4 és a T3 tireoglobulinhoz kötődve a kolloidban tárolódik, majd igény szerint endocytosis és proteolízis követően felszabadulnak, és a keringésbe kerülnek. A T4 és T3 felszabadulása után a tireoglobulin endocytosisal visszajut a sejtbe, ahol a lizoszómák lebontják. A pajzsmirigyben szintetizált hormonok biológiai hatása nem kizárólag a szekréció mértékétől (80–90% T4 és 10–20% T3), hanem a perifériás szövetekben történő átalakításuktól, valamint a központi idegrendszer felé irányuló visszacsatolástól is függ.

A pajzsmirigyhormon-jelátvitelt szigorúan a jódtironin-dejodináz enzimek aktivitása szabályozza. A perifériás szövetekben jelen lévő jódtironin-dejodinázok (DIO1, DIO2, DIO3) katalitikus tulajdonságaikban és szöveti eloszlásukban különböznek. A DIO1 és a DIO3 elsősorban a plazmamembránhoz kötődik, míg a DIO2 az endoplazmatikus retikulumban lokalizálódik. Az enzimek katalitikus globuláris doménjei a DIO1 és DIO2 esetében a citoszol felé, míg a DIO3 esetében többnyire az extracelluláris tér irányába orientálódnak. A szöveti dejodinázaktivitások lehetővé teszik a pajzsmirigyhormon-homeostasis sejt szintű finomszabályozását. A DIO1 és a DIO2 a T4-et biológiailag aktív T3-má alakítja, míg a DIO3 inaktíváló útvonalon (T4→rT3, T3→T2) reverz trijódt-tironint (rT3) és dijódt-tironint (T2) képez. A pajzsmirigyhormon-hatást a szövetekben elsősorban a lokálisan képződő T3 mennyisége határozza meg [4].

Hashimoto-thyreoiditis – történeti háttér

A japán orvosi családban született *Hashimoto Hakaru* (1881–1934) sebészorvos és patológus 1912-ben publikálta német nyelven a berlini *Archiv für Klinische Chirurgie* folyóiratban a később róla elnevezett pajzsmirigygyulladás klinikai és szövettani képét, kimutatva a

limfocitás beszűrődést, a folliculusdegenerációt és a fibrosis jeleit [5]. Hashimoto felismerésének jelentősége vitathatatlan, mivel megalapozta az autoimmunitás elméletét, jóval megelőzve az immunológiai kutatások kibontakozását. Későbbi tanulmányok igazolták, hogy az általa „struma lymphomatosa”-nak elnevezett kórkép autoimmun eredetű betegség [6].

Hashimoto-thyreoiditis – modern immunoendokrin szemlélet

Az autoimmun pajzsmirigybetegségek: a Graves-kór és a Hashimoto-thyreoiditis a leggyakoribb endokrin kórképek közé tartoznak, amelyek közös autoimmun alapon nyugszanak; mindkét betegséget a pajzsmirigy-parenchyma limfocitás infiltrációja, a thyrotoxicosis, illetve a hypothyreosis jellemzi, azonban klinikai megnyilvánulásaik és immunológiai mechanizmusaik eltérőek. Míg Graves-kórban a stimuláló autoantitestek okozta hyperthyreosis dominál, addig Hashimoto-thyreoiditisben destruktív autoimmun folyamat következtében alakul ki átmeneti thyreotoxicosis (hashitoxicosis), majd hypothyreosis. Az autoimmunitás kialakulását befolyásolhatják a veleszületett és a szerzett immunválaszok [7].

A Hashimoto-thyreoiditis előfordulása 0,3–1,5/1000 fő. A betegség a fehér rasszban gyakoribb, mint a fekete bőrűeknél, és ritka a csendes-óceáni szigeteken élők körében. A nők és a férfiak aránya 10 : 1. A betegség megjelenése a kor előrehaladtával nő [8]. A Hashimoto-thyreoiditis hátterében genetikai és epigenetikai változások, fertőző betegségek, túlzott jódbevitel, szelénhiány, gyógyszerek, valamint környezeti tényezők szerepelnek [9]. A Hashimoto-thyreoiditis legtöbb formája (rosztos, IgG4-hez kapcsolódó, juvenilis, hashitoxicosis, fájdalommentes gyulladás, sporadikus, szülés utáni) végül pajzsmirigy-alulműködéssé alakul. A kórlefordulás során a betegek kezdetben euthyreoid vagy akár hyperthyreoid állapotban lehetnek. Az aktív gyulladásos szakaszban meg-

figyelhető a pajzsmirigy térfogatnövekedése, majd az immunmediált follicularis destrukció és szöveti nekrozis következtében a mirigy fokozatosan zsugorodhat. Jellemző a parenchyma T- és B-sejtes gyulladással infiltrációja és a pajzsmirigy-tireoperoxidáz és a tireoglobulin antigénjeire specifikus antitestek (anti-TPO, anti-Tg) megjelenése. Leírták a ritkábban előforduló, a pajzsmirigy-stimuláló hormon receptorát blokkoló antitestek (TRAb) megjelenését is. A betegségre jellemző a sejtes immunválasz dominanciája, a Th1- és Th17-sejtek aktivációjával, valamint a gyulladással citokinek túlermelésével [7, 10, 11].

A Th1-limfociták fokozzák az IFN γ - és TNF α -termelést, ezáltal nő a CXCL10 szekréciója a pajzsmirigysejtekből, aminek következtében amplifikációs visszacsatolási hurok jön létre, amely elindítja, illetve fenntartja az autoimmun folyamatot [7]. A nekrotikus folyamatok során keletkező DNS-fragmentumok és a mikroRNS-ek is potenciális tényezőkké válnak a Hashimoto-thyreoiditis patogenezisében [10].

A Th17-sejtek gyulladással citokinek hatására differenciálódnak, és elsősorban IL17-termelésük révén járulnak hozzá a proinflammatorikus immunválasz fenntartásához. Az IL17 fokozza a kemokin- és citokintermelést, ezáltal elősegítve az immunsejtek toborzását és az autoimmun gyulladás perzisztálását [12].

A Hashimoto-thyreoiditis klinikai tünetei a hashitoxicosis és a hypothyreosis. A hashitoxicosis a Hashimoto-thyreoiditisben átmenetileg jelentkező hyperthyreoid állapot, a gyulladással folyamat által okozott szöveti nekrozis miatt a folliculusokból kiáramló tárolt hormon következménye. Ennek megfelelően radiojód-felvétel alacsony, a T4/T3 arány T4-dominanciát mutat, és az antithyreoid kezelés hatástalan, ellentétben a Graves-kórral [13]. A betegséget a pajzsmirigy károsodása miatt szisztémás manifesztációk, anyagcsere-, cardiovascularis, neurológiai, bőr és gastrointestinalis hatások jellemzik [14]. Az 1. táblázat összefoglalja a Hashimoto-thyreoi-

1. táblázat | A hyperthyreosis patomechanizmusa Hashimoto-thyreoiditis és Graves-kór esetében

Jellemző	Hashitoxicosis	Thyreotoxicosis	Irodalom
Betegség	Hashimoto-thyreoiditis átmeneti hyperthyreoid fázisa	Graves-kór	[13, 15]
Autoimmun jelleg	Destruktív autoimmun thyreoiditis	Stimuláló autoimmun hyperthyreosis	[10, 15]
Patomechanizmus	Pajzsmirigy-folliculusok immunmediált destrukciója	TSH-receptor-autoantitest okozta stimuláció	[10, 15]
Hormonforrás	Tárolt hormon passzív felszabadulása	Fokozott <i>de novo</i> hormonszintézis	[13, 15]
TSH-receptor-autoantitest	Negatív (ritkán pozitív)	Pozitív	[10, 15]
Radiojód-felvétel	Kismértékű vagy csökkent	Fokozott	[15]
Szérum T4/T3 arány	T4-dominancia	Relatív T3-dominancia	[13]
Lefolyás	Átmeneti, önkorlátozó	Tartós, kezelés nélkül perzisztáló	[13, 15]
Antithyreoida-kezelés	Hatástalan	Hatékony	[13, 15]
Redox-homeostasis	Fokozott oxidatív stressz a follicularis destrukcióhoz kötötten	Másodlagos oxidatív hatások a fokozott hormonszintézis következtében	[10, 16, 17]

ditis és a Graves-kór patomechanizmusa közötti különbséget [10, 13, 15–17].

A Hashimoto-thyreoiditis gyakran társul más szervspecifikus vagy szisztémás autoimmun betegségekkel, így többek között 1-es típusú diabéteszsel, Sjögrenszindrómával, rheumatoid arthritisszel, szisztémás lupus erythematosussal, szisztémás sclerosissal, cryoglobulin-aemiával, sarcoidosissal és psoriasis arthriticával [7, 11, 13]. Egyes vizsgálatok összefüggést feltételeznek a Hashimoto-thyreoiditis és a malignus transzformáció, különösen a papillaris pajzsmirigygrák kialakulása között [7, 8].

Hashimoto-thyreoiditis és a redox-egyensúly eltolódása

Hashimoto-thyreoiditisben a pajzsmirigyhormon-szintézis során keletkező H_2O_2 , valamint a reaktív oxigén- és -nitrogénszármazékok a hormonbioszintézis melléktermékeként agresszív oxidációs folyamatokat indíthatnak el. Ennek oka, hogy a betegségben a pajzsmirigy antioxidáns kapacitása meggyengül. Az endogén és exogén antioxidáns védelem (például a jódtioxidánsként és antiproliferatív szerként is működhet) és az antioxidáns védőenzimek – a szuperoxid-dizmutáz (SOD), a glutation-peroxidáz (GPx), a kataláz (KAT) és a glutation-S-transzferáz (GST) – aktivitása mérsékelt. A GST és a KAT hiánya különösen jellemző Hashimoto-thyreoiditisben [3, 13, 18–22].

A szelenoproteinek és a szelén (Se) elengedhetetlenek a pajzsmirigyhormonok szintéziséhez, anyagcseréjéhez és működéséhez. A szelénhiány jelentősen befolyásolja több szelenoprotein – köztük a szelenoprotein P, a glutation-peroxidáz-3, a tioredoxin-reduktáz, az 1-es és 2-es típusú jódtironin-dejodináz (DIO1, DIO2), valamint a szelenoprotein W és H – működését. Az említett szelenoproteinek mindegyike kimutatható a pajzsmirigyben, bár expressziós szintjük és funkcionális jelentőségük eltérő. A szelénhiány különösen kedvezőtlen Hashimoto-thyreoiditis esetében, amelynél az alacsonyabb szelénstatus emelkedett anti-TPO-szintekkel társulhat [19].

Az intracelluláris redoxállapot legfontosabb elemei a ciszteintartalmú fehérjék, valamint a mitokondriumokban működő szeléndependens glutation-peroxidáz/glutation-reduktáz rendszer. A pajzsmirigy redox-homeostasisának egyik kulcsfontosságúja az oxidált és redukált glutation aránya. Az oxidált glutation a NADPH-koenzim felhasználásával, a glutation-reduktáz enzim közvetítésével alakul vissza redukált formává. Ez teszi lehetővé, hogy a szeléntartalmú glutation-peroxidáz hatékonyan közömbösítse a H_2O_2 -molekulákat. A redukált glutation a szervezet antioxidáns védekezésének kulcslemeze, szerepet játszik az immunrendszer működésének szabályozásában, és összefüggést mutat a TPO-ellenes antitestek szintjének csökkenésével [20].

A peroxiszómák hemtartalmú enzimje, a KAT képes a H_2O_2 -ot vízre és oxigénre bontani. Sejtkárosodás esetén

aktivitása csökken, ami tovább fokozza az oxidatív stresszt [20]. A glutation-S-transzferáz enzimes család tagjai (GST-k) közül a citoszoláris GST a legfontosabb a redox-homeostasis helyreállításában, mert katalizálja a redukált glutation konjugációját szulfhidrilcsoporton keresztül az oxidatív stressz következtében károsodott molekulák elektrofil centrumaihoz, ezáltal vízzoldhatóbbá teszi azokat, és csökkenti toxicitásukat. A GST izoenzimek részleges hiánya növeli a tumorok incidenciáját emberben [21].

A szuperoxid anion ($O_2^{\cdot-}$) semlegesítését a SOD enzimek végzik. Mn-SOD a mitokondriumokban és a citoszolban, a Cu-Zn-SOD-aktivitás a citoszolban található. A semlegesítés során keletkező H_2O_2 -ot a GPx és a KAT közömbösíti [22].

A jódt- és szelénpótlás mellett a fémion-homeostasis is alapvető jelentőségű az autoimmun folyamatok fékezésében. A sejtek metalloregulációs mechanizmusokat fejlesztettek ki a fémionok szükséges homeostasisának fenntartására a sejt-folyamatokhoz. A nyomelemek koncentrációinak csökkenése kedvezőtlenül befolyásolja az antioxidáns enzimek és a pajzsmirigy működésében résztvevő fehérjék aktivitását. A Fe és a Zn létfontosságú nyomelemek reakcióba lépnek nukleofil csoportokkal és a fehérjék szabad SH-csoportjaival is. A cink több mint 300 enzim alkotórésze, részt vesz a szénhidrát-, lipid-, fehérje- és nukleinsav-anyagcserében. Emellett szabályozza a T3-aktiválást, és gátolja a gyulladáshoz vezető citokinek – különösen az IL6 és a TNF α – szintézisét [23].

A vas 200-nál több enzimnek – többek között oxigenázok, oxidázok, peroxidázok, katalázok és szignálmolekulákat szintetizáló enzimek – nélkülözhetetlen komponense. Ugyanakkor a redoxaktív átmenetifémek, különösen a szabad vas indokolatlan bevitele vagy felhalmozódása fokozhatja a H_2O_2 bontását Fenton- és Fenton-típusú reakciókban, amelyek során nagy reaktivitású hidroxilgyök ($\cdot OH$) keletkezik. A $\cdot OH$ nitrogén-monoxiddal reagálva reaktív peroxinitrit gyököt ($ONOO^{\cdot}$) képez. A peroxinitrit endogén toxin, de citotoxikus effektor is a kórokozókval szemben. A $\cdot OH$ ellen nincs enzimatis védekezés [23, 24].

Az autoimmun betegségek gyakori kísérőjelensége a magnéziumhiány. A magnézium is 300-nál több enzimreakció működéséhez szükséges, és alapvető szerepe van a redox-homeostasis fenntartásában, valamint az idegrendszer és a pajzsmirigy funkciójának támogatásában [25].

A cink és a réz (~20 enzim, többek között a CuZn-SOD kofaktora) szintje szoros összefüggést mutat a hematológiai paraméterekkel és az immunrendszer működésével [26, 27].

A Mn ~10–15 enzim aktivitásához szükséges esszenciális kofaktor, különösen az antioxidáns védelem (Mn-SOD), az aminosav- és szénhidrát-anyagcseré, valamint a kötőszöveti bioszintézis folyamataiban [28]. A szabad gyökök, az antioxidáns molekulák és a fémionok sejten és sejttagon belüli jelenléte arra utal, hogy

ezek a faktorok egy ősi, evolúciósan konzervált stressz-adaptációs mechanizmus részét képezik [29].

A toxikus fémek a környezetszennyezés, illetve munkahelyi ártalom következtében és/vagy a táplálékláncan keresztül jutnak be az emberi szervezetbe.

A ritkaföldfémekhez tartozó elektrofil tulajdonságú fémionok, mint például a Cd és Hg, megzavarják az antioxidáns enzimek működését a SOD, a KAT, a GPx, a glutation-reduktáz és más enzimek intracelluláris glutationjával (GSH) vagy szulfhidrilcsoportjaival (R-SH) való kölcsönhatásuk révén, míg az átmeneti tulajdonságú ólom inkább a $-NH_2$, $=NH$, aril-OH és $=O$ csoportokkal reagálva károsítja a szöveteket. Az Pb ionos kölcsönhatás révén kötődik például csatornaproteinekhez is, és ezek a fémek súlyos mérgezést okoznak, különösen autoimmun betegségekben [30–32].

A jódterhelés fokozza a H_2O_2 -termelést, ami a TPO túlterheléséhez és fokozott neoantigén-képződéshez vezet. A TPO hemtartalmú enzim, ezért vas hiányában csökken az aktivitása. Cink hiányában a TRH–TSH-tengely regulációjának zavara következtében módosul a $T_4 \rightarrow T_3$ átalakulás. A Hg, Pb, Cd fokozzák a ROS-képződést, gátlódik a TPO, fokozódik az immunaktiváció. A Hg-expozíció autoimmun thyroiditist vált ki [33].

Genetikai és epigenetikai háttér

Az epidemiológiai adatok, különösen a család- és iker-vizsgálatok eredményei alátámasztják, hogy az autoimmun pajzsmirigybetegségek kialakulásában genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet kapnak [34]. A krónikus gyulladással választ az onkogén transzformációval kapcsolatos gének és biofunkciók deregulációja kíséri [35].

A Hashimoto-thyreoiditis genetikai hajlam poligénes öröklődést mutat. A 8q24-es kromoszómán elhelyezkedő *tireoglobulin* (TG)-gén az egyik elsődleges, pajzsmirigy-specifikus fogékonysági gén, amely összefügg az autoimmun pajzsmirigybetegségek kialakulásával [9].

A betegség gyakrabban fordul elő bizonyos HLA-haplotípusok hordozóiban, különösen a *HLA-DRB1*03*, *HLA-DRB1*04* és *HLA-DRB1*05* allélok esetén. A HLA-rendszer az antigénprezentáció révén alapvető szerepet játszik az immunológiai tolerancia fenntartásában. Ezeknek az alléloknak a jelenléte elősegítheti a pajzsmirigy-eredetű autoantigének hatékonyabb bemutatását a T-limfociták számára, ami fokozott autoreaktív immunválaszhoz és a pajzsmirigy ellen irányuló autoimmun folyamatok kialakulásához vezethet [36]. Ezek az allélok genetikai hajlamosító tényezőként növelik a betegség kialakulásának kockázatát, önmagukban azonban nem tekinthetők oki tényezőknél. Az immunreguláció kulcsfontosságú gèneinek polimorfizmusai szintén jelentősek a Hashimoto-thyreoiditis patogenezisében. A citotoxikus T-limfocitához társuló protein-4-et kódoló *CTLA4* gén variánsai az autoreaktív T-sejtek gátlásának csökkenéséhez vezethetnek, míg a protein-tirozin-fosz-

fatáz nem receptor 22-es típusú kódoló *PTPN22* gén eltérései a T-sejt-receptor-jelátvitel megváltoztatásán keresztül fokozhatják az autoimmun aktivációt [36, 37]. A regulátoros T-sejtek (Treg) fejlődésében és működésében a *FOXP3* gén az öntolerancia fenntartásában alapvető jelentőségű, és ezáltal az autoimmun betegségek megelőzésében. A gén polimorfizmusai a perifériás immunológiai tolerancia zavarához járulhatnak hozzá [38]. A citokin-jelátvitel szabályozásában résztvevő *IL2RA* gén variánsai befolyásolják az effektor és Treg-sejtek közötti egyensúlyt, míg a veleszületett immunválaszhoz és az interferonmediált gyulladáshoz kapcsolódó *STAT4* és *IRF5* gének eltérései proinflammatorikus immunprofil kialakulását segíthetik elő [39, 40]. A *TNFAIP3* gén által kódolt A20 fehérje az NF κ B jelátviteli út negatív regulátora; működésének zavara elhúzódó immunaktiváció és krónikus autoimmun gyulladást okozhat [41].

A genom-szintű társulási vizsgálatok (GWAS-ok), a jelöltgén-elemzések és a teljesgenom-szűrések számos, az autoimmun pajzsmirigybetegségekkel összefüggő fogékonysági lókuszt azonosítottak. Ezek között több olyan gén is szerepel, amely mind a Graves-kór, mind a Hashimoto-thyreoiditis esetében kimutatható, ami a két betegség közös genetikai hajlamára utal. A közös fogékonysági gének közé tartoznak a HLA fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) immunszabályozó gènei, az antigénprezentáló sejteken expresszálandó *CD40*, a *CTLA4*, a *PTPN22*, valamint az interleukin-2-receptor alfa-alegységét kódoló *IL2RA*. Emellett pajzsmirigy-specifikus gének, így a pajzsmirigyserkentő hormon receptorát kódoló *TSHR* és a *FOXO1* is azonosíthatók közös fogékonysági lókuszként [39].

A PubMed és az Embase adatbázisok alapján végzett szisztematikus áttekintések és metaanalízisek szerint Hashimoto-thyreoiditisben szenvedő betegeknél szignifikánsan emelkedett a papillaris pajzsmirigyrák kockázata [42]. Az epigenetikai mechanizmusok – beleértve a DNS-metilációt, a hisztonmódosításokat és a mikro-RNS-ek által közvetített szabályozást – szintén meghatározó szerepet játszanak az immunválasz intenzitásában és az autoimmun folyamatok fennmaradásában. Autoimmun pajzsmirigybetegségekben globális DNS-hipometilációt írtak le, amely az immunfunkcióban és immunsejt-aktivációban résztvevő gének fokozott expressziójához vezethet, elősegítve a pajzsmirigy elleni autoimmun támadás és a rák kialakulását [8, 43, 44].

Környezeti tényezők szerepe

Az autoimmun pajzsmirigybetegségek kialakulásában a környezeti tényezők (ionizáló sugárzás, poliaromás szénhidrogének, a polibrómozott bifenolok, a poliklórozott bifenolok, fertőző betegségek, gyógyszerek, a túlzott jódbevitel, élelmiszerek, fémzennyeződések, stressz stb.) egyaránt felelőssé tehetőek, különösen a genetikai hajlammal rendelkező egyének esetében. Becslések szerint a környezeti faktorok mintegy 20%-ban járulnak

hozzá az autoimmun betegségek patogeneziséhez. Hashimoto-thyreoiditisben hatásuk elsősorban a veleszületett immunválasz aktiválásán, az immunológiai tolerancia megbomlásán, a redox-homeostasis sérülésén keresztül érvényesül [9, 30–33].

A részletes ismertetés meghaladná a jelen összefoglaló kereteit, ezért csak a patomechanizmus szempontjából releváns elemek kerülnek bemutatásra. A gyógyszerindukált autoimmun pajzsmirigybetegség kialakulása jelentős egyéni variabilitást mutat, amely eltérő genetikai háttérrel és immunológiai érzékenységgel magyarázható [8, 10]. A gyógyszerek közül több immunmoduláló hatású készítmény is kiválthat Hashimoto-thyreoiditist. Ilyenek a citokinterápiák, különösen a hepatitis B és C kezelésében, valamint egyes malignitások, például a bőr T-sejtes lymphoma és a vesesejtes carcinoma terápiájában alkalmazott interferon- α . Hasonló autoimmun mellékhatások figyelhetők meg egyes antitumor-hatású tirozin-kináz-inhibitorok alkalmazása során. Az autoimmun folyamatok kialakulását elősegítheti továbbá az alemtuzumab monoklonális antitest, amelyet krónikus limfocitózis leukaemia és sclerosis multiplex kezelésében alkalmaznak [8, 9, 34].

Bizonyos vegyületek szintén befolyásolják a redox-homeostasis, például a kortizol módosítja a Th1/Th2 egyensúlyt, ami a DIO2-aktivitás csökkenéséhez vezethet. Az allopurinol a xantin-oxidáz gátlásán keresztül hat a redox-homeostasisra [45, 46].

Az antioxidánsokban gazdag élelmiszerek és az antioxidáns-kiegészítők védelmet nyújthatnak az autoimmunitás ellen, új perspektívákat nyitva a személyre szabott terápiák fejlesztésében [3]. A vitamin- (például A-, C-, E-, D-vitamin) és a nyomelempótlás (Se, J, Zn, Cu, Fe, Mn) kizárólag orvosi utasításra történhet, ugyanis randomizált vizsgálatok metaanalízise alapján az antioxidáns vitaminok és a nyomelemek rutinszerű vagy preventív alkalmazása nem csökkenti, sőt bizonyos populációkban növelheti a mortalitást, és különös óvatosság indokolt a komponenseket tartalmazó készítmények alkalmazásakor autoimmun kórképekben [47].

Az A-, C- és E-vitamin antioxidáns tulajdonságuk mellett koncentrációjuktól függően prooxidáns hatásúak is lehetnek, valamint befolyásolják a szignáltranszdukciót [48].

Az E-vitamin más antioxidánsokhoz nem hasonlítható módon vesz részt öt géncsalád szabályozásában, többek között a γ -glutamil-cisztein-szintetáz, a glutation-S-transzferáz gének aktiválásában, a lipidfelvétellel és az arteriosclerosis kapcsolatos gének, a tumor szóródását segítő mátrix-metalloproteinázok és a gyulladásos folyamatokkal, a sejtadhézióval és a thrombocytá-aggregációval kapcsolatos gének gátlásával, valamint a sejt-szignál-funkciókért és a sejt életfolyamatainak szabályozásáért felelős gének szabályozásával [49, 50].

A D3-vitamin immunmoduláló hatása által aktiválja a Treg-sejteket, amelyek megakadályozzák a T-limfociták

aktiválódását, mérsékelve az autoimmun folyamatokat, túladagolása azonban növeli az Pb felhalmozódását a szervezetben [51].

A goitrogen hatású növényi élelmiszerek (káposztafélék) elkészítéskor felszabaduló izotiocianátok különösen jódszegény területeken szintén az autoimmun pajzsmirigybetegségek kiváltói tényezői lehetnek [52].

Igazolták a *Curcuma xanthorrhiza* rizóma diarilheptanoid vegyületének, a kurkuminnak gyökfogó hatását is, mely hozzájárul a TPO-antitestek csökkentéséhez, de a kurkumagyökér fogyasztása megfontolandó oxalát-tartalma miatt. Fokozza a kőképzést, sőt allergiás reakciót is kiválthat [53].

A Hashimoto-thyreoiditis gyakran társul coeliakiával vagy inzulinrezisztenciával, ezért a társbetegségek miatt szükséges a megfelelő gluténmentes, illetve antidiabetikus étrend betartása. A gluténmentes diéta jelentősen csökkenti az anti-Tg-, és növeli az anti-TPO-szintet, de nem változtatja meg a T3-, T4- és TSH-értékeket [54, 55].

Az abszcizinsav ősi, a törzsfajlódás különböző szintjein jelen lévő vegyület, megtalálható a növényi és állati élelmiszerekben. Az utóbbi években bebizonyították, hogy humán hormon. Az abszcizinsav szabályozza a sejtek növekedését, fejlődését és a különböző ingerekre adott immunválaszokat. Gátolja a rákos sejtek növekedését. A PPAR γ az API, STAT és NF κ B transzkripció faktorok aktivitásának gátlásával elnyomja a gyulladást, csökkenti a citokinek és kemokinek expresszióját. Az exogén abszcizinsav átjut a vér-agy gáton, és gátolja a neurongyulladást, segíti a neurogenézist, szerepe van a neurodegeneratív betegségekben. Kedvezően befolyásolja a szénhidrát-anyagcserét, valamint gyulladásgátló tulajdonsága következtében nem zárható ki jelentősége autoimmun betegségek terápiájában sem [56].

Vitatott, ugyanakkor több epidemiológiai vizsgálat alapján feltételezhető, hogy a mérsékelt alkoholfogyasztás bizonyos mértékben védőhatású lehet a Hashimoto-thyreoiditis kialakulásával szemben, terápiás alkalmazása azonban nem javasolható [9].

Az allopurinol és a pajzsmirigyműködés lehetséges összefüggései

A xantin-oxidáz (XO) a purinanyagcsere kulcsenzime, amely a hipoxantint xantinná, majd antioxidáns tulajdonságú húgsavvá oxidálja, és működése során reaktív oxigénfajták képződnek. A XO fiziológiás körülmények között közvetlenül képes $O_2^{\bullet -}$ és H_2O_2 képzésére [57, 58]. A XO molibdén-kofaktor segítségével oxidálja a xantint, az elektront két Fe-S klaszteren keresztül a FAD-koenzimhez szállítja, hogy a NAD-ot NADH-vá redukálja. Hipoxiás állapotban a NAD $^+$ elektronáramlasi affinitása a FAD-helyen csökken, az oxigén iránti affinitása pedig növekszik. Ez egy- és kétértékű elektronátvitelt jelent, $O_2^{\bullet -}$ -ot vagy H_2O_2 -ot generálva. Emiatt a XO-t a

sejtekben a H_2O_2 egyik forrásának tekintik, és hipoxiás károsodással hozzák összefüggésbe [59]. A húgysav hyperuricaemiát és köszvényt okoz, ezért a betegségek kezelésére több évtizede széles körben alkalmazzák a XO-gátló allopurinolt, mely csökkenti a húgysavszintet. Az allopurinol szubsztrátanalógnaként kötődik a XO-hoz, majd az enzim katalízise során oxipurinollá alakul. Az oxipurinol szoros, redoxállapot-függő komplexet képez a molibdén-kofaktor környezetében, ami tartós gátláshoz vezet. Az allopurinol és az oxipurinol nem azonos erősségű és nem azonos jellegű gátlást idéz elő [60].

Tünetmentes hyperuricaemia esetén azonban nem javallott az allopurinol alkalmazása [61], mert egyes betegekben az allopurinol, illetve metabolitja súlyos, életveszélyes mellékhatásokat válthat ki. Ezek közé tartoznak a fehérjékhez kötődve antigénként viselkedő metabolitok által kiváltott immunreakciók, amelyek súlyos bőrbetegségekhez, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer-túlérzékenységi szindrómához (DRESS), Stevens–Johnson-szindrómához (SJS), toxikus epidermalis necrolysishez (TEN), máj- és/vagy veseműködési zavarokhoz vezethetnek. A DRESS lefolyása során limbicus encephalitis, myocarditis és gyomor-bél rendszeri betegségek előfordulásáról is beszámoltak. Európában és Izraelben az allopurinol-kezelés okozza az SJS és TEN életveszélyes betegségeket, de hasonló jelentések érkeztek Szingapúrból, Koreából és Kínából is [62, 63].

Az SJS és különösen a TEN azonnali, intenzív ellátást igénylő, potenciálisan életveszélyes állapotok. A halálozás TEN esetén elérheti a 20–30%-ot, míg SJS-ben ennél kisebb arányú [64]. Különösen veszélyeztetettek a han kínai, koreai, thai és afroamerikai egyének, ezért az Amerikai Reumatológiai Kollégium (American College of Rheumatology) feltételesen javasolja a *HLA-B*58:01* tesztelését az allopurinol-kezelés megkezdése előtt az említett populáció tagjainál. Az európai és a japán népesség kevésbé érintett [61].

Az utóbbi időben azonban több klinikai megfigyelés és nagy adatbázis-alapú vizsgálat arra utal, hogy az allopurinol tartós alkalmazása összefügg a pajzsmirigy-funkció változásaival, különösen a TSH-szint emelkedésével, és ritkán immunmediált pajzsmirigy-érintettséggel is [46]. Az allopurinol-kezelés során kialakuló fájdalommentes thyreoiditisről is beszámoltak, amely idioszinkráziás vagy autoimmun mechanizmus lehetőségét veti fel, ugyanakkor nem tekinthető a gyógyszer tipikus mellékhatásának. A közleményben a DRESS-szel összefüggő fájdalommentes pajzsmirigygyulladás első esetét ismertetik. Megerősítik, hogy a *HLA-B*58:01* allél kockázati tényező a DRESS kialakulásában [65].

Perez-Ruiz és mtsai azt feltételezték, hogy a TSH változásai közvetlenül összefügghetnek a XO gátlásával, mivel a nagyobb dózis nagyobb hatással volt a TSH-ra vizsgálatukban [66].

Egy kontrollált klinikai vizsgálatban 15 urátköves beteg (9 férfi, 6 nő) hat hónapos allopurinol-kezelése során a TSH-szint emelkedését, valamint a szabad T3 és T4 enyhe csökkenését figyelték meg. Ultrahangvizsgálattal megnagyobbodott pajzsmirigy, fokozott vascularisatio és szerkezeti eltérések voltak kimutathatók, egyes esetekben gócképződéssel [67].

Egy nagyszabású, beágyazott eset-kontroll, retrospektív megfigyelés vizsgálat az allopurinol-használat és a megemelkedett TSH-szint közötti összefüggést elemezte öt kórház résztvevőinél. A dél-koreai kohorszvizsgálat szerint a hosszú távú allopurinol-kezelésben részesülő betegek ($n = 59\,307$) körében emelkedett, átlag 12,52 mIU/l TSH-szint volt megfigyelhető, miközben a T3- és T4-szintek nem mutattak szignifikáns eltérést. A szerzők felvetették, hogy az allopurinol szubklinikai hypothyreosist válthat ki, ugyanakkor az ok-okozati összefüggés nem volt egyértelműen igazolható [46].

Egy 52 éves tünetmentes hyperuricaemiás férfi beteget allopurinollal kezeltek. Néhány héttel a kezelés megkezdése után allopurinol-indukált túlérzékenységi szindrómája alakult ki. Később a betegnek fájdalommentes pajzsmirigygyulladása lett. Először thyreotoxosis, majd hypothyreosis alakult ki, antithyreoidea-antitestek nélkül. A szerzők szerint ez az első leírt eset, amikor az allopurinol-indukált túlérzékenységi szindrómát követően fájdalommentes thyreoiditist figyeltek meg [68].

Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan kísérletes vagy klinikai bizonyíték, amely alátámasztaná, hogy az allopurinol közvetlenül gátolja a pajzsmirigyhormon-bioszintézisben kulcsszerepet játszó DUOX2/DUOX2-tireoperoxidáz rendszert. Valószínűbb, hogy a pajzsmirigy-funkcióban megfigyelt eltérések a szisztémás XO-gátlás következtében kialakuló redox-homeostasis változásaihoz és immunmodulációs folyamatokhoz köthetők.

Genetikailag fogékony egyénekben a szisztémás immunaktivációval járó túlérzékenységi reakciók – elméletileg – úgynevezett „bystander” mechanizmus révén átmeneti pajzsmirigy-érintettséget válthatnak ki, bár ennek közvetlen bizonyítéka jelenleg nem áll rendelkezésre.

Következtetés

A Hashimoto-thyreoiditis komplex autoimmun pajzsmirigybetegség, amely számos társbetegséggel és több szervet érintő funkcionális eltéréssel járhat. Jelenlegi ismeretek alapján a betegség oki kezelése nem lehetséges. A terápiás megközelítés enyhíti a betegség klinikai tüneteit. Az autoimmun mechanizmus gátlására még nincs megfelelő gyógymód, ezért elsősorban az életminőség javítására, valamint a betegség progresszióját befolyásoló környezeti és anyagszere-tényezők, különösen a redox-egyensúlyt kedvezőtlen irányba eltoló hatások mérséklésére, megszüntetésére kell törekedni.

Anyagi támogatás: A dolgozat elkészítése nem részesült anyagi támogatásban.

A szerző a közlemény végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Rigutto S, Hoste C, Grasberger H, et al. Activation of dual oxidases Duox1 and Duox2. *J Biol Chem.* 2009; 284: 6725–6734.
- [2] Miot F, De Deken X. DUOX1 and DUOX2, DUOX1 and DUOX2. In: Pick E. (ed.) *NADPH Oxidases revisited: from function to structure.* Springer, Cham, 2023; pp. 229–245.
- [3] Ruggeri RM, Campenni A, Giuffrida G, et al. Oxidative stress as a key feature of autoimmune thyroiditis: an update. *Minerva Endocrinol.* 2020; 45: 326–344.
- [4] Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, et al. Deiodinases and the three types of thyroid hormone deiodination reactions. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021; 36: 952–964.
- [5] Hashimoto H. Knowledge of lymphomatous changes in the thyroid gland (struma lymphomatosa). [Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa).] *Langenbecks Arch Klin Chir.* 1912; 97: 219–248. [German]
- [6] Weetman AP. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after Hashimoto. *Eur Thyroid J.* 2013; 1: 243–250.
- [7] Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 174–180.
- [8] Ralli M, Angeletti D, Fiore M, et al. Hashimoto's thyroiditis: an update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 2020; 19: 102649.
- [9] Geetha K, Sasanka G, Pridvineel S, et al. A review on Hashimoto's thyreoiditis. *J Drug Deliv Ther.* 2023; 13: 250–254.
- [10] Ajjaj RA, Weetman AP. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. *Horm Metab Res.* 2015; 47: 702–710.
- [11] Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 391–397.
- [12] Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27: 485–517.
- [13] Akamizu T. Hashitoxicosis. *Nihon Rinsho* 2006; 28(Suppl 1): 279–281.
- [14] Ambasta A, Grenet G, Otte J, et al. Thyroid testing in primary hypothyroidism. *Afr J Prim Health Care Fam Med.* 2025; 17(1): e1–e4.
- [15] Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2646–2655. Erratum: *N Engl J Med.* 2003; 349: 620.
- [16] De Deken X, Miot F. DUOX defects and their roles in congenital hypothyroidism. *Methods Mol Biol.* 2019; 1982: 667–693.
- [17] Köhrl J. Selenium and the control of thyroid hormone metabolism. *Thyroid* 2005; 15: 841–853.
- [18] Macvanin MT, Gluvic Z, Zafirovic S, et al. The protective role of nutritional antioxidants against oxidative stress in thyroid disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 13: 1092837.
- [19] Cinemre DA, Cinemre GC, Serinkan FB, et al. The role of selenium, selenoproteins and oxidative DNA damage in etiopathogenesis of Hashimoto thyroiditis. *J Elementol.* 2022; 27: 755–764.
- [20] Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol.* 2017; 2017: 1297658.
- [21] Lv N, Huang C, Huang H, et al. Overexpression of glutathione S-transferases in human diseases: drug targets and therapeutic implications. *Antioxidants* 2023; 12: 1970.
- [22] Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J Med.* 2018; 54: 287–293.
- [23] Jomova K, Makova M, Alomar SY. Essential metals in health and disease. *Chem Biol Interact.* 2022; 367: 110173.
- [24] Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *J Biol Chem.* 2013; 288: 26464–26472.
- [25] Ghizal F, Dzapina A, Alhmadi HB, et al. Magnesium matters: a comprehensive review of its vital role in health and diseases. *Cureus* 2024; 16: e71392.
- [26] Szentmihályi K, Vinkler P, Fodor J, et al. The role of zinc in the homeostasis of human organism. [A cink szerepe az emberi szervezet homeostasisában.] *Orv Hetil.* 2009; 150: 681–687. [Hungarian]
- [27] Binesh A, Venkatachalam K. Copper in human health and disease: A comprehensive review. *J Biochem Mol Toxicol.* 2024; 38: e70052.
- [28] Baj J, Flieger W, Barbachowska A, et al. Consequences of disturbing manganese homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 14959.
- [29] Kudrin AV. Trace elements in regulation of NF- κ B activity. *J Trace Elem Med Biol.* 2000; 14: 129–142.
- [30] Blázovics A, Abaza M, Sipos P, et al. Biochemical and morphological changes in liver and gall-bladder bile of broiler chicken exposed to heavy metals (cadmium, lead, mercury). *Trace Elem Electrolyt.* 2002; 19: 42–47.
- [31] Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, et al. Heavy metal toxicity and the environment. *Exp Suppl.* 2012; 101: 133–164.
- [32] Jomova K, Alomar SY, Nepovimova E, et al. Heavy metals: toxicity and human health effects. *Arch Toxicol.* 2025; 99: 153–209.
- [33] Burek CL, Talor MV. Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. *J Autoimmun.* 2009; 33: 183–189.
- [34] Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev.* 2003; 24: 694–717.
- [35] Subhi O, Schulten HJ, Begatian N, et al. Genetic relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma with coexisting Hashimoto's thyroiditis. *PLoS ONE* 2020; 15: e0234566.
- [36] Gough SC, Simmonds MJ. The HLA region and autoimmune disease: associations and mechanisms of action. *Curr Genomics* 2007; 8: 453–465.
- [37] Yang T, Congia M, Macis MD, et al. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet.* 2005; 37: 1317–1319.
- [38] Ban Y, Tozaki T, Tobe T, et al. The regulatory T cell gene *FOXP3* and genetic susceptibility to thyroid autoimmunity: an association analysis in Caucasian and Japanese cohorts. *J Autoimmun.* 2007; 28: 201–207.
- [39] Hwangbo Y, Park YJ. Genome-wide association studies of autoimmune thyroid diseases, thyroid function, and thyroid cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2018; 33: 175–184.
- [40] Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2007; 357: 977–986.
- [41] Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. Genetic relationships between A20/TNFAIP3, chronic inflammation and autoimmune disease. *Biochem Soc Trans.* 2011; 39: 1086–1091.
- [42] Hu X, Wang X, Liang Y, et al. Cancer risk in Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 937871.
- [43] Blázovics A, Sárdi É. Methodological repertoire development to study the effect of dietary supplementation in cancer therapy. *Microchemical J.* 2018; 136: 121–127.

- [44] Linowiecka K, Guz J, Dziaman T, et al. The level of active DNA demethylation compounds in leukocytes and urine samples as potential epigenetic biomarkers in breast cancer patients. *Sci Rep.* 2024; 14: 6481.
- [45] Korsmo HW, Ekperikpe US, Daehn IS. Emerging roles of xanthine oxidoreductase in chronic kidney disease. *Antioxidants (Basel)* 2024; 13: 712.
- [46] Choi W, Yang YS, Chang DJ, et al. Association between the use of allopurinol and risk of increased thyroid-stimulating hormone level. *Sci Rep.* 2021; 11: 20305.
- [47] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842–857.
- [48] Lunec J, Holloway KA, Cooke MS, et al. Urinary 8-oxo-2'-deoxyguanosine: redox regulation of DNA repair in vivo. *Free Radic Biol Med.* 2002; 33: 875–885.
- [49] Azzi A, Gysin P, Kempná P, et al. Regulation of gene expression by alpha-tocopherol. *Biol Chem.* 2004; 385: 585–591.
- [50] Blázovics A. Redox homeostasis, bioactive agents and transduction therapy. *Curr Signal Transduct Ther.* 2007; 2: 226–239.
- [51] Süle K, Szentmihályi K, Szabó G, et al. Metal- and redox homeostasis in prostate cancer with vitamin D3 supplementation. *Biomed Pharmacother.* 2018; 105: 558–565.
- [52] Lugasi A, Dworschák E, Blázovics A, et al. Antioxidant and free radical scavenging properties of squeezed juice from black radish (*Raphanus sativus* L. var. *niger*) root. *Phytother Res.* 1998; 12: 502–506.
- [53] Bourbour F, Mahdavi B, Naghshi N, et al. The combined effects of an anti-inflammatory diet and curcumin supplementation on thyroid function and lipid profile in patients with Hashimoto's thyroiditis: a double-blind randomized clinical trial. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2026; 9: e70138.
- [54] Araújo EM, Coutinho-Lima CR, Sousa AS, et al. Effects of gluten-free diet in non-celiac Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2025; 17: 3437.
- [55] Pétervári E, Molnár A. Nutrition therapy for the management of pathological nutritional status in multimorbid elderly patients during hospitalization. Systematic review. [A multimorbid idős betegek kóros tápláltsági állapotának táplálásterápiával történő kezelése a kórházi ellátás során. Rendszerezett áttekintés.] *Orv Hetil.* 2025; 166: 1769–1776. [Hungarian]
- [56] Blázovics A. Abscisic acid – food chain and human health [Abszcizinsav – táplálkozási lánc és humán egészség.] *Orv Hetil.* 2025; 166: 43–49. [Hungarian]
- [57] Crawley WT, Jungels CG, Stenmark KR, et al. U-shaped association of uric acid to overall-cause mortality and its impact on clinical management of hyperuricemia. *Redox Biol.* 2022; 51: 102271.
- [58] Nagy I, Kisa-Nagy V, Bozsó Sz, et al. Paradigm shifts of hydrogen peroxide from surgery to cellular signaling. [A hidrogén-peroxid paradigmaváltásai a sebészettől a celluláris jelátvitelig.] *Orv Hetil.* 2026; 167: 119–128. [Hungarian]
- [59] Antonioli G, de Moraes G, Neves da Costa RP, et al. Advances in xanthine oxidase inhibition: a review of potential bioactive synthetic compounds. *Arch Pharm (Weinheim)* 2025; 358: e70079.
- [60] Sekine M, Okamoto K, Pai EF, et al. Allopurinol and oxypurinol differ in their strength and mechanisms of inhibition of xanthine oxidoreductase. *J Biol Chem.* 2023; 299: 105189.
- [61] Dean L, Kane M. Allopurinol therapy and HLA-B*58:01 genotype. In: *Medical Genetics Summaries* [Internet]. National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD). March 26, 2013. Last update: December 9, 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK127547/> [accessed: 2026 Feb 28].
- [62] Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 25–32.
- [63] Lee HY, Pang SM, Thamotharampillai T. Allopurinol-induced Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59: 352–353.]
- [64] Cho YT, Yang CW, Chu CY, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an interplay among drugs, viruses, and immune system. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 1243.
- [65] Cao ZH, Wei ZY, Zhu QY, et al. HLA-B*58:01 allele is associated with augmented risk for both mild and severe cutaneous adverse reactions induced by allopurinol in Han Chinese. *Pharmacogenomics* 2012; 13: 1193–1201.
- [66] Perez-Ruiz F, Chinchilla SP, Atxotegi J, et al. Increase in thyroid stimulating hormone levels in patients with gout treated with inhibitors of xanthine oxidoreductase. *Rheumatol Int.* 2015; 35: 1857–1861.
- [67] Faisal IM, Merkhani MM, Almkhtar HM. Effect of chronic allopurinol therapy on thyroid function in patients with urate stones. *J Adv Pharm Educ Res.* 2020; 10: 4–7.
- [68] Chen X, Cai Y, Ge X. Allopurinol-induced hypersensitivity syndrome followed by painless thyroiditis in a patient with asymptomatic hyperuricemia. *Arch Med Sci* 2020; 16: 1254–1256.

(Blázovics Anna dr.,
Budapest, Nagyvárud tér 4., 1089
e-mail: blazovics.anna@semmelweis.hu)