



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

HASHİMOTO HASTALIĞINDA SERUM SESTRİN 2

DÜZEYLERİ

Dr. Merve ATEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

2024

BOLU



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**HASHİMOTO HASTALIĞINDA SERUM SESTRİN 2
DÜZEYLERİ**

Dr. Merve ATEŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murat ALIŞIK

2024
BOLU

ETİK KURUL ONAY BELGESİ



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 350
Konu: Kararlar

08/08/2023

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Hashimoto hastalığında serum setrin2 düzeyleri.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Serum setrin2 levels in Hashimoto's disease.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Doç.Dr.Murat ALIŞIK
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Doç.Dr.Özgür Mehmet YİS, Araş.Gör.Dr.Merve ATEŞ, Uzm.Dr.Mesut ATEŞ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2023/239	Tarih (Date) 18.07.2023
	Doç.Dr.Murat ALIŞIK'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Başkan Yardımcısı)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Akif Hakan KURT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları /Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Abdülgani KAYMAZ (Üye)	Göz Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Kübra DEĞİRMENCI (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Doç. Dr. Birgül CERİT (Üye)	Hemşirelik Bölümü	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOCAAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Aysu KIYAN (Üye)	Halk Sağlığı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	
Dr.Öğr.Üyesi İbrahim Ethem TORUN (Üye)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	

ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŐKİN BEYAN

Bu tezin hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davranıldığı; başkalarının eserlerinden yararlanıldığında herhangi bir tahrifat yapılmadan atıfta bulunularak kaynak gösterildiği; bu tezin bir kısmı veya tamamının başka bir yerde tez çalışması olarak sunulmadığı beyan edilir.

Dr. Merve ATEŞ



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TEZ ONAY BELGESİ

Adayın Adı Soyadı: Merve ATEŞ

Anabilim Dalı/Bilim Dalı: Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Başlığı: Hashimoto Hastalığında Sestrin 2 Düzeyleri

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat Alışık

Tez Savunma Tarihi: 16/10/2024

Bu tez 16/10/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/ oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Doç. Dr. Özgür Mehmet YİS

Üye Prof. Dr. Mustafa DİLEK

Üye Doç. Dr. Murat ALIŞIK (Danışman)

DEKANLIK ONAYI

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK

BAİBÜ TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Murat ALIŞIK' a,

Asistanlık süresince eğitimime olan katkılarından ve desteklerinden dolayı anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Özgür Mehmet YİS'e ve anabilim dalından ayrılmadan önce kendisinden eğitim alma şansına sahip olduğum eski anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Güler BUĞDAYCI'ya,

Asistanlık boyunca arkadaşlık ve uyum içerisinde çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman ve her durumda sevgi ve destekleriyle yanımda olan ve bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan babam İsmail KARACA, annem Aysel KARACA ve kardeşim Melih KARACA' ya teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her alanında ve her koşulda, karşılaştığım her zorlukta sonsuz güven ve desteğiyle yanımda olan, asistanlık ve tez sürecimde hem bir meslektaş hem de hayat arkadaşı olarak desteğini her zaman hissettiğim eşim Mesut ATEŞ' e ve canım oğlum Deniz ATEŞ' e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD BEZİ.....	3
2.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi	3
2.1.2. Tiroid Hormon Biyosentezi	3
2.1.3. Tiroid Hormon Biyosentezinin Regülasyonu	6
2.1.4. Tiroid Hormonlarının Serumda Taşınması	7
2.1.4.1. Tiroksin Bağlayıcı Globülin (TBG)	8
2.1.4.2. Transtiretin (TTR)	9
2.1.4.3. Albümin	9
2.1.4.4. Lipoproteinler	9
2.1.5. Tiroid Hormonlarının Hücre İçine Alınması	10
2.1.6. Tiroid Hormonlarının Metabolizması	11
2.1.7. Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Etkileri	12
2.2. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ	13
2.2.1. Tiroid Hormonları	14
2.2.1.1. Tiroid Stimülan Hormon (TSH).....	14
2.2.1.2. Total Tiroid Hormonları (tT3 ve tT4).....	17
2.2.1.3. Serbest Tiroid Hormonları (sT3 ve sT4)	18
2.2.2. Tiroid Otoantikorları	19
2.2.2.1. Tiroid Peroksidaz Antikoru (Anti-TPO).....	19

2.2.2.2.	Tiroglobulin Antikoru (Anti-TG).....	19
2.2.2.3.	TSH Reseptör Antikorları (TRAb).....	20
2.2.3.	Tiroglobulin	20
2.2.4.	Kalsitonin	20
2.2.5.	Tiroid Fonksiyon Testlerinin Yorumlanması	21
2.3.	HASHİMOTO HASTALIĞI	22
2.3.1.	Patogenez.....	23
2.3.2.	Epidemiyoloji	23
2.3.3.	Etiyoloji	24
2.3.4.	Klinik.....	24
2.3.5.	Tanı.....	25
2.3.6.	Tedavi.....	25
2.4.	PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU	26
2.5.	HASHİMOTO HASTALIĞI VE PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU İLİŞKİSİ	27
2.6.	SESTRİN 2 (SES2).....	28
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1.	ÇALIŞMA POPÜLASYONU VE TASARIMI	32
3.2.	DAHİL OLMA VE DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	32
3.3.	KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI, ÇALIŞILMASI VE SAKLANMASI	33
3.4.	ELISA ANALİZİ	33
3.5.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	34
4.	BULGULAR	36

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN DAĞILIMI	36
4.2. HASTA GRUBUNUN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	37
4.3. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE OTOANTİKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	38
4.4. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ SERUM SESN2 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	39
4.5. HASTA GRUPLARI VE KONTROL GRUBUNUN SERUM SESN 2 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	41
4.6. SERUM SESN2 DÜZEYİNİN DEMOGRAFİK VE KLİNİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	42
4.7. SERUM SESN2 DÜZEYİNİN YAŞ, TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE OTOANTİKORLAR İLE İKİLİ KORELASYONU	44
4.8. SERUM SESN2 DÜZEYİNİN HASHİMOTO HASTALIĞI TANISI İÇİN ROC (RECEİVER OPERATING CHARACTERİSTİC) ANALİZİ	44
4.9. HASHİMOTO HASTALIĞI ÜZERİNDE ETKİLİ FAKTÖRLERİN LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ (MODEL)	46
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	53

TABLO LİSTESİ

Tablo 4. 1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	36
Tablo 4. 2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri	38
Tablo 4. 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Tiroid Fonksiyon Testleri ve Otoantikorları.....	39
Tablo 4. 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum SESN2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	40
Tablo 4. 5. Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Serum SESN2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	41
Tablo 4. 6. Serum SESN2 Düzeyinin Demografik ve Klinik Açından Değerlendirilmesi	43
Tablo 4. 7. Serum SESN2 Düzeyinin Yaş, Tiroid Fonksiyon Testleri ve Otoantikorlar ile İkili Korelasyonu.....	44
Tablo 4. 8. Serum SESN2 Düzeyinin Receiver Operating Characteristic (ROC) Analizi.....	45
Tablo 4. 9. Hashimoto Hastalığı Üzerinde Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi (Model).....	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2. 1. SESN2 indüksiyonun mekanizması ve SESN2'nin çeşitli sistemlerdeki potansiyel rolü (L.-X. Wang et al., 2019)	30
Şekil 4. 1. Hashimoto Hastaları ve Kontrol Grubunun SESN2 Düzeylerinin Kutu Grafiği (Box Plot) ile Gösterimi. (Kutu grafiğinde ortanca, 1. çeyrek ve 3. çeyrek değerleri, minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir)	40
Şekil 4. 2. Hashimoto Hastalığı Alt Grupları ve Kontrol Grubunun Sestrin 2 Düzeylerinin Kutu Grafiği (Box Plot) ile Gösterimi. (Kutu grafiğinde ortanca, 1. çeyrek ve 3. çeyrek değerleri, minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir).	42
Şekil 4. 3. Serum SESN2 Düzeyinin Receiver Operating Characteristic (ROC) Analizi	45

KISALTMALAR

AMPK	: Adenozin Monofosfat Bağımlı Protein Kinaz
Anti-TG	: Anti Tiroglobulin
Anti-TPO	: Anti Tiroperoksidaz
ATA	: American Thyroid Association
CAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
DIT	: Diiyodotirozin
DTK	: Diferansiye Tiroid Kanseri
D1	: Tip 1 İyodotironin Deiyodinaz
D2	: Tip 2 İyodotironin Deiyodinaz
D3	: Tip 3 İyodotironin Deiyodinaz
ED	: Denge Dyalizi
ELISA	: Enzim Bağlı Immunosorbent Ölçüm
ER	: Endoplazmik Retikulum
GTPaz	: Guanin Trifosfataz
HAb	: Heterofil Antikor
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
ICMA	: İmmünokemilüminometrik Analiz
IFCC	: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IG	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
IMA	: İmmünometrik Analiz
LAT	: L Aminoasit Taşıyıcı

LC-MS/MS	: Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi
LC3B	: Mikrotübülle İlişkili Protein 1 Hafif Zincir 3
MCT	: Monokarboksilat Taşıyıcılar
MIT	: Monoiyodotirozin
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MTK	: Medüller Tiroid Kanseri
MTOR	: Memeli Rapamisin Hedefi
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NIS	: Sodyum İyot Simporter
OATP	: Organik Anyon Taşıma Proteinleri
PTK	: Papiller Tiroid Kanseri
RIA	: Radyoimmünassay
RT3	: Reverse Triiyodotironin
SESN2	: Sestrin 2
SLCO	: Solute Carrier Organic Anion Transporter
ST3	: Serbest Triiyodotironin
ST4	: Serbest Tetraiyodotironin
TAT	: T Aminoasit Taşıyıcı
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TFT	: Tiroid Fonksiyon Testi
TG	: Tiroglobulin
Th1	: Yardımcı T hücresi 1
Th2	: Yardımcı T hücresi 2
TPO	: Tiroperoksidaz
TRH	: Tiroid Salgılatıcı Hormon

TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
TSHAb	: TSH Otoantikoru
TSHRAb	: TSH Reseptör Antikoru
TSI	: Tiroid Stimülan İmmünoglobulin
TTR	: Transtiretin
TT3	: Total T3
TT4	: Total T4
T3	: L-triyyodotironin
T4	: L-tetraiyodotironin

ÖZET

Amaç: Hashimoto Hastalığı, tiroid bezinin otoimmün bir süreçle tahrip edildiği bir hastalıktır. Hastaların tiroid dokularında hücre büyümesi ile otofaji arasındaki dengeyi koordine etmede önemli bir rol oynayan memeli rapamisin hedefi (mTOR) proteininin ekspresyonu yüksektir. Sestrinler, oksidatif stresi azaltan ve adenosin monofosfat bağımlı protein kinaz (AMPK)-mTOR sinyal yolunu düzenleyen, evrimsel olarak korunmuş ve stresle indüklenebilen bir protein ailesidir. Bu ailenin bir üyesi olan Sestrin 2 (SESN2); oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi, otofaji, metabolizma ve inflamasyonu düzenleyerek koruyucu etki sağlar. Çalışmanın amacı, Hashimoto Hastalığı olan hastaların serum Sestrin2 düzeylerini sağlıklı yetişkinlerle karşılaştırarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak tasarlanan bu çalışmaya hastaneye başvuran Hashimoto hastaları ve sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Hasta grubu ötiroidi ve subklinik hipotiroidi grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden tiroid otoantikorları, serbest T4 ve TSH çalışıldı. Bu örneklerden kalan serumlar -80 °C’de saklandı ve sonrasında serum SESN2 ELISA kiti ile Sestrin 2 çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya 110 hasta ve 64 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubunda ortalama SESN2 düzeyleri [1,363 ng/ml (1,104 ile 2,028)] kontrol grubundan [(1,834 ng/ml (1,343 ile 2,640)] anlamlı olarak düşüktü ($p=0,002$). Ötiroidi ve subklinik hipotiroidi hasta gruplarında SESN2 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada Hashimoto Hastalığı’nda serum SESN2 düzeylerinin sağlıklı yetişkinlere göre daha düşük bulunması SESN2’nin Hashimoto Hastalığının patofizyolojisinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar, Hashimoto Hastalığı’nda SESN2’nin

düzenlenmesinin hastalığın seyrine ve patolojik süreçlerine etkisinin daha iyi anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto, SESN2, Sestrin 2, Tiroidit



SERUM SESTRIN 2 LEVELS IN HASHIMOTO'S DISEASE

ABSTRACT

Background: Hashimoto's disease is a disease in which the thyroid gland is destroyed by an autoimmune process. The expression of mammalian target of rapamycin (mTOR) protein, which plays an important role in coordinating the balance between cell growth and autophagy, is high in the thyroid tissues of patients. Sestrins are an evolutionarily conserved and stress-inducible protein family that reduces oxidative stress and regulates the adenosine monophosphate-dependent protein kinase (AMPK)-mTOR signaling pathway. Sestrin 2 (SESN2), a member of this family, provides a protective effect by regulating oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, autophagy, metabolism, and inflammation. The aim of the study was to evaluate the serum Sestrin2 levels of patients with Hashimoto's disease compared to healthy adults.

Materials and Methods: This prospectively designed study included Hashimoto patients and healthy volunteers who applied to the hospital. The patient group was divided into two groups as euthyroid and subclinical hypothyroid groups. Thyroid autoantibodies, free T4 and TSH were studied from blood samples taken from the patient and control groups. The remaining sera from these samples were stored at -80 °C and then the serum was studied with the SESN2 ELISA kit for Sestrin 2.

Results: The study included 110 patients and 64 healthy volunteers. No significant difference was found between the patient and control groups in terms of age and gender ($p>0.05$). Median SESN2 levels in the patient group [1.363 ng/ml (1.104 to 2.028)] were significantly lower than in the control group [1.834 ng/ml (1.343 to 2.640)] ($p=0.002$). No significant difference was found in SESN2 levels between the euthyroid and subclinical hypothyroid patient groups ($p>0.05$).

Conclusion: In this study, SESN2 levels in the serum of Hashimoto's disease were found to be lower than in healthy adults, suggesting that SESN2 may play a role in the pathophysiology of Hashimoto's disease. These results indicate that further research is needed to better understand the effect of SESN2 regulation on the course and pathological processes of the disease in Hashimoto's disease.

Key Words: Hashimoto, SESN2, Sestrin 2, Thyroiditis



1. GİRİŞ

Hashimoto Hastalığı; tiroid bezinin tiroide özgü otoantikolar ve hücrel bağışıklık tarafından tahrip edildiğı, kronik lenfositik tiroidit olarak da bilinen ve oldukça sık görülen otoimmün bir hastalıktır. Kesin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, Hashimoto Hastalığı genetik unsurlar, çevresel faktörler ve epigenetik etkiler arasındaki etkileşim ile ilişkilidir (Ralli et al., 2020). Otoimmün tiroid hastalıkları içerisinde en sık görülen tiroidit olan Hashimoto Hastalığı'nın insidansı %0,03-0,15 olup, kadınlarda erkeklere göre 7 kat daha fazla görülmektedir(Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğı, 2023). Hashimoto Hastalığı, anatomik olarak tiroid bezine yakın olan servikal yapıların sıkışması sonucu disfoni, dispne ve disfaji gibi lokal semptomlara sebep olabilirken, tiroid bezinde fonksiyon kaybı sonrasında gelişen primer hipotiroidizm nedeniyle sistemik semptomlara neden olur. Metabolik süreçlerin genel olarak yavaşlaması sonucu yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık, kilo alımı, derin tendon reflekslerinde gecikme ve bradikardi gibi semptom ve bulgular görülür (Caturegli et al., 2014). Hashimoto Hastalığı tanısı; hastanın klinik özellikleri, serumda tiroid antijenlerine karşı otoantikoların varlığı ve histolojik bulgulara dayanır (Ralli et al., 2020).

Hashimoto Hastalığı'nda, hastaların tiroid dokularında hücre büyümesi ve otofaji arasındaki dengeyi koordine etmede önemli bir rol oynayan ve bir protein kinaz olan memeli rapamisin hedefi (mTOR) proteininin ekspresyonunun yüksek olduğu bulunmuştur. Hashimoto Hastalığı'ndaki yüksek mTOR seviyesi tiroid dokusunda daha düşük otofaji gerçekleşmesine neden olmaktadır (He et al., 2021).

Sestrinler, oksidatif stresi baskılayan ve adenosin monofosfat bağımlı protein kinaz-memeli rapamisin hedefi (AMPK-mTOR) sinyalini düzenleyen, evrimsel olarak korunmuş, stresle indüklenabilen bir protein ailesidir (J. H. Lee et al., 2013). Sestrin ailesinin bir üyesi

olan Sestrin2 (SESN2)'nin mTOR'u güçlü bir şekilde inhibe edebildiği ve otofajinin pozitif bir düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir (Li et al., 2021).

Hashimoto Hastalığı'nın papiller tiroid kanseri (PTK) riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Caturegli et al., 2014) ve PTK'de otofajinin aktive edilmesinin apoptozu indükleyerek kanserin ilerlemesini önleyebileceği gösterilmiştir (Zhang et al., 2015). Ayrıca PTK tedavisi üzerine yapılan bir çalışmada, SESN2 düzeyinin kanserli dokularda normal tiroid dokusuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur (Qu et al., 2022).

En iyi bilgilerimize göre Hashimoto Hastalığı'nda SESN2 düzeyleri daha önce çalışılmamıştır. SESN2 ile mTOR arasındaki ilişki, Hashimoto Hastalığı'ndaki yüksek mTOR seviyesinin sebebinin, PTK'de olduğu gibi hastalardaki düşük SESN2 seviyelerinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçların, Hashimoto Hastalığı'nda SESN2 düzeyine yönelik yeni tedavi yöntemlerine ışık tutabileceği düşünülmektedir.

Bu bilgiler ışığında, bu çalışmanın amacı Hashimoto Hastalığı'nda serum Sestrin2 düzeyini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ

2.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi, isthmus adı verilen yapı ile birbirine bağlanmış iki lobdan oluşan yumuşak kırmızımsı parankimal bir organdır. Anatomik pozisyonunda tiroid bezi sternotiroid ve sternohyoid kasların arkasında yer alır ve krikoid kıkırdak ve trakeal halkaları sarar. Laringeal tiroid kıkırdağının altında bulunur ve tipik olarak C5-T1 vertebral seviyelere denk gelir (Policeni et al., 2012).

Tiroid bezi son derece zengin bir damar ağına sahiptir, böbrekten 6 kat, beyinden ise 3 ila 4 kat daha fazla damar içerdiği tahmin edilmektedir. Superior ve inferior tiroid arterlerle kanlanır. Nüfusun %10' unda tiroid ima arteri olarak bilinen ek bir arter daha vardır. Superior tiroid ven, median tiroid ven ve inferior tiroid ven olmak üzere 3 ven tarafından drene edilir. Tiroid bezinin lenfatik drenajı alt derin servikal, prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal nodları içerir. Tiroid bezinin inervasyonu otonom sinir sistemi ile gerçekleşir. Bu sistem hormon üretimi veya salgılanmasında etkili değildir ancak vasküler sistemi etkiler (Allen & Fingeret, 2023).

2.1.2 Tiroid Hormon Biyosentezi

Tiroid bezinin salgıladığı iki hormon vardır: L-tiroksin (tetraiyodotironin, T4) ve L-triiodotironin (T3). Bu hormonların temel bileşeni iyottur, T4'ün %65'i, T3'ün ise %58'i iyot içerir. Besinlerle alınan iyot ince barsaktan emilip dolaşıma geçerek tiroid bezine ulaşır. Tiroide ulaşan iyot burada konsantre edilir, oksitlenir ve daha sonra T4 ve T3 oluşturmak üzere tiroglobuline (TG) bağlanır (Maenhaut et al., 2015). TG tiroidin fonksiyonel birimleri olan

tiroid foliküllerindeki tiroisitler tarafından üretilip foliküllerin lümeninde depolanan öncü bir proteindir ve iyot içermez (Shahid et al., 2023). TG'nin proteolizi sonrasında hormonlar dolaşıma salınır ve spesifik bağlayıcı proteinler hormonları hedef dokulara ulaştırır (Maenhaut et al., 2015).

Hormon sentezi için gerekli olan iyot; dolaşımdan tirositlere, protein kinaz A fosforilasyonu sonucu aktivitesi artırılan bazolateral sodyum/iyodid simporter (NIS) ile taşınır. NIS elektrokimyasal gradiyente karşı iki Na^+ iyonu ve bir I^- iyonunun (iyodid) hücre içine geçişini sağlar. NIS, sodyum/glikoz simporter ailesine aittir. İyodun taşınması enerji bağımlıdır ve O_2 gerektirir (Maenhaut et al., 2015).

Foliküler lümene iyotun taşınması iki aşamalı bir süreçtir. Tiroisitlerin bazolateral plazma membranı boyunca NIS ile taşınan iyot, apikal membrandan foliküler lümene geçerken pasif taşıma gerçekleşir. İlk olarak; iyot, tiroisitlerin bazolateral plazma membranında bulunan NIS aracılığı ile hücre içine aktif olarak taşınır. İkinci aşamada ise apikal membrandan foliküler lümene pasif taşınım yoluyla geçer (Benvenga et al., 2018). Apikal membrandaki pasif geçişte etkili olan proteinler tam olarak tanımlanmamıştır, ancak pendrin proteinin (Royaux et al., 2000) ve kalsiyumla aktive olan bir klorür kanalı olan Anoktamin-1/ Transmembran Protein (TEM) 16A'nın apikal iyot taşınmasından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Twyffels et al., 2014).

Tiroid hormon sentezinde etkili bir enzim olan tiroid peroksidaz (TPO), polizomlarda sentezlendikten sonra ER zarına yerleşip çekirdek glikozilasyonuna uğrar. Daha sonra golgiye taşınarak terminal glikozilasyona uğrar ve TG ile birlikte transport vezikülleri içerisinde paketlenir. Bu veziküllerün apikal plazma zarıyla birleşmesi ile TPO tiroisitlerin apikal kutbuna iletilmiş olur ve TPO tiroid foliküler lümeninde bağlı hem ile katalitik bölgesini açığa çıkarır (Benvenga et al., 2021). Tiroit peroksidaz (TPO), tiroid hormonlarının sentezi sırasında

iyodidin oksidasyonu, tiroglobulin iyodinasyonu ve iyodotirozinlerin birleşmesini katalize eder. TPO'nun işlevi için gerekli olan hidrojen peroksit (H_2O_2), membrana bağlı nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) bağımlı bir flavoprotein enzim kompleksinden kaynaklanır. Bu NADPH bağımlı protein tarafından üretilen H_2O_2 , protein iyodinasyonu ve dolayısıyla iyot desteği yeterli olduğunda tiroid hormonu sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır. Tiroid bezinde H_2O_2 üretimi ve iyotlama süreci, kalsiyum-fosfatidilinositol yolu tarafından uyarılır (Maenhaut et al., 2015).

Primer görevi tiroid hormonlarının sentezi ve depolanması için polipeptid omurga kaynağı sağlamak olan TG, tiroid bezinde en çok bulunan proteindir. Foliküler lümen içindeki konsantrasyonu 200-300 g/L'ye kadar ulaşabilir (Dunn & Dunn, 2000). Eksternal iyotun az veya dengesiz olduğu durumlarda iyot depolama ve geri alma için uygun bir depo işlevi de görebilir. Yeni sentezlenen TG polipeptid zincirleri; sırasıyla düz endoplazmik retikulumun (RER) lümenine girer, çekirdek glikozilasyonuna uğrar, dimerize olur ve teminal glikozilasyon için golgiye gönderilir. TG'nin iyodinasyonu ve hormon oluşumu, apikal plazma zarı ile lümen sınırında meydana gelir ve olgun hormon içeren moleküller, tiroid folikül kolloid içeriğinin büyük kısmını oluşturdıkları foliküler lümende depolanır. TG ağırlığının %10'unu karbonhidratlar oluşturduğundan glikozilasyon TG maturasyonunda oldukça önemli bir basamaktır (Maenhaut et al., 2015).

Tiroid hormonu sentezinde ilk adım, monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşturmak için iyotun TG'deki tirozil kalıntılarına bağlanmasıdır. Apikal plazma zarı-folikül lümen sınırında gerçekleşen bu adımdan sonra iki komşu iyodotirosil kalıntısı iyodotironin oluşturmak üzere birleştirilir. İki DIT molekülü T_4 'ü oluşturur; bir DIT ve bir MIT molekülü T_3 'ü oluşturur. Gerçekleşen bu reaksiyon TPO tarafından katalize edilir, H_2O_2 gerektirir ve TG yapısına sıkı bir şekilde bağımlıdır (Carvalho & Dupuy, 2017).

Tiroid folikül lümeninde bulunan TG'lerin foliküler hücrelere endositozu sonrasında serbest tiroid hormonlarının salınması için sitoplazmik lizozomlar ile proteolize edilir. Ortaya çıkan hormonlar dolaşıma verilerek hedef dokulara ulaştırılır. Non-iodine TG, iodine TG ve iyodotironin rezidüleri içeren TG olmak üzere üç formda bulunan folikül lümenindeki TG'ler dolaşıma salınmak için öncelikle apikal membrandan tirositlerin içine geçer. Bu geçiş makropinositoz (fagositoz) ve mikropinositoz (vezikül bağımlı endositoz) olmak üzere iki farklı şekilde olur. Mikropinositoz geçişten sorumlu temel yol iken akut bir uyarı durumunda makropinositoz devreye girer. Daha sonrasında lizozomlara iletilen TG'ler proteazlar, glikohidrolazlar, fosfatazlar, sülfatazlar gibi farklı lizozomal enzimler ile hidrolize edilir, TG tamamen parçalanır ve tiroid hormonları ortaya çıkarılır. Bu hormonlar membran taşıyıcılar ile tirositlerden çıkıp dolaşıma girer. Bu esnada TG'de dolaşıma sızabilir ve bu durum artan tiroid aktivitesi açısından klinik olarak anlam taşımaktadır (Maenhaut et al., 2015).

Hormon sentezinde en önemli kontrol faktörleri iyot ve TSH'dir. Yetersiz miktarda iyot, yetersiz tiroid hormonu üretimine, TSH salgısının ve tiroid uyarımının artmasına ve bunu telafi etmek amacıyla guatra yol açar. Aşırı iyot, H_2O_2 oluşumunu inhibe edip TG iyodinasyonunu bloke ederek tiroid hormonu sentezini inhibe eder (Corvilain et al., 1988). TSH, tiroid hormonu sentezi ve salınımindaki hemen hemen her adımı etkiler. Hormon salgılanması üzerindeki etkilerini cAMP kaskadı ile sentez üzerindeki etkilerini ise Gq/fosfolipaz C kaskadı ile gerçekleştirir (Song et al., 2010).

2.1.3. Tiroid Hormon Biyosentezinin Regülasyonu

Sağlıklı insanlarda tiroid fonksiyonu büyük ölçüde TSH'nin sentez ve salgılanmasını düzenleyen tirotropin salgılayan hormonun (TRH) etkileri ve dolaşımdaki tiroid hormonlarının hipotalamus ve hipofiz düzeylerindeki geri bildirimleri gibi faktörlere bağlıdır (Mariotti & Beck-Peccoz, 2000).

Hipotalamustan salgılanan TRH, hipofiz bezinden TSH üretimini uyarır. TSH ise tiroid bezinde hormon üretimini tetikler. T4 ve T3'ün %99'dan fazlası taşıyıcı proteinlere bağlanırken, çok küçük bir kısmı serbest hormon olarak dolaşır. Serbest hormon fraksiyonu, hedef hücrelerin çekirdeklerindeki reseptörlere bağlanarak hedef dokularda etkisini gösterir. Ayrıca hem hipotalamusa hem de hipofiz bezine negatif geri bildirim sağlayarak homeostatik tiroid hormonu sentez döngüsünü sıkı bir şekilde düzenlerler (Soh & Aw, 2019).

Ön hipofiz tarafından sentezlenen ve salınan TSH; tiroid gelişimi, büyümesi ve çalışması için temel düzenleyicidir. TSH'nin salgılanması TRH aracılığıyla gerçekleşen hipotalamustan gelen pozitif bildirimin ve dolaşımdaki tiroid hormonlarının negatif bildirimi ile diğer daha az etkili düzenleyicilerin sonucudur. Hipofiz ve hipotalamusta tiroid hormonlarından gelen negatif geri bildirim TRH sekresyonunu inhibe eder. Böylece hipotalamus, hipofiz ve tiroid, tiroid hormonlarının dolaşımdaki konsantrasyonunu düzenleyen Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid aksını oluşturur (Ortiga-Carvalho et al., 2016). T3, negatif geri bildirim mekanizması yoluyla TRH geninin en önemli düzenleyicisidir. Düşük tiroid hormon seviyeleri paraventriküler nükleustan TRH ekspresyonunu artırarak TSH ve tiroid hormonu üretimini artırır (Mariotti & Beck-Peccoz, 2000).

2.1.4. Tiroid Hormonlarının Serumda Taşınması

Vücuttaki tiroid hormonlarının etkisi, dokulara ulaşan hormon miktarına, hormon aktivasyonuna ve hücre çekirdeğinde ve sitoplazmada değişmemiş tiroid hormonu reseptörlerinin varlığına bağlıdır. Tiroid hormonları hücrelere serbest formda girer, bu sebeple tiroid hormonunun etkilerini değerlendirirken toplam hormon seviyesi yerine serbest hormon konsantrasyonu değerlendirmek daha doğrudur. Serumdaki serbest hormon miktarı salgılama ve atılımın dengeli bir şekilde uyarılıp baskılanması ile düzenlenir. Serbest hormon miktarını dengede tutmak için taşıyıcı proteinlere gerek vardır, bu proteinlerin konsantrasyonu total tiroid

hormon konsantrasyonuyla orantılıdır ve serbest hormon seviyesi dengesinin korunmasını sağlar (Refetoff, 2023).

Taşıyıcı proteinler ihtiyaç anında serbest hormon sağlamak için ekstratiroidal tiroid hormon havuzu işlevi görmektedir. Bu nedenle bu proteinlerin vücuttaki ani tiroid hormon dalgalanmalarını önlediği düşünülebilir (Mimoto & Refetoff, 2020). Taşıyıcı proteinlerin bir diğer işlevi ise küçük iyodotironin moleküllerine makromoleküler özellikler kazandırarak iyot kaybına karşı ek bir koruma görevi görmesi ve idrar ile iyot kaybını kısıtlamasıdır. Ayrıca dolaşımdaki tiroid hormon düzeyindeki değişikliklerin organ dokularındaki tüm hücrelere hızla iletilmesinde de etkili oldukları düşünülmektedir (Refetoff, 2023).

Total serum T4'ün yaklaşık %0,03'ü ve total serum T3'ün % 0,3'ü serbest formdadır. Başlıca serum tiroid hormon bağlayıcı proteinler; tiroksin bağlayıcı globulin (TBG veya tiropeksin), transtiretin [TTR veya tiroksin bağlayıcı prealbümin (TBPA)] ve albümindir. Diğer birçok serum proteininin, özellikle yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin, T4 ve T3'ü bağlamasına rağmen genel hormon taşınmasına katkısı hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda ihmal edilebilir düzeydedir (Mimoto & Refetoff, 2020). TBG, TTR'den 50 kat, albüminden 7000 kat daha yüksek tiroid hormon afinitesine sahiptir. TBG, serum T4'ün %75'ini bağlarken, TTR ve albümin sırasıyla yalnızca %20 ve %5'ini bağlar (Refetoff, 2023).

2.1.4.1. Tiroksin Bağlayıcı Globülin (TBG)

İlk tespit edildiğinde serumda majör tiroid hormonu taşıma proteini olarak tanımlanan TBG asidik bir glikoproteindir. Tiroksin bağlayıcı globulin olarak belirtilmesine rağmen molekül T3 ve revers T3'e (rT3) de bağlanmaktadır (Mondal et al., 2016). TBG, serum T4 ve T3'ün %75'ini bağladığından serumdaki toplam iyodotironin seviyeleri üzerinde en etkili taşıyıcı proteindir. TBG molekülü, T4 için afinitesi T3'ten biraz daha yüksek olan tek bir

iyodotironin bağlanma bölgesine sahiptir. Normal TBG konsantrasyonunda proteinlerin yaklaşık üçte biri, başta T4 olmak üzere tiroid hormonu taşır. Biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 5 gündür ve karaciğer tarafından elimine edilir (Refetoff, 2023)

2.1.4.2. Transtiretin (TTR)

TTR, karbonhidrat içermemesine rağmen oldukça asidik olan bir homotetramerdir. İlk olarak albümine benzer anodal elektroforetik hareketliliği nedeniyle TBPA olarak adlandırılmıştır ve ilk kez 1958'de T4'ü bağladığı tespit edilmiştir (Ingbar, 1958). Daha sonra TTR'nin retinol bağlayıcı protein ile de kompleks oluşturduğu ve dolayısıyla A vitamininin (retinol) taşınmasında rol oynadığı gösterilmiştir (Kanai et al., 1968). TTR konsantrasyonu serumda TBG'ye göre 20 kat daha fazladır fakat hormon taşınmasında daha az rol oynar (Refetoff, 2023).

2.1.4.3. Albümin

Albümin karaciğer tarafından sentezlenen karbonhidrat içermeyen bir proteindir. Hidrofobik hormonlar ve ilaçlar da dahil olmak üzere çeşitli maddelerle birleşir ve dolayısıyla tiroid hormonlarının albümin ile olan ilişkisi nonspesifiktir (Mondal et al., 2016). Albümin üzerindeki çeşitli iyodotironin bağlanma bölgelerinden yalnızca birinin T4 ve T3'e karşı nispeten yüksek afinitesi vardır. Ancak bu afinite TBG'den 10.000 kat daha düşüktür (Refetoff, 2023).

2.1.4.4. Lipoproteinler

Lipoproteinler T4'e ve bir miktar da T3'e bağlanır. T4'e bağlanma afinitesi TTR'ye benzer. Bu proteinlerin serumdaki toplam T4'ün kabaca %3'ünü ve toplam T3'ün %6'sını taşıdığı tahmin edilmektedir (Refetoff, 2023).

2.1.5. Tiroid Hormonlarının Hücre İçine Alınması

Tiroid hormonlarının etkilerini gösterebilmeleri için hücre içine girip nükleer hormon reseptörlerine ulaşmaları gerekir ve aminoasit yapıda oldukları için hedef hücreye girişlerinde plazma membran taşıyıcıları gereklidir. Tiroid hormonlarının hücre içine alınmasında görevli en çok bilinen plazma membran taşıyıcıları; organik anyon taşıma proteinleri (OATP), aminoasit taşıyıcılar, monokarboksilat taşıyıcılardır (MCT). (Braun & Schweizer, 2018).

Organik anyon taşıma polipeptitleri (OATP), farklı iyodotironinleri ve bunların sülfat konjugatlarını taşıdığı gösterilen geniş bir homolog protein ailesidir (Hagenbuch, 2007). Bu taşıyıcıları kodlayan genlere artık SLCO (Solute Carrier Organic Anion Transporter) ailesi adı verilmektedir. Bu ailenin bazı üyeleri tek bir dokuda eksprese edilirken daha geniş bir doku dağılımına sahip olan üyeler de vardır. Kodlanan OATP'lerin hepsinin iyodotironinleri taşıdığı gösterilmiştir (van der Deure et al., 2010). Tiroid hormonu taşıyan tek SLCO olan SLC10 (Solute Carrier Organic Anion Transporter 10) ailesi üyesi olan sodyum-taurokolat kotransport polipeptidin (NTCP, SLC10A1), farklı iyodotironinlerin ve bunların sülfatlarının alımını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Refetoff, 2023).

Aminopropiyonik asit içeren amino asit metabolitleri nedeniyle, tiroid hormonlarının plazma zarını geçmelerinde aminoasit taşıyıcılar da etkilidir. Tiroid hormonları L ve T aminoasit alım sistemleri ile hücre içine alınabilir. L aminoasit taşıyıcıları LAT1 (SLC7A5) ve LAT2 (SLC7A8) nöronlara, astrositlere ve muhtemelen diğer hücre tiplerine enerjiden bağımsız tiroid hormonu alımına aracılık eder (Refetoff, 2023). MCT10 (SLC16A10) olarak da bilinen T aminoasit taşıyıcısı TAT1 T3'ü taşırken T4'ü taşımaz (Friesema et al., 2008). TAT1 ile olan benzerliğinden yola çıkılarak MCT8'in tiroid hormon taşınmasında etkisinin olup olmadığı araştırılmış, MCT8'in TAT1 gibi bir aminoasit taşıyıcısı olmadığı fakat karaciğer,

böbrek, beyin ve hipofiz gibi birçok doku ve organda eksprese edilen çok spesifik bir tiroid hormonu taşıyıcısı olduğu bulunmuştur (Friesema et al., 2008)

2.1.6 Tiroid Hormonlarının Metabolizması

Sağlıklı insanlarda tiroid bezinde ağırlıklı olarak prohormon T4 ve az miktarda biyoaktif hormon T3 üretilir. T3'ün büyük bir kısmı periferik dokularda T4'ün enzimatik deiyodinasyonu ile üretilir (R. P. Peeters & Visser, 2000).

Tiroid hormonlarının metabolize edilmesinde deiyodinasyon, sülfatasyon ve glukuronidasyon etkilidir. Deiyodinasyon için tip 1 (D1), tip 2 (D2) ve tip 3 (D3) iyodotironin deiyodinazlar olarak adlandırılan üç enzim bulunmuştur. D1 ve D2, prohormon T4'ü biyoaktif formu T3'e dönüştürür ve rT3'ü 3,3'-T2'ye indirger. D3 ise T4'ü rT3'e ve T3'ü 3,3'-T2'ye indirger (Larsen & Zavacki, 2012).

Karaciğer ve böbrekte eksprese edilen D1 rT3'ü dolaşımdan temizler ve plazma T3 üretimine katkıda bulunur. D2 santral sinir sisteminde, hipofizde, kahverengi yağ dokusunda ve kasta eksprese edilir. D2, fizyolojik ihtiyaçlara göre hücrenin tiroid hormonu durumunu düzenler. D3 fetal dokularda ve yetişkin beyin dokusunda eksprese edilir. Ayrıca D3, kritik hastalık veya spesifik kanserler gibi belirli patolojik koşullar altında yeniden eksprese edilebilir (R. P. Peeters & Visser, 2000).

Tiroid hormonları fenolik hidroksil grubunun sülfat veya glukuronik asit ile konjugasyonu yoluyla da metabolize edilir (Wu et al., 2005). Genel amacı substratların suda çözünürlüğünü arttırmak ve böylece safra ve/veya idrarla atılmasını kolaylaştırmak olan sülfatasyon ve glukuronidasyon reaksiyonları faz II detoksifikasyon reaksiyonları olarak adlandırılan reaksiyonlardır (Kröner et al., 2021). Ancak sülfatlanmış tiroid hormonlarının seviyeleri normalde plazma, safra ve idrarda çok düşüktür, çünkü bu konjugatlar D1 tarafından

hızlı bir şekilde parçalanır. Bu sebeple sülfatasyonun tiroid hormonunun geri dönüşümsüz inaktivasyonuna yol açan primer adım olduğu düşünülmektedir (R. P. Peeters et al., 2005).

Sülfatasyonun aksine glukuronidasyona uğrayan tiroid hormonları safrayla hızla atılır. Ancak, hormonların glukuronik asit konjugeleri barsaklarda bakteriyel β -glukuronidazlar ile hidrolize uğrar ve sonrasında serbest kalan tiroid hormonlarının bir kısmı yeniden emilir ve tiroid hormonlarının enterohepatik döngüsü başlar (Wu et al., 2005).

2.1.7 Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Etkileri

Tiroid hormonları metabolizma, büyüme ve diğer birçok vücut fonksiyonunun kontrolünde oldukça etkilidir. Kalp, santral sinir sistemi, otonom sinir sistemi, kemik, gastrointestinal sistem ve metabolizma dahil olmak üzere vücuttaki hemen hemen her organ sistemini etkiler. İntranükleer reseptörlerine bağlanarak metabolizma hızını ve termogenezi arttıran genleri aktive eder. Metabolizma hızının artmasıyla beraber oksijen ve enerji tüketimi de artar (Shahid et al., 2023).

Tiroid hormonları kardiyak hücrelerde beta reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak kalp atış hızını, atım hacmini, kalp debisini ve kontraktileti artırır (Dore & Mittag, 2024). Solunum merkezini uyarır ve perfüzyonun artması sonucu oksijenlenmenin artmasına neden olur (Alkemade, 2010).

Hızlı ve güçlü kasılabilen Tip II kas liflerinin gelişimine katkı sağlar (Nicolaisen et al., 2020). Tiroid hormonları bazal metabolizma hızını artırır. Farklı dokularda Na^+/K^+ ATPaz'ın gen ekspresyonunu artırarak oksijen tüketiminin, solunum hızının ve vücut ısısının artmasına neden olur (Alkemade, 2010). Metabolik duruma bağlı olarak lipolizi veya lipit sentezini indükleyebilir (Walczak & Sieminska, 2021). Karbonhidrat metabolizmasını ve protein anabolizmasını uyarır, yüksek dozlarda proteinlerin katabolizmasını da indükleyebilir. Tiroid

hormonları kan glukozu seviyesini değiştirmez, ancak glikoz yeniden emiliminin, glukoneojenezin, glikojen sentezinin ve glikoz oksidasyonunun artmasına neden olabilir (Shahid et al., 2023).

Çocuklarda tiroid hormonları, büyüme hormonuyla sinerjistik etki göstererek kemik büyümesini uyarır. Kondrositleri, osteoblastları ve osteoklastları indükler (Lindsey et al., 2018).

Tiroid hormonlarının MSS üzerindeki etkisi de önemlidir (Poursadeghfard et al., 2024). Gebelik sırasında yetersiz maternal iyot alımı ve tiroid hormon eksikliği, kretinizm ve zihinsel gerilik gibi patolojik değişikliklerle ilişkilidir. Yetişkinlikte ise tiroid disfonksiyonu hafıza bozukluğu da dahil olmak üzere nörolojik ve davranışsal anormalliklere yol açar (Rivas & Naranjo, 2007).

Tiroid hormonları doğurganlığı, yumurtlamayı ve menstruasyonu da etkiler (Shahid et al., 2023).

2.2. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid fonksiyon testleri (TFT), tiroid hastalıklarının tarama, teşhis ve izleminde oldukça önemlidir. Tiroid fonksiyonları hakkında karar vermek için hastanın şikayetlerini, fizik muayene bulgularını ve laboratuvar bulgularını birlikte değerlendirmek gerekir (D'Aurizio et al., 2023). Tiroid fonksiyonlarında gerçek bir anormallik olmadığı halde anormal TFT sonuçlarıyla karşılaşıldığında laboratuvar interferansı yapan bazı faktörlerden şüphelenilir ve daha ileri tetkikler istenebilir (Elmenaei et al., 2022). Tiroid hastalıklarının seyri esnasında değişiklikler meydana gelebilmektedir, bu nedenle periyodik olarak TFT sonuçlarının değerlendirilmesi gerekir. Laboratuvar testlerinin doğru yorumlanması hastalığın doğru bir

şekilde tedavi edilmesi ve hasta olmayan kişilerin gereksiz tedavi almaması için dikkat edilmesi gereken bir konudur (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2023).

2.2.1. Tiroid Hormonları

2.2.1.1. Tiroid Stimülan Hormon (TSH)

Tiroid hastalığında tarama amacıyla sadece TSH bakılması yeterlidir (Elnenaei et al., 2022). TSH konsantrasyonunun normal aralıkta olması primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir. Serum tiroid hormonlarının çok az değişmesi bile TSH’de büyük değişikliklere yol açtığından hassas immünometrik yöntem ile yapılan TSH ölçümleri tiroid fonksiyonunu değerlendirmede tarama testi olarak kullanılabilir ve TSH normal ise başka test eklemeye gerek duyulmaz. TSH düzeyi yüksek ise sT4 düzeyi, TSH düzeyi düşük ise sT4 ve sT3 düzeylerine bakılmalıdır (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2023).

TSH ölçümünün kaliteli ve doğru olması ötiroidi ve hipertiroidi arasında hassas bir ayırım yapabiliyor olmasıyla ilişkilendirilmiştir. TSH ölçümünde kullanılan birinci jenerasyon radyoimmünassay (RIA) yöntemleri yaklaşık 1,0 mIU/L’ lik bir tespit limitine sahiptir. Bu limit yöntemin primer hipotiroidi teşhisinde klinik kullanımını kısıtlamıştır. İkinci jenerasyon TSH ölçümü yöntemi olan ve farklı TSH epitoplarını hedef alan poli ve/veya monoklonal antikorları kullanarak sandviç metotla ölçüm yapan immünometrik ölçüm (IMA) yönteminin ortaya çıkışıyla izotopik I¹²⁵ kullanılarak TSH ölçüm duyarlılığında 10 kat iyileşme (yaklaşık 0,1 mIU/L) sağlanmıştır. Bu duyarlılık düzeyi sonucunda TSH alt referans sınırı 0,3-0,4 mIU/L olarak belirlenmiştir. Ancak 2. jenerasyon IMA’lar farklı derecelerdeki hipertiroidi (subklinik, aşikar hipertiroidi gibi) durumlarını ayırt etmede yeterli olmadığı için 0,01 mIU/L hassasiyete ulaşabilen 3. jenerasyon TSH IMA’ları geliştirilmiştir. Ölçümde ilk olarak çeşitli nonizotopik moleküller kullanılmıştır ve sonuç olarak immünoenzimometrik analizler, immüno florometrik

analizler, imm nokemil minometrik analizler (ICMA) ve imm nbiyoluminometrik analizler ortaya çıkmıştır. şu anda kullanılan 3. jenerasyon TSH  l  m yöntemi 0,01mU/L duyarlılığa ulaşan otomatize ICMA' dır (Spencer, 2017).

TSH sekresyonu sirkadyen bir ritim izlemektedir. Sabahın erken saatlerinde yüksek olan TSH değeri gece düşme eğilimi göstererek sirkadiyen bir ritim gösterir. Aynı kişide gün içerisinde  l  len TSH değeri 0,95 ila 2 mU/mL arasında değişiklik gösterebilir. Bu biyolojik varyasyon göz önüne alındığında TSH  l  mlerinin standardizasyonu açısından sabah saatlerinde ölçüm yapılması önerilir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2023).

Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu'nun [International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)] Tiroid Fonksiyon Testlerinin Standardizasyon Komitesi'nin yapmış olduğu çalışmalar farklı TSH  l  m yöntemleri arasında dikkate değer bias olduğunu göstermiştir. Bu durum bütün yöntemler için geçerli evrensel referans aralıklarının belirlenmesinin önüne geçmektedir (Thienpont et al., 2014). TSH karmaşık bir glikoproteindir, bu nedenle herhangi bir referans ölçüm yöntemi mevcut değildir. Bununla birlikte, yöntemlerin "tüm yöntemlerin ortalamasına" göre yeniden kalibre edildiği bir harmonizasyon yaklaşımının (Stöckl et al., 2014; Vesper et al., 2016), mevcut yöntemler arası TSH farklılıklarını etkili bir şekilde ortadan kaldırma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (Strich et al., 2016; Thienpont et al., 2010a). Fakat harmonizasyon sağlansa bile referans aralıklar etnik köken, yaş, cinsiyet, iyot düzeyleri, kanın alındığı saat ve ölçüm yapılan yöntemler arası farklılıklar gibi pek çok faktörden etkilenmektedir (Barth et al., 2018; Ehrenkranz et al., 2015; Y. Wang et al., 2017). Bu nedenle IFCC, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü [Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)] ve Amerikan Tiroid Birliği [American Thyroid Association (ATA)] tarafından her klinik laboratuvarın kendi popülasyonuna dayalı ve kullanmakta olduğu yönteme özgü referans aralıklarını oluşturması

tavsiye edilmektedir (Alexander et al., 2017; CLSI Document EP28-A3c. Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline, 2010; Spencer, 2017).

TSH ölçümünde etkili olan çeşitli interferanslar mevcuttur. Bu interferanslar beklenmeyen TSH sonuçlarıyla karşılaşılmasına ve tanı koymada güçlüklerle neden olabilmektedir (Spencer, 2017). Heterofil antikorlar (HAb) immünometrik TSH ölçümlerinde hatalara sebep olabilen interferans nedenlerinden biridir. Bazı hastaların serumlarındaki HAb'ler, bazı üreticilerin testleriyle güçlü bir şekilde etkileşime girerken geri kalan üreticilerin testlerinde inert görünmektedir. Bu nedenle HAb interferansından şüphelenildiğinde farklı bir üreticinin testinde yeniden ölçüm yapmak, interferansı değerlendirmek için ilk test olmalıdır. Ayrıca HAb interferansı düşünüldüğünde blokan tüp kullanılarak ölçümün tekrarlanması ve TSH'de düşüş olması interferansı doğrulamaktadır (Spencer, 2017). Bazı hastalarda Rutenyum gibi test reaktiflerini hedef alan anti-reaktif antikorlar bulunabilir, bu antikorlar TSH de dahil olmak üzere birçok analiti farklı derecelerde etkileyebilmektedir (Buijs et al., 2011; Ohba et al., 2012). TSH ölçümünde kullanılan streptavidin veya biyotin içeren reaktifler de hastalarda bulunabilen anti-streptavidin ve anti-biyotin antikorlarından dolayı ölçüm esnasında interferansa neden olabilmektedir (Rulander et al., 2013; Vos et al., 2017). Ayrıca yüksek doz biyotin kullanımı da TSH ve diğer birçok analitte interferansa neden olmaktadır (Kwok et al., 2012). Yenidoğanlarda, annedeki TSH otoantikorlarının plasentayı geçip konjenital hipotiroidizmi taklit etmesi sonucu hatalı yüksek TSH tarama testleriyle karşılaşılabilir (Benvenista et al., 2008; Teti et al., 2016). Son yıllarda "makro" TSH olarak adlandırılan ve birçok farklı yöntemde hatalı yüksek TSH sonuçlarına neden olan TSH otoantikorları (TSHAb) dikkat çekmiştir (Hattori et al., 2016). TSHAb'den şüphelenildiğinde immünoglobulinlerin polietilen glikol ile çöktürülmesi sonucu TSH değerinin düşmesi TSHAb

varlığının gösterilmesi için en uygun testtir (Hattori et al., 2016; Verhoye et al., 2009). Nadir görülen interferans nedenlerinden biri de TSH'nin beta varyantlarıdır (Drees et al., 2014).

2.2.1.2. Total Tiroid Hormonları (tT3 ve tT4)

Serbest ve proteine bağlı tiroid hormonlarının tümü total tiroid hormonlarıdır (tT4 ve tT3). Bu hormonların konsantrasyonları nanomolar konsantrasyonlardadır ve ölçülmesi pikomolar aralıkta dolaşan serbest hormonlara (sT4 ve sFT3) göre çok daha kolaydır (Spencer, 2017). Serum tT4 ölçümü proteine bağlı iyot ve yarışmalı protein bağlanma testlerinden (MURPHY et al., 1966) izotopik olmayan immünometrik analizlere (Islam et al., 2010) ve LC-MS/MS yöntemlerine (Soldin et al., 2004) doğru gelişmiştir (Thienpont et al., 2010b).

Populasyondaki herkesin benzer bağlayıcı protein konsantrasyonlarına sahip olması durumunda, total hormon ölçümlerinin tanısal doğruluğu serbest hormon testlerinininkine eşdeğer olacaktır. TBG toplam ve serbest tiroid hormonları arasındaki ilişkiyi bozan en önemli parametredir. Sonuç olarak, tT4 ve tT3 ölçümleri nadiren tek başına kullanılır, genellikle doğrudan bir TBG ölçümü veya bağlanma proteinlerinin bir tahmini ile birlikte kullanılır (Spencer, 2017).

Total T4 referans aralıkları yaklaşık 58 ila 160 nmol/L (4,5-12,5 µg/dL) olarak kabul edilmektedir, ancak yöntemler arası bazı farklılıklar ve numuneye bağlı değişkenlik hala devam etmektedir (Thienpont et al., 2010c). Total T3 referans aralıkları genellikle yaklaşık 1,2- 2,7 nmol/L (80 –180 ng/dL) olarak kabul edilmektedir (Spencer, 2017). Ancak tT3 yöntemleri, tT4'e göre çok daha fazla yöntemler arası farklılık gösterir ve çoğu, referans yönteme göre %10'dan fazla bias göstermektedir (Soukhova et al., 2004; Thienpont et al., 2010c; Welsh & Soldin, 2016).

2.2.1.3. Serbest Tiroid Hormonları (sT3 ve sT4)

Tiroid hormonlarının hücresele düzeyde biyolojik aktivitesinden sorumlu olan kısmı serbest hormonlardır. Serbest hormon ölçümleri direkt ölçümler ve indirekt ölçümler olmak üzere iki kategoride değerlendirilir. Direkt yöntemler serbest hormonun proteine bağlı olan hormondan fiziksel olarak ayrılması yöntemini kullanır. Denge diyalizi (equilibrium dialysis, ED), ultrafiltrasyon ve jel absorpsiyon yöntemleri direkt serbest hormon ölçümünde kullanılan yöntemlerdir (Spencer, 2017). IFCC sT4 ölçümü için ED ID LC-MS/MS (Isotope Dilution-Liquid Chromatograph-Tandem Mass Spectrometry) yöntemini referans ölçüm yöntemi olarak kabul etmiştir (Van Houcke et al., 2011). İki-test indeks yöntemleri, TBG immünoanalizleri, Tiroid Hormon Bağlama oranı (THBR)/ Alım (Uptake) testleri ve izotopik indeks yöntemleri ise kullanılan indirekt yöntemlerdir (Spencer, 2017). Günümüzde sT4 ve sT3 hormon ölçümleri sıklıkla immünoimetrik yöntemler ile yapılmaktadır. İmmünoimetrik yöntemler de antikor işaretli, tek adımlı ve iki adımlı (geri titrasyon) olmak üzere 3 farklı şekilde gerçekleştirilebilmektedir (Spencer, 2023). Serbest T4 ve sT3 immünoanalizleri için mevcut referans aralıkları, kalibrasyondaki biaslar nedeniyle yönteme bağlıdır. Kalibrasyondaki bu sorun sT3 ve sT4 testlerinin klinik kullanımını olumsuz yönde etkilemektedir, çünkü geçerli evrensel referans aralıklarının oluşturulmasını engellemektedir (Spencer, 2017).

Serbest ve total tiroid hormon ölçümlerinde konjenital TBG eksikliği veya fazlalığı, gebelik, proteinler, ailesel disalbuminemik ve transtiretinle ilişkili hipertiroksinemiler, heterofil antikorlar, anti-reaktif antikorlar ve T4 ve T3 otoantikorları (T4Ab/T3Ab) nedeniyle interferanslar görülebilmektedir (Spencer, 2017).

2.2.2. Tiroid Otoantikorları

Otoimmün tiroid hastalıklarının değerlendirilmesi için Tiroid Peroksidaz (TPO), Tiroglobulin (Tg) ve TSH reseptörleri (TSHR) gibi tiroide özgü antijenleri hedef alan antikorlara yönelik testler kullanılmaktadır (Saravanan & Dayan, 2001). Çeşitli klinik durumların teşhisinde veya tedavisinin izlenmesinde yararlı olabilen bu testler diğer tanısal test prosedürlerine yardımcı testler olarak kullanılmalıdır (Spencer, 2017).

2.2.2.1. Tiroid Peroksidaz Antikoru (Anti-TPO)

TPO, tirositlerin apikal yüzeyinde eksprese edilen büyük, dimerik, membranla ilişkili, küresel bir glikoproteindir. Serumda bulunan TPO otoantikorları (Anti-TPO), tipik olarak sağlam TPO molekülünün immünodominant bölgesine yüksek afiniteye sahiptir (McLachlan & Rapoport, 2008). Manuel aglütinasyon testleriyle başlayan Anti-TPO analizleri artık saflaştırılmış veya rekombinant TPO kullanan otomatik ve daha spesifik immünometrik test yöntemleri ile gerçekleştirilmektedir (La'ulu et al., 2007). Anti-TPO pozitifliği genel popülasyonda %10-15 aralığındayken otoimmün hipotiroidizmi olan hastalarda bu oran %80-99 aralığındadır (Bishop et al., 2016).

2.2.2.2. Tiroglobulin Antikoru (Anti-TG)

Tiroglobulin otoantikorları; immünoglobulin G (IgG) sınıfına aittir, kompleman sabitleyici değildir ve genellikle konformasyoneldir (McLachlan & Rapoport, 2004). Serum Anti-TG, otoimmün tiroid bozuklukları olan hastalarda eritrosit hemaglütinasyon teknikleri kullanılarak tespit edilen ilk tiroid antikordur (Cayzer et al., 1978). Daha sonra, Anti-TG'yi saptamaya yönelik yöntemler, yarı kantitatif tekniklerden daha hassas ELISA ve RIA yöntemlerine ve en son olarak nonizotopik kompetatif veya nonkompetatif immünolojik testlere doğru gelişmiştir (Spencer, 2017).

2.2.2.3. TSH Reseptör Antikorları (TRAb)

TSH reseptör antikorları stimulan (TSHSAb), blokan (TSHBAb) ve nötral (TSHNAb) olarak sınıflandırılabilir. Graves Hastalığı'nda stimulan antikorlar baskınken hipotiroidi durumunda blokan antikorlar baskındır. TSH reseptör antikorları (TRAb) farklı biyolojik aktiviteye sahip immunoglobülinlerden (Ig) meydana gelir. Stimulan, blokan ve nötral antikorların tamamını ölçebilen ICMA veya radyoizotop işaretli yöntemlerle TSH'nin kendi reseptörüne bağlanmasını bloke eden antikorlar (TRBAb) ölçülürken, üçüncü jenerasyon testler ile sadece Tiroid Stimulan İmmünglobülin (TSI) ölçülebilmektedir. TSI ölçümünde insan monoklonal TSH antikorları kullanılmaktadır. Bu sebeple %95-97 sensitivite, %100 spesifite mevcuttur (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2023).

2.2.3. Tiroglobulin

Tiroid folikül hücrelerinde sentezlenen tiroglobulin bir prohormondur. Serumda TG bulunması malign ya da benign tiroid dokusu varlığını göstermektedir. Günümüzde çift antikor RIA, ELISA, IRMA ve ICMA yöntemleri ile tiroglobulin ölçümleri yapılmaktadır. Serumda bulunan Anti-TG'ler TG ölçümünü interfere edebilir, bu nedenle TG ölçümü yapılırken otoantikorların da ölçülmesi gerekir (Bishop et al., 2016).

2.2.4. Kalsitonin

Kalsitonin, medüller tiroid kanserinde (MTK) tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle tiroidektomi sonrası MTK tanısı almış tüm hastaların izleminde kalsitonin kullanılır. Erken tanı için kalsitonin kullanımıyla ilgili tartışmalar mevcuttur fakat tiroid nodülü olan tüm hastalardan kalsitonin tetkikinin istenmesi önerilmemektedir. Malignite açısından şüpheli nodül varlığında ve nodüler guatr nedeniyle opere olacak tüm hastalarda cerrahi öncesi kalsitonin ölçümü önerilmektedir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2023).

2.2.5. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Yorumlanması

Tiroid hastalıklarında öncelikli olarak tarama amaçlı sadece TSH ölçülmesi yeterlidir. Normal aralıktaki bir TSH konsantrasyonu, primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir. TSH normal sınırlarda ise ek bir tetkik yapılmasına ihtiyaç duyulmaz. TSH düzeyi yüksek hastalarda sT4, TSH düzeyi düşük hastalarda sT4 ve sT3 düzeyleri değerlendirilmelidir. Hipotiroididen şüphelenilen hastalarda TSH ve sT4 düzeylerine birlikte bakılması önerilirken hipertiroididen şüphelenildiğinde TSH ve sT4 ile birlikte T3/sT3 düzeylerine de bakılması önerilir (Elnenaei et al., 2022; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2023).

TSH düzeyi düşükken T4 veya T3'ün artması aşikâr hipertiroidi olarak tanımlanır. En sık sebepleri Graves hastalığı, multinodüler guatr veya toksik adenomdur. Boyunda tiroid bezi üzerinde hassasiyet mevcut ve eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein yüksekse subakut (postviral veya De Quervain) tiroiditi akla gelmelidir. Otoimmün olan sessiz ve postpartum tiroidit de tekrarlayabilen ve ağrılı olabilen durumlardır. Hipertiroidinin diğer nedenleri tiroksin alımı (terapötik veya yapay), ektopik tiroid dokusu (struma ovarii), amiodaron tedavisi ve aşırı iyot alımıdır. Düşük TSH düzeyi ile birlikte T4 ve T3'ün normal aralıkta olması subklinik hipertiroidi olarak tanımlanır. Sıklıkla tiroksin alımı esnasında görülür (Dayan, 2001).

Artmış TSH, düşük T4 veya T3 düzeyi aşikâr hipotiroidi olarak tanımlanır. Hipotiroidizmin en yaygın etiyolojisi, dünya çapında iyot eksikliği olan coğrafi bölgelerdeki iyot eksikliğidir (Taylor et al., 2018). Diğer sebepleri Hashimoto Hastalığı, radyoaktif iyot tedavisi, tiroid cerrahisi, baş veya boyun bölgesine radyoterapi, hipofiz veya hipotalamusun neoplastik, infiltratif, inflamatuvar, genetik veya iyatrojenik bozukluklarından kaynaklanan santral hipotiroidizm (Garber et al., 2012), amiodaron, talidomid, oral tirozin kinaz inhibitörleri

(sunitinib, imatinib), stavudin, interferon, beksaroten, perklorat, rifampin, etionamid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, interlökin-2 ve lityum gibi ilaçlardır (Taylor et al., 2018).

TSH düzeyleri yüksekken normal olan serbest T4 veya T3 subklinik hipotiroidizmi gösterir. Subklinik hipotiroidizm, radyoaktif iyot tedavisi veya tiroidektomi sonrası tespit edilebilir. Subklinik hipotiroidizm ve Anti-TPO pozitifliği olan hastalarda aşikar hipotiroidizm gelişme riski daha yüksektir. Çalışmalar hastaların %50'sinde 20 yıl içerisinde primer hipotiroidi gelişeceğini göstermiştir. Bu nedenle klinik değerlendirmenin yanı sıra laboratuvar testleriyle periyodik takip önerilir (Garber et al., 2012).

2.3. HASHİMOTO HASTALIĞI

Hashimoto Hastalığı, tiroid hacminin artması, parankimde lenfosit infiltrasyonu ve tiroid antijenlerine özgü antikorların varlığı ile karakterize, kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da adlandırılan otoimmün bir tiroid hastalığıdır (Ralli et al., 2020). İyot yeterli bölgelerde hipotiroidizmin en sık nedenidir (Taylor et al., 2018). İlk kez 1912 yılında Doktor Haraku Hashimoto tiroid dokusunun lenfositler tarafından infiltre edildiğini ve bezin hacminin arttığını tespit ederek bu hastalığa “struma lenfomatoz” adını vermiştir. Rose ve Witebsky 1956 yılında tavşan tiroid ekstreleri kullanarak tavşanları immünize ederek tiroid dokularında Hashimoto tiroiditine benzer histolojik modifikasyonların indüklendiğini göstermiş ve serumda anti-tiroglobulin antikorlarını tanımlamışlardır (Hiromatsu et al., 2013). Aynı yıl, Roitt, Doniach ve ark. Hashimoto tiroiditli hastaların serumundan Anti-TG antikorları izole etmişler, hastaların tiroglobuline immünolojik reaksiyon gösterebileceğini belirtmişler ve Hashimoto guatrının tiroid bezinin otoimmün bir hastalığı olarak düşünülmesi gerektiği sonucuna varmışlardır (Ralli et al., 2020).

2.3.1. Patogenez

Genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle tiroid bezinde immün tolerans bozulur ve tiroid bezinde Hashimoto tiroiditine neden olan otoimmün süreç başlar. Tiroid hücrelerinde oluşan hasar, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi majör histokompatibilite kompleksi sınıf II antijen sunan hücreleri uyarır. Bu hücreler lenf nodlarında yer alan lenfositlere tiroide özgü antijenler sunar ve CD4, CD8(sitotoksik) T hücreleri ve immünglobulin üreten B hücrelerinin artışına neden olur. Artan bu hücreler tiroid bezinde birikerek tiroidite neden olur. Tiroisitleri hedef alan otoreaktif lenfositler bu hücreleri destrukte ederek hipotirodiye yol açar (Ahmed et al., 2012).

Otofaji, hasarlı organeller gibi zararlı maddeleri lizozomlar yoluyla parçalayıp geri dönüştürerek hücrelerin hücre aktivitesini sürdürmesini sağlar (Gudipaty et al., 2018). mTOR ve LC3B (mikrotübülle ilişkili protein 1 hafif zincir 3) otofajiyle ilgili iki önemli proteindir. mTOR hücre büyümesi ve otofaji arasındaki dengeyi koordine etmede anahtar rol oynayan korunmuş bir protein kinazdır. Hücreler besin maddelerinden yoksun olduğunda mTOR, otofajiyi tetiklemek için inhibe edilebilir. Otofaji etkinleştirildiğinde sitoplazmik LC3B (LC3B-I), membran LC3B'ye (LC3B-II) dönüşür. Hashimoto tiroiditinde, tiroid dokusunda mTOR proteinin ekspresyon seviyesi normal tiroid dokusuna göre daha yüksekken ve LC3B-II proteinin miktarı daha düşük bulunmuştur. Bu durum Hashimoto tiroiditi dokularındaki otofajiye bağlı protein seviyesinin normal dokulardakinden daha düşük olduğunu göstererek Hashimoto tiroiditinde otofajinin daha az gerçekleştiğini göstermektedir (He et al., 2021).

2.3.2. Epidemiyoloji

Günümüzde Hashimoto Hastalığı en sık görülen tiroid hastalıklarından biridir ve görülme sıklığı %0,03-0,15'tir. Kadınlarda erkeklere göre 7 kat daha fazla görülmektedir ve hastalık prevalansı yaşla birlikte artar (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2023).

2.3.3. Etiyoloji

Hashimoto Hastalığı etyolojisinde; genetik ve çevresel faktörler etkilidir (Ralli et al., 2020). Hashimoto Hastalığı gelişmesindeki genetik faktörler HLA, immün sistemi düzenleyen proteinler ve spesifik tiroid genleridir. Çevresel faktörler; selenyum, vitamin D, ilaçlar (tirozin kinaz inhibitörleri, alemtuzumab), sigara, alkol, enfeksiyon, çevresel toksinler ve radyasyondur (Ajjan & Weetman, 2015).

2.3.4. Klinik

Hashimoto Hastalığı'nda klinik belirtiler hipotiroidi gelişirse ortaya çıkar. Klinik bulgular lokal ve sistematik olarak ikiye ayrılır. Lokal belirtiler, anatomik konumu tiroid bezine yakın olan rekürren laringeal sinir tutulumuna bağlı disfoni, trakea basısına bağlı dispne ve özefagus basısı sonucu görülen disfajidir (Ralli et al., 2020).

İnsan vücudunda çok sayıda doku ve organ tiroid hormon reseptörüne sahip olduğu için Hashimoto Hastalığı'nda gelişen hipotiroidi nedeniyle birçok sistemik belirti ortaya çıkar. Deri tipik olarak kuru, soğuk, sarımsı ve kalınken tırnaklar ince, kırılabilir ve kalındır ve dökülme sık görülür. Hipotiroididen etkilenen kardiyovasküler sistemde bradikardi ve elektrokardiyografide dalga amplitüdünde azalma görülür. Ventriküler kontraktilitenin azalmasıyla beraber periferik vasküler direncin artmasıyla kalp debisinde azalma meydana gelir. Solunum sisteminde ise en sık bradipne ve hipoksi belirtileri görülür. Bağ dokusunda mukopolisakkarit birikimi sonucu kaslarda psödohipertrofi görülür ve ağrılı kramplar meydana gelebilir (Caturegli et al., 2014). Hipotiroidi, lipid metabolizmasını etkileyerek hiperlipidemi ve hiperlipidemiye bağlı komplikasyonların gelişmesine neden olabilir. Renal eritropoetin sentezinin azalması sonucu normositer anemi, demir emiliminde defekt nedeniyle mikrositer anemi ve ilişkili olduğu otoimmün gastrit nedeni ile ortaya çıkan B12 eksikliğine bağlı

makrositer anemi görülebilir (Klubo-Gwiedzinska & Wartofsky, 2022). Hastalarda depresyon, konsantrasyon bozukluğu, hafıza kaybı ve yorgunluk görülür (Zhou et al., 2017).

2.3.5. Tanı

Hashimoto Hastalığı tanısı klinik semptomlara, otoantikorlara ve histolojik özelliklere dayanmaktadır (Ralli et al., 2020). Serum Anti-TPO antikorları, hastalığın en önemli özelliği olarak kabul edilir ve hastaların yaklaşık %95'inde pozitiftir (Caturegli et al., 2014). Anti-TG antikor pozitifliği oranı daha düşüktür (%60-80), bu nedenle tanı açısından daha az güvenilirdir. Sitolojik inceleme rutin olarak yapılmaz, yalnızca malign transformasyon şüphesi olan tiroid nodülü mevcut olduğunda yapılır (Hu et al., 2020).

2.3.6. Tedavi

Hashimoto Hastalığı'nda ötiroid hastalar için tedavi endikasyonu bulunmamaktadır. Aşağıda belirtilen belirli risk faktörleri mevcutsa, aşikar ve subklinik hipotiroidili hastalarda tiroid hormon replasman tedavisi endikasyonu bulunmaktadır:

- TSH'de progresif artışı
- Anti-TPO ve Anti-TG antikorlarının çok yüksek olması
- 1-3 ay ara ile bakılan TSH değerinin 8 mU/L üzerinde olması
- Klinik semptom varlığı
- Evre 2 guatr varlığı
- Kardiyovasküler risk faktörleri varlığı
- Dislipidemi
- Gebelik, gebelik planı
- İnfertilite, ovulatuvar disfonksiyon

- Çocuk adolesan yaş grubu
- Sigara
- Depresyon, bipolar bozukluk (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2023)

Günümüzde en çok tercih edilen tiroid hormon replasman tedavisi Levotiroksin (LT4)'dir. Yarı ömrü uzundur, günde bir kez uygulanır, periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümü sağlayarak hastalık sırasında günlük T3 üretim hızını korumaya da yardımcı olur. Gastrointestinal sistemden çok iyi emilen Liyotironin (LT3) miksödem koması ve radyoaktif iyot tedavisi için hazırlanan kanser hastaları gibi nadir durumlarda kullanılır. Yarı ömrü kısa olduğu için günde iki doz kullanım gerektirmektedir ve serum T3 seviyelerinin aşırı düzeylere ulaşmasına sebep olabilir (Wiersinga, 2001). Tedavi esnasında düzenli aralıklarla TFT takibi yapılmalıdır. LT4 tedavisinde etkin doza ulaşıldığında genellikle ömür boyu devam edilir. (Ralli et al., 2020). Bu hastalıkta tedavi medikaldir. Ancak ciddi servikal kompresyon belirtileri ve semptomları gelişirse, kozmetik nedenlerle veya malignite açısından şüphelenilen bir tiroid nodülü olduğunda ve tiroid kanseri mevcutsa cerrahi gerekli olabilir (Caturegli et al., 2014).

2.4. PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU

Tiroid kanseri, tiroid parankim hücrelerinin malign bir tümördür. Tiroid parankiminde foliküler hücreler ve parafoliküler hücreler olmak üzere iki ana hücre tipi mevcuttur. Tiroid foliküler hücrelerinden diferansiye tiroid kanseri (DTK) gelişirken parafoliküller hücrelerden medüller tiroid karsinomu gelişir. DTK, tüm tiroid malignitelerinin %90-95'ini oluşturan papiller tiroid kanserini (PTK), foliküler tiroid kanserini (FTK) ve Hurthle hücre kanserini içerir. Tiroid kanserlerinin yaklaşık %1 ila 2 'si MTK'dir, anaplastik tiroid karsinomu ise tüm tiroid kanserlerinin %1'inden azını oluşturur (K. Lee et al., 2024).

Papiller tiroid karsinomu (PTK), foliküler hücre farklılaşması ve bir dizi nükleer değişiklik özellikleri gösteren epitelyal bir malignitedir. En sık görülen ve en iyi prognoza sahip olan tiroid neoplazmidir. Tümör genellikle düzensiz katı bir kitle olarak görünür ancak nadir durumlarda kistik özelliklere de sahiptir. PTK genellikle orta yaşlı yetişkinlerde görülür ve kadın/erkek oranı 3'e 1'dir ve başvuru sırasındaki ortalama yaş 50'dir. Çocuklarda nadir olmasına rağmen PTK halen en sık görülen pediatrik tiroid malignitesidir (Limaem et al., 2024).

2.5. HASHİMOTO HASTALIĞI VE PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU İLİŞKİSİ

Hashimoto Hastalığı ve tiroid kanseri ilişkisini değerlendirmeye yönelik yapılan son çalışmalar her iki durumun hem ayrı ayrı hem de bir arada bulunma prevalansının sürekli olarak arttığını göstermiştir. Hashimoto Hastalığı ve tiroid kanseri arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Olası açıklamalardan biri kronik inflamasyonun neden olduğu DNA hasarıdır. İnflamatuvar yanıtın reaktif oksijen türevlerinin oluşumu yoluyla DNA hasarına ve sonuç olarak PTK'nin gelişmesine yol açan mutasyonlara neden olabileceği gösterilmiştir (Ahn et al., 2011). Tiroid otoimmünitesi ile kanser arasındaki ilişki tartışmalıdır. Retrospektif, randomize olmayan bir çalışmada tiroglobulin antikorunun varlığının PTC gelişiminde bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (KASHIMA et al., 1998). RET/PTC, tirozin kinaz reseptörünü kodlayan RET geninin yeniden düzenlenmesi sonucu oluşur ve Hashimoto tiroiditi ve PTK'nin arasındaki ilişkiden sorumlu mekanizmalardan biri olarak kabul edilir (Zhu et al., 2006). Tanımlanan başka bir mekanizma, Hashimoto tiroiditi ve PTK'nin yaklaşık %81'inde bulunan ve normal tiroid dokularında, Graves-Basedow hastalığında veya diğer tiroid tümörlerinde bulunmayan, p53'e homolog bir tümör baskılayıcı protein olan p63'ün ekspresyonudur (Unger et al., 2003). Hashimoto tiroiditli hastalarda tiroid malignitesinin

yüksek insidansı ve bu tümörlerin sıklıkla multisentrik olması nedeniyle, nodüllerin sitopatolojik incelemesinin yanı sıra klinik olarak da dikkatli takibi gereklidir (Uhliarova & Hajtman, 2018).

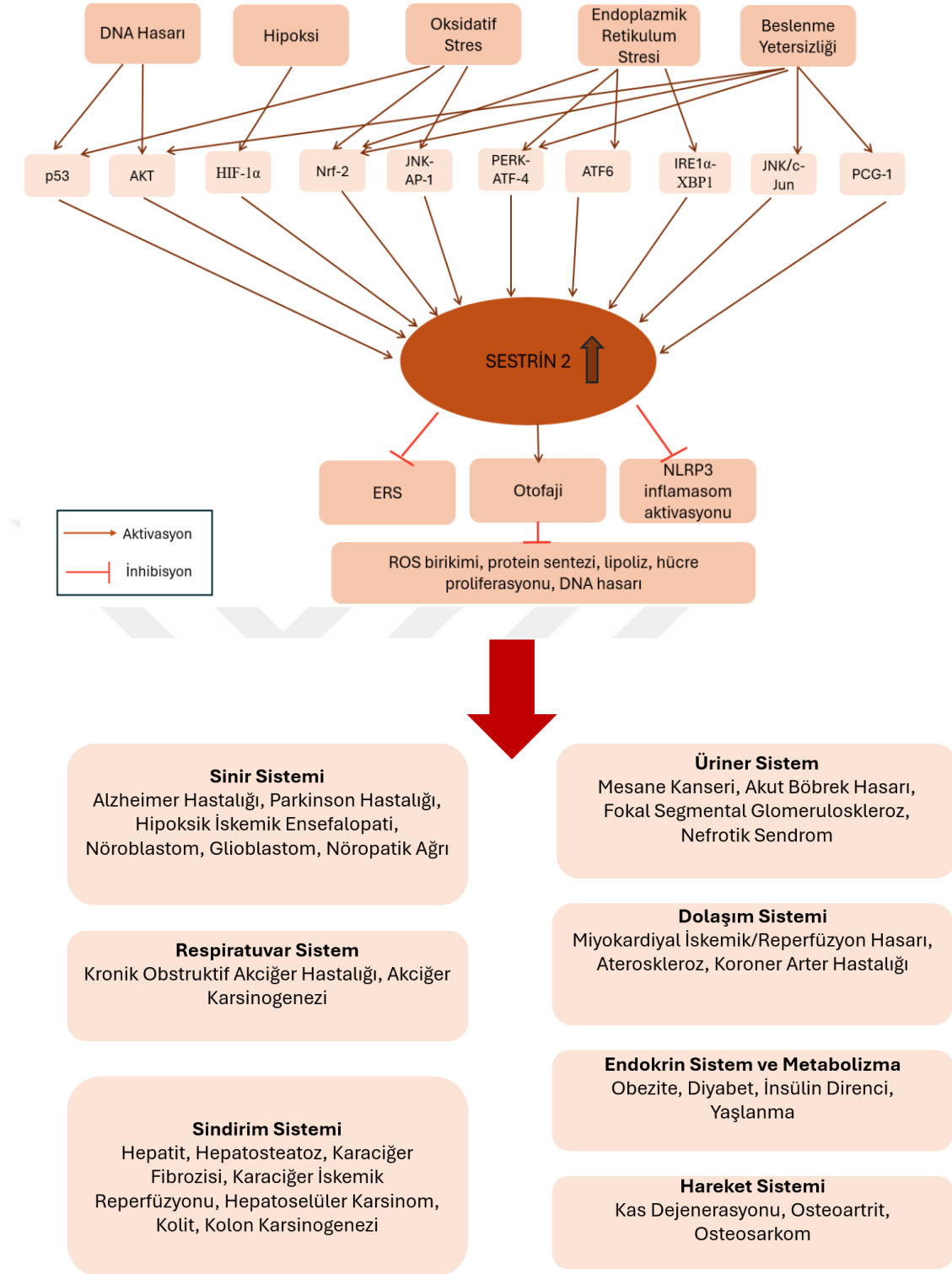
2.6. SESTRİN 2 (SESN2)

Sestrinler, DNA hasarı, stres, oksidatif stres ve inflamasyon gibi durumlarda ekspresyonu artan evrimsel olarak korunmuş, stresle indüklenebilir bir protein ailesidir. Bu aktiviteleri sayesinde sestrinler, metabolik homeostazın önemli düzenleyicileri olarak görev yapar (Fan et al., 2020). İlk kez 2003 yılında tanımlanan Sestrin proteinlerinin günümüze kadar inflamasyon, fibrozis, hücre hasarı, metabolizma için önemli pozitif fizyolojik işlevlere sahip olduğu ve mTORC aktivasyonunu düzenleyebileceği kanıtlanmıştır (H. Peeters et al., 2003; Sun et al., 2024).

Sestrin ailesi; SESN1, SESN2 ve SESN3 olmak üzere 3 gruptan oluşmaktadır. SESN1; DNA hasarı ile indüklenir ve genellikle beyin, karaciğer, iskelet ve kalp kasında eksprese edilir. SESN2 böbrek, akciğer, lökositler, karaciğer, gastrointestinal sistem ve beyinde baskınken SESN3 beyin, böbrek, karaciğer, kolon, ince bağırsak ve iskelet kasında üretilir (Kumar et al., 2020). SESN1 ve SESN2 büyük ölçüde redoks homeostazında yer alırken, SESN3 glikoz metabolizmasında yer alır (M. Wang et al., 2017). SESN1 mTORC1 üzerinden; SESN3 mTORC2 üzerinden etki gösterirken, SESN2 hem mTORC1 hem de mTORC2 üzerinden etkisini gösterir (Tao et al., 2015; Wolfson et al., 2016). Sestrinlerin spesifik izoformlarının ekspresyonunun düzenlenmesi çeşitli faktörler tarafından yönetilir. Oksidatif, genotoksik ve metabolik stresörler 3 izoenzimide aktive ederken; hipoksi, ER ve mitokondriyal stres ve açlık gibi stresörler SESN2 indüksiyonunda merkezi bir rol oynar ve bu da farklı moleküler faktörler tarafından düzenlenir (Kumar et al., 2020).

SESN1 ve SESN2 genleri, tümör baskılayıcı protein p53 için hedef genlerdir. Genotoksisite ve oksidatif stres sonucunda p53 aktive olur ve spesifik hedef genlerin indüksiyonu yoluyla hücre proliferasyonunu ve büyümesini engeller. mTOR hücre büyümesini pozitif olarak düzenler ve aktivitesi tüberoskleroz kompleks proteinleri 1 ve 2 (TSC1 ve TSC2) kompleksi tarafından inhibe edilir. SESN1 ve SESN2 proteinlerinin AMP'ye duyarlı protein kinazı (AMPK) aktive ettiği; TSC2'yi fosforile etmek ve GAP aktivitesini uyarmak için TSC2 ve GAP'yi hedeflediği ve böylece mTOR'u inhibe ettiği gösterilmiştir (Budanov & Karin, 2008).

SESN2, mTOR kompleksi 1 (mTORC1) yolu için bir lösin sensörüdür. Lösin, mTORC1 protein kinazını aktive ederek memeli fizyolojisinin birçok yönünü düzenleyen proteojenik bir amino asittir. Amino asitler, Rag Guanin Trifosfatazlar (GTPazlar) aracılığıyla mTORC1'e sinyal verir (Wolfson et al., 2016). GATOR2-GATOR1-Rag eksenini mTORC1'in amino asitler tarafından aktivasyonunu düzenleyen başlıca sinyal bileşenleridir (Jiang et al., 2023). SESN2, GTPaz aktive edici protein olan GATOR1'in GATOR2'den ayrışmasını sağlar ve GATOR1 RagA/B aktivitesini inhibe ederek mTORC sinyalini inhibe eder (Parmigiani et al., 2014). SESN2, esas olarak oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresini, otofaji, metabolizmayı ve inflamasyonu düzenleyerek fizyolojik ve patolojik durumlar üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir. Oksidatif stres SESN2 ekspresyonunu indükler ve SESN2 Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) ve c-Jun N-terminal kinaz-aktivatör protein-1 (JNK-AP-1) yoluyla hücreleri korumak için aşırı oksidatif strese karşı bir savunma düzenleyicisi olarak görev yapar (L.-X. Wang et al., 2019). Hipoksinin SESN2 ekspresyonunu artırmasının hipoksi ile indüklenen faktör-1 α (HIF-1 α)'ya bağımlı bir şekilde gerçekleştiği gösterilmiştir (Shi et al., 2016). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada SESN2'nin mitokondriyal lokalizasyonunun mTORC1'den bağımsız bir şekilde mitokondriyal metabolik fonksiyonları düzenlediği de gösterilmiştir (Kovaleva et al., 2020).



Şekil 2. 1. SESN2 indüksiyonunun mekanizması ve SESN2'nin çeşitli sistemlerdeki potansiyel rolü (L.-X. Wang et al., 2019)

SESN2 metabolik enerji homeostazisini modüle eden önemli besin sensörleri olan AMPK ve mTORC1 üzerinden besin açlığı üzerinde de etkilidir (Budanov & Karin, 2008).

Patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler), mTORC1 ve AMPK'nin düzenlenmesi yoluyla otofajiyi aktive edebilir. mTOR'un otofajinin düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir. Bu sebeple SESN2'nin de otofaji ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. SESN2'nin çeşitli hücrelerde mTORC1/AMPK yolunu modüle ederek otofajiyi düzenleyebildiği gösterilmiştir (Rhee & Bae, 2015; L.-X. Wang et al., 2019). Stres koşulları altında, endoplazmik retikulum (ER) lümeni içinde katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi ile ER stresi (ERS) gelişir. Aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF6) SESN2 ekspresyonunu regüle eder ve SESN2, ERS tepkisini veya ERS kaynaklı hücre ölümünü azaltmak için homeostatik geri bildirim uygular. SESN2'nin aşırı ekspresyonu, ERS ile ilişkili hücre ölümünü azaltırken, SESN2'nin baskılanması ERS'nin kapsamını şiddetlendirerek, ERS aracılı hücre apoptozunun artmasına neden olur. SESN2'nin monositler, makrofajlar, NK hücreleri ve T lenfositleri gibi çoklu bağışıklık hücrelerinde eksprese edildiği bulunmuştur. SESN2 ekspresyonu, AMPK'yi aktive ederek, mTORC1 sinyalini inhibe ederek, JNK yolu aktivasyonunu baskılayarak veya NOD (Nucleotide Oligomerization Domain) benzeri reseptör 3 (NLRP3) inflamasyonunun uzun süreli aktivasyonunu hafifleterek bağışıklık hücrelerinin fonksiyonu üzerinde faydalı bir etki gösterir.

Sepsis, karaciğer hastalıkları, iskemi-reperfüzyon hasarı, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite, diyabet ve kanser SESN2 ekspresyonundan etkilenen hastalıklardır (L.-X. Wang et al., 2019). İnsan PTK dokularında SESN2 düzeyinin normal tiroid dokusundan ve hücrelerinden daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca astragalustan elde edilen küçük moleküllerden biri olan ve anti-tümör etkileri olan kalikozinin Sestrin2/AMPK/mTOR yoluyla apoptozu ve otofajiyi indükleyerek PTK üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Qu et al., 2022).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU VE TASARIMI

Bu çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08/08/2023 tarihli, 350 sayılı ve 2023/239 karar no'lu onayı ile İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, Hashimoto Hastalığı tanısı alan veya Hashimoto Hastalığı tanısıyla takipli olan hastalar ve genel tıbbi muayene için başvuran, bilinen hiçbir hastalığı olmayan ve fizik muayenesinde herhangi bir bulgu ile karşılaşılmayan sağlıklı gönüllü yetişkinler arasında yapılmıştır. Tüm katılımcılar bilgilendirilmiş ve rızaları alınmıştır. Çalışma süresi boyunca Helsinki Bildirgesinde belirtilen etik kurallara uyulmuştur.

Prospektif olarak tasarlanan bu çalışmaya dahil edilen Hashimoto hastalarının ve kontrol grubundaki bireylerin poliklinik başvuruları esnasında demografik verileri, serum TSH, serbest T4, Anti-TPO, Anti-TG değerleri kaydedildi. Hastalardan ve kontrol grubundan rutin biyokimyasal ve hormonal incelemeler için alınan kanlar dışında ek kan alınmadı. Rutin analizler yapıldıktan sonra artan serum numuneleri -80 C'de saklandı ve tüm örnekler analiz günü çözülürölerek Serum SESN2 düzeyleri çalışıldı.

3.2. DAHİL OLMA VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmaya Temmuz 2023-Mart 2024 tarihleri arasında İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran Hashimoto Hastalığı tanısı olan hastalar dahil edildi. Kalp yetmezliği, malignite öyküsü, akut enfeksiyon öyküsü, kronik karaciğer hastalığı, ek tiroid hastalığı, gebelik durumu, son 6 ay içinde akut koroner sendrom öyküsü, son dönem böbrek yetmezliği olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Bu kriterleri sağlayan 18 yaş üstü ve 65 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.3. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI, ÇALIŞILMASI VE SAKLANMASI

Hastalardan ve kontrol grubundan 12 saatlik açlığı takiben oturur vaziyette antekübital venden sarı kapaklı BD Vacutainer SST II Advance serum seperatör tüplere venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri 4 saat içinde laboratuvara ulaştırılıp 1500xg'de santrifüj edildikten sonra TSH, serbest T4, Anti-TPO ve Anti-TG testleri çalışıldı. Geri kalan serum numunesi Eppendorf tüplerine ayrılıp SESN2 ELISA kiti ile çalışılana kadar -80 °C'de saklandı. Rutin hormon çalışma kanları dışında ek kan alınmadı.

Hastaların ve kontrol grubunun; TSH (mIU/ml), sT4 (ng/dl), Anti-TPO (kIU/L), Anti-Tg (kIU/L) değerleri Architect i2000 (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe Kemilüminesan Mikropartikül İmmünoassay (CMIA) yöntemiyle ölçüldü.

3.4. ELISA ANALİZİ

Numune toplama işlemleri sonlandığında numuneler aynı anda oda sıcaklığına getirilerek ELISA kiti ile SESN2 çalışıldı.

ELISA ölçümü için Human SESN2 (Sestrin2) ELISA Kit'i (BT LAB, Shanghai, Çin, duyarlılık 0.01ng/ml, tespit aralığı: 0.05-15ng/ml, kod: E3437Hu) kullanıldı. Ölçüm için -80 °C'de saklanan serum numunelerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Ölçüm için takip edilen adımlar özetle şu şekildedir:

1. Tüm numuneler, reaktifler ve standartlar hazırlanıp oda sıcaklığına getirildi.
2. Standart kuyucuklarına 50 µL standart eklendi.
3. Numune kuyucuklarına 40 µL numune ve ardından 10 µL insan SESN2 antikoru eklendi.
4. Tüm kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklenip 37 °C'de 60 dk inkübe edildi.

5. İnkübasyon süresi bitince her kuyucuk 300 μ L yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkandı.
6. Yıkamadan sonra her kuyucuğa 50 μ L substrat A ve 50 μ L substrat B solüsyonu eklenip 37 °C'de 10 dk inkübe edildi.
7. İnkübsayon süresi bitince her kuyucuğa 50 μ L durdurma solüsyonu eklenip 10 dk içinde ELISA okuyucu (Bio-Rad Benchmark Plus Microplate Spectrophotometer) ile 450 nm'de okuma yapıldı.
8. Sonuçlar hesaplandı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 22.0 programı (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY, USA) ile yapıldı

Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ve dağılım histogramları ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin iki grup karşılaştırmasında bağımsız gruplar t testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde gösterildi. Normal dağılıma uymadığı tespit edilen değişkenlerin iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortanca (1.- 3. çeyrek değeri) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmak için Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan ve ikiden daha fazla grup içeren verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve post-hoc Dunn-Bonferoni ikili karşılaştırma testi kullanıldı. Parametrik sayısal değişkenlerin korelasyon analizi Pearson korelasyon testi, parametrik olmayan sayısal değişkenlerin korelasyon analizi Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. SESN2 düzeyinin tanısal değerinin incelenmesi için ROC analizi yapıldı ve belirlenen kesim noktasına göre duyarlılık ve özgüllük değerleri

hesaplandı. Parametrelerin hastalık üzerindeki prediktif değ erlerinin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN DAĞILIMI

Çalışmaya gerekli kriterleri karşılayan, 110 Hashimoto hastası ve 64 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortanca değeri (Q1 ile Q3) 40 (32 ile 49) iken kontrol grubunun yaş ortanca değeri (Q1 ile Q3) 38 (33 ile 45) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,368$). Hasta ve kontrol grubu yaşlarına göre 4 gruba ayrıldı. Hasta grubunda 34 yaş ve altında 35 (%31,8), 35-45 yaş arasında 34 (%30,9), 45-54 yaş arasında 22 (%20) ve 55 yaş ve üstünde 19 (%17,3) hasta varken kontrol grubunda 34 yaş ve altında 22 (%34,4), 35-45 yaş arasında 25 (%39,1), 45-54 yaş arasında 12 (%18,8) ve 55 yaş ve üstünde 5 (%7,8) sağlıklı yetişkin vardı. Gruplar arasında yaş grupları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,317$). Hasta grubunda 100 (%90,9) kadın hasta ve 10 (%9,1) erkek hasta mevcut olup kontrol grubunda 57 (%89,1) kadın ve 7 (%10,9) erkek sağlıklı yetişkin vardı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,896$) (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

		Hasta (n=110)	Kontrol (n=64)	p değeri
Yaş; yıl	Md (Q1-Q3)	40 (32 ile 49)	38 (33 ile 45)	0,368*
	$x \pm SD$	41 $\pm$ 12	40 $\pm$ 9	
Yaş; grup	34 yaş ve altı, n (%)	35 (31,8)	22 (34,4)	0,317**
	35-44 yaş, n (%)	34 (30,9)	25 (39,1)	
	45-54 yaş, n (%)	22 (20)	12 (18,8)	
	55 yaş ve üstü, n (%)	19 (17,3)	5 (7,8)	
Cinsiyet	Kadın, n (%)	100 (90,9)	57 (89,1)	0,896**
	Erkek, n (%)	10 (9,1)	7 (10,9)	

Md (Q1-Q3): ortanca (1.-3. çeyrek değeri); $x \pm SD$: ortalama $\pm$ standart sapma; n: sayı; *: Mann-Whitney

U testi; **: Pearson Ki-kare testi.

4.2. HASTA GRUBUNUN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Hasta grubu tiroid fonksiyon testlerine göre ötiroidi, subklinik hipotiroidi olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Ötiroidi grubunda 83 (%75,5) hasta, subklinik hipotiroidi grubunda 27 (%24,5) hasta mevcuttu. Ötiroid hasta grubunda 76 (%91,6) kadın, 7 (%8,4) erkek hasta; subklinik hipotiroidi hasta grubunda 24 (%88,9) kadın, 3 (%13) erkek hasta vardı. Ötiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,851$).

Ötiroid hasta grubunda 34 yaş ve altında 31 (%37,3), 35-45 yaş arasında 23 (%27,7), 45-54 yaş arasında 13 (%15,7) ve 55 yaş ve üstünde 16 (%19,3) hasta, subklinik hipotiroidi hasta grubunda 34 yaş ve altında 4 (%14,8), 35-45 yaş arasında 11 (%40,7), 45-54 yaş arasında 9 (%33,3) ve 55 yaş ve üstünde 3 (%11,1) hasta vardı. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,63$).

Hasta grubu antikor pozitifliğine göre her iki antikoru da pozitif olan, sadece Anti-TPO pozitifliği olan ve sadece Anti-TG pozitifliği olan şeklinde 3 gruba ayrıldı. Her iki antikoru da pozitif olan 75 (%68,2), sadece Anti-TPO pozitifliği olan 14 (%12,7) ve sadece Anti-TG pozitifliği olan 21 (%19,1) hasta vardı. Ötiroid hasta grubunda her iki antikoru da pozitif olan 52 (%62,7), sadece Anti-TPO pozitifliği olan 12 (%14,5) ve sadece Anti-TG pozitifliği olan 19 (%22,9) hasta; subklinik hipotiroidi grubunda her iki antikoru da pozitif olan 23 (%85,2), sadece Anti-TPO pozitifliği olan 2 (%7,4) ve sadece Anti-TG pozitifliği olan 2 (%7,4) hasta vardı. Hasta ve kontrol grupları arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Hasta grubu tedavi alma durumuna göre iki gruba ayrıldı. Hastalardan 64'ü (%58,2) tedavi alırken 46'sı (%41,8) tedavi almıyordu. Ötiroidi hasta grubunda tedavi alan 54 (%65,1) hasta varken, subklinik hipotiroidi grubunda tedavi alan 10 (%37) hasta vardı. Hasta ve kontrol

grupları arasında tedavi alma açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Hasta					
		Ötiroid (n=83)(%)	Subklinik Hipotiroidi (n=27)(%)	Kontrol (n=64)(%)	p değeri
Cinsiyet	Kadın	76 (91,6)	24 (88,9)	57 (89,1)	0,851*
	Erkek	7 (8,4)	3 (13)	7 (10,9)	
Yaş	34 yaş ve altı	31 (37,3)	4 (14,8)	22 (34,40)	0,63*
	35-44 yaş	23 (27,7)	11 (40,7)	25 (39,10)	
	45-54 yaş	13 (15,7)	9 (33,3)	12 (18,8)	
	55 yaş ve üstü	16 (19,3)	3 (11,1)	5 (7,8)	
Antikor	Anti-TPO pozitif				<0,001*
	Anti-TG pozitif	52 (62,7)	23 (85,2)	0 (0)	
	Anti-TPO pozitif				
	Anti-TG negatif	12 (14,5)	2 (7,4)	0 (0)	
	Anti-TPO negatif				
	Anti-TG pozitif	19 (22,9)	2 (7,4)	0(0)	
Tedavi	Ant-TPO negatif				<0,001*
	Anti-TG negatif	0 (0)	0(0)	64 (100)	
	Var	54 (65,1)	10 (37)	0 (0)	
	Yok	29 (34,9)	17 (63)	0 (0)	

n: sayı; *: Pearson Ki-kare testi; istatistiksel anlamlılık $p<0,05$.

4.3. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE OTOANTİKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasta grubunun TSH ortanca değeri (Q1 ile Q3) 2,59 (1,44 ile 4,49) iken kontrol grubunun TSH ortanca değeri (Q1 ile Q3) 1,42 (1,02 ile 1,91) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Hasta grubunda serbest T4 için ortalama değer $0,96 \pm 0,13$ iken kontrol grubunda $0,92 \pm 0,1$ idi. Hasta ve kontrol grubu arasında serbest T4 için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,039$). Grupların Anti-TPO değerlerine

bakıldığında hasta grubunda ortanca değer (Q1 ile Q3) 132,7 (11,3 ile 482,1) iken kontrol grubunda 0,35 (0,11 ile 0,88) bulundu. Gruplar arasında Anti-TPO değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Hasta grubunda Anti-TG ortanca değeri (Q1 ile Q3) 25,5 (10,1 ile 154,1) iken kontrol grubunda ortanca değer (Q1 ile Q3) 0,92 (0,69 ile 1,56) idi. Gruplar arasında Anti-TG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Tiroid Fonksiyon Testleri ve Otoantikörleri

	Hasta		Kontrol		p değeri
	Md (Q1-Q3)	$\bar{x}\pm SD$	Md (Q1-Q3)	$\bar{x}\pm SD$	
TSH (μ IU/mL)	2,59 (1,44 ile 4,49)	3,59 $\pm$ 3,39	1,42 (1,02 ile 1,91)	1,48 $\pm$ 0,58	<0,001*
Serbest T4 (ng/dL)	0,95 (0,87 ile 1,04)	0,96 $\pm$ 0,13	0,93 (0,85 ile 0,99)	0,92 $\pm$ 0,1	0,039**
Anti-TPO (kIU/L)	132,7 (11,3 ile 482,1)	292,30 $\pm$ 351,36	0,35 (0,11 ile 0,88)	0,58 $\pm$ 0,67	<0,001*
Anti-TG (kIU/L)	25,5 (10,1 ile 154,1)	150,55 $\pm$ 261,72	0,92 (0,69 ile 1,56)	1,11 $\pm$ 0,54	<0,001*

Md (Q1-Q3): ortanca (1.-3. çeyrek değeri); $\bar{x}\pm SD$: ortalama $\pm$ standart sapma; n: sayı; *: Mann-Whitney

U testi; **: bağımsız gruplar t testi

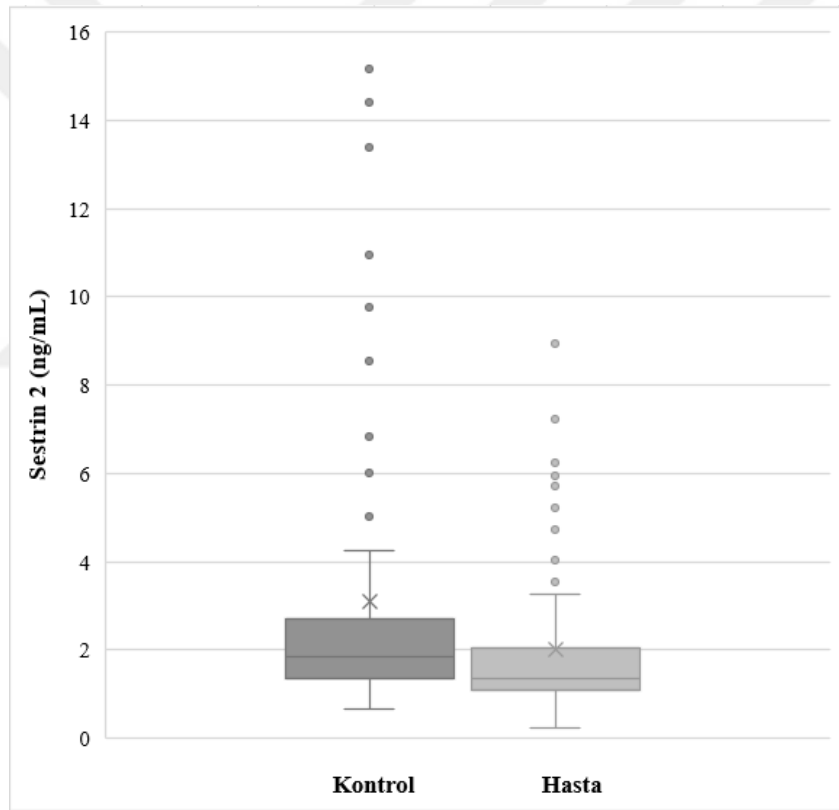
4.4. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ SERUM SESN2 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasta grubunda serum SESN2 düzeylerinin ortanca değeri (Q1 ile Q3) 1,363 (1,104 ile 2,028) iken, kontrol grubunda serum SESN2 düzeylerinin ortanca değeri (Q1 ile Q3) 1,834 (1,343 ile 2,640) idi. Hasta ve kontrol grupları arasında serum SESN2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,002$) (Tablo 4.4) (Şekil 4.1).

Tablo 4. 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum SESN2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

	Hasta		Kontrol		
	Md (Q1-Q3)	$\bar{x} \pm SD$	Md (Q1-Q3)	$\bar{x} \pm SD$	p değeri
SESN2 (ng/mL)	1,363 (1,104 ile 2,028)	2,007 $\pm$ 1,726	1,834 (1,343 ile 2,640)	3,110 $\pm$ 3,396	0,002*

Md (Q1-Q3): ortanca (1.-3. çeyrek değeri); $\bar{x} \pm SD$: ortalama $\pm$ standart sapma; *: Mann-Whitney U testi



Şekil 4. 1. Hashimoto Hastaları ve Kontrol Grubunun SESN2 Düzeylerinin Kutu Grafiği (Box Plot) ile Gösterimi. (Kutu grafiğinde ortanca, 1. çeyrek ve 3. çeyrek değerleri, minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir)

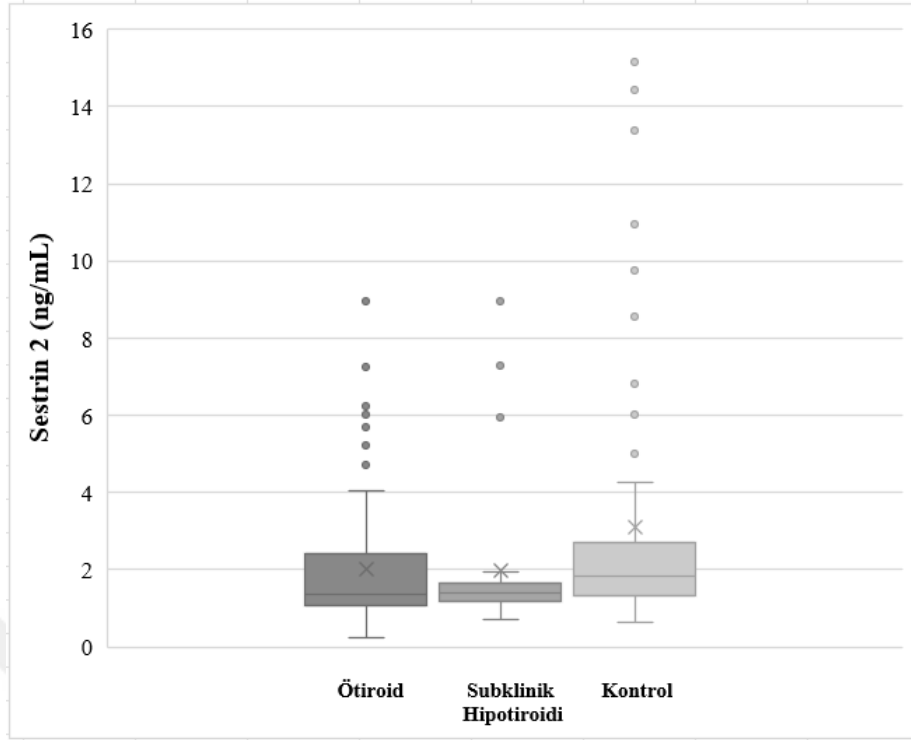
4.5.HASTA GRUPLARI VE KONTROL GRUBUNUN SERUM SESN 2 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ötiroid hasta grubunun serum SESN2 düzeylerinin ortanca değeri (Q1 ile Q3) 1,362 (1,080 ile 2,402), subklinik hipotiroidi hasta grubunun serum SESN2 düzeylerinin ortanca değeri (Q1 ile Q3) 1,385 (1,185 ile 1,648) ve kontrol grubunun serum SESN2 düzeylerinin ortanca değeri (Q1 ile Q3) 1,834 (1,343 ile 2,640) idi. Hasta grupları ve kontrol grubundan oluşan bu 3 grup arasında SESN2 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,007$). Ötiroid hasta grubu ve kontrol grubu arasında SESN2 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0,006$). Subklinik hipotiroidi hasta grubu ve kontrol grubu arasında SESN2 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0,009$). Ötiroid ve subklinik hipotiroidi hasta grupları arasında SESN2 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,975$). (Tablo 4.5) (Şekil 4.2).

Tablo 4. 5. Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Serum SESN2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

		Hasta		Kontrol	p değeri
		Ötiroid	Subklinik Hipotiroidi		
	Md	1,362	1,385	1,834	
SESN2 (ng/mL)	(Q1-Q3)	(1,080 ile 2,402) ^a	(1,185 ile 1,648) ^a	(1,343 ile 2,640)	0,007*
	$\bar{x} \pm SD$	2,011 $\pm$ 1,634	1,994 $\pm$ 2,016	3,110 $\pm$ 3,396	

Md (Q1-Q3): ortanca (1.-3. çeyrek değeri); $\bar{x} \pm SD$: ortalama $\pm$ standart sapma; *: Kruskal-Wallis testi; istatistiksel anlamlılık, a: Dunn-Bonferoni ikili karşılaştırma testine göre kontrol grubundan anlamlı olarak farklı



Şekil 4. 2. Hashimoto Hastalığı Alt Grupları ve Kontrol Grubunun Sestrin 2 Düzeylerinin Kutu Grafiği (Box Plot) ile Gösterimi. (Kutu grafiğinde ortanca, 1. çeyrek ve 3. çeyrek değerleri, minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir).

4.6. SERUM SESN2 DÜZEYİNİN DEMOGRAFİK VE KLİNİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Serum SESN2 düzeyinin çalışmaya katılan kadınlar için ortanca değeri (Q1 ile Q3) 1,454 (1,185 ile 2,315) iken, çalışmaya katılan erkekler için 1,416 (1,104 ile 1,726) idi. Cinsiyet açısından serum SESN2 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,446$). 34 yaş ve altındaki katılımcılar için serum SESN2 düzeyi ortanca değeri (Q1 ile Q3) 1,946 (1,353 ile 4,037), 35-44 yaş aralığındaki katılımcılar için 1,456 (1,161 ile 2,068), 45-54 yaş aralığındaki katılımcılar için 1,289 (1,051 ile 2,293) ve 55 yaş ve üstündeki katılımcılar için 1,333 (1,062 ile 1,638) idi. Yaş grupları için serum SESN2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,002$). Hasta gruplarının serum SESN2 düzeylerine bakıldığında ötiroid hasta grubunun serum SESN2 düzeylerinin ortanca değeri (Q1 ile Q3) 1,362 (1,080 ile 2,402), subklinik hipotiroidi hasta grubunun serum SESN2 düzeylerinin ortanca değeri (Q1 ile

Q3) 1,385 (1,185 ile 1,648) idi. Hasta grupları arasında serum SESN2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,975$). Her iki otoantikoru da pozitif olan hastaların serum SESN2 düzeyi ortanca değeri (Q1 ile Q3) 1,364 (1,138 ile 2,134), sadece Anti-TPO pozitifliği olan hastaların 1,361 (0,770 ile 3,260) ve sadece Anti-TG pozitifliği olan hastaların 1,353 (1,056 ile 1,466) olarak bulundu. Antikor grubu ile serum SESN2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,638$). Tedavi alan grupta serum SESN2 düzeyinin ortanca değeri (Q1 ile Q3) 1,358 (1,080 ile 1,820) iken tedavi almayan grupta 1,369 (1,110 ile 2,224) idi. Tedavi alma durumuyla serum SESN2 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,734$) (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6. Serum SESN2 Düzeyinin Demografik ve Klinik Açısından Değerlendirilmesi

		SESN2 (ng/mL)		
		Md (Q1-Q3)	$\bar{x} \pm SD$	p değeri
Cinsiyet	Kadın	1,454 (1,185 ile 2,315)	2,419 $\pm$ 2,446	0,446*
	Erkek	1,416 (1,104 ile 1,726)	2,354 $\pm$ 3,235	
Yaş	34 yaş ve altı	1,946 (1,353 ile 4,037) ^a	3,281 $\pm$ 3,163	0,002**
	35-44 yaş	1,456 (1,161 ile 2,068)	1,964 $\pm$ 1,583	
	45-54 yaş	1,289 (1,051 ile 2,293) ^b	2,382 $\pm$ 3,029	
	55 yaş ve üstü	1,333 (1,062 ile 1,638) ^c	1,495 $\pm$ 0,860	
Altgrup	Ötiroid	1,362 (1,080 ile 2,402)	2,011 $\pm$ 1,634	0,975*
	Subklinik Hipotiroidi	1,385 (1,185 ile 1,648)	1,994 $\pm$ 2,016	
Antikor	Anti-TPO pozitif	1,364 (1,138 ile 2,134)	1,935 $\pm$ 1,396	0,638**
	Anti-TG pozitif			
	Anti-TPO pozitif	1,361 (0,770 ile 3,260)	2,368 $\pm$ 2,295	
	Anti-TG negatif			
	Anti-TPO negatif	1,353 (1,056 ile 1,466)	2,023 $\pm$ 2,344	
Tedavi	Var	1,358 (1,080 ile 1,820)	2,096 $\pm$ 2,062	0,734*
	Yok	1,369 (1,110 ile 2,224)	1,942 $\pm$ 1,451	

Md (Q1-Q3): ortanca (1.-3. çeyrek değeri); $\bar{x} \pm SD$: ortalama $\pm$ standart sapma; n: sayı; *: Mann-Whitney U testi; **: Kruskal-Wallis testi; a ve b ile a ve c arasında anlamlı farklılık var.

4.7. SERUM SESN2 DÜZEYİNİN YAŞ, TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE OTOANTİKORLAR İLE İKİLİ KORELASYONU

Çalışmaya dahil edilen gruplarda serum SESN2 düzeyi ile TSH, serbest T4 ve Anti TPO arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $\rho=-0,017$, $p=0,826$; $\rho=0,090$, $p=0,24$ ve $\rho=-0,108$, $p=0,157$). Çalışmaya dahil edilen gruplarda serum SESN2 düzeyi ile yaş ve Anti TG arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $\rho=-0,285$, $p<0,001$ ve $\rho=-0,214$, $p=0,005$) (Tablo 4.7).

Tablo 4. 7. Serum SESN2 Düzeyinin Yaş, Tiroid Fonksiyon Testleri ve Otoantikorlar ile İkili Korelasyonu

SESN2		
Yaş	Rho	-0,285*
	p değeri	<0,001
TSH	Rho	-0,017
	p değeri	0,826
Serbest T4	Rho	0,09
	p değeri	0,24
Anti TPO	Rho	-0,108
	p değeri	0,157
Anti TG	Rho	-0,214*
	p değeri	0,005

rho: Spearman korelasyon katsayısı; *: $p<0,05$

4.8. SERUM SESN2 DÜZEYİNİN HASHİMOTO HASTALIĞI TANISI İÇİN ROC (RECEİVER OPERATING CHARACTERİSTİC) ANALİZİ

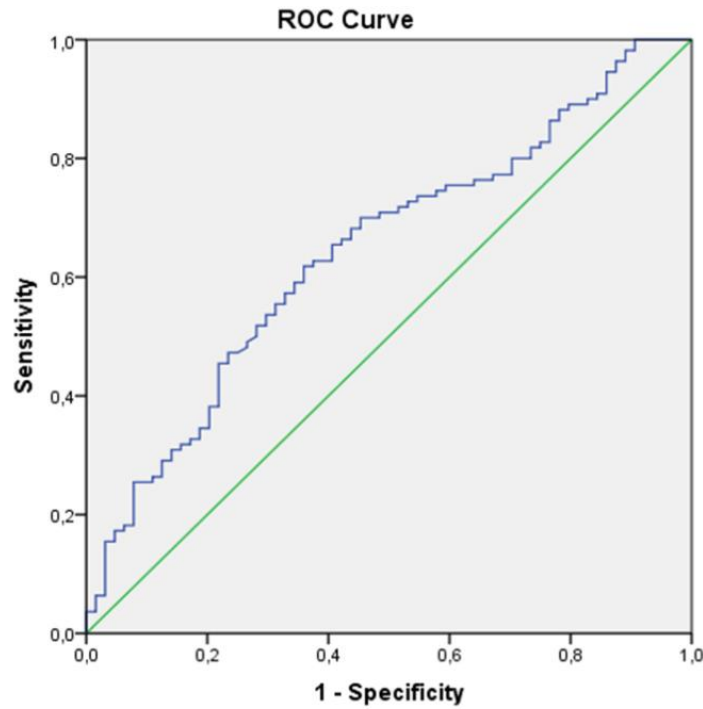
Serum SESN2 ölçümlerinin Hashimoto Hastalığı tanısını ayırt etmede ne kadar etkili bir faktör olduğunu saptamak ve serum SESN2 için bir cut-off değeri belirlemek için ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi (Şekil 1). Serum SESN2 düzeyinin Hashimoto Hastalığı tanısının tahmininde kullanılabilmesi için yapılan ROC eğrisi analizinde genel doğruluk oranı (AUC:

Accuracy) 0,644 (%95 G.A.: 0,560-0,727) olarak hesaplandı. SESN2 için % 70 duyarlılık ve %54,7 özgüllükle Hashimoto Hastalığı tanısını belirlemede cut-off değeri 1,763 ng/ml olarak saptandı (Tablo 4.8).

Tablo 4. 8. Serum SESN2 Düzeyinin Receiver Operating Characteristic (ROC) Analizi

	Hasta-Kontrol
Eğri Altında Kalan Alan (AUC)	0,644*
% 95 GA	0,560-0,727
Cut-off	1,763
p değeri	0,002**
Duyarlılık	0,700
Özgüllük	0,547

GA: güven aralığı; *: ROC analizi; **: $p < 0,05$



Şekil 4. 3. Serum SESN2 Düzeyinin Receiver Operating Characteristic (ROC) Analizi

4.9. HASHİMOTO HASTALIĞI ÜZERİNDE ETKİLİ FAKTÖRLERİN LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ (MODEL)

Kurulan model istatistiksel olarak anlamlıdır ($R^2=0,279$; $p<0,001$, Nagelkerke $R^2=0,381$). Modelde kontrol grubu referans alınmıştır. Sonuçlara göre TSH ve Sestrin 2 düzeyleri Hashimoto Hastalığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilidir (sırası ile $p<0,001$, $p=0.011$). Yaş ve cinsiyet etkili değildir ($p>0.05$). TSH düzeyi yüksek olanlarda 2,844 kat, SESN2 düzeyi düşük olanlarda 0,789 kat daha fazla Hashimoto Hastalığı olma olasılığı artmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4. 9. Hashimoto Hastalığı Üzerinde Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi (Model)

	B	P	ODDS	ODDS %95 GA
Yaş	0,008	0,652	1,008	0,974 - 1,043
Cinsiyet	0,147	0,827	1,158	0,311 - 4,313
TSH	1,045	<0,001*	2,844	1,834 - 4,41
SESN2	-0,237	0,011*	0,789	0,658 - 0,947

R^2 (Cox&Snell square)= 0,279 ($p<0,001$); R^2 (Nagelkerke R square)= 0,381; B: katsayı; GA: güven aralığı; *: $p<0,05$.

5. TARTIŞMA

Hipotiroidizmin en sık nedeni olan Hashimoto Hastalığı en yaygın görülen otoimmün tiroid hastalığıdır (Wong et al., 2015). Hashimoto Hastalığı çoğunlukla orta yaşlı kadınlarda görülür ve tiroid bezinin yaygın olarak ağrısız şekilde büyümesiyle karakterize bir hastalıktır. Hastalar sıklıkla ötiroididir ancak hipotiroidizm de gelişebilir (Akamizu & Amino, 2017). mTOR proteinin ekspresyon seviyesinin yüksek olmasının otofaji üzerindeki inhibitör etkisi Hashimoto tiroiditi patogenezinde rol almaktadır (He et al., 2021). SESN2'nin mTOR sinyalini inhibe ederek otofaji üzerinde etkili olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur (Rhee & Bae, 2015; L.-X. Wang et al., 2019). Ancak Hashimoto Hastalığı'nda SESN2 düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma bildiğimiz kadarıyla mevcut değildir. Hashimoto Hastalığı'nda SESN2 düzeyinin değerlendirilmesi, hastalığın tanı, tedavi ve prognozu ile ilgili yeni gelişmeler gerçekleşmesine olanak sağlayacaktır.

Hashimoto Hastalığı'nda SESN2 düzeylerinin değerlendirildiği bu tez çalışmasında Hashimoto Hastalığı tanısı olan hastaların serum SESN2 düzeylerinin sağlıklı yetişkinlere göre daha düşük olduğu bulundu. Hashimoto Hastalığı olup ötiroid durumda olan hastaların SESN2 düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Subklinik hipotiroidisi bulunan hastaların da SESN2 düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Ötiroidi ve subklinik hipotiroidisi olan hastalar arasında SESN2 açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışmaya katılanlar arasında SESN2 ile cinsiyet, Anti-TPO ve/veya Anti-TG pozitifliği, tedavi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamışken SESN2 ve yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Yaş grubu 34 ve altında olanların SESN2 düzeyleri, 55 ve üzeri olanlara ve 45-54 aralığında olanlara göre daha yüksek bulundu. SESN2 düzeyi ile TSH, sT4 ve Anti-TPO arasında korelasyon saptanmazken, SESN2 düzeyi ile yaş ve Anti-TG arasında korelasyon bulundu. Çalışmaya katılanlarda yaş arttıkça ve Anti-TG değeri yükseldikçe SESN2 düzeyinin düştüğü bulundu.

Literatürde, Hashimoto Hastalığı'nda mTOR sinyal yolağıyla düzenlenen otofajinin etkili olduğu gösterilmiştir (He et al., 2021). Peng ve ark. (Peng et al., 2014) SESN2'nin AMPK yolunu aktive ettiğini ve otofajiyi desteklemek için mTORC1'i inhibe ettiğini göstermiştir. Hashimoto Hastalığı'nda SESN2 düzeylerinin değerlendirildiği bu çalışmamızda ise Hashimoto Hastalığı'nda SESN2 düzeyi sağlıklı yetişkinlere göre düşük bulundu. Bu bulgu literatürde yer alan önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde Hashimoto Hastalığı'nda SESN2 düzeyindeki düşüklük nedeniyle mTOR ekspresyonunun arttığı ve bunun sonucunda otofajinin baskılandığını düşündürmektedir.

Daha önce Qu ve ark. (Qu et al., 2022) tarafından yapılmış bir çalışmada kalikozin isimli bir maddenin insan PTK hücrelerinde SESN2/AMPK/mTOR yoluyla apoptoz ve otofajiyi indüklediği gösterilmiştir. Western- blot ve qRT-PCR (Kantitatif Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemleri ile değerlendirilen dokularda SESN2 düzeyinin PTK hücrelerinde normal tiroid dokusuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Daha sonra kalikozinin antitümör etkilerinin SESN2/AMPK/mTOR sinyal yolu ile ilişkili olup olmadığı incelenmiştir. Hücrelere SESN2'yi hedefleyen si-RNA'lar transfer edilmiştir. Bu hücrelere kalikozin uygulandıktan sonra SESN2 protein ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Kalikozinle tedavi edilen hücrelerdeki apoptoz ve otofajiyi gösteren proteinlerin SESN2-siRNA transferinden sonra değerlendirilmesi sonucu kalikozinin PTK hücrelerinde SESN2/AMPK/mTOR yoluyla apoptoz ve otofajiyi indüklediği sonucuna varılmıştır (Qu et al., 2022). Hashimoto Hastalığı'nın PTK için bir risk faktörü olduğuyla ilgili birçok çalışma mevcuttur (Feldt-Rasmussen, 2020; Le et al., 2024; J.-H. Lee et al., 2013). Hashimoto Hastalığı'nda görülen lenfositik infiltrasyon kendi ROS ürünlerini oluşturabilen bir immün cevaba neden olur. Oluşan bu ROS ürünlerinin DNA hasarı oluşturması ve düzeltilemeyen DNA hasarı sonucu hücrelerde karsinogenez gelişmesinin PTK patogenezinde etkili olabileceği gösterilmiştir (Nicolson et al., 2020). Hashimoto Hastalığı ile PTK arasındaki ilişki göz önüne

alındığında PTK hücrelerinde SESN2'nin düşük bulunması, çalışmamızda saptanan Hashimoto Hastalığı'nda SESN2 düzeyi düşüklüğünü desteklemektedir.

Zhan ve ark.'nın (Zhang et al., 2018) yapmış olduğu bir çalışmada başka bir tiroid kanseri türü olan medüller tirod kanserinde (MTK) de SESN/AMPK/mTOR yolağının etkili olduğu gösterilmiştir. MTK tedavisinde NR4A1 (yetim nükleer reseptör 4A1)'i hedefleyen 2-imino-6-metoksi-2H-kromen-3-karbotiyoamid (IMCA) isimli yeni bir antineoplastik bileşiğin doza bağlı bir şekilde tümör hücresi ölümünü tetikleyebileceği bulunmuştur. IMCA'nın NR4A1 ve SESN/AMPK/mTOR sinyal yolu yoluyla NR4A1'in spesifik bir antagonisti olabileceği ve bu sebeple tiroid karsinomlarını tedavi etmede kullanılabileceği düşünülmüştür (Zhang et al., 2018). MTK tedavisi ile ilgili yapılan bu çalışma göz önüne alındığında Hashimoto Hastalığı'nda da SESN/AMPK/mTOR yolağını hedef alan yeni tedaviler geliştirilebileceği düşünülmektedir.

Sestrinlerin sahip oldukları AMPK'yı aktive etme, mTORC1'i baskılama, otofajiyi indüklemeye ve antioksidan olma özellikleri göz önüne alındığında yaşlanmanın geciktirilmesine ve yaşla ilişkili hastalıkların baskılanmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (J. H. Lee et al., 2013). Lee ve ark.'nın Drosophila cinsi sinekler ve farelerde SESN eksikliği modeli oluşturarak yaptıkları bir çalışmada yaş ile ilişkili çeşitli patolojilerin önlenmesi için endojen SESN aktivitesinin gerekli olduğu gösterilmiştir. Ancak SESN düzeyi ile yaşla ilgili patolojiler arasındaki güçlü ilişki yaşam süresi ile SESN düzeyleri arasında bulunamamıştır (J. H. Lee et al., 2010). Başka bir çalışmada ise, Yang ve ark.'nın ' SESN eksikliği olan C. elegans'ların daha kısa ömüre sahip olduklarını, oksidatif strese karşı aşırı duyarlılık gösterdiklerini ve kasta erken yaşlanma gösterdiğini ortaya koymuşlardır (Yang et al., 2013). Sestrinlerin yaşlanma karşıtı etkisi bilirse de yaşam süresiyle olan ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu tez çalışmamızda, SESN2 düzeyleri ile yaş arasındaki ilişki değerlendirildiğinde yaş arttıkça

SESN2 düzeyinin düştüğü bulundu. Bu durumun yaş arttıkça vücutta artan oksidatif stres ve azalan otofajinin sonucu olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde SESN2 ile ilgili yapılmış olan bir diğer çalışma Odabaş ve ark.'nın Multiple Skleroz (MS) hastalarında SESN2 düzeyini değerlendirmiş oldukları çalışmadır (Odabas et al., 2022). Santral sinir sisteminde inflamatuvar hücrelerin birikmesi MS'teki demiyelinizasyon gelişiminde kritik bir basamaktır (Reich et al., 2018). Aynı şekilde bir diğer adı Kronik Lenfositik Tiroidit olan Hashimoto Hastalığı'nda da tiroid parankimindeki lenfosit infiltrasyonu patogenezdaki en önemli sebeplerden biridir (Ralli et al., 2020a). Ayrıca Hashimoto Hastalığı'nda olduğu gibi apoptoz ve oksidatif stresin de MS etiyolojisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Reich et al., 2018). Odabaş ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada MS hastalarında SESN2 düzeyi Hashimoto Hastalığı'nda yapılan çalışmamızda olduğu gibi düşük bulunmuştur.

Hashimoto Hastalığı'nda Th1/Th2 bağışıklık hücreleri arasında meydana gelen dengesizlik tiroid dokusunda patolojik immün yanıtı tetikleyerek patofizyolojik değişimlere neden olur (Cui et al., 2019). Ayrıca Hashimoto Hastalığı'nda Th1 hücreleri tarafından salgılanan IFN-gama, IL-2 ve Th-17 hücreleri tarafından salgılanan IL-6 düzeyi yüksekken Th2 hücreleri tarafından salgılanan IL-4 ve IL-10 düzeyleri düşüktür (He et al., 2021). Sestrinler T lenfositler, makrofajlar, monositler gibi bağışıklık hücrelerinde de eksprese edilmektedir. Bu bağışıklık hücreleri üzerinden IL-6 düzeyini düşürürken, IL-10 düzeyini ise artırmaktadır (L.-X. Wang et al., 2019). Bu sebeple tez çalışmamızda bulunan düşük SESN2 düzeyinin Hashimoto Hastalığı'nda yüksek bulunan IL-6 ve düşük bulunan IL-10 ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bu tez çalışmamızda sadece ötiroidi ve subklinik hipotiroidisi bulunan Hashimoto hastaları değerlendirilirken aşikar hipotiroidisi olan hastaların çalışmada yer almaması

Çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Çalışmamızdaki bir diğerkısıtlılık 110 hasta ve 64 sağılıklı gönüllüden oluşan örneklem boyutunun görece düşük olmasıdır. Son olarak bu tez çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının serumlarından mTOR sinyal yolağıının değerkendirilememiş olması da çalışmadaki bir diğerkısıtlılıktır. Daha ileri çalışmalarda Hashimoto Hastalığı'nda SESN2'yi hedefleyen tedaviler ve bu tedavilerin SESN2 üzerinden hastalık prognozundaki etkileri değerkendirilebilir. Ayrıca Hashimoto Hastalığı'nda SESN2 düzeyinin PTK gelişmesi üzerindeki etkisinin değerkendirilmesinin de yeni çalışmalar için konu olabileceğı düşünölmektedir.



6. SONUÇLAR

Hashimoto Hastalığı olan hastaların ve sağlıklı yetişkinlerin serum SESN 2 düzeylerinin değerlendirildiği bu tez çalışmamız serum SESN2 düzeyinin Hashimoto Hastalığı olanlarda sağlıklı yetişkinlere göre daha düşük olduğunu ortaya koyarak literatüre yeni bir katkı sağlamıştır. SESN2'nin otofajiyi düzenleyen ve mTOR sinyal yolağını baskılayan önemli bir protein olduğu göz önüne alındığında, tiroid hücrelerinde SESN2' nin serumda düşük bulunmasının, patogenezinde yetersiz otofaji olan Hashimoto Hastalığının gelişme mekanizmalarından biri olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda ötiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarının SESN2 düzeylerinde anlamlı bir fark saptamamış olmakla birlikte, yaş ile SESN2 arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu durum, yaşlanma ile birlikte artan oksidatif stresin SESN2 düzeylerini olumsuz etkileyebileceğini işaret etmektedir.

Hashimoto Hastalığı'nda SESN2'nin rolünün boylamsal olarak değerlendirilmesi ve bu proteini hedefleyen yeni tedavi yaklaşımlarının araştırılması, gelecekteki çalışmalar için önemli bir alan olarak görülmektedir. Aynı zamanda, SESN2 düzeylerinin tiroid kanseri gelişimi üzerindeki etkisinin de detaylı şekilde incelenmesinin hem hastalığın prognozu hem de yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Ahmed, R., Al-Shaikh, S., & Akhtar, M. (2012). Hashimoto Thyroiditis. *Advances in Anatomic Pathology*, 19(3), 181–186. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e3182534868>
- Ahn, D., Heo, S. J., Park, J. H., Kim, J. H., Sohn, J. H., Park, J. Y., Park, S.-K., & Park, J. (2011). Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. *Acta Oncologica*, 50(8), 1228–1234. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.602109>
- Ajjan, R. A., & Weetman, A. P. (2015). The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Hormone and Metabolic Research*, 47(10), 702–710. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548832>
- Akamizu, T., & Amino, N. (2017). Hashimoto's Thyroiditis.
- Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., Grobman, W. A., Laurberg, P., Lazarus, J. H., Mandel, S. J., Peeters, R. P., & Sullivan, S. (2017). 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, 27(3), 315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- Alkemade, A. (2010). Central and Peripheral Effects of Thyroid Hormone Signalling in the Control of Energy Metabolism. *Journal of Neuroendocrinology*, 22(1), 56–63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01932.x>
- Allen, E., & Fingeret, A. (2023). *Anatomy, Head and Neck, Thyroid*.
- Barth, J. H., Luvai, A., Jassam, N., Mbagaya, W., Kilpatrick, E. S., Narayanan, D., & Spoors, S. (2018). Comparison of method-related reference intervals for thyroid hormones: studies from a prospective reference population and a literature review. *Annals of Clinical*

- Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine, 55(1), 107–112.
<https://doi.org/10.1177/0004563217691549>
- Benvenga, S., Nordio, M., Laganà, A. S., & Unfer, V. (2021). The Role of Inositol in Thyroid Physiology and in Subclinical Hypothyroidism Management. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.662582>
- Benvenga, S., Ordookhani, A., Pearce, E. N., Tonacchera, M., Azizi, F., & Braverman, L. E. (2008). Detection of Circulating Autoantibodies Against Thyroid Hormones in an Infant with Permanent Congenital Hypothyroidism and her Twin with Transient Congenital Hypothyroidism: Possible Contribution of Thyroid Hormone Autoantibodies to Neonatal and Infant Hypothyroidism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 21(10). <https://doi.org/10.1515/JPEM.2008.21.10.1011>
- Benvenga, S., Tuccari, G., Ieni, A., & Vita, R. (2018). Thyroid Gland: Anatomy and Physiology. In *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (pp. 382–390). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.96022-7>
- Bishop, M. L., Fody, E. P., & Schoeff, L. E. (2016). Klinik Biyokimya (F. Akbıyık, E. Bodur, Z. G. Dikmen, G. Kulaksız Erkmen, & İ. Lay, Eds.; 7th ed.). Akademisyen Tıp Kitabevi.
- Braun, D., & Schweizer, U. (2018). Thyroid Hormone Transport and Transporters (pp. 19–44). <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2017.04.005>
- Budanov, A. V., & Karin, M. (2008). p53 Target Genes Sestrin1 and Sestrin2 Connect Genotoxic Stress and mTOR Signaling. *Cell*, 134(3), 451–460. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.028>
- Buijs, M. M., Gorgels, J. P. M. C., & Endert, E. (2011). Interference by antiruthenium antibodies in the Roche thyroid-stimulating hormone assay. *Annals of Clinical Biochemistry*:

- International Journal of Laboratory Medicine, 48(3), 276–281.
<https://doi.org/10.1258/acb.2010.010160>
- Carvalho, D. P., & Dupuy, C. (2017). Thyroid hormone biosynthesis and release. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 458, 6–15. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.038>
- Caturegli, P., De Remigis, A., & Rose, N. R. (2014). Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 13, Issues 4–5, pp. 391–397). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>
- Cayzer, I., Chalmers, S. R., Doniach, D., & Swana, G. (1978). An evaluation of two new haemagglutination tests for the rapid diagnosis of autoimmune thyroid diseases. *Journal of Clinical Pathology*, 31(12), 1147–1151. <https://doi.org/10.1136/jcp.31.12.1147>
- CLSI Document EP28-A3c. Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. (2010).
- Corvilain, B., Van Sande, J., & Dumont, J. E. (1988). Inhibition by iodide of iodide binding to proteins: The “Wolff-Chaikoff” effect is caused by inhibition of H₂O₂ generation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 154(3), 1287–1292.
[https://doi.org/10.1016/0006-291X\(88\)90279-3](https://doi.org/10.1016/0006-291X(88)90279-3)
- Cui, Z., Wang, Z., Liu, X., Cai, Y., Xu, X., & Yang, T. (2019). Establishment of clinical diagnosis model of Graves’ disease and Hashimoto’s thyroiditis. *Journal of Translational Medicine*, 17(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1765-3>
- D’Aurizio, F., Kratzsch, J., Gruson, D., Petranović Ovčariček, P., & Giovanella, L. (2023). Free thyroxine measurement in clinical practice: how to optimize indications, analytical procedures, and interpretation criteria while waiting for global standardization. *Critical*

- Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 60(2), 101–140.
<https://doi.org/10.1080/10408363.2022.2121960>
- Dayan, C. M. (2001). Interpretation of thyroid function tests. *The Lancet*, 357(9256), 619–624.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04060-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04060-5)
- Dore, R., & Mittag, J. (2024). Thyroid Hormone Receptors in Control of Heart Rate. *Endocrinology*, 165(9). <https://doi.org/10.1210/endocr/bqae093>
- Drees, J. C., Stone, J. A., Reamer, C. R., Arboleda, V. E., Huang, K., Hrynkow, J., Greene, D. N., Petrie, M. S., Hoke, C., Lorey, T. S., & Dlott, R. S. (2014). Falsely Undetectable TSH in a Cohort of South Asian Euthyroid Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(4), 1171–1179. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2092>
- Dunn, J., & Dunn, A. (2000). Thyroglobulin: chemistry, biosynthesis, and proteolysis. In L. Braverman & R. Utiger (Eds.), *Lippicott Williams & Wilkins* (pp. 91–104).
- Ehrenkranz, J., Bach, P. R., Snow, G. L., Schneider, A., Lee, J. L., Ilstrup, S., Bennett, S. T., & Benvenga, S. (2015). Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. *Thyroid*, 25(8), 954–961. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0589>
- Elnenaei, M. O., Thoni, A., & Eissa, M. (2022). Reflex and reflective laboratory interventions for adding value to test results; an integral part of laboratory stewardship. *Clinical Biochemistry*, 105–106, 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2022.03.003>
- Fan, X., Zeng, Y., Song, W., Li, J., Ai, S., Yang, D., Mao, X., & Yang, M. (2020). The role of Sestrins in the regulation of the aging process. *Mechanisms of Ageing and Development*, 188, 111251. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111251>

- Feldt-Rasmussen, U. (2020). Hashimoto's thyroiditis as a risk factor for thyroid cancer. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, 27(5), 364–371. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000570>
- Friesema, E. C. H., Jansen, J., Jachtenberg, J., Visser, W. E., Kester, M. H. A., & Visser, T. J. (2008). Effective Cellular Uptake and Efflux of Thyroid Hormone by Human Monocarboxylate Transporter 10. *Molecular Endocrinology*, 22(6), 1357–1369. <https://doi.org/10.1210/me.2007-0112>
- Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, H., Hennessey, J. V., Klein, I., Mechanick, J. I., Pessah-Pollack, R., Singer, P. A., & Woeber for the American Association, K. A. (2012). Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*, 22(12), 1200–1235. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0205>
- Gudipaty, S. A., Conner, C. M., Rosenblatt, J., & Montell, D. J. (2018). Unconventional Ways to Live and Die: Cell Death and Survival in Development, Homeostasis, and Disease. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 34(1), 311–332. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060748>
- Hagenbuch, B. (2007). Cellular entry of thyroid hormones by organic anion transporting polypeptides. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21(2), 209–221. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.03.004>
- Hattori, N., Ishihara, T., & Shimatsu, A. (2016). Variability in the detection of macro TSH in different immunoassay systems. *European Journal of Endocrinology*, 174(1), 9–15. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0883>
- He, J., Li, Y., Li, H., Zhang, C., Zhang, J., Sun, X., & Zheng, S. (2021). Correlation between serum 25-(OH)D 3 level and immune imbalance of Th1/Th2 cytokines in patients with

- Hashimoto's thyroiditis and its effect on autophagy of human Hashimoto thyroid cells .
Experimental and Therapeutic Medicine, 21(5). <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9889>
- Hiromatsu, Y., Satoh, H., & Amino, N. (2013). Hashimoto's Thyroiditis: History and Future Outlook. Hormones, 12(1), 12–18. <https://doi.org/10.1007/BF03401282>
- Hu, F., Yan, Z., Ma, B., Jiang, Y., & Huang, H. (2020). The impact of concurrent Hashimoto thyroiditis on thyroid nodule cytopathology assessed by ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. Postgraduate Medicine, 132(6), 506–511. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1739462>
- Ingbar, S. H. (1958). PRE-ALBUMIN: A THYROXINE-BINDING PROTEIN OF HUMAN PLASMA. Endocrinology, 63(2), 256–259. <https://doi.org/10.1210/endo-63-2-256>
- Islam, K. N., Ihara, M., Dong, J., Kasagi, N., Mori, T., & Ueda, H. (2010). Micro open-sandwich ELISA to rapidly evaluate thyroid hormone concentration from serum samples. Bioanalysis, 2(10), 1683–1687. <https://doi.org/10.4155/bio.10.125>
- Jiang, C., Dai, X., He, S., Zhou, H., Fang, L., Guo, J., Liu, S., Zhang, T., Pan, W., Yu, H., Fu, T., Li, D., Inuzuka, H., Wang, P., Xiao, J., & Wei, W. (2023). Ring domains are essential for GATOR2-dependent mTORC1 activation. Molecular Cell, 83(1), 74-89.e9. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.11.021>
- Kanai, M., Raz, A., & Goodman, D. S. (1968). Retinol-binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma. Journal of Clinical Investigation, 47(9), 2025–2044. <https://doi.org/10.1172/JCI105889>
- KASHIMA, K., YOKOYAMA, S., NOGUCHI, S., MURAKAMI, N., YAMASHITA, H., WATANABE, S., UCHINO, S., TODA, M., SASAKI, A., DAA, T., & NAKAYAMA, I.

- (1998). Chronic Thyroiditis as a Favorable Prognostic Factor in Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*, 8(3), 197–202. <https://doi.org/10.1089/thy.1998.8.197>
- Klubo-Gwiedzinska, J., & Wartofsky, L. (2022). Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide: etiology, diagnosis and treatment. *Polish Archives of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.20452/pamw.16222>
- Kovaleva, I. E., Tokarchuk, A. V., Zheltukhin, A. O., Dalina, A. A., Safronov, G. G., Evstafieva, A. G., Lyamzaev, K. G., Chumakov, P. M., & Budanov, A. V. (2020). Mitochondrial localization of SESN2. *PLOS ONE*, 15(4), e0226862. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226862>
- Kröner, P., Heinkele, G., Kerb, R., Igel, S., Schwab, M., & Mürdter, T. E. (2021). Stereoselective quantification of phase 1 and 2 metabolites of clomiphen in human plasma and urine. *Talanta*, 221, 121658. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121658>
- Kumar, A., Dhiman, D., & Shaha, C. (2020). Sestrins: Darkhorse in the regulation of mitochondrial health and metabolism. *Molecular Biology Reports*, 47(10), 8049–8060. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05769-w>
- Kwok, J. S.-S., Chan, I. H.-S., & Chan, M. H.-M. (2012). Biotin interference on TSH and free thyroid hormone measurement. *Pathology*, 44(3), 278–280. <https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e3283514002>
- Larsen, P. R., & Zavacki, A. M. (2012). Role of the Iodothyronine Deiodinases in the Physiology and Pathophysiology of Thyroid Hormone Action. *European Thyroid Journal*. <https://doi.org/10.1159/000343922>

- La'ulu, S. L., Slev, P. R., & Roberts, W. L. (2007). Performance characteristics of 5 automated thyroglobulin autoantibody and thyroid peroxidase autoantibody assays. *Clinica Chimica Acta*, 376(1–2), 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.07.018>
- Le, Y., Geng, C., Gao, X., & Zhang, P. (2024). The risk of thyroid cancer and sex differences in Hashimoto's thyroiditis, a meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*, 24(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01670-w>
- Lee, J. H., Budanov, A. V., & Karin, M. (2013). Sestrins orchestrate cellular metabolism to attenuate aging. In *Cell Metabolism* (Vol. 18, Issue 6, pp. 792–801). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.08.018>
- Lee, J. H., Budanov, A. V., Park, E. J., Birse, R., Kim, T. E., Perkins, G. A., Ocorr, K., Ellisman, M. H., Bodmer, R., Bier, E., & Karin, M. (2010). Sestrin as a Feedback Inhibitor of TOR That Prevents Age-Related Pathologies. *Science*, 327(5970), 1223–1228. <https://doi.org/10.1126/science.1182228>
- Lee, J.-H., Kim, Y., Choi, J.-W., & Kim, Y.-S. (2013). The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 168(3), 343–349. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0903>
- Lee, K., Anastasopoulou, C., Chandran, C., & Cassaro, S. (2024). Thyroid Cancer.
- Li, Y., Zhang, J., Zhou, K., Xie, L., Xiang, G., Fang, M., Han, W., Wang, X., & Xiao, J. (2021). Elevating sestrin2 attenuates endoplasmic reticulum stress and improves functional recovery through autophagy activation after spinal cord injury. *Cell Biology and Toxicology*, 37(3), 401–419. <https://doi.org/10.1007/s10565-020-09550-4>
- Limaiem, F., Rehman, A., Anastasopoulou, C., & Mazzoni, T. (2024). Papillary Thyroid Carcinoma.

- Lindsey, R. C., Aghajanian, P., & Mohan, S. (2018). Thyroid Hormone Signaling in the Development of the Endochondral Skeleton (pp. 351–381). <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2017.06.003>
- Maenhaut, C., Christophe, D., Vassart, G., Dumont, J., Roger, P. P., & Opitz, R. (2015). Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid.
- Mariotti, S., & Beck-Peccoz, P. (2000). Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis.
- McLachlan, S. M., & Rapoport, B. (2004). Why Measure Thyroglobulin Autoantibodies Rather Than Thyroid Peroxidase Autoantibodies? *Thyroid*, 14(7), 510–520. <https://doi.org/10.1089/1050725041517057>
- McLachlan, S. M., & Rapoport, B. (2008). Thyroid peroxidase autoantibody epitopes revisited*. *Clinical Endocrinology*, 69(4), 526–527. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03246.x>
- Mimoto, M. S., & Refetoff, S. (2020). Clinical recognition and evaluation of patients with inherited serum thyroid hormone-binding protein mutations. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43(1), 31–41. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01084-9>
- Mondal, S., Raja, K., Schweizer, U., & Muges, G. (2016). Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(27), 7606–7630. <https://doi.org/10.1002/anie.201601116>
- MURPHY, B. E. P., PATTEE, C. J., & GOLD, A. (1966). Clinical Evaluation of a New Method for the Determination of Serum Thyroxine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(3), 247–256. <https://doi.org/10.1210/jcem-26-3-247>

- Nicolaisen, T. S., Klein, A. B., Dmytriyeve, O., Lund, J., Ingerslev, L. R., Fritzen, A. M., Carl, C. S., Lundsgaard, A., Frost, M., Ma, T., Schjerling, P., Gerhart-Hines, Z., Flamant, F., Gauthier, K., Larsen, S., Richter, E. A., Kiens, B., & Clemmensen, C. (2020). Thyroid hormone receptor α in skeletal muscle is essential for T3-mediated increase in energy expenditure. *The FASEB Journal*, 34(11), 15480–15491. <https://doi.org/10.1096/fj.202001258RR>
- Nicolson, N. G., Brown, T. C., Korah, R., & Carling, T. (2020). Immune cell infiltrate-associated dysregulation of DNA repair machinery may predispose to papillary thyroid carcinogenesis. *Surgery*, 167(1), 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.02.024>
- ODABAS, F. O., UCA, A. U., AKDAG, T., DEMİRDÖĞEN, F., ALTAS, M., & TOKGOZ, O. S. (2022). Possible roles of sestrin2 in multiple sclerosis and its relationships with clinical outcomes. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 80(4), 399–404. <https://doi.org/10.1590/0004-282x-anp-2021-0202>
- Ohba, K., Noh, J. Y., Unno, T., Satoh, T., Iwahara, K., Matsushita, A., Sasaki, S., Oki, Y., & Nakamura, H. (2012). Falsely elevated thyroid hormone levels caused by anti-ruthenium interference in the Elecsys assay resembling the syndrome of inappropriate secretion of thyrotropin. *Endocrine Journal*, 59(8), 663–667. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0089>
- Ortiga-Carvalho, T. M., Chiamolera, M. I., Pazos-Moura, C. C., & Wondisford, F. E. (2016). Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. In *Comprehensive Physiology* (pp. 1387–1428). Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150027>
- Parmigiani, A., Nourbakhsh, A., Ding, B., Wang, W., Kim, Y. C., Akopiants, K., Guan, K.-L., Karin, M., & Budanov, A. V. (2014). Sestrins Inhibit mTORC1 Kinase Activation through

- the GATOR Complex. *Cell Reports*, 9(4), 1281–1291.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.10.019>
- Peeters, H., Debeer, P., Bairoch, A., Wilquet, V., Huysmans, C., Parthoens, E., Fryns, J. P., Gewillig, M., Nakamura, Y., Niikawa, N., Van de Ven, W., & Devriendt, K. (2003). PA26 is a candidate gene for heterotaxia in humans: identification of a novel PA26-related gene family in human and mouse. *Human Genetics*, 112(5–6), 573–580.
<https://doi.org/10.1007/s00439-003-0917-5>
- Peeters, R. P., Kester, M. H. A., Wouters, P. J., Kaptein, E., van Toor, H., Visser, T. J., & Van den Berghe, G. (2005). Increased Thyroxine Sulfate Levels in Critically Ill Patients as a Result of a Decreased Hepatic Type I Deiodinase Activity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(12), 6460–6465. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0866>
- Peeters, R. P., & Visser, T. J. (2000). Metabolism of Thyroid Hormone.
- Peng, M., Yin, N., & Li, M. O. (2014). Sestrins Function as Guanine Nucleotide Dissociation Inhibitors for Rag GTPases to Control mTORC1 Signaling. *Cell*, 159(1), 122–133.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.08.038>
- Policeni, B. A., Smoker, W. R. K., & Reede, D. L. (2012). Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 33(2), 104–114.
<https://doi.org/10.1053/j.sult.2011.12.005>
- Poursadeghfard, M., Mallahzadeh, A., Hamidi, A., & Owjifard, M. (2024). Thyroid auto-antibodies in newly diagnosed multiple sclerosis patients: A cross sectional study. *Health Science Reports*, 7(7). <https://doi.org/10.1002/hsr2.2247>
- Qu, N., Qu, J., Huang, N., Zhang, K., Ye, T., Shi, J., Chen, B., Kan, C., Zhang, J., Han, F., Hou, N., Sun, X., & Pan, R. (2022). Calycosin induces autophagy and apoptosis via

- Sestrin2/AMPK/mTOR in human papillary thyroid cancer cells. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1056687>
- Ralli, M., Angeletti, D., Fiore, M., D'Aguanno, V., Lambiase, A., Artico, M., de Vincentiis, M., & Greco, A. (2020). Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 19, Issue 10). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>
- Refetoff, S. (2023). Thyroid Hormone Serum Transport Proteins.
- Reich, D. S., Lucchinetti, C. F., & Calabresi, P. A. (2018). Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 378(2), 169–180. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401483>
- Rhee, S. G., & Bae, S. H. (2015). The antioxidant function of sestrins is mediated by promotion of autophagic degradation of Keap1 and Nrf2 activation and by inhibition of mTORC1. *Free Radical Biology and Medicine*, 88, 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.007>
- Rivas, M., & Naranjo, J. R. (2007). Thyroid hormones, learning and memory. *Genes, Brain and Behavior*, 6(s1), 40–44. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2007.00321.x>
- Royaux, I. E., Suzuki, K., Mori, A., Katoh, R., Everett, L. A., Kohn, L. D., & Green, E. D. (2000). Pendrin, the Protein Encoded by the Pendred Syndrome Gene (PDS), Is an Apical Porter of Iodide in the Thyroid and Is Regulated by Thyroglobulin in FRTL-5 Cells. <https://academic.oup.com/endo/article/141/2/839/2988434>
- Rulander, N. J., Cardamone, D., Senior, M., Snyder, P. J., & Master, S. R. (2013). Interference From Anti-Streptavidin Antibody. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 137(8), 1141–1146. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0270-CR>

- Saravanan, P., & Dayan, C. M. (2001). THYROID AUTOANTIBODIES. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 30(2), 315–337. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70189-4](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70189-4)
- Shahid, M. A., Ashraf, M. A., & Sharma, S. (2023). Physiology, Thyroid Hormone. StatPearls [Internet].
- Shi, X., Doycheva, D. M., Xu, L., Tang, J., Yan, M., & Zhang, J. H. (2016). Sestrin2 induced by hypoxia inducible factor1 alpha protects the blood-brain barrier via inhibiting VEGF after severe hypoxic-ischemic injury in neonatal rats. *Neurobiology of Disease*, 95, 111–121. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.07.016>
- Soh, S.-B., & Aw, T.-C. (2019). Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and Clinical Utility. *Annals of Laboratory Medicine*, 39(1), 3–14. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.1.3>
- Soldin, O. P., Tractenberg, R. E., & Soldin, S. J. (2004). Differences between measurements of T4 and T3 in pregnant and nonpregnant women using isotope dilution tandem mass spectrometry and immunoassays: are there clinical implications? *Clinica Chimica Acta*, 347(1–2), 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.03.033>
- Song, Y., Massart, C., Chico-Galdo, V., Jin, L., De Maertelaer, V., Decoster, C., Dumont, J. E., & Van Sande, J. (2010). Species specific thyroid signal transduction: Conserved physiology, divergent mechanisms. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 319(1–2), 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.01.024>
- Soukhova, N., Soldin, O. P., & Soldin, S. J. (2004). Isotope dilution tandem mass spectrometric method for T4/T3. *Clinica Chimica Acta*, 343(1–2), 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.01.007>

Spencer, C. A. (2017). Assay of Thyroid Hormones and Related Substances.

Spencer, C. A. (2023). Laboratory Thyroid Tests: A Historical Perspective. *Thyroid*, 33(4), 407–419. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0397>

Stöckl, D., Van Uytvanghe, K., Van Aelst, S., & Thienpont, L. M. (2014). A statistical basis for harmonization of thyroid stimulating hormone immunoassays using a robust factor analysis model. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 52(7). <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-1038>

Strich, D., Karavani, G., Levin, S., Edri, S., & Gillis, D. (2016). Normal limits for serum thyrotropin vary greatly depending on method. *Clinical Endocrinology*, 85(1), 110–115. <https://doi.org/10.1111/cen.12970>

Sun, Y., Wu, Y., Jing, R., Yang, K., Wang, X., Zhao, X., Fede, C., & Stecco, C. (2024). Interventions of sestrin proteins: Insights to clinical therapy. *Heliyon*, 10(14), e34590. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34590>

Tao, R., Xiong, X., Liangpunsakul, S., & Dong, X. C. (2015). Sestrin 3 Protein Enhances Hepatic Insulin Sensitivity by Direct Activation of the mTORC2-Akt Signaling. *Diabetes*, 64(4), 1211–1223. <https://doi.org/10.2337/db14-0539>

Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews. Endocrinology*, 14(5), 301–316. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>

Teti, C., Nazzari, E., Galletti, M. R., Mandolfino, M. G., Pupo, F., Pesce, G., Lillo, F., Bagnasco, M., & Benvenga, S. (2016). Unexpected Elevated Free Thyroid Hormones in Pregnancy. *Thyroid*, 26(11), 1640–1644. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0112>

Thienpont, L. M., Van Uytfanghe, K., Beastall, G., Faix, J. D., Ieiri, T., Miller, W. G., Nelson, J. C., Ronin, C., Ross, H. A., Thijssen, J. H., & Toussaint, B. (2010a). Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; Part 1: Thyroid-Stimulating Hormone. *Clinical Chemistry*, 56(6), 902–911. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.140178>

Thienpont, L. M., Van Uytfanghe, K., Beastall, G., Faix, J. D., Ieiri, T., Miller, W. G., Nelson, J. C., Ronin, C., Ross, H. A., Thijssen, J. H., & Toussaint, B. (2010b). Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; Part 3: Total Thyroxine and Total Triiodothyronine. *Clinical Chemistry*, 56(6), 921–929. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.140228>

Thienpont, L. M., Van Uytfanghe, K., Beastall, G., Faix, J. D., Ieiri, T., Miller, W. G., Nelson, J. C., Ronin, C., Ross, H. A., Thijssen, J. H., & Toussaint, B. (2010c). Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; Part 3: Total Thyroxine and Total Triiodothyronine. *Clinical Chemistry*, 56(6), 921–929. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.140228>

Thienpont, L. M., Van Uytfanghe, K., Van Houcke, S., Das, B., Faix, J. D., MacKenzie, F., Quinn, F. A., Rottmann, M., & Van den Bruel, A. (2014). A Progress Report of the IFCC Committee for Standardization of Thyroid Function Tests. *European Thyroid Journal*, 3(2), 109–116. <https://doi.org/10.1159/000358270>

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2023). TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023 (2023rd ed., Vol. 2023). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.

Twyffels, L., Strickaert, A., Virreira, M., Massart, C., Van Sande, J., Wauquier, C., Beauwens, R., Dumont, J. E., Galiotta, L. J., Boom, A., & Kruys, V. (2014). Anoctamin-1/TMEM16A

- is the major apical iodide channel of the thyrocyte. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 307(12), C1102–C1112. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00126.2014>
- Uhliarova, B., & Hajtman, A. (2018). Hashimoto's thyroiditis - an independent risk factor for papillary carcinoma. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 84(6), 729–735. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.08.012>
- Unger, P., Ewart, M., Wang, B. Y., Gan, L., Kohtz, D. S., & Burstein, D. E. (2003). Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link? *Human Pathology*, 34(8), 764–769. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(03\)00239-9](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(03)00239-9)
- van der Deure, W. M., Peeters, R. P., & Visser, T. J. (2010). Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *Journal of Molecular Endocrinology*, 44(1), 1–11. <https://doi.org/10.1677/JME-09-0042>
- Van Houcke, S. K., Van Uytvanghe, K., Shimizu, E., Tani, W., Umemoto, M., & Thienpont, L. M. (2011). IFCC international conventional reference procedure for the measurement of free thyroxine in serum. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 49(8), 1275–1281. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.639>
- Verhoye, E., Van den Bruel, A., Delanghe, J. R., Debruyne, E., & Langlois, M. R. (2009). Spuriously high thyrotropin values due to anti-thyrotropin antibodies in adult patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 47(5). <https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.138>
- Vesper, H. W., Myers, G. L., & Miller, W. G. (2016). Current practices and challenges in the standardization and harmonization of clinical laboratory tests. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104, 907S–912S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110387>

- Vos, M. J., Rondeel, J. M. M., Mijnhout, G. S., & Endert, E. (2017). Immunoassay interference caused by heterophilic antibodies interacting with biotin. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(6), e122–e126. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0786>
- Walczak, K., & Sieminska, L. (2021). Obesity and Thyroid Axis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(18). <https://doi.org/10.3390/ijerph18189434>
- Wang, L.-X., Zhu, X.-M., & Yao, Y.-M. (2019). Sestrin2: Its Potential Role and Regulatory Mechanism in Host Immune Response in Diseases. *Frontiers in Immunology*, 10, 2797. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02797>
- Wang, M., Xu, Y., Liu, J., Ye, J., Yuan, W., Jiang, H., Wang, Z., Jiang, H., & Wan, J. (2017). Recent Insights into the Biological Functions of Sestrins in Health and Disease. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 43(5), 1731–1741. <https://doi.org/10.1159/000484060>
- Wang, Y., Zhang, Y., Zhou, Y., & Xia, J. (2017). Establishment of reference intervals for serum thyroid-stimulating hormone, free and total thyroxine, and free and total triiodothyronine for the Beckman Coulter Dxi-800 analyzers by indirect method using data obtained from Chinese population in Zhejiang. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 31(4), e22069. <https://doi.org/10.1002/jcla.22069>
- Welsh, K. J., & Soldin, S. J. (2016). DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: How reliable are free thyroid and total T3 hormone assays? *European Journal of Endocrinology*, 175(6), R255–R263. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0193>
- Wiersinga, W. M. (2001). Thyroid Hormone Replacement Therapy. *Hormone Research in Paediatrics*, 56(Suppl. 1), 74–81. <https://doi.org/10.1159/000048140>

- Wolfson, R. L., Chantranupong, L., Saxton, R. A., Shen, K., Scaria, S. M., Cantor, J. R., & Sabatini, D. M. (2016). Sestrin2 is a leucine sensor for the mTORC1 pathway. *Science* (New York, N.Y.), 351(6268), 43–48. <https://doi.org/10.1126/science.aab2674>
- Wong, S. L., Grodski, S., Yeung, M. J., & Serpell, J. W. (2015). Anti-thyroid antibodies as a predictor of thyroid cancer. *ANZ Journal of Surgery*, 85(11), 849–853. <https://doi.org/10.1111/ans.12453>
- Wu, S., Green, W. L., Huang, W., Hays, M. T., & Chopra, I. J. (2005). Alternate Pathways of Thyroid Hormone Metabolism. *Thyroid*, 15(8), 943–958. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.943>
- Yang, Y.-L., Loh, K.-S., Liou, B.-Y., Chu, I.-H., Kuo, C.-J., Chen, H.-D., & Chen, C.-S. (2013). SESN-1 is a positive regulator of lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Experimental Gerontology*, 48(3), 371–379. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2012.12.011>
- Zhang, L., Cheng, X., Gao, Y., Zheng, J., Xu, Q., Sun, Y., Guan, H., Yu, H., & Sun, Z. (2015). Apigenin induces autophagic cell death in human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells. *Food&Function*, 6(11), 3464–3472.
- Zhang, L., Liu, W., Wang, Q., Li, Q., Wang, H., Wang, J., Teng, T., Chen, M., Ji, A., & Li, Y. (2018). New Drug Candidate Targeting the 4A1 Orphan Nuclear Receptor for Medullary Thyroid Cancer Therapy. *Molecules*, 23(3), 565. <https://doi.org/10.3390/molecules23030565>
- Zhou, J. Y., Xu, B., Lopes, J., Blamoun, J., & Li, L. (2017). Hashimoto encephalopathy: literature review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 135(3), 285–290. <https://doi.org/10.1111/ane.12618>