

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPOTİROİDİDE OLUŞAN OTOANTİKORLAR
VE TSH DÜZEYİ İLE İNFLAMASYON
BELİRTECİ OLAN RDW ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. KEMAL AYGÜN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2015

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPOTİROİDİDE OLUŞAN OTOANTİKORLAR
VE TSH DÜZEYİ İLE İNFLAMASYON
BELİRTECİ OLAN RDW ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. KEMAL AYGÜN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ.DR. TEVFİK DEMİR

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER LİSTESİ.....	III
TABLolar LİSTESİ.....	IV
SEMBOLLER/KISALTMALAR	V
ÖZET.....	VII
ABSTRACT	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ.....	3
2.2. TİROİD HORMON SENTEZİ :	3
2.3. TİROİD HORMONUNUN GENEL ETKİLERİ:.....	4
2.4. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ:.....	6
2.4.1 TİROİD OTOANTİKORLARI.....	7
2.4.2. TSH ÜST SINIRI:	7
2.5. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ:	8
2.6. HİPOTİROİDİ	8
2.6.1. TANIM:.....	8
2.7. KRONİK OTOİMMÜN TİROİDİT, HASHİMOTO TİROİDİTİ :	10
2.7.1. GENEL BİLGİLER:	10
2.7.2. PREVALANS	11
2.7.3. PATOGENEZ:	11
2.7.4. PATOLOJİ:	12
2.7.5. KLİNİK BELİRTİLER:	12

2.7.6. LABORATUAR VE GÖRÜNTÜLEME:	12
2.8.KIRMIZI KÜRE DAĞILIM GENİŞLİĞİ (RDW)	13
2.8.1.NORMAL RDW ‘NİN ÖNEMİ	13
2.8.2.ARTMIŞ RDW’NİN ÖNEMİ	14
2.8.2.1.HEMATOLOJİK ÖZELLİKLER	14
2.8.2.2.KARDİYAK HASTALIK	14
2.8.2.3.BÜTÜN NEDENLERE BAĞLI ÖLÜMLER	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1.ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ	16
3.2.CALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	16
3.3.DEĞERLENDİRME VE İZLEM SIRASINDA KULLANILAN PARAMETRELER	16
3.4.İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	17
4.BULGULAR	18
5.TARTIŞMA	32
6.KAYNAKLAR	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

1.Şekil 1:BMİ düzeyinin hashimoto tiroiditli ve kontrol grubundaki bireylerde t testi ile karşılaştırılması

Şekil 2:RDW düzeyi ile BMİ arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi

Şekil 3: HOMA-İR düzeyinin hashimoto tiroiditli ve kontrol grubundaki bireylerde t testi ile karşılaştırılması

Şekil 4:RDW ile HOMA-İR arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi

Şekil 5: Hs-CRP düzeyinin hashimoto tiroiditli ve kontrol grubundaki bireylerde t testi ile karşılaştırılması

Şekil 6: RDW düzeyi ile Hs-CRP arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi

Şekil 7: RDW ile Anti TPO arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi

Şekil 8: RDW ile Anti tiroglobulin arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi

Şekil 9: RDW düzeyinin hashimoto tiroiditli ve kontrol grubundaki bireylerde t testi ile karşılaştırılması

Şekil 10: MPV düzeyinin hashimoto tiroiditli ve kontrol grubundaki bireylerde t testi ile karşılaştırılması

Şekil 11: RDW düzeyi ile LDL ve total kolestrol arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi

Şekil 12: RDW düzeyi ile trigliserid ve HDL arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1:Hipotiroidiye yol açan ilaçlar

Tablo 2:Demografik özellikler

KISALTMALAR:

T4:	Tiroksin
TBG:	Tiroksin bağlayan globulin
TSH :	Tiroid situmulan hormon
T3:	Triiodotironin
TRH:	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH:	Tiroid stimulan hormon
Anti TPO:	Anti tiroid peroksidaz
Anti Tg:	Anti tiroglobulin
RDW :	Red cell distribution width
RBC :	Kırmızı kan hücresi
MCV:	Mean corpüsküler volüm
MPV :	Ortalama Platelet Hacmi
PDW :	Platelet Dağılım Genişliği
Hs-CRP:	High sensitivity C-reaktif protein
MIT:	Monoiyodotirozin
DIT:	Diiyodotirozin
ATP:	Adenozin tri fosfat
TNF- α :	Tumor nekroze edici faktor alfa
LDL:	Dusuk dansiteli lipoprotein
BKİ:	Beden kitle indeksi
HOMA-IR :	Homeostasis Model Assestment- Insulin Resistance
HDL:	Yuksek dansiteli lipoprotein
KAH:	Koroner arter hastalığı
VLDL:	Cok dusuk dansiteli lipoprotein
IL:	İnterlokin
LH:	Luteinleştirici hormon
FSH:	Folikül Uyarıcı Hormon
HCG :	Human chorionic gonadotropin
HMG-CoA reduktaz:	3-hidroxy- 3-methylglutarylcoenzym A reduktaz
CETP :	cholesteryl ester transfer protein
AST :	Aspartat aminotransferaz
ALT :	Alanin aminotransferaz

CPK:	Kreatin kinaz
HT :	Hashimoto Tiroiditi
INF- γ :	İnterferon-gama
CTLA- 4:	Sitotoksik T lenfosit antijen- 4
TRAb :	TSH reseptör antikorları
PCI :	Perkütan koroner girişim

ÖZET:

GİRİŞ: Hashimoto tiroiditi tiroid dokusunun lenfositik infiltrasyonu ile karakterize en sık görülen otoimmün bir hastalıktır. İyot yetersizliği olmayan bölgelerde hipotiroidinin en yaygın nedenidir. Hashimoto tiroiditi düşük derecede sistemik inflamasyon ile seyreder. Kronik enflamasyon ise aterosklerozun progresyonunda önemli bir rol oynamaktadır.

AMAÇ: Bu çalışmada Hashimoto tiroiditli hastalarda RDW düzeyi araştırılmıştır. RDW'yi kullanarak hastalarda artmış kardiovasküler olay, artmış oksidatif stres ve enflamasyonu ek maliyet gerektirmeden taramak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 462 Hashimoto tiroiditli hasta ve yas- cinsiyet uyumlu 442 sağlıklı kişi olmak üzere 904 kişi alındı. Hastalara ait bütün veriler kayıt altına alındı.

BULGULAR: RDW düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı (hashimoto tiroiditi= 10.08 ± 4.48 %, kontrol= 8.95 ± 6.68 %, $p<0.05$). İki grup arasında MPV düzeyi açısından da anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Hs-CRP ile RDW düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. ($r=0.344$, $p<0.001^*$)

SONUÇ: Hashimoto tiroiditli hastalarda RDW yüksek saptandı.

ANAHTAR KELİMELE: RDW, Hashimoto tiroiditi, MPV, inflamasyon, Hs-CRP, tiroid otoantikörleri

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Hashimoto's thyroiditis is most often autoimmune disease which being characterized lymphocytic infiltration of thyroid tissue. It is the most common cause of hypothyroidism in areas without iodine deficiency. Hashimoto's thyroiditis progresses with low-grade systemic inflammation. Chronic inflammation plays an important role in the progression of atherosclerosis.

AIM: In this study serum RDW levels were detected in patients with Hashimoto's thyroiditis. We aimed to scan Increased cardiovascular events in patients, increased oxidative stress and inflammation at no additional cost with using RDW.

MATERIALS AND METHODS: A total of 904 persons, 462 patients with Hashimoto's thyroiditis and 442 age and sex matched control cases were included in the study. All data about patients were recorded.

RESULTS: RDW was significantly increased in study group compared to control group (Hashimoto's thyroiditis = $10.08 \pm 4.48\%$, control = $8.95 \pm 6.68\%$, $p < 0.05$). Also MPV was increased in study group ($p < 0.05$). hs-CRP showed a statistically significant positive correlation between the level of RDW.

CONCLUSION: RDW was increased in patients with Hashimoto's thyroiditis.

KEY WORDS: RDW, Hashimoto's thyroiditis, MPV, inflammation, hs-CRP, thyroid autoantibodies

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditli hastalarda RDW düzeyi

Tiroid hormonlarının aterosklerotik kardiovasküler hastalık gelişiminde önemli rolü vardır. Subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi ateroenezisi hızlandırmaktadır. Subklinik hipotiroidi kardiovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Tiroid stimulan hormonun (TSH) referans aralığının üst sınırında olması dahi ateroskleroza hızlandırmaktadır [1-3]. Ayrıca hashimoto tiroiditi tiroid hormonlarından bağımsız bir şekilde kardiovasküler hastalık açısından risk faktörüdür [4]. Hashimoto tiroiditi tiroid dokusunun lenfositik infiltrasyonu ile karakterize en sık görülen otoimmün bir hastalıktır. Prevalansı toplumlarda değişkenlik göstermekle birlikte yaklaşık olarak popülasyonun % 15-20'sinde hashimoto tiroiditi vardır. Bayanlarda daha sık görülen bir sorundur. İyot yetersizliği olmayan bölgelerde hipotiroidinin en yaygın nedenidir [5]. Hashimoto tiroiditinin immunolojik teşhisi çeşitli yöntemlerle serumda anti tiroid peroksidaz (anti TPO) ve anti tiroglobulin (anti Tg) antikorlarının saptanması ile konulur. Anti tiroid peroksidaz (Anti TPO) antikor en yardımcı laboratuvar testtir. Otoimmün tiroidit, Hashimoto hastalığından (genellikle) atrofik lenfositik tiroidite kadar (genelsiz) uzanan geniş bir spektrumu içerir. Bu hastalıklar arasındaki farklılık değişik tipte antitiroid antikorların üretimine bağlıdır [19]. T hücre aracılı otoimmünite ile oluşan Hashimoto tiroiditinde, birçok genetik ve çevresel faktör etiyolojide önemli rol oynar [20]. Patolojik olarak hastalık tiroid bezinin lenfosit, plazma hücreleri ve nadiren multinükleer dev hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir [21]. USG' de Hashimoto tiroiditinde tiroid ekojenitesinde azalma ve psödonodüller gözlenir [22]. Hashimoto tiroiditinin immunolojik teşhisi çeşitli yöntemlerle serumda anti TPO ve anti Tg antikorlarının saptanması ile konulur. Anti tiroid peroksidaz (Anti TPO) antikor en yardımcı laboratuvar testtir. Ancak antitiroid antikorlar düşük titrelere değeri tiroid hastalıklarında ve hatta normal kişilerde de bulunabilir. Önce iğne aspirasyon biyopsisi rutin olarak tanıda gerekli değildir. Ancak antikor negatif olan hastalarda teşhiste yardımcı olur. Ayrıca tek nodülü olan hastalarda malignitenin ekarte edilmesi için gereklidir [23]. Bütün otoimmün hastalıklarda olduğu gibi Hashimoto tiroiditinin oluşmasında internal (genetik) ve eksternal (çevresel) faktörlerin zararlı bir etkileşimi söz konusudur. Ancak genetik komponent bu kompleks hastalığın oluşmasında daha ağır basmaktadır [21].

Red cell distribution width (RDW) genellikle rutin olarak ölçülen tam kan sayımında bulunan ve dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüğündeki heterojeniteyi gösteren bir parametredir. Yüksek RDW düzeyi eritrosit volümündeki artmış değişikliği göstermektedir. RDW eritrosit volümünün mean corpüsküler volüme (MCV) bölünüp yüzdelik ile ifade edilmesidir. RDW klasik olarak anemilerin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda RDW yüksekliğinin artmış kardiovasküler hastalık ile ilişkisi saptanmıştır [6-8]. Kardiovasküler hastalıklarda, periferik arter hastalığında akut kalp yetmezliğinde ve kronik kalp yetmezliğinde artmış RDW düzeyinin mortalite ve morbidite ile ilişkisi saptanmıştır [9, 10]. Kardiovasküler olaylarla RDW yüksekliği arasındaki ilişki yapılan birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen RDW yüksekliğinin kardiovasküler olayla olan ilişkisinin fizyopatolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak kardiovasküler hastalıklarda kronik inflamasyonun RDW yüksekliğine neden olabileceği düşünülmektedir. Hashimoto tiroiditi düşük derecede sistemik inflamasyon ile seyreder. Kronik inflamasyon ise aterosklerozun progresyonunda önemli bir rol oynamaktadır [11-13]. Hs-CRP kronik inflamasyonu değerlendirmede çok önemli bir markerdir [14]. Veeranne ve arkadaşlarının yaptıkları bir cohort çalışmada kardiovasküler mortalite açısından RDW'nin prediktif değerinin hs-CRP'den daha güçlü olduğunu bildirmişlerdir [15]. Yapılan bir diğer araştırmada ise kardiovasküler olayların bağımsız bir prediktörü olan mikroalbuminüri ile RDW arasındaki ilişki incelenmiş ve yüksek RDW düzeyinin bağımsız bir değişken olarak mikroalbuminüri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [16].

Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte RDW son yıllarda kronik inflamasyonun, oksidatif stresin ve kardiovasküler hastalıkların bir göstergesi olarak kullanılmaktadır [6, 17, 18].

Araştırmamızda hashimoto tiroiditi olan hastalar ile hashimoto tiroiditi olmayan hastaların(kontrol grubu) RDW düzeyini retrospektif olarak incelemeyi planladık. Araştırmamızın hipotezi kronik inflamasyonun, oksidatif stresin ve kardiovasküler olayların göstergesi olarak kullanılan RDW düzeyinin hashimatolu hastalarda yüksek olmasıdır. Eğer araştırma sonunda hipotezimizde olduğu gibi hashimatolu hastalarda RDW düzeyi yüksek saptanırsa bu grup hastalarda artmış kardiovasküler olay, artmış oksidatif stres ve inflamasyon belirteci olarak RDW düzeyi ek maliyet ve test gerektirmeden kullanılabilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi

Tiroid bezi insanlarda boyunda, trakeanın hemen önünde, suprasternal çentik ve krikoid kıkırdak arasında yer almaktadır.

Tiroid kelimesi Yunanca 'thyreos' kalkan ve ek olarak 'eidos' biçim anlamına gelen iki kelimedenden gelmektedir.

Normalde 12-20 gr ağırlığında, yoğun damarsal bir yapıya sahip istmus ile birbirine bağlı olan 2 lobtan oluşur.

Bu loblar yaklaşık 4*2*1,5 cm boyutlarındadır. Tiroid bezinin içinde her bir kutbun posteriorunda paratiroid hormon üreten 4 paratiroid bez bulunur.

Tiroid bezinin gelişimi gestasyonun 1 ayında başlar. Primitif farenksin tabanından gelişir.

Bez foramen cecumdan boyundaki şimdiki yerine göç ederken triglossal kanal boyunca ilerler.

Bu durum tiroid bezin ektopik yerleşimini ve triglossal kanal kistlerini açıklar.

Kalsiyum metabolizmasında etkili bir hormon olan kalsiton salgılayan nöral krest artığı olan tiroid medüller C hücreleri de tiroid bezi boyunca dağılmış halde bulunurlar.

tiroid bezi tek sıra epitel ile çevrili lümeni hematoksil-eozin boya ile pembe görüntü veren kolloid denilen proteinöz bir sıvı içeren folliküllerden oluşur.

Tiroid bezinde bazen üçüncü bir lob bulunabilir. Bu lob gelişimsel bir anomali olup piramidal lob olarak bilinmektedir. Bunun yanı sıra sublingual, lingual, prelaringeal ve intratrakeal aksesuar tiroid lobları olması mümkündür.(24-26)

2.2 Tiroid hormon sentezi :

Tiroid bezi tiroid hormonları olan T4 (tiroksin) ve T3 (triiodotironin) salgılamaktadır.

Bu hormonların sekresyonu hipofizden salgılanan TSH kontrolü altında olmaktadır. TSH 31 kDa ağırlığında olup hipofizden salgılanır. TSH ile tiroid hormonları arasında ters bir ilişki vardır. TSH; α ve β olmak üzere 2 subuniteden oluşur. α subunit LH(Luteinleştirici hormon) , FSH(Folikül Uyarıcı Hormon), hCG(Human chorionic gonadotropin) ile ortak iken β subunit TSH' a özgüdür.

Tiroid hormon sentezi feed back mekanizması için klasik örneklerdendir. Hipotalamustan salgılanan TRH, hipofizden TSH salgılanmasını uyarır. Tiroid hormonları, TSH ve TRH'ı negatif feedback ile inhibe ederler. Bu yüzden serum tiroid hormonları ile TSH arasında ters bir ilişki söz konusudur.

TSH tiroid fonksiyonunu tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranındaki TSH reseptörlerine (TSH-R) bağlanarak kontrol eder (27).

Tiroid hormon sentezi için günde gerekli olan yaklaşık 110-150 µg inorganik iyotun başlıca kaynağı diyetdir (28,29).

Tiroid hormonlarının sentez ve salgılanması dört aşamada gerçekleşir. Bu aşamaların her biri TSH'nin kontrolü altında gerçekleşir (29).

1. iyodun aktif olarak tiroid hücrelerine girişi
2. iyotun oksidasyonu
3. iyodotironinler oluşumu
4. iyodotironinler dolaşıma verilmesi

T4 ve T3 dolaşıma salındıktan sonra başlıca üç plazma proteinine bağlanarak taşınırlar. Bunlar; tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), albümin ve transtiretindir (tiroksin bağlayıcı prealbumin).

2.3 Tiroid Hormonunun Genel Etkileri:

- **Kalorijenik etki:**

Tiroid hormonları termogenezin ve enerji üretiminin temel modulatorudur.

Hipertiroidide termogenez artarken hipotiroidide azalmaktadır.(30,31)

- **Sempatik sinir sistemine etkiler:**

Tiroid hormonları hem beta adrenerejik reseptör sayısını artırır, hem de katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirmektedir.(32)

- **Pulmoner etkiler:**

Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlar (32).

- **Hematopoetik etkiler:**

Tiroid hormonları kemik iliğinin eritropoietik aktivitesini ve serum eritropoietin düzeyini artırır. Ayrıca eritrosit 2,3 difosfogliserat miktarını artırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırır.

Hipertiroidide kemik iliği aktivitesi artıp eritrositoz

görmülürken, hipotiroidide anemi sıklıdır.

Hipotiroidide demir emiliminin azalmasına bağılı olarak mikrositik, B12 ve Folat malabsorbsiyonuna bağılı makrositik veya normositik anemi görülebilir.

- **Gastrointestinal etkiler:**

Tiroid hormonları gastrointestinal sistem motilitesini gerek direkt gerekse katekolaminler aracılığı ile indirekt olarak, intestinal kas hücre reseptörleri üzerinden

etkiler. Bunun sonucunda hipertiroidide motilite artışına bağılı olarak diyare ve malabsorbsiyon

ortaya çıkarken, hipotiroidide motilitenin azalmasına bağılı olarak konstipasyon, siskinlik, gaz, ileus, atoni ve dilatasyon sık olarak görölür (33,34).

- **Kemik metabolizmasına etkiler:**

Tiroid hormonları normal iskelet büyümesi için gereklidir. Hipotiroidi büyümede gerileme ve kemik formasyonunda

bozulmaya, hipertiroidi ise kemik kutlesinde azalma, kemik yasında ilerleme, büyümede hızlanma ve osteoporotik fraktur riskinde artmaya neden olur. (35)

- **Noromuskuler etkiler:**

Kas kontraksiyonu ve relaksasyonu hipertiroidide hızlanır, hipotiroidide yavaslar. Tiroid hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Fetal dönemde tiroid

hormon yetersizliği mental retardasyona neden olur. Eriskinlerde hipertiroidi hiperaktiviteye, hipotiroidi hareketlerde yavaslamaya yol acar (32).

- **Karbonhidrat ve lipid metabolizmasına etkiler:**

Tiroid hormonları hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimini artırır (30). Tiroid hormonları cesitli yollardan lipid metabolizmasını düzenler:

a-) HMG-CoA (3-hydroxy- 3-methylglutarylcoenzym A) reduktaz uzerinden hepatic denovo kolesterol sentezini arttirir. Bu durum hipertiroidide intraselluler kolesterol konsantrasyonunu arttirirken, hipotiroidide azaltir.

b-) LDL kolesterol reseptor sayisini ve boylece LDL kolesterol katabolizmasini arttirir.

c-) CETP (cholesteryl ester transfer protein)'ini stimule eder. Bunun sonucunda kolesterol esterleri HDL2

kolesterolden VLDL ve IDL kolesterole transfer edilir.

d-) Lipoprotein lipazı aktive ederek trigliseridden zengin lipoproteinlerin hidrolizini saglar.

e-) Hepatik lipazı stimule eder. Boylece

HDL2 kolesterol HDL3 kolesterole, IDL kolesterol LDL kolesterole katabolize edilir.

f-) LDL kolesterolun oksidasyonunu inhibe eder. Butun bunların sonucunda hipotiroidide total

kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve lipoprotein(a) duzeyi artmış, HDL kolestrol normal veya artmıştır. Hipertiroidide ise total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, apolipoprotein B ve lipoprotein(a) duzeyi azalmıştır. (36)

- **Kardiyovaskuler sistem uzerine etkiler:**

Tiroid hormonları kardiyovaskuler sisteminde yer alan

onemli bir regülatördür. T3 nukleer reseptor

proteinlerine bağlandıktan sonra birkac onemli kardiyak genin ekspresyonuna aracılık eder.

Ayrıca alfa miyozin ağır zincir ve sarkoplazmik retikulum ATPaz geninin transkripsiyonunu arttirirken, beta miyozin ağır zinciri ve fosfolamban geninin transkripsiyonunu azaltir.

Hipertiroidide kardiyak kontraktilite ve kardiyak output artar, kardiyak hipertrofi gelisir, sistemik vaskuler direnc duser ve atriyal fibrilasyon benzeri supraventrikuler tasiaritmi sikligi artar. Hipotiroidide ise tam tersi durum soz konusudur. (37)

2.4. Tiroid fonksiyon testleri:

Sensitif immunometrik assay kullanilarak yapılan TSH ölçümü tiroid fonksiyonunu değerlendirmede tarama testi olarak kullanılabilir.

Sistemik ciddi bir hastalık olmadıkça normal bir TSH konsantrasyonu, primer hipotiroidi ve hipertiroidideyi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir.

Yaş ile birlikte TSH düşmektedir, çünkü TRH sekresyonu azalmaktadır.

TSH'nin diurnal ritmi vardır (akşam TSH daha yüksek).(38)

2.4.1 Tiroid otoantikörleri

Rutin değerlendirilmede bakılması önerilmemektedir. Eğer TSH yüksekliği mevcut bir hastada kronik lenfositik tiroidit düşünülüyorsa anti TPO ve anti Tg tanı konulmasında önemlidir. Hashimoto tiroiditinde %95-100 oranında bu otoantikörler pozitifdir. Hipotiroidi gelişimini öngörebilen en belirleyici antikor; anti TPO'dur. Subkilinik hipotiroidisi olan ve antikor pozitifliği olan bir kişinin aşık hipotiroidi gelişme riski yaklaşık her yıl başına % 4'tür.

Tiroid disfonksiyonu için rutin bir tarama önerisi bulunmamaktadır. Hipotiroidi geliştirme riski yüksek olan bazı durumlarda araştırılma gereği mevcuttur.(39) Bu durumlar:

- Tip 1 diyabetes mellitus gibi otoimmün hastalıklar
- Tip Pernisiyöz anemi
- Adrenal yetersizlik
- 1. Derece yakınlarında otoimmün hastalık
- öyküsü
- Boyuna malignite nedeni ile radyoterapi alma
- ya da radyoaktif iyot tedavisi alma öyküsü
- Anamnezde tiroid cerrahisi veya disfonksiyon
- öyküsü olması
- Tiroid muayenesinde patoloji saptanması
- Psikiyatrik hastalıklar
- Amiodaron ve lityum kullanımı
- Vitiligo, alopesi
- Dislipidemi, hipertansiyon
- Kardiyak aritmiler
- Konjestif kalp yetersizliği
- Konstipasyon

2.4.2. TSH Üst Sınırı:

Gebelik planlayanlarda TSH üst sınırı ilk trimester için 2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 3.0 mIU/L olarak kabul edilmelidir. Sağlıklı genç popülasyonda TSH üst sınırı 4 mIU/L olarak belirlenmiştir. Yaşla TSH düzeyi azalabilmekle birlikte, toplum taramalarının

sonuçlarına göre: 70–79 yaş arası TSH üst sınırının 6 mIU/l; 80 yaş üzeri TSH üst sınırının 7,5 mIU/L olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir.(38)

2.5. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ:

Tanım: T3, T4 düzeylerinin normal, TSH düzeyinin yüksek (>4 mIU/L) ve aşık ar hipotiroidinin klinik bulgularının olmadığı durumdur.

Hafif subklinik hipotiroidi: TSH: 4–10 mIU/L

Ağır subklinik hipotiroidi: TSH: >10 mIU/L

TSH > 10 mIU/L ve T3 –T4 normal olan tüm vakalar tedavi edilmelidir.

TSH: 4–10 mIU/L ve T3-T4 normal olan hastalar şu durumlarda tedavi edilmelidir:

- Gebe ve gebelik planlayanlar, ovulatu ar disfonksiyon ve infertilitesi olanlar
- Tiroid antikoru ları (anti-TPO ve/veya anti-TG) pozitif olan hastalar(38)

Kadın cinsiyet, yaş >60 , TSH>10, diyet ile alınan yüksek iyot subklinik hipotiroidin aşık ar hipotiroidiye ilerleyişin daha hızlı oldu ğ u gösterilmiştir.(40-42)

2.6. HİPOTİROİDİ

2.6.1. Tanım:

Hipotiroidi,doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizli ğ i veya nadiren etkisizli ğ i sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır.

Primer Hipotiroidi: Tiroid bezi yetersizli ğ inden kaynaklanan nedenlere ba ğ lı

Sekonder Hipotiroidi: TSH yetersizli ğ ine ba ğ lı hipotiroidi

Tersiyer Hipotiroidi: TRH yetersizli ğ ine ba ğ lı hipotiroidi

Primer hipotiroidi tanısı TSH düzeylerine göre konur.

- TSH: 0.5–4 mIU/L normal (gebelik hariç)
- TSH: >4 mIU/L T3, T4 normal: subklinik hipotiroidi
- TSH: >10 mIU/L T4 ve/veya T3 düşük: aşık ar hipotiroidi
- TSH: >10 mIU/L, T3, T4 düşük ve organ yetersizli ğ i: miksödem koma

Yaş lanma ile ve kadın cinsiyetinde sıklı ğ ı yükselir.

Aşık ar hipotiroidinin ve subklinik hipotiroidinin en sık nedeni tiroid bezin otoimmün hastalı ğ ı olan kronik lenfositik tiroidittir.(40-42)

Di ğ er nedenler arasında tirioditler, radyoaktif iyot tedavisi sonrası, ilaçlar ve tiroidektomi sayılabilir.

Hipotiroidizm bulguları, yaşlılarda, depresyonu olanlarda, kronik hastalığı olanlarda daha belirgin olarak ortaya çıkar.

Tablo 1: Hipotiroidizme Neden Olan İlaçlar:

Tiroid Hormon Sentez ve/veya Salınımının İnhibisyonu	tionamidler, lityum, amiodaron, radyografik ajanlar, perklorat, potasyum iyodür, betadin, ekspektoranlar, talidomid
T4'ün Absorbsiyonunun Azalması	kolestiramin, raloksifen, kolestipol, omeprazol, alüminyum hidroksit, lansoprazol, kalsiyum karbonat, krom, sukralfat, malabsorbsiyon sendromları, demir sülfat
İmmüendisregülasyon	interferon-alfa interlökin-2
TSH Supresyonu	glukokortikoidler, dobutamin, dopamin, somatostatin analogları destrüktif tiroidit, metformin
T4 Klirensinde Artış ve TSH Supresyonu	bexaroten
Multikinaz İnhibitörleri	

Hipotiroidi tanısı laboratuvar veriler ile konulur Yüksek TSH, düşük T4 aşikar hipotiroidi için esastır. Halsizlik, yorgunluk, kilo alma, unutkanlık, konsantrasyon zorluğu, cilt kuruluğu, saçlarda dökülme, üşüme, kabızlık, sekte kabalaşma, düzensiz ve yoğun adet kanamaları, infertilite, kas sertliği, kas ağrıları, karpal tünel sendromu, depresyon, demans görülebilir. Kuru, soluk cilt, seyrek kaba saçlar, boğuk kaba ses, bradikardi, refl eks gevşemesinde yavaşlama, miksödem (gode bırakmayan), karpal tünel sendromu, guatr tespit edilebilir. Ender perikard sıvısına rastlanabilir. Laboratuvar bulgusu olarak, hiponatremi, kreatinin yükselmesi, hiperlipidemi, CPK(kreatin kinaz) yüksekliği AST(Aspartat aminotransferaz) /ALT(Alanin aminotransferaz) yüksekliği tabloya eşlik edebilir.Tedavide T4 preparatı kullanılır.

Tsh düzey hedefi:

- Risk taşımayan gençlerde TSH 0.5–2.5 mIU/L'dir.
- Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, 65 yaş üzerinde, ileri osteoporozu olanlarda, atriyal fibrilasyon varlığında TSH: 1–4 mIU/L'dir.

- Gebelerde TSH: İlk trimester 0.1–2.5 mIU/L, ikinci trimester için 0.2–3 mIU/L ve üçüncü trimester için 0.3–3 mIU/L’dir.

Serum TSH düzeyi nomalleşinceye kadar izlemler 6–8 haftalık intervaller ile yapılmalıdır. Hedefli enen aralığa ulaşp sabitleştikten sonra 6 ay–1 yıllık periodlar ile TSH takibi yapılmalıdır.

Levotiroksin sabah aç karnına alınmalıdır. İlaç günde tek seferde ezilmeden su ile alınmalıdır. İlaç aç karnına alınmalı en erken 30 dk sonra yemek yenilmeli ve diğer ilaçlarla birlikte alınmamalıdır.

Tiroid hormon emilimi, hastanın yaşı, levotiroksin preparatları asit ortamda çözüldüğünden proton pompa inhibitörleri, çöliak hastalığı ve malabsorbsiyondan etkilenebilir. Emilimdeki değişiklikler, subklinik, klinik hipotiroidi veya hipertiroidi ile sonuçlanabilir. İlaç etkileşimleri de önemlidir; demir bileşikleri, kolestiramin, sükralfat, kalsiyum, alüminyum hidroksit gibi antiasitler, levotiroksin emilimini etkileyebilir. Bu tür ilaçlar levotiroksin dozundan en az 4 saat sonra alınmalıdır.

2.7. Kronik Otoimmün Tiroidit, Hashimoto Tiroiditi :

2.7.1. Genel bilgiler:

Genellikle asemptomatik seyreder. Hashimoto tiroiditi otoimmun bir hastalık olup hipotiroidinin en sık sebebidir. Hashimoto Tiroiditi (HT) ilk olarak 1912’de japon bilim adamı Hakaru Hashimoto tarafından Hakaru Hashimoto’nun 1912 yılında dört kadın hastada “struma lenfomatoza” adını verdiği kronik bir tiroid hastalığı olarak tanımlanmıştır (43). Bundan yaklaşık 40 yıl sonra bu tarz hastalarının plazmalarında gama globulin fraksiyonunun yüksek bulunması sonucu bu hastalığa immünolojik bir anormalliğin eşlik ettiği anlaşılmıştır.

Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, diabetes mellitus tip 1, hipogonadizm, hipoparatiroidi, pernisiyöz anemi ile birlikte tip 2 otoimmun poliglandüler sendromun bir komponenti olarak izlenebilir. Tirotoksikoz bulguları olmaksızın tiroid bezinde difüz (piramidal lobu da içeren) genişleme tipik klinik bulgudur.

Hashimoto tiroiditi tanısı olan hastalar malignite açısından risk altındadırlar. Tiroid lenfoması, papiller tiroid kanseri, hurtle hücreli kanser bu malignitelere örnek verilebilir.(24,26)

Primer tiroid lenfomaları çoğunun hashimoto tiroiditi zemininde gelişmesi, otoimmün ve immünunoproliferatif hastalıklar arasında patogenetik bağlantıyı gösteren önemli örneklerdir.(44)

Tiroid karsinomlarından en sık papiller tiroid kanseri birlikteliği bildirilmiştir.(45-47)

2.7.2. Prevalans

Hashimoto hastalığının yıllık ortalama insidansı yaklaşık her 1000 kişide 1 ila 4 arasında değişmektedir. Prevalansı kadınlarda daha yüksektir (8:1). En sık görüldüğü yaşlar 30 ila 50 arası yaşlardır.

2.7.3. Patogenezi:

Hashimoto tiroiditinde ilk olarak supressor T hücrelerindeki genetik defekt sonucunda hücresel immunitenin bozulması söz konusu olduğudur. Bu defekt sonucu supressor T lenfositleri, yardımcı T lenfositlerini suprese edemez. Aktive olmuş yardımcı T lenfositleri B lenfositleri ile etkileşerek interferon-gama (INF- γ)'yı da içeren birçok sitokin salgırlar. Bu sitokinler tiroositleri uyararak MHC-II yüzey antijenlerinin oluşmasını sağlar. Aynı zamanda aktive olmuş B lenfositleri tiroid antijenleri ile reaksiyona giren antikorlar oluşturur (48).

Hashimoto tiroiditi etiopatogenezinde rol alan diğer bir mekanizma apoptozistir. Apoptozis (programlanmış hücre ölümü) masif tiroosit yıkımında major rol oynar. Bu yıkım Fas reseptörünün Fas-L ligandı ile birleşmesi ile başlar. Hashimoto tiroiditinde tiroositlerde apoptozise yol açan Fas ve Fas L ligandının aşırı üretimi söz konusudur (49).

HT 'te diğer bir mekanizma Sitotoksik T lenfosit antijen- 4 (CTLA- 4) genidir. Bu gen; T hücre aracılı immün cevabı baskılayan ve periferik immünolojik self toleransın devamında esas rol oynayan bir kostimulator molekül kodlar (50). CTLA- 4 geni Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve tip1 diabetes mellitus gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde kritik rol oynamaktadır (51).

HT' in ortaya çıkmasında rol oynayan fizyopatolojik mekanizmanın nasıl tetiklendiği henüz bilinmemekle beraber, monozygotik ikizlerde daha sık olması (52), ailevi insidansın fazla olması, ve HLA-B8 gibi antijenlerle ilişkisinin gösterilmesi hastalığın temelinde genetik bir yatkınlık olduğunu düşündürmektedir. HLA-DR5 pozitif **olgularda guatrlı varyant ,HLA-DR3 pozitif olgularda ise atrofik varyant** daha sık görülür.

Aynı zamanda, PTNP22 ve tiroglobulin varyantları ile Hashimoto hastalığı arasındaki ilişki gösterilmiştir (53). Bir diğer araştırmada da Çinlilerde ve Hırvatlarda vitamin D gen

polimorfizmi olan kişilerde Hashimoto hastalığının riskinin artmış olduğu bulunmuştur (54, 55).

2.7.4. Patoloji:

Hashimoto tiroiditinde histopatolojik özellik olarak 2 bileşen ön plana çıkmaktadır. Birincisi; lenfoplazmositer infiltrasyonudur. İkincisi ise tiroid folliküllerini kaplayan epitelde oluşan oksifilik değişikliklerdir. Bu hücrelere askanazy ya da hurthle hücreleri denir. Yangısal infiltrasyonun artmasına paralel olarak folliküllerde sayıca azalma olmaktadır.(44,56,57)

2.7.5. Klinik belirtiler:

Tanı klinik ve tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesine dayanır.

a- Klinik bulgular: Diğer nedenler (guatr) ekarte edildikten sonra tiroid bezinin difüz genişlemesi.

b- Laboratuvar Bulguları: Anti-tiroid peroksidaz antikor pozitifliği, anti-tiroglobulin antikor pozitifliği.

Hashimoto tiroiditi tanısı için klinik ve laboratuvar bulgulardan en az bir tanesinin varlığı yeterlidir. Klasik prezantasyon büyük tiroid bezi, anti-TPO /anti-TG antikor pozitifliği ve ötiroid/hipotiroid metabolik tablodur.

Hashimoto Hastalığından Şüphelenilecek Durumlar :

- Diğer nedenlere bağlanamayan hipotiroidi
- Tiroid disfonksiyonu /guatr olmadan anti-TPO veya anti-TG pozitifliği
- Tiroid lenfoma şüphesi olan vakalar
- Ultrasonografik incelemede hipoekoik, heterojen görünüm

2.7.6. Laboratuvar ve görüntüleme:

Hashimoto tiroiditinde görülen ana antikorlar anti tiroid peroksidaz (TPO), anti tiroglobulin (Tg) ve TSH reseptör antikorlarıdır. (TRAb). Hastaların hemen tümünde anti TPO ve/veya anti Tg pozitifliği mevcuttur (58).

1956'da Rose and Witebsky tavşanlarda immünize olmuş tiroid dokusunda tiroiditi ve tiroglobulin antikorlarını tanımladılar [37]. Aynı yıl Roitt, Doniach ve arkadaşları HT'li hastaların serumlarında tiroglobulin antikorlarını tanımladılar (60).

Anti TPO yüksek affiniteli Ig-G sınıf otoantikorlardır. TPO Hashimoto hastalığının major antijenidir. Anti TPO antikorları Hashimoto tiroiditli (HT) hastaların %90'ından fazlasında hastanın pozitifdir. Anti Tg otoimmün tiroid hastalığı olan hastaların %60 kadarında pozitifdir. Anti TPO'nun aksine komplemanı fikse etmez. Tg antikorları daha çok Ig-G sınıf otoantikorlardır.(61)

Çoğu toplumda sağlıklı erişkinlerin kabaca %10'unda tiroid otoantikorları görülebilmektedir.

Ultrasonografi incelemelerde tiroid bezinde büyüme, düşük ekojenite karakteristiktir. Bu hastalarda usgde tipik olarak heterojen hipoekoik parankim yapısına sahiptirler. Lenfositik infiltrasyona bağlı olarak hipoekoik nodüller ortaya çıkabilir.

Marcocci ve arkadaşları hipoekojenitenin derecesi ile dolaşan tiroid otoantikorları arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada düşük ekojeniteye sahip olgularda hipotiroidi geliştiği gösterilmiştir. (62)

2.8. Kırmızı Küre Dağılım Genişliği (RDW)

Günümüzde otomatik hücre sayıcı makineler tüm kırmızı kan hücresini (RBC) işleme alarak RBC hacmini hesaplar. Ortalama RBC hacimlerini (MCV) hesaplamanın yanında bu makineler bize bu hacimlerin ortalama değere göre dağılımını da gösterir. Daha sonra bu dağılım genişliği standart sapma olarak belirtilebilir ancak daha sıklıkla değişken katsayısı (coefficient of variation) veya RBC dağılım genişliği (RDW) olarak kullanılır.

$RDW = \text{RBC hacmini standart sapması} / \text{MCV}$

RDW için normal aralık % 11.5 ila %14.5 arasındadır.

2.8.1. Normal RDW'nin Önemi

Normal sınırlardaki RDW, kırmızı küre hücrelerin boyutlarının düzenli bir dağılımda olduğunu gösterir. Ya hepsi normaldir, ya da bütün hücreler kalıtsal veya sonradan kazanılmış olgunlaşma problemine (örneğin myelodisplastik sendrom veya aplastik aneminin bazı formları) bağlı bir hastalığın etkisi altındadır.

Artmış RDW kırmızı hücrelerin boyutlarında çeşitlilik olduğunu bize gösterir ve bu duruma anizositoz da denir.

Ayrıca RDW'nin normal olmasının ne anlama gelmediğini de bilmek önemlidir:

- RDW' nin normal olması normal hücre popülasyonundan çok daha büyük veya çok daha küçük hücrelerin olmadığı ihtimalini ekarte ettirmez.

- RDW' nin normal olması kırmızı hücre popülasyonunun kendisinin normal olduğu anlamına gelmez (63).

2.8.2.Artmış RDW'nin Önemi

2.8.2.1.Hematolojik Özellikler

Artmış RDW yani anizositoz genellikle bir besin eksikliğinde (örneğin demir, folat ve vitamin B12) ortaya çıkar. 24 saatlik gün periyodunda bu besinlerin seviyesi sürekli olarak değişeceğinden kırmızı hücre prekürsörleri değişik seviyelerde besine maruz kalır ve bu da boyutlarında çeşitliliğe yol açar. Artmış RDW önemli bir parametre olmasına rağmen artmış RDW değeri bulgusu bir anormal duruma spesifik değildir. Örneğin makrositlerin, mikrositlerin veya retikülositlerin; normositik, normokromik kırmızı hücre popülasyonu içerisinde bulunması normal bir durumda olabilir.

2.8.2.2.Kardiyak Hastalık

RDW ile ilgili özellikle kardiyak patolojiler ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda artmış RDW bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.

Yüksek RDW düzeylerinin kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığı olan veya perkütan koroner girişim (PCI) geçirmiş hastalarda istenmeyen olaylar açısından risk faktörü olabileceği öngörülmektedir (64, 65,66).

-Yüksek RDW seviyesi anemisi olmayan ilaç kaplı stent takılan koroner arter hastalarında uzun dönem olumsuz klinik sonuçlarda bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiş;

- PCI'lı hastalarda daha yüksek RDW değerlerinin hastalarda uzun dönem mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (66).

2.8.2.3.Bütün Nedenlere Bağlı Ölüm

Artmış kardiyovasküler ölüm riskine ek olarak yüksek RDW seviyeleri herhangi bir nedene bağlı ölüm riskini de arttırmaktadır. Bunlara kansere bağlı ölümler veya kronik alt solunum yolu hastalıklarına bağlı ölümler de dahildir . Ulusal Sağlık ve Besin İnceleme Anketi'ne sonuçlarına göre ; (67) :

- RDW yüksekliği olan hastalar yüksekliğine göre 5 bölüme ayrılmış. Birinci beşte birlik bölümüyle karşılaştırıldığında RDW'nin artmasıyla 2. , 3. , 4. ve 5. beş'te birlik bölümlerindeki tüm nedenlere bağlı ölümden (30 gün,1 yıl ve 5 yıl içindeki ölümlerde) risk

oranları sırasıyla 1.1, 1.2, 1.4, 2.1 kat artmış bulunmuştur. RDW' deki her yüzde 1'lik artış ile, tüm nedenlere bağlı ölüm oranı yüzde 1 artmaktadır.

- İleri yaş, yüksek CRP, yüksek fibrinojen, yüksek beyaz kan hücresi sayısı da yüksek RDW seviyeleriyle yakından ilişkilidir.

Yukarıda da belirtildiği gibi kardiyovasküler mortalite açısından artmış ölüm oranı ile yüksek RDW seviyelerinin arasındaki fizyolojik mekanizma; oksidatif stres, inflamasyon, zayıf pulmoner fonksiyon, diğer çalışmalarda indirekt olarak gösterilmesine rağmen tam olarak bilinmemektedir.(67,68)

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; 2013-2014 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran hashimoto tiroiditli hastalar ile olmayan kontrol grubu baz alınarak yapılmıştır. Araştırmamızda retrospektif olarak 462 hashimoto tiroiditi tanılı ve 442 kontrol grubu olmak üzere toplam 904 kişi değerlendirildi.

3.1. Dahil etme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak,
- Hemogram, anti-T, anti-M, FT3, FT4, TSH bakılan hastalar.
- Hastalardan anti-Tg ve/veya anti-TPO pozitif olan hastalar hashimoto tiroiditi olarak kabul edilecektir. Her iki tiroid otoantikoru negatif olan bireyler ise kontrol grubu olarak araştırmaya dahil edilecektir.

3.2. Dışlama kriterleri:

- Akut ve kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar.
- Karaciğer veya böbrek transplantasyonu yapılmış hastalar.
- Kanser öyküsü olan hastalar,
- Anemisi olan hastalar, kadınlarda hemoglobin değeri<12 mg/dL, erkeklerde hemoglobin değeri<13 mg/dL

3.3. Değerlendirme ve İzlem Sırasında Kullanılan Parametreler:

Retrospektif olan çalışmamızda hastaların demografik özellikleri (yaş,cinsiyet), hastaların ayrıntılı hastalık hikayesi, özgeçmişi, kan basınçları, bel çevresi, kilo ve boyları ölçülmüş olanların bu verileri kayıt edilecektir.

Hastaların bakılan laboratuvar ölçümlerinden hemogram, hemograma ait tüm alt parametreler, hs-CRP, açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, C-peptid, böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), karaciğer fonksiyon testleri (ALT,AST), serum lipidleri (total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL), anti-Tg, anti-TPO, FT3, FT4, TSH düzeyi değerleri kayıt edilecektir.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi ile test edilmiştir. Tanıtıcı istatistik olarak frekans, yüzde ve ortalama $\pm$ std.sapma değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile test edilmiştir.

BULGULAR:**Tablo 2.** Hashimato tiroiditi olan bireylerle olmayan bireylerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hashimato tiroiditi n=462	Kontrol n=442	P ^a
Yaş, yıl	34.45 ± 8.43	33.79 ± 9.97	0.304
Cinsiyet, Bayan,	399, % 86.1	385, % 87.1	0.585
Açlık Glukoz, mg/dL	85.13 ± 9.89	85.71 ± 12.08	0.462
Kreatinin,mg/dL	0.74 ± 0.37	0.73 ± 0.13	0.966
BUN, mg/dL	12.47 ± 7.93	11.66 ± 3.36	0.075
ALT,u/L	20.74 ± 14.11	20.40 ± 12.24	0.701
Total kolesterol, mg/dL	209.93 ± 40.83	200.10 ± 44.37	0.002*
HDL, mg/dL	54.88 ± 13.69	56.67 ± 13.02	0.067
LDL, mg/dL	130.12 ± 35.07	122.89 ± 37.93	0.007*
Trigliserid, mg/dL	123.72 ± 89.60	105.86 ± 65.86	0.002*
TSH, µIU/mL	3.80 ± 1.34	1.76 ± 1.13	0.003*
Serbest T4, ng/dL	1.02 ± 0.31	1.87 ± 0.68	0.040*
Serbest T3 , pg/mL	3.02 ± 0.80	5.41 ± 1.91	0.072
Anti-TPO, IU/mL	376.24 ± 351.41	2.04 ± 5.09	-
Anti-TG, IU/mL	143.57 ± 372.55	2.15 ± 5.01	-
WBC,µL	7.07 ± 1.75	6.97 ± 1.73	0.373
Hgb,g/dL	13.46 ± 0.99	13.47 ± 0.98	0.913
Htc,%	40.41 ± 3.42	40.09 ± 4.20	0.205
RBC,µL	4.62 ± 0.37	4.58 ± 0.36	0.091
MCV,fl	87.36 ± 5.30	87.59 ± 7.51	0.589
PLT,µL	252.39 ± 49.72	248.33 ± 53.67	0.239
MPV, fL	10.51 ± 1.12	9.57 ± 0.72	0.013*
RDW, %	10.08 ± 4.48	8.95 ± 6.68	0.003*
PTC,%	0.31 ± 0.37	0.27 ± 0.14	0.024*

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak sunuldu. * $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Araştırmamızda retrospektif olarak 462 hashimoto tiroiditi olan ve 442 hashimoto tiroiditi olmayan toplam 904 kişi değerlendirildi. Araştırmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 34.45 ± 8.43 yıl kontrol grubunda ise 33.79 ± 9.97 yıl olarak saptandı. Araştırmaya dahil edilen hashimoto tiroiditi olan ve olmayan bireylerin demografik ve laboratuvar verileri karşılaştırmalı olarak tablo 1’de verilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

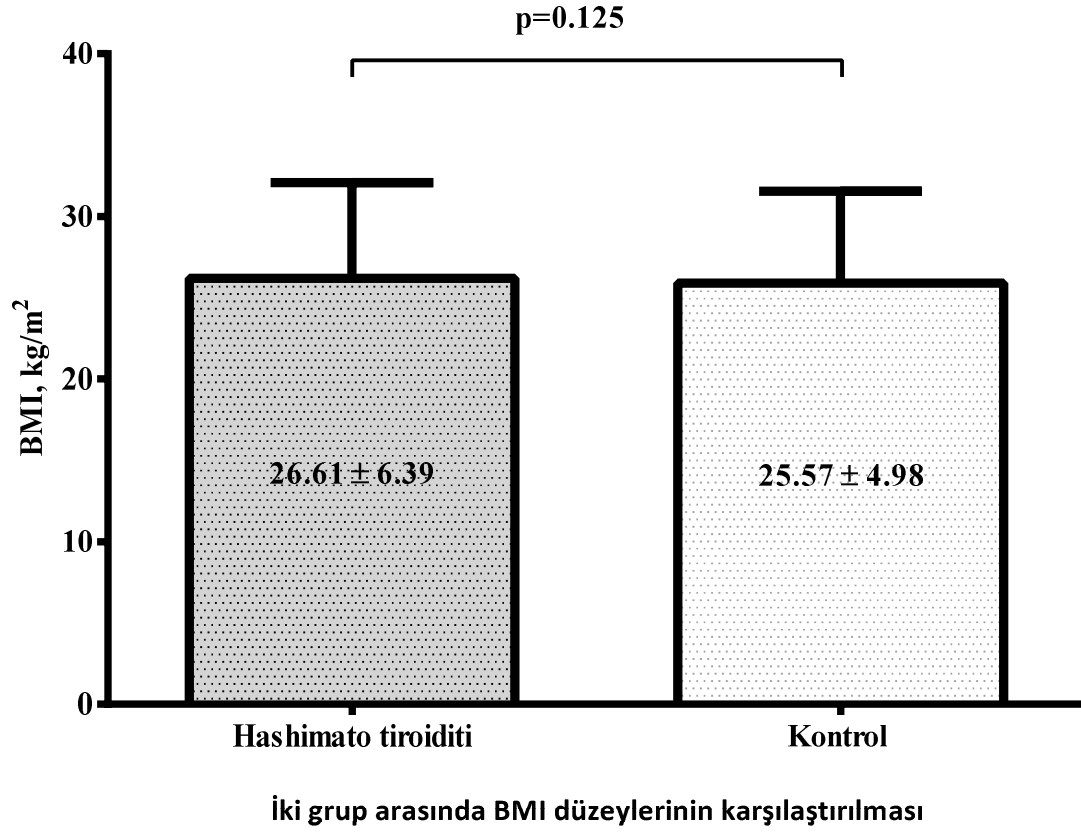
İki grup arasında PLT, Hgb, htc, RBC ve MCV açısından karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

İki grup arasında serum ALT, üre, kreatinin düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

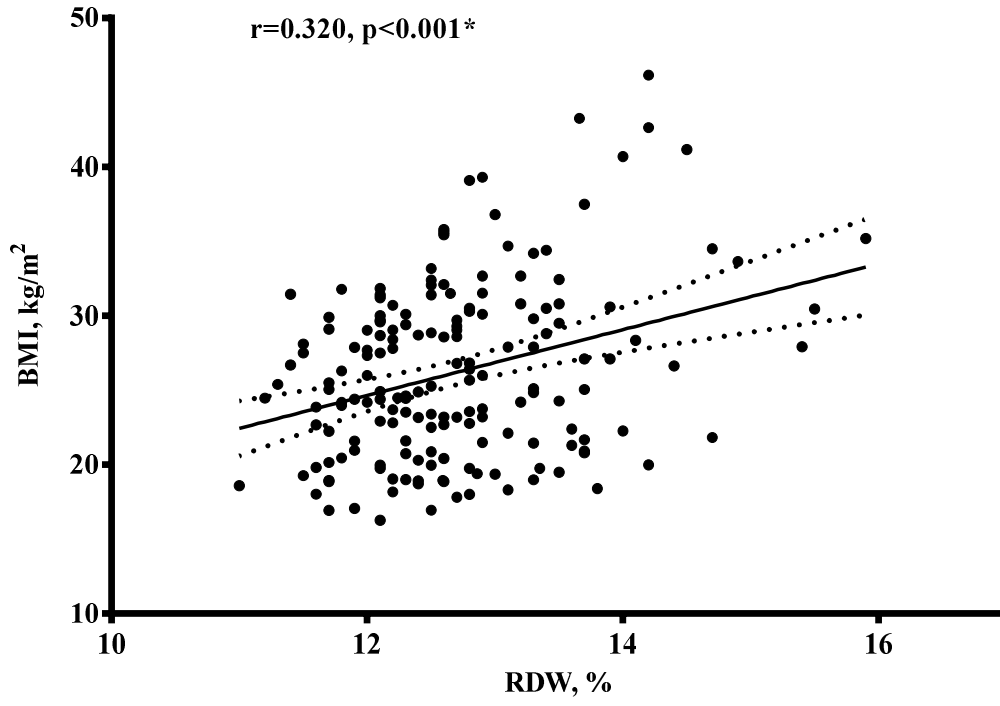
Serum RDW düzeyi açısından iki grup karşılaştırıldığında ise RDW düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı (hashimoto tiroiditi= 10.08 ± 4.48 %, kontrol= 8.95 ± 6.68 %, $p<0.05$)

İki grup arasında MPV düzeyi açısından da anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Hasta grubunda 10.51 ± 1.12 , kontrol grubunda ise 9.57 ± 0.72 saptandı.

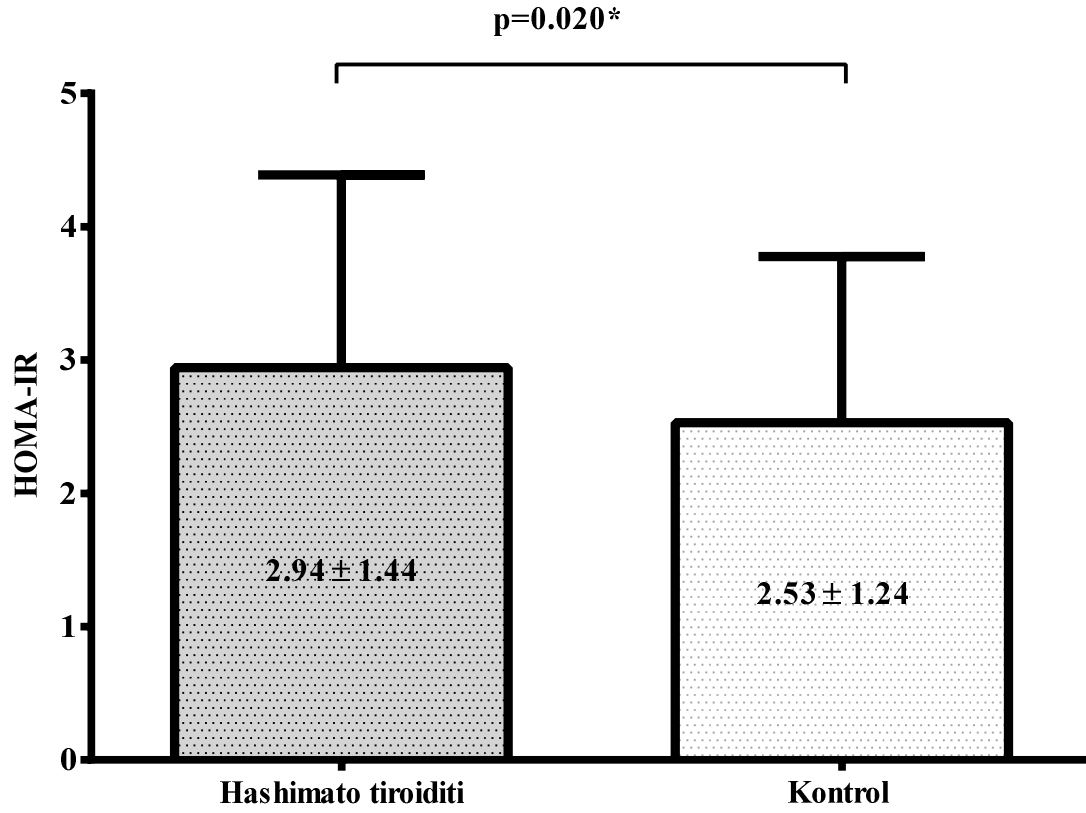
Hashimoto tiroiditli hastalarda serum total kolesterol , trigliserid ve TSH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek serum HDL kolesterol düzeyi, FT3 ve FT4 düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük saptandı.



177 hashimoto tiroiditi hastası ile 177 kontrol grubundaki bireylerin BMI düzeylerinin bağımsız değişkenlerde t testi ile karşılaştırılması. İki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

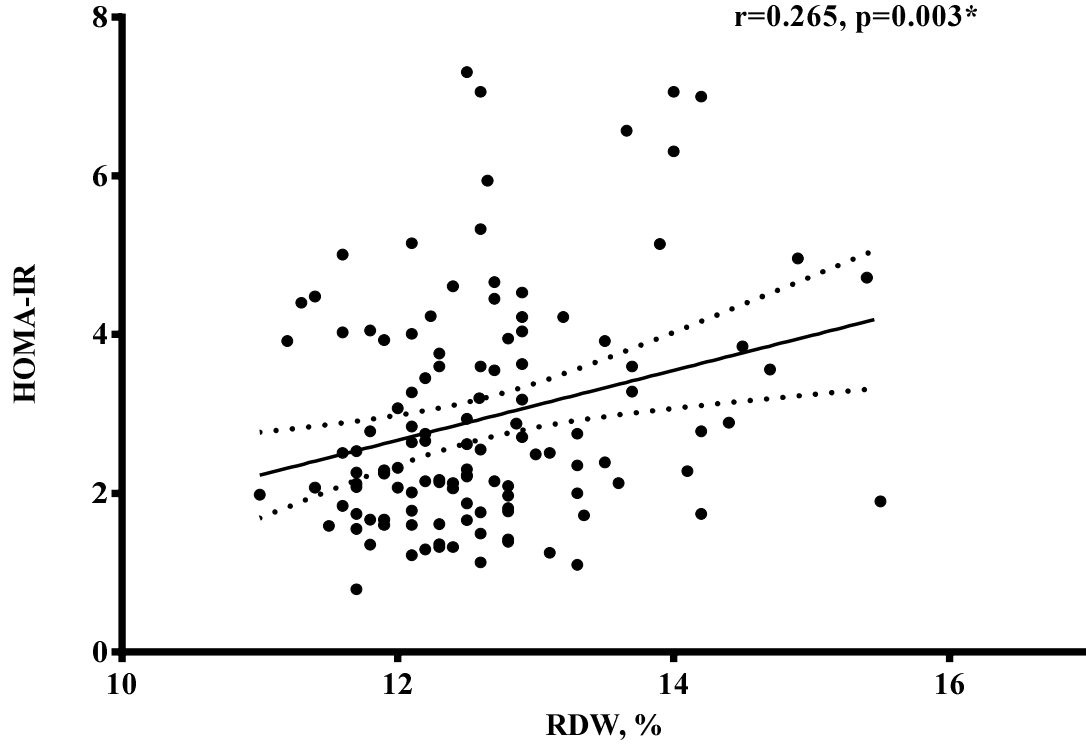


BMI ile RDW düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0.320$, $p<0.001^*$)

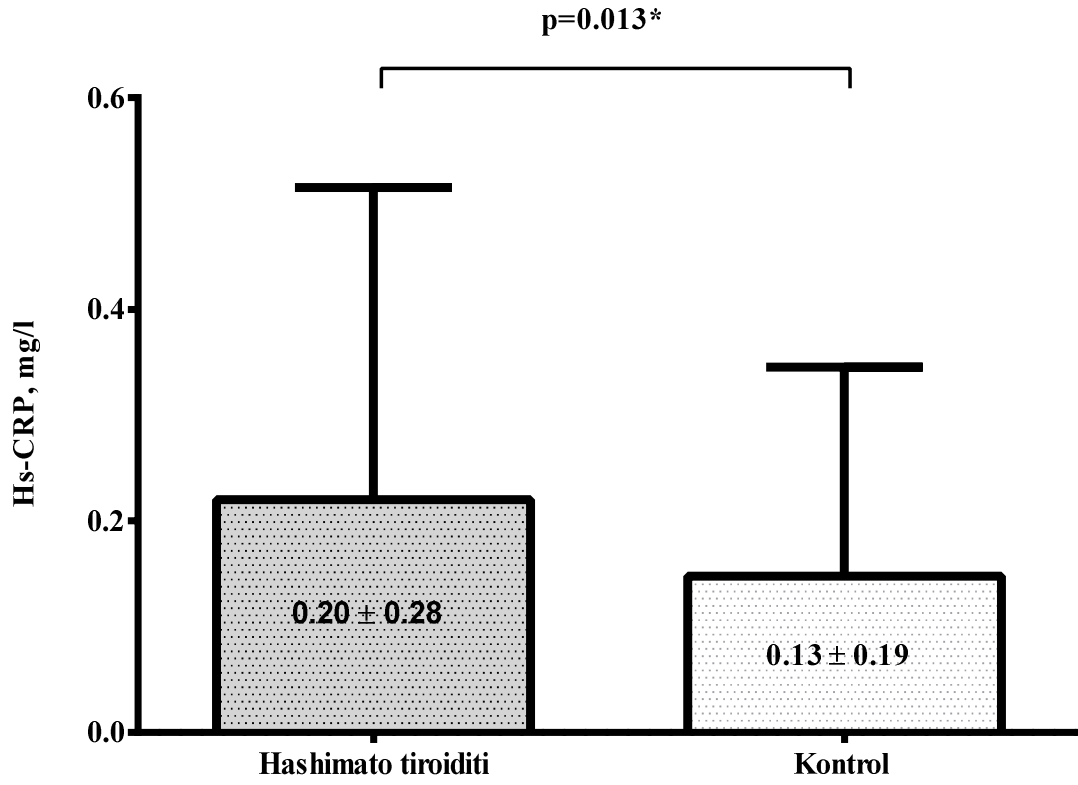


İki grup arasında HOMA-IR düzeylerinin karşılaştırılması

177 hashimoto tiroiditi hastası ile 177 kontrol grubundaki bireylerin HOMA-IR düzeylerinin bağımsız değişkenlerde t testi ile karşılaştırılması. İki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.02).

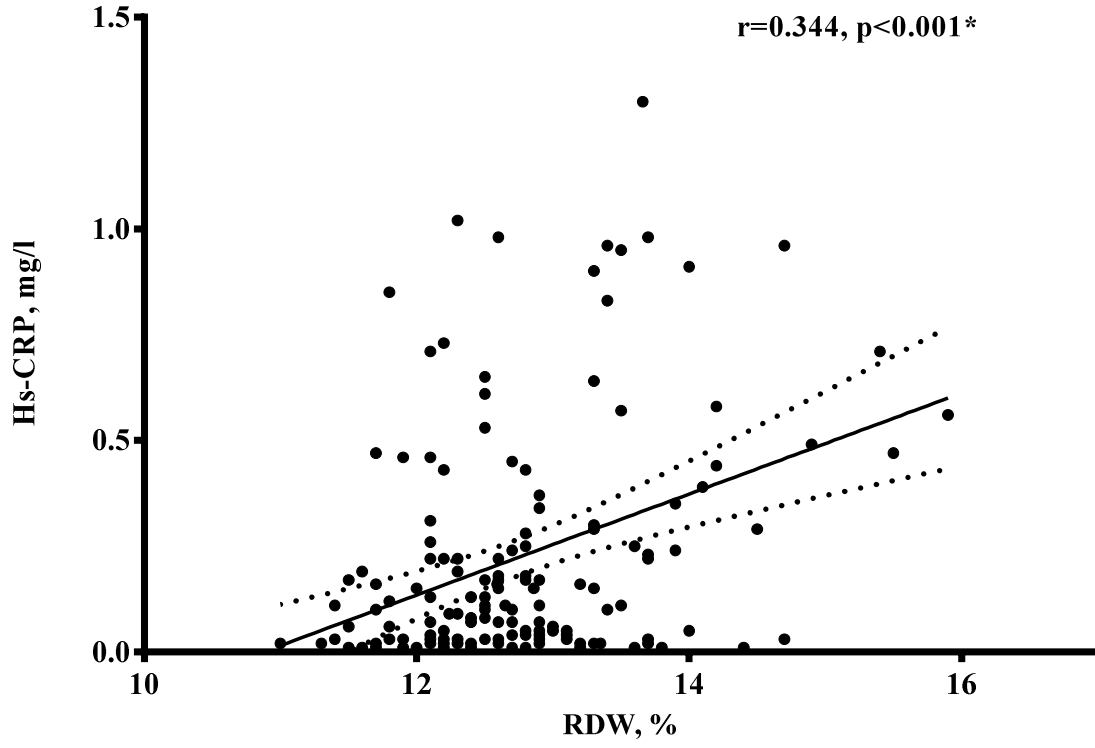


HOMA-IR ile RDW düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. ($r=0.265$, $p=0.003^*$)

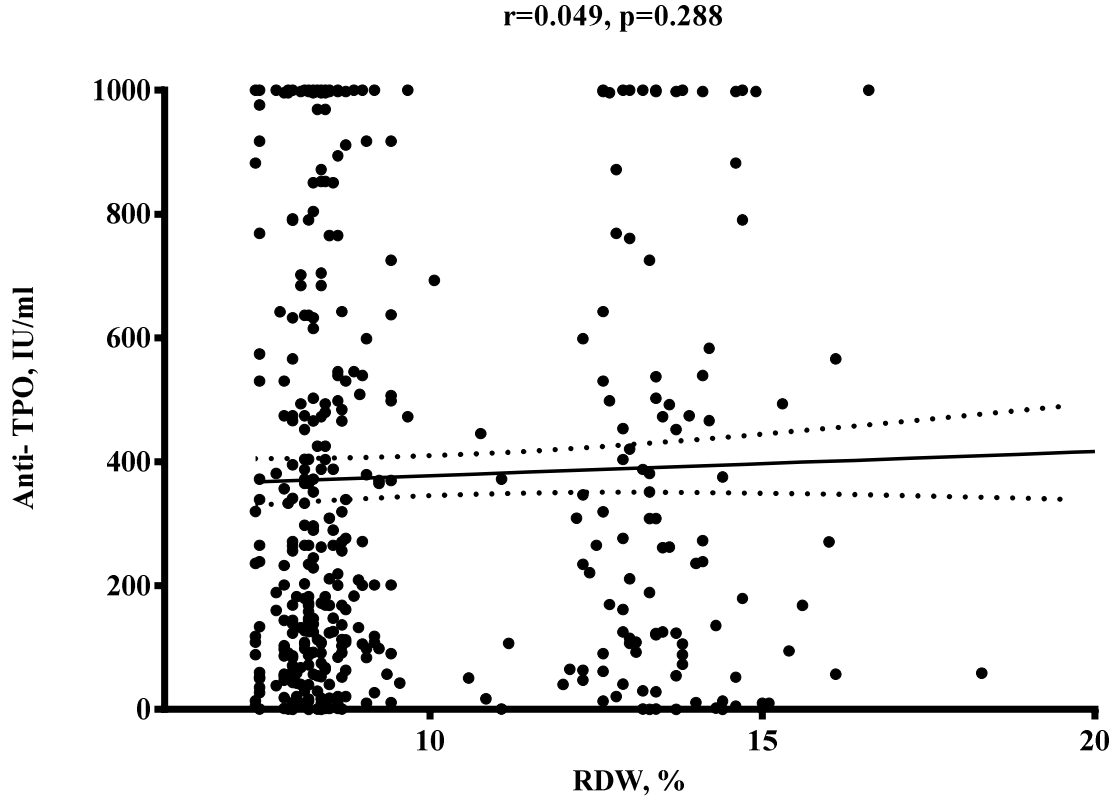


İki grup arasında hs-CRP düzeylerinin karşılaştırılması

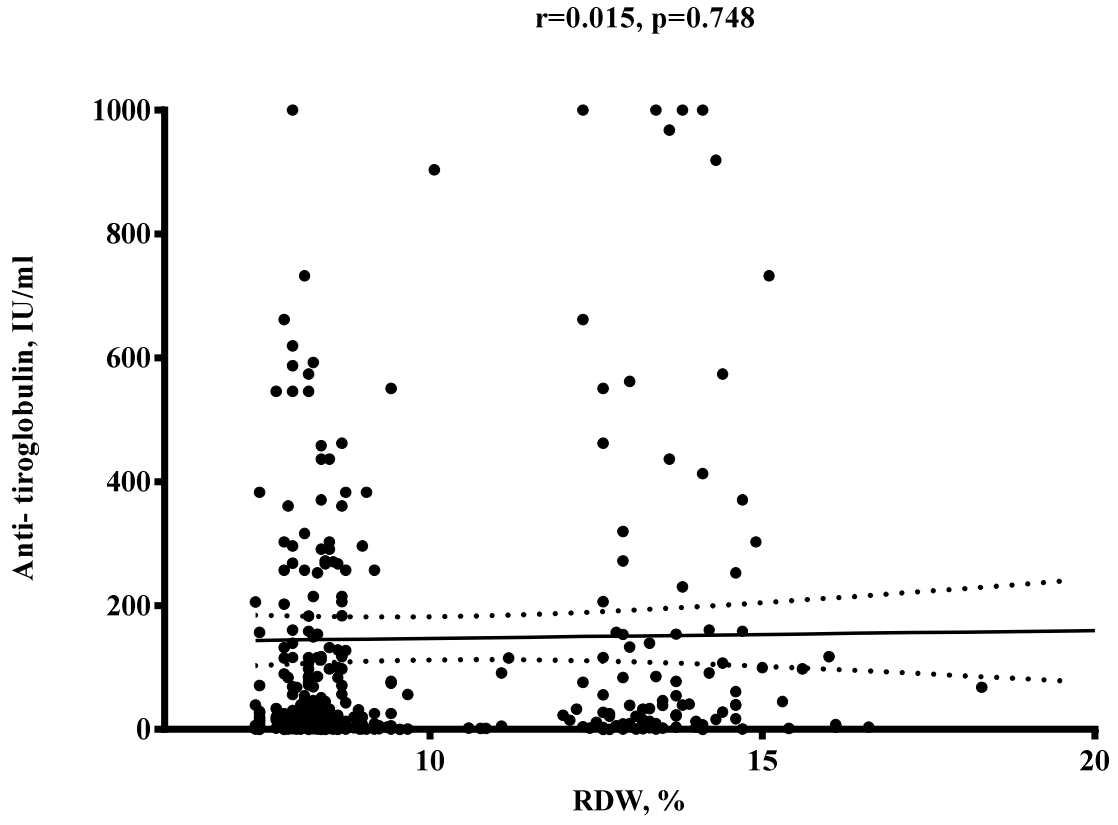
177 hashimoto tiroiditi hastası ile 177 kontrol grubundaki bireylerin hs-CRP düzeylerinin bağımsız değişkenlerde t testi ile karşılaştırılması. İki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.013$).



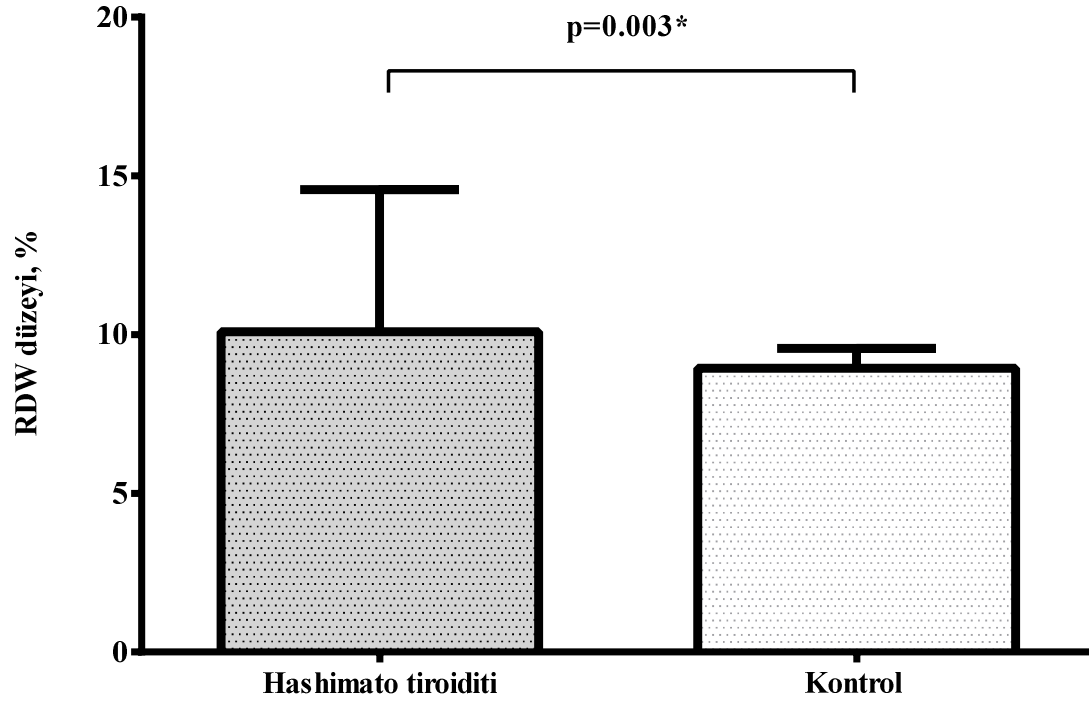
Hs-CRP ile RDW düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. ($r=0.344$, $p<0.001^*$)



Anti TPO ile RDW düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

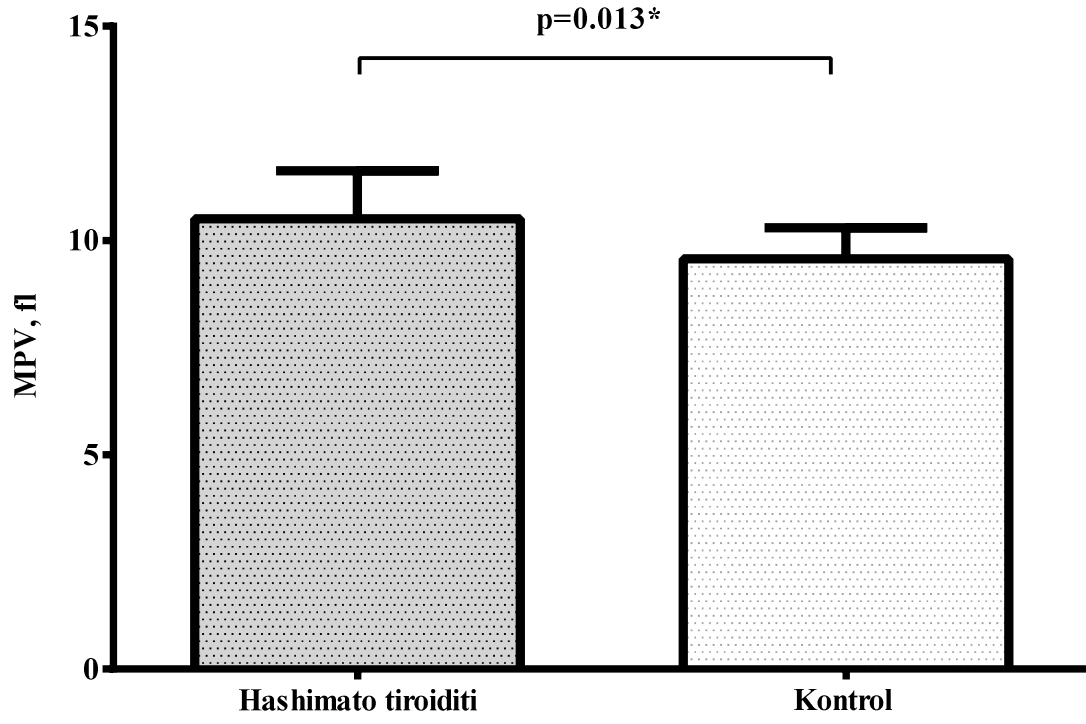


Anti tiroglobulin ile RDW düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.



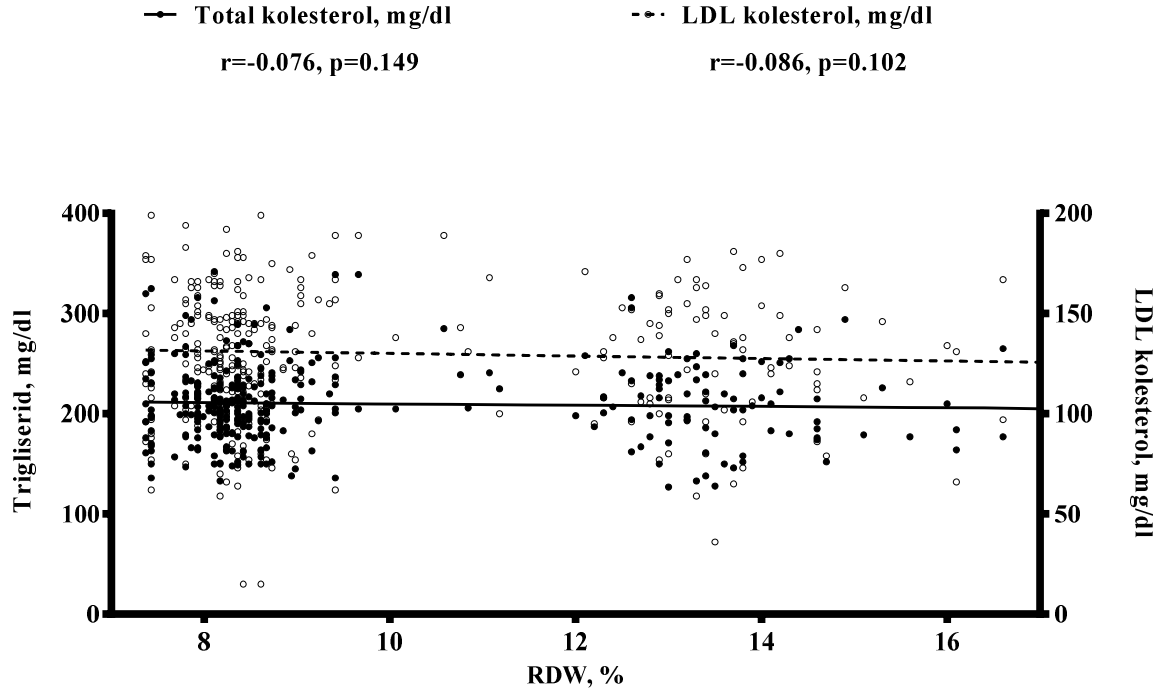
İki grup arasında RDW düzeylerinin karşılaştırılması

Serum RDW düzeyi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.($p=0.003$)

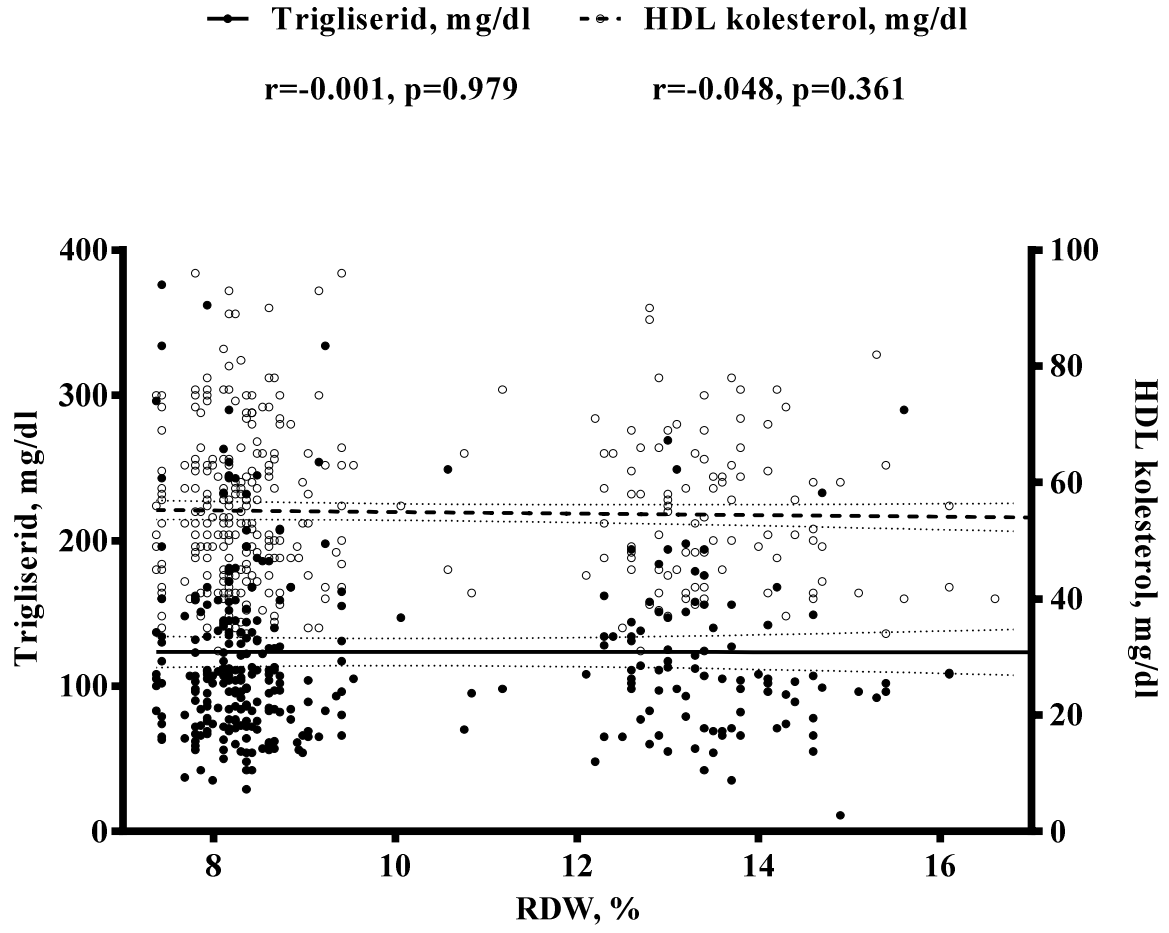


İki grup arasında MPV düzeylerinin karşılaştırılması

Serum MPV düzeyi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.(p=0.003)



Total kolestrol ve LDL ile RDW düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.



Trigliserid ve HDL ile RDW düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA:

Bizim çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hastalarda RDW düzeyini kontrol grubuna göre yüksek saptadık. Aynı zamanda Hashimoto tiroiditli hastalarda MPV, PTC serum total kolesterol , trigliserid ve TSH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptarken, serum HDL kolesterol düzeyi, FT3 ve FT4 düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük saptadık.

Red cell distribution width (RDW) genellikle rutin olarak ölçülen tam kan sayımında bulunan ve dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüğündeki heterojeniteyi gösteren bir parametredir.

Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte RDW son yıllarda kronik inflamasyonun, oksidatif stresin ve kardiovasküler hastalıkların bir göstergesi olarak kullanılmaktadır [6, 17, 18].

İnflamasyonun hakim olduğu ortamda RDW'nin yükselmesinin çeşitli nedenleri vardır. Bunlar dolaşıma salınan tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar sitokinlerin eritrosit progenitörlere karşı oluşturduğu desentizasyon sonucu oluşan eritrosit olgunlaşmasının bozulması, dolaşıma juvenil eritrositler girmesi ve anizositoz oluşumudur.(69)

Oksidatif stres hem hemolize yatkınlık oluşturduğu, hem de eritrosit yaşam süresini kısalttığı bilinmektedir.(70)

RDW'yi arttıran diğer bir unsur da nörohumoral aktivasyon sonucu oluşan anizositozdur.(71)

Tiroid uyarıcı hormonun (TSH) referans aralığının üst sınırında olması dahi ateroskleroza hızlandırmaktadır [1-3]. Ayrıca hashimoto tiroiditi tiroid hormonlarından bağımsız bir şekilde kardiovasküler hastalık açısından risk faktörüdür [4].

Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak RDW'nin arttığını bulduk.

Aktaş G. ve ark.'nın hashimoto tiroiditi ile ilgili yaptığı çalışmada hasta grubunda RDW kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.(p=0,015) Bu çalışmada 85'i kadın olmak üzere 102 hasta ile 55'i kadın olmak 63 kişilik kontrol grubundan oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından benzerlerdi. RDW'nin yanı sıra bizim çalışmamızdaki gibi TSH ve FT4 ile de anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. TSH düzeyi daha yüksek, FT4 düzeyi ise daha düşük bulunmuştur. (72)

Chang ve arkadaşlarının 80.216 koroner hastası içeren 22 çalışmanın olduğu meta-analizde RDW yüksekliği ile artmış koroner arter haslığına bağlı mortalite arasında korelasyon

saptanmıştır. Ayrıca diyabet tanısı olan kalp yetmezlikli hastalarda RDW ve serum BNP düzeylerinin incelendiği çalışmada RDW ile BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş. Diyabet tanısı olan kalp yetmezlikli hastalarda RDW düzeyleri komplikasyon olmayanlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur(73).

Bremmer ve ark.'ı serum T4 düzeylerinin RDW ile negatif korelasyon(74), Montagnana ve ark. ise serum TSH düzeyleri ile RDW arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir.(75)

Mehmet ve ark 'ın İnflamatuvar barsak hastalığı olan toplam 165 hasta üzerine yaptığı retrospektif çalışmada RDW, CRP, ESH kontrollerle karşılaştırıldığında hastalarda anlamlı bir biçimde yüksek saptanmış. ($p < 0,05$). (76)

Hipotiroidinin veya subklinik hipotiroidi KVS hastalıklar için risk oluşturmalarının yanı sıra araştırmalarda aynı zamanda Akut koroner sendromlu hastalarda hastane ve uzun dönem mortalitede yüksek RDW'nin risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır (77,78,79)

Bizim çalışmamızda BMI şekeri ile RDW düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0.320$, $p<0.001^*$). Yudkin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, CRP'nin insülin direnç parametreleri ve trigliseridler ile pozitif, HDL ile negatif bir ilişkisinin olduğunu göstermişler.(80)

Bizim yaptığımız çalışmada hasta grubunda MPV daha yüksek saptadık. Çarlıoğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada VKİ ve yaşları uyumlu 51 hashimoto tiroiditi tanılı hasta, 51 kontrol grubu ile ötiroid olan hashimoto tiroiditli hastalarda MPV düzeyi bakılmıştır. Yapılan analizde hasta grubunda MPV düzeyi yüksek saptanmıştır. TSH, FT3, FT4 düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamış. Aynı zamanda her iki tiroid otoantikorlu ile MPV arasında pozitif korelasyon saptanmış.(81)

Diğer bir çalışmada diyabetik hastalar üzerine yapılmıştır. Sharpe ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada MPV düzeyi diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptanmış.(82)

Benzer sonuçlar veren bir çok çalışma mevcuttur. Jabeen ve ark.'nın yine diyabetik hastalarla ilgili çalışmada, diyabetik grupta MPV ve hsCRP değerleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve diyabetiklerde bu değerler anlamlı yüksek bulunmuş.(83)

DM, akut koroner sendrom, inme, hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda MPV artışı olduğu gösterilmiştir (84,85,86,87). MPV'nin romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıklarda, hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterebilen, akut faz reaktanı gibi bir özelliği olduğu da ileri sürülmüştür (88).

Endler'e göre yüksek MPV değeri, diğer faktörlerden bağımsız bir myokard enfarktüs risk faktörüdür (85).

Son zamanlarda subklinik hipotiroidi kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu durum subklinik hipotiroidili hastalarda değişen lipid profili ile açıklanmaktadır. Buna benzer hastalarda serum total kolesterol seviyesi ile LDL kolesterol seviyesinin arttığı ve HDL kolesterol seviyesinin azaldığı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (89). Bizim çalışmamızda da hashimoto tiroiditli grupta total kolestrol, LDL, trigliserid anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Rotterdam çalışmasında yaşlı kadınlar arasında subklinik hipotiroidinin ateroskleroz ve miyokard infarktüs gelişmesinde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (90)

Kardiyovasküler hastalıklarda, periferik arter hastalığında akut kalp yetmezliğinde ve kronik kalp yetmezliğinde artmış RDW düzeyinin mortalite ve morbidite ile ilişkisi saptanmıştır [9, 10]

Perlstein ve arkadaşları 1988-1994 arasındaki NHANES araştırmasında 15852 katılımcı üzerinde RDW' nin tüm ölüm sebepleri, KVVH, kanser ve alt solunum yolu hastalıklarından ölüm ile ilişkisini ortaya koymuşlardır.(91)

Sonuç olarak, hashimoto tiroiditli bireylerde RDW düzeyini artmış olarak bulduk. Bu bu tip hastalarda süregelen subklinik inflamasyon, nörohumoral aktivasyon ve oksidatif stres sonucu oluşan bir takım değişiklikler ile ilişkili olabilir. Ayrıca artmış RDW düzeyi ile CRP arasında ilişki saptandı.BMİ ile RDW arasında pozitif bir ilişki saptandı.

Gelecekte bu ve benzer çalışmalarda sonuçlar tekrar gözden geçirilirse, rutin bir tetkik olarak yapılan tam kan sayımının bir parametresi olan RDW' nin bir inflamasyon belirteci olarak kabul görerek Hashimoto tiroiditli hastalarda izlemde kullanılacak bir parametre olarak kullanımı gündeme gelebilir. Özellikle bu grup hastalarda artmış kardiyovasküler olay, artmış oksidatif stres ve enflamasyon belirteci olarak RDW düzeyi ek maliyet ve test gerektirmeden kullanılabilir.

Retrospektif olarak yapılan çalışmamız sonucunda bu konu ile ilgili RDW' nin Hashimoto tiroiditinin değerlendirilmesi için daha büyük çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Cappola, A.R. and P.W. Ladenson, Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(6): p. 2438-44.
2. Hak, A.E., et al., Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*, 2000. 132(4): p. 270-8.
3. Razvi, S., et al., The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(8): p. 2998-3007.
4. Ciccone, M.M., et al., Increased carotid IMT in overweight and obese women affected by Hashimoto's thyroiditis: an adiposity and autoimmune linkage? *BMC Cardiovasc Disord*, 2010. 10: p. 22.
5. Hollowell, J.G., et al., Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(2): p. 489-99.
6. Tonelli, M., et al., Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*, 2008. 117(2): p. 163-168.
7. Lappe, J.M., et al., Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta*, 2011. 412(23-24): p. 2094-9.
8. Perlstein, T.S., et al., Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med*, 2009. 169(6): p. 588-94.
9. Pascual-Figal, D.A., et al., Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail*, 2009. 11(9): p. 840-6.
10. Ye, Z., C. Smith, and I.J. Kullo, Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease. *Am J Cardiol*, 2011. 107(8): p. 1241-5.
11. Ross, R., Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999. 340(2): p. 115-26.
12. Escobar-Morreale, H.F., M. Luque-Ramirez, and F. Gonzalez, Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*, 2011. 95(3): p. 1048-58 e1-2.
13. Turemen, E.E., et al., Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J*, 2011. 58(5): p. 349-54.
14. Buckley, D.I., et al., C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2009. 151(7): p. 483-95.
15. Veeranna, V., et al., Comparative analysis of red cell distribution width and high sensitivity C-reactive protein for coronary heart disease mortality prediction in multi-ethnic population: Findings from the 1999-2004 NHANES. *Int J Cardiol*, 2013.

16. Afonso, L., et al., Relationship between red cell distribution width and microalbuminuria: a population-based study of multiethnic representative US adults. *Nephron Clin Pract*, 2011. 119(4): p. c277-82.
17. Ferrucci, L., et al., Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am J Med*, 2005. 118(11): p. 1288.
18. Weiss, G. and L.T. Goodnough, Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*, 2005. 352(10): p. 1011-23.
19. Drexhage H, Bottazzo G, Bitensky L. Thyroid growth- blocking antibodies in primary myxedema. *Nature* 1981; 289: 594.
20. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2005; 2: 1.
21. Devendra D, Eisenbarth GS. Immunological endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:624- 36.
22. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP, Hashimoto's Thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 1 Suppl 2: 205- 11.
23. Pederson OM, Aordal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000; 10: 251- 9.
24. Krebs CA, Giyanni LV, Eisenberg RL,;Ultrasound Atlas of Disease Processes Norwalk, Connection Appleton&Lange, 1993, 365-376
- 25.Schorzman L: High-resolution ultrasonography of superficial structures. Hagen-Ansert SL (ed) *Textbook of Diagnostik Ultrasonography*. 3.edi. St.Louis The C. V. Mosby Company,1989,320-325
- 26.James ME, Charboneau JW, Hay ID: The thyroid. Rumack CM. Wilson SR. Charboneau JW (eds) *Dignostic Ultrasound*. St. Louis. Mosby Year Book.1991,507-523
27. Lazr MA. Thyroid Hormone Receptors: Multiple Forms, Multiple Possibilities. *Endocr Rev* 1993;14:184-93.
- 28.Cooper DS 1998 Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective. *An Intern Med* 129:135-138
- 29.Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW 2000 When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29:399-415
30. Muller MJ, Seitz HJ. Thyroid hormone action on intermediary metabolism Part I: respiration, thermogenesis and carbonhydrate metabolism. *Klin Wochenschr* 1984; 62: 11- 8.
31. Silvestri E, Schiavo L, Lombardi A. Thyroid hormones as molecular determinant of termogenesis. *Acta Physiol Scand* 2005; 184: 265- 83.
32. Đlicin G, Unal S, Biberoglu K, Akalin S, Suleymanlar G, Đc Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Gunes Kitapevi ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219.
33. Pustorino S, Foti M, Calipari G. Thyroid – intestinal motility interactions summary. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2004; 50: 305- 15.

34. Kukolja K, Dvorscak D, Beer Z. Intestinal pseudoobstruction in hypothyroidism. *Lijec Vjesn* 1990; 112: 165- 7.
35. Galliford TM, Murphy E, Williams AJ. Effect of thyroid hormone status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? *Minerva Endocrinol* 2005; 30: 237- 46.
36. Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones* 2002; 1: 218- 223.
37. Fazio S, Palmieri AE, Lombardi G. Effect of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Progress in Hormone Reseach* 2004; 59: 31- 50.
38. . Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2012 Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu
- 39 . Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice* Vol 18, No. 6 2012.
40. Biondi B, Cooper D. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Review* 29(1): 76-131.
41. Razvi S, Weaver JU, Pearce SHS. Subclinical Thyroid disorders: significance and clinical impact. *J Clin Pathol* 2010; 63: 379-386.
42. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;26(4):431-46.
- 43) Hashimoto, H., Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir* 1912: p. 97-219.
44. Berho M, Suster S. Clear nuclear changes in Hashimoto's thyroiditis. A clinicopathologic study of 12 cases. *Ann Clin Lab Sci* 1995;25(6):513-21.
45. Büyükaşık O, Hasdemir AO, Yalçın E, Celep B, Sengül S, Yandakçı K, Tunç G, Küçükpınar T, Alkoy S, Cöl C. The association between thyroid malignancy and chronic lymphocytic thyroiditis: should it alter the surgical approach? *Endokrynol Pol* 2011;62(4):303-8.
46. Arif S, Blanes A, Diaz-Cano SJ. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 2002 Oct;41(4):357-62.
47. Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park do J, Ahn SH, Park do J, Jang HC, Cho BY. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head Neck* 2011May;33(5):691-5.

- 48) Volpe R. Autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid*, 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1991: S. 921.
- 49) Limachi F, Basso S. Apoptosis: life through planned cellular death regulating mechanisms, control systems, and relations with thyroid disease. *Thyroid* 2002; 12: 27- 34.
- 50) Ostrov DA, Shi W, Schwartz JC, Almo SC, Nathenson SG. Structure of murine CTLA-4 and its role in modulating T cell responsiveness. *Science* 2000; 290: 816- 9.
- 51) Ueda H, Howson JM, Esposito L. Association of the T- cell regulatory gene CTLA- 4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003; 423: 506- 511.
- 52) Brix, T.H., Kyvik, K.O., Hagedus, L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000.85:536-539.
- 53) Jacobson, E.M. and Y. Tomer, The genetic basis of thyroid autoimmunity. *Thyroid*,2007. 17(10): p. 949-61.
- 54) Lin, W.Y., et al., Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal*, 2006. 20(3):p. 109-12.
- 55) Stefanic, M., et al., Association of vitamin D receptor gene 3'-variants with Hashimoto's thyroiditis in the Croatian population. *Int J Immunogenet*, 2008. 35(2): p.125-31.
56. Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtar M. Hashimoto thyroiditis: a century later. *Adv Anat Pathol* 2012 May;19(3):181-6.
57. Maceri DR, Sullivan MJ, McClatchney KD. Autoimmun thyroiditis: pathophysiology and relationship to thyroid cancer. *Laryngoscope* 1986;96(1):82-6.
- 58) Ozata, M., *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*. 2 ed. Tiroiditler, Nodüler guatr, Tiroid kanserleri, ed. M. Ozata. 2011, Istanbul: Istanbul Tıp Kitabevi. 165-176.
- 59) Rose, N.R. and E. Witebsky, Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. *J Immunol*, 1956. 76(6): p. 417-27.
- 60) Campbell, P.N., et al., Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet*, 1956. 271(6947): p. 820-1.
- 61) Jameson, J.N., De Groot, J.L. , *Endocrinology*. 6th ed, ed. J.N. Jameson, De Groot L.J. Vol. 2. 2010, Philadelphia: Elsevier.
62. Marcocci C, Vitti P, Cetani F et al.: Thyroid ultrasonography helps to identify with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 72:209-213, 1991

63. 22. Saxena S, Weiner JM, Carmel R. Red blood cell distribution width in untreated pernicious anemia. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: s660-663
64. 1. Tonelli M, Sacks F, Arnold M et al. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation* 2008; 117: s163-168.
65. Felker, GM, Allen LA, Pocock, SJ et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: s40-47.
66. Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, Khan W, Cavusoglu E. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost* 2009; 102: s581-587.
67. Horne, BD, May, HT, Muhlestein, JB, et al. Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests. *Am J Med* 2009; 122:550-558.
68. 26. Grant, BJ, Kudalkar DP, Muti P et al. Relation between lung function and RBC distribution width in a population-based study. *Chest* 2003; 124: s494-500.
- 69 Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G: The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 635-641
- 70 Marinkovic D, Zhang X, Yalcin S, Luciano JP, Brugnara C, Huber T, Ghaffari S: Foxo3 is required for the regulation of oxidative stress in erythropoiesis. *J Clin Invest* 2007; 117: 2133-2144.
- 71 Fukuta H, Ohte N, Mukai S, Saeki T, Asada K, Wakami K, Kimura G: Elevated plasma levels of B-type natriuretic Peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2009; 50: 301-312
- 72 Aktas G, Sit M, Dikbas O, Tekce BK, Savli H, Tekce H, Alcelik A Could red cell distribution width be a marker in Hashimoto's thyroiditis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014 Nov;122(10):572-4. doi: 10.1055/s-0034-1383564. Epub 2014 Nov 7
- 73 Subhashree A.R. .Red Cell Distribution Width and Serum BNP Level Correlation in Diabetic Patients with Cardiac Failure: A Cross - Sectional Study, *J Clin Diagn Res*. 2014 ;8: s1-3.
- 74 Bremner AP, Feddema P, Joske DJ et al. Significant association between thyroid hormones and erythrocyte indices in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol* 2012; 76:304–311

- 75 Montagnana M, Lippi G, Targher G et al. The red blood cell distribution width is associated with serum levels of thyroid stimulating hormone in the general population. *Int J Lab Hematol* 2009;31:581–582
- 76 Mehmet ARHAN, İbrahim Koral ONAL, Adnan TAŞ, Mevlut KURT, İsmail Hakkı KALKAN, Yasemin OZİN, Bilge TUNC, Aysel ULKER The role of red cell distribution width as a marker in inflammatory bowel disease *Turk J Med Sci* 2011; 41 (2): 227-234 doi:10.3906/sag-0912-418
- 77 Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol* 2010;141(2):141-6.
- 78 Isik T, Uyarel H, Tanboga IH, et al. Relation of red cell distribution width with the presence, severity, and complexity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2012;23(1):51-6.
- 79 Warwick R, Mediratta N, Shaw M, et al. Red cell distribution width and coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(6):1165-9.
- 80 Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(4): 972-8.
- 81 Carlioglu A, Timur O, Durmaz SA, Ayhan ME. Mean platelet volume in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015 Apr;26(3):282-4. doi:10.1097/MBC.0000000000000236.
- 82 Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med* 1993;86:739-42.
- 83 Jabeen F, Fawwad A, Rizvi HA, Alvi F, Pak J. Role of platelet indices, glycemic control and hs-CRP in pathogenesis of vascular complications in type2 diabetic patients. *Med Sci* 2013;1:152-6.
- 84 Angie S. Brown, Ying Hong, Adam de Belder, Heather Beacon, Julie Beeso, Roy Sherwood, Michael Edmonds, John F. Martin, Jorge D. Erusalimsky, Megakaryocyte Ploidy and Platelet Change In Human Diabetes and Atherosclerosis, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 17, 802-807, 1997.
- 85 Endler G, Immelsch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease, *Br. J. Haematol*, 117, 399-404, 2002.

- 86 Garg S K, Lackner H, Karpatkin S, The increased percentage of megathrombocytes in various clinical disorders, *Ann Intern. Med.*, 20, 361-369, 1972.
- 87 Papanas N, Symeonidis G, Malteoz E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis Th, Lakasas G, Mean Platelet Volume In Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, *Platelets*, December, 15(8), 475-479, 2004.
- 88 Kısacık B, Tufan A, Kalyoncu U, Mean Platelet Volume as an inflamatuar marker in ankylosing spondilitis and rheumatoid arthritis, *Joint Bone Spine*, May, 75(3), 291-4, 2008.
- 89 Michael T, McDermott and E. Chester Ridgway. 2001 Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 (10) : 4585 – 4590.
- 90 Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, et al. 2000 Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 132: 270-278.
- 91 Perlstein, TS, Weuve, J, Pfeffer, MA, Beckman, JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009; 169: s588-594.