



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SUBKLİNİK VE ÖTİROİD HASHİMOTO TİROİDİT
HASTALARINDA SERUM NEUREGULİN-4 (NRG4) VE
İNERLÖKİN-6 (IL-6) SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
VE KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Muhammed SATILMIŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SUBKLİNİK VE ÖTİROİD HASHİMOTO TİROİDİT
HASTALARINDA SERUM NEUREGULİN-4 (NRG4) VE
İNERLÖKİN-6 (IL-6) SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
VE KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Muhammed SATILMIŞ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Narin NASIROĞLU İMGA

Uzm. Dr. Nazlı Pelin KIRKAYAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanması sürecinde bilgi, deneyim ve rehberlikleriyle bana yol gösteren kıymetli tez danışmanım **Prof. Dr. Narin Nasıroğlu İMGA**,

Akademik hayatım boyunca bana destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle katkı sağlayan değerli hocalarım **Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER** ve **Uzm. Dr. Nazlı Pelin KIRKAYAK** 'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca benim yanımda olan, manevi varlığıyla bana güç veren ve her daim destekleyen, hayatımda örnek aldığım ve her adımda ilham kaynağı olan sevgili abim **Abdulkaki İLHAN**'a en derin minnet ve şükranlarımı sunarım.

Beni bugünlere getiren, sevgileri ve fedakarlıklarıyla hayatımın her anında yanımda olan canım annem **Ayşe SATILMIŞ**'a babam **Mehmet Mustafa SATILMIŞ**'a, kardeşlerim **Zeynep SATILMIŞ** 'a ve **Ömer SATILMIŞ**'a en kalbi teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu süreçte sabrıyla, sevgisiyle ve sonsuz desteğiyle bana her zaman güç veren, hayat arkadaşım ve en büyük destekçim olan canım eşim **Canan SATILMIŞ**'a yürekten teşekkür ederim.

Çalışmam boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerini paylaşarak her adımda yanımda olan, iş birlikleri ve dayanışmalarıyla bu zorlu süreci benim için daha anlamlı ve keyifli hale getiren dostum **Yunus SAĞLAR**'a ve eşkıdemlerime teşekkür ederim.

Dr. Muhammed SATILMIŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HASHİMOTO TİROİDİTİ	3
2.1.1. Hashimoto Tiroiditi Semptom ve Bulguları	3
2.1.2. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi	4
2.1.3. Hashimoto Tiroiditinde Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları	5
2.1.4. Hashimoto Tiroiditinde Tedavi ve TSH Hedefleri	5
2.2. İNTERLÖKİN-6	7
2.3. NEUREGULİN-4	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	11
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE KAPSAMI	11
3.1.1. Hasta Seçimi	11
3.1.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	12
3.1.3. Veri Toplama Yöntemi	12
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ	14
4. BULGULAR	15
4.1. VERİLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	15
4.2. HASTALARIN LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ	16
4.3. HASTALARIN TİROİD ULTRASON DEĞERLENDİRMELERİ	18
4.4. İNTERLEUKİN-6 VE NEUREGULİN-4 DÜZEYLERİNİN İLİŞKİLİ OLDUĞU PARAMETRELER	19
4.5. TOPLU POPULASYONDA NEUREGULİN-4 İLE İNTERLÖKİN-6 KORELASYON ANALİZİ	22
4.6. İNTERLÖKİN-6 VE NEUREGULİN-4 DÜZEYLERİNE ETKİ EDEN ÇOKLU FAKTÖRLER	25

5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇLAR	38
7. KAYNAKLAR	39
8. ÖZGEÇMİŞ	46
9. EKLER	47
EK-1. ETİK KURUL ONAYI	47
EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU	50



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABR	: Albumin Bilirubin Oranı
ALB	: Albumin
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANTİ TG	: Anti tiroglobulin
ANTİ TPO	: Tiroid peroksidaz antikor
APG	: Açlık Plazma Glukozu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BKİ	: Vücut Kitle İndeksi
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diyabetes Mellitus
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment-Insulinresistance / İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL-6	: İnterlökin-6
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
NRG4	: Neuregulin-4
T3	: Serbest triiyodotironin
T4	: Serbest tiroksin (st4)
TC	: Total Kolesterol
TG	: Trigliserit
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TyG	: Trigliserit Glikoz İndeksi
ÜA	: Ürik Asit
VAI	: Visseral Adipozite İndeksi
VYO	: Vücut Yağ Oranı

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1.	16	
Tablo 4.2.	Hastaların Tiroid Fonksiyon Testleri ve Metabolik Parametreleri	17
Tablo 4.3.	18	
Tablo 4.4.	İnterlökin-6 ve Neuregulin-4 Düzeylerinin Gruplar Arası Korelasyon Analizi	19
Tablo 4.5.	İnterlökin-6 ve Neuregulin-4 Düzeyleri ile Tiroid Peroksidaz Antikor ve Anti Tiroglobulin Korelasyon Analizi	20
Tablo 4.6.	İnterlökin-6 ve Neuregulin-4 ile Beden Kitle İndeksi- Yağ oranı TSH-T3-T4 Korelasyon Analizi	21
Tablo 4.7.	İnterlökin-6 ve Neuregulin-4 Homa-İr, Nodül Sayısı Nodül Yapısı ve Tiroid Volüm İlişkisi	22
Tablo 4.8.	Toplu Populasyonda Tiroid Fonksiyon Testlerinin Neuregulin-4 İle İnterleukin-6 İlişkisi	23
Tablo 4.9.	Toplu Populasyonda Metabolik Parametrelerin Neuregulin-4 ile İnterlökin-6 İlişkisi	23
Tablo 4.10.	Toplu Populasyonda Tiroid Ultrasonografi Bulgularının Neuregulin-4 ile İnterlökin-6 İlişkisi	24
Tablo 4.11.	İnterlökin-6 Düzeylerine Etki Eden Çoklu Faktörler	25
Tablo 4.12.	25	
Tablo 4.13.	Hasta Özelliklerine Göre İnterleukin-6 ve Neuregulin-4 İlişkisi	26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların dağılımı	15
Şekil 4.2. Gruplara göre Neuregulin-4 ve İnterlökin-6 düzeyleri	18



ÖZET

Giriş ve Amaç: Hashimoto tiroiditi, tiroid foliküler hücre kaybıyla karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır. İnterlökin-6 (IL-6), hastalığın patogeneğinde önemli rol oynarken, Neuregulin-4 (Nrg4) inflamasyon ve metabolik süreçlerle ilişkilidir. Bu çalışmada, subklinik ve ötiroid Hashimoto tiroiditi tanılı bireyler ile sağlıklı kontrollerde serum IL-6 ve Nrg4 düzeyleri karşılaştırılmış; bu belirteçlerin klinik, biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla ilişkileri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu tek merkezli, gözlemsel ve kesitsel çalışma, Haziran–Kasım 2024 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi’nde yürütülmüştür. Hashimoto tanısı, Anti-TPO ve/veya Anti-Tg pozitifliği ve ultrasonografi bulgularına göre konulmuş; IL-6 ve Nrg4 düzeyleri immünoassay yöntemiyle ölçülmüştür. ANOVA, Sidak testi, Ki-kare testi ve Pearson korelasyon analizleri uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda toplam 170 katılımcının %38,2’si ötiroid, %38,2’si subklinik Hashimoto, %23,5’i ise kontrol grubundaydı. Katılımcıların %72,9’u kadın, %27,1’i erkekti. Kontrol grubunun VLDL, insülin ve HOMA-IR düzeyleri anlamlı derecede düşüktü. Subklinik Hashimoto grubunda TG ve TYG indeks düzeyleri diğer gruplara göre yüksekti. IL-6 ($p = 0,45$) ve Nrg4 ($p = 0,61$) düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. IL-6; beden kitle indeksi, yağ oranı, tiroid hacmi ve GGT ile pozitif korelasyon gösterdi ($p < 0,05$). Ötiroid grupta Nrg4, serbest T4 ($r = 0,38$) ve HOMA-IR ($r = 0,27$) ile anlamlı ilişkiliydi. IL-6 ve Nrg4 düzeyleri ile tiroid otoantikorları, nodül sayısı ve nodül yapısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada IL-6 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, bu belirtecin beden kitle indeksi, vücut yağ oranı, sağ tiroid lobu hacmi, isthmus kalınlığı, sağ anterior-posterior uzunluk ve GGT düzeyleri ile gösterdiği pozitif korelasyon, IL-6’nın hem tiroid morfolojisi hem de metabolik durumla ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Nrg4 düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir; ancak yalnızca ötiroid Hashimoto tiroiditi grubunda serbest T4 ve HOMA-IR ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkiler gözlenmiştir. Bu bulgu,

Nrg4'ün metabolik regölasyonun yanı sıra tiroid hormonları ile de etkileşim içinde olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto Hastalığı, İnterlökın-6, Neuregulin-4, Subklinik Hipotiroidi, Ötiroid Hipotiroidi



ABSTRACT

Introduction and aim: Hashimoto's thyroiditis is a chronic autoimmune disease characterised by the loss of thyroid follicular cells. Interleukin-6 (IL-6) plays an important role in the pathogenesis of the disease, whereas neuregulin-4 (Nrg4) is associated with inflammation and metabolic processes. In this study, we compared serum IL-6 and Nrg4 levels in subclinical and euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients and healthy controls and evaluated the relationship between these markers and clinical, biochemical and ultrasonographic findings.

Materials and Methods: This single-centre, observational, cross-sectional study was conducted at Ankara Bilkent City Hospital between June and November 2024. The diagnosis of Hashimoto's disease was based on anti-TPO and/or anti-Tg positivity and ultrasonographic findings; IL-6 and Nrg4 levels were measured by immunoassay. ANOVA, Sidak test, Chi-square test and Pearson correlation analysis were performed.

Results: In our study, 38.2% of the 170 participants were euthyroid, 38.2% had subclinical Hashimoto's disease and 23.5% were in the control group. 72.9% of participants were female and 27.1% were male. VLDL, insulin and HOMA-IR levels were significantly lower in the control group. TG and TYG index levels were higher in the subclinical Hashimoto's group compared to the other groups. IL-6 ($p = 0.45$) and Nrg4 ($p = 0.61$) levels were not significantly different between groups. IL-6 was positively correlated with body mass index, fat percentage, thyroid volume and GGT ($p < 0.05$). In the euthyroid group, Nrg4 was significantly correlated with free T4 ($r = 0.38$) and HOMA-IR ($r = 0.27$). IL-6 and Nrg4 levels were not significantly associated with thyroid autoantibodies, nodule number and structure.

Conclusions: Although there was no significant difference in IL-6 levels between the groups in this study, the positive correlation of this marker with body mass index, body fat percentage, right thyroid lobe volume, isthmus thickness, right anteroposterior diameter and GGT levels suggests that IL-6 may be related to both thyroid morphology and metabolic status. Nrg4 levels did not differ significantly

between the groups; however, significant positive correlations with free T4 and HOMA-IR were observed only in the euthyroid Hashimoto thyroiditis group. This finding suggests that Nrg4 may interact with thyroid hormones as well as metabolic regulation.

Keywords: Hashimoto's Disease, Interleukin-6, Neuregulin-4, Subclinical Hypothyroidism, Euthyroid Hypothyroidism



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi, bağışıklık sisteminin tiroid bezine saldırdığı bir otoimmün hastalıktır. Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da bilinir. Oluşumunda genetik yatkınlık, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar, sigara kullanımı ve ağır metaller gibi etkenler yer alır. Tiroid dokusunda lenfosit birikimi görülür ve kanda tiroid otoantikorları (anti-TPO ve anti-Tg) seviyeleri yükselir. Anti-tiroid peroksidaz antikorları, Hashimoto hastalarının anti-tiroid peroksidaz antikoru %90'ında, anti-tiroglobulin antikorları %2-50'sinde pozitif saptanır. Hashimoto tiroiditinin kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konur, ancak hastalar tanı sırasında belirti göstermeyebilir. Tanı sürecinde hastanın öyküsü, sert ve düzensiz guatr varlığı, belirgin veya subklinik hipotiroidi bulguları Hashimoto tiroiditini düşündürebilir. Otoantikorlar vakaların %90'ında pozitifdir, ancak hastalığın erken döneminde negatif olabilir ya da zaman içinde negatifleşebilir. Bu nedenle, otoantikorları ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi normal olan hastalar 6 ay arayla takip edilmelidir. Tanıda tiroid ultrasonografisi kullanılabilir ve tiroid ultrasonografi'de parankimde heterojenite, ekojenitede azalma ve psödonodüller görülebilir (1,2).

Sitokinler, otoimmün tiroid hastalıklarında büyük bir öneme sahiptir. Tiroid foliküler hücreleri tarafından üretilirler ve T hücresi ile B hücresinin büyümesi ve farklılaşmasında vazgeçilmez bir rol oynarlar. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), çok sayıda immünolojik ve metabolik aktiviteye sahip bir sitokin olup, interlökin-6 (IL-6) üretimi için önemli bir uyarıcıdır. İnterlökinler, bağışıklık sistemi fonksiyonunda kritik bir rol oynar. Eksiklikleri, otoimmün hastalıklara veya bağışıklık yetmezliğine yol açabilir. Yapılan çalışmalarda serum IL-6 seviyeleri ile aşık hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna ve tedavi sonrasına göre anlamlı yüksek bulunmuş, kronik IL-6 yüksekliği kronik inflamasyon ve aterosklerotik risk faktörü olabileceği öngörülmüştür (3).

Neuregulin-4 (Nrg4), nörobiyogenez, lipid metabolizması, glikoz metabolizması, termogenez ve anjiyogenez dahil olmak üzere bir dizi fizyolojik süreçte yer alır. Nrg4, hepatositlerde ErbB3 ve ErbB4 sinyalini aktive ederek hepatik

lipogenezin inhibe edilmesi ve yağ oksidasyonun arttırılmasıyla ve obezite, karaciğer steatozunu azaltılması ve insulin direncini azaltılmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (4–6).

Tiroid hormonlarının serbest triiyodotironin (st3),serbest tiroksin (st4) ,tiroid stimulan hormon (TSH)) dolaşımdaki Nrg4 seviyeleri üzerinde güçlü bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Tiroid hormonları (serbest triiyodotironin (st3), serbest tiroksin (st4) , tiroid stimulan hormon (TSH)) endojen Nrg4 ekspresyonun önemli bir stimülasyonu olabileceği düşünülmüş. Yapılan çalışmalarda tiroid hormonları ile Nrg4 arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda Nrg4 seviyeleri Graves Hastalarında değerlendirilmiştir. Hashimoto Hastalarında çalışma sayısı oldukça azdır (7).

Ayrıca çalışmamızda tüm hastalarımızda Trigliserid-glukoz indeksini inceledik.. Trigliserid-glukoz (TyG) indeksi, insülin direncinin göreceli olarak yeni bir göstergesidir. İnsülin direnci ile inflamatuvar markerlar arasında ilişki olup romatoid artrit, psöriazis gibi otoimmün hastalıklarda hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Hashimoto ile TyG indeksi arasında ilişki ile olabileceği düşünülmekte olup yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bakılan parametrelere TyG indeksi eklenmiştir.

Çalışmamızda Hashimoto hastalığının patogenezinin aydınlatılması, tanı ve tedavide yeni olası metotların geliştirilmesine yönelik IL-6 ve Ngr4 düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HASHİMOTO TİROİDİTİ

Hashimoto tiroiditinin görülme sıklığı 1000 de 0.3-1.5 olduğu ve her yıl hastaların %4-5'inde tiroid hormonu eksikliği geliştiği gösterilmiştir (3). Tiroid bezinin kronik iltihabi ile seyreden otoimmün bir hastalık olup en yaygın tiroidit nedenidir. Tiroid dokusu lenfositler tarafından istila edilir ve buna karşılık olarak otoantikorlar üretilir. Bu otoantikorlar tiroid bezine saldırarak doku hasarına yol açar, zamanla fibrozis gelişir ve ardından atrofi meydana gelir (8). Hashimoto tiroiditinde bağışıklık sistemi, tiroid antijenlerine karşı otoantikorlar üretir. Bu antijenlerden biri olan tiroglobulin, tiroidin foliküler hücreleri tarafından sentezlenerek lümene salgılanır ve kolloid formunda depolanır. Bir diğer önemli antijen olan tiroid peroksidaz ise, tirozin moleküllerinin iyotlanması sağlayarak monoiyodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DIT) oluşumuna katkıda bulunur. Hashimoto tiroiditinde, bu antijenlere karşı gelişen otoimmün yanıt, tiroid dokusunda hasara yol açabilir(9,10).

2.1.1. Hashimoto Tiroiditi Semptom ve Bulguları

Hastalık genellikle üç aşamada ilerler ve hastanın bulunduğu evreye bağlı olarak semptomlar ve klinik bulgular değişkenlik gösterebilir. İlk aşamada, tiroid foliküllerinin hasar görmesi sonucu yüksek miktarda tiroid hormonu dolaşıma salınır. Bu ani hormon salınımı, haşitoksikoz adı verilen tabloya yol açabilir. Bu dönemde hastalarda çarpıntı, aşırı terleme ve titreme gibi spesifik olmayan belirtiler ortaya çıkabilir. İkinci aşamada, sağlıklı kalan tiroid dokusu fazla serbest hormonu temizleyerek ötiroid bir duruma neden olabilir. Son aşamada ise, tiroid bezindeki harabiyet nedeniyle yeterli hormon üretilemez ve Hashimoto tiroiditinin temel kliniği olan hipotiroidi gelişir (8). Hastalar, özellikle hastalığın ilk evrelerinde genellikle asemptomatiktir. Çoğu zaman, başka bir nedenle yapılan görüntüleme sırasında, fizik muayenede tiroid bezinin büyümüş olarak hissedilmesiyle ya da herhangi bir zamanda yapılan kan testlerinde tiroid fonksiyon bozukluğunun saptanması ile tanı konur. Tiroid fonksiyonlarındaki bozulma tüm sistemleri etkileyebilir, bu nedenle hastalar farklı sistemlere ait şikayetlerle başvurabilir. Ciltte kuruluk, soğukluk, zaman zaman sararma, kalınlaşma, yüzün ödemli görünmesi, saç dökülmesi ve kırılması, sesin

kalınlaşması, dilde büyüme gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Sindirim sistemiyle ilişkili olarak bağırsak hareketlerinde yavaşlama ve kabızlık görülebilir (11). Kardiyovasküler sistemle ilgili olarak bradikardi gelişebilir ve elektrokardiyografide amplitüdünde azalma görülebilir. Hastalığın kronik yapısı nedeniyle halsizlik, yorgunluk, uyku hali, kas ağrıları ve iş gücü kaybı ortaya çıkabilir. Laboratuvar incelemelerinde genellikle normositik anemi saptanırken, eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar veya ek hastalıklar nedeniyle mikrositer ya da makrositer anemi de görülebilir. Nöropsikiyatrik belirtiler arasında konsantrasyon güçlüğü ve depresyon yer alabilir. Ses tellerinde ödem oluşması durumunda ses kısıklığı ortaya çıkabilir. Tiroid bezinde büyüme meydana geldiğinde boyunda şişlik fark edilebilir, ancak genellikle ağrı hissedilmez. Eğer hastada ağrı mevcut veya tiroide büyüme, asimetri gözleniyorsa; akut tiroidit, lenfoma gibi ayırıcı tanılar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (8,9).

2.1.2. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Tiroid fonksiyon testleri, tiroid hastalıklarının tanı, izlem ve tarama süreçlerinde önemli bir rol oynar. Değerlendirmeye genellikle ilk olarak TSH testi ile başlanır. TSH düzeyi, immün kemiluminesans ya da immuno radyometrik yöntemlerle ölçülmektedir. Buna ek olarak, serumda serbest veya total T4 ile serbest veya total T3 düzeyleri de analiz edilir. TSH yüksek, serbest T4 düşük ise bu durum primer hipotiroidiyi; TSH yüksek olup sT4 ve sT3 düzeyleri normal ise subklinik hipotiroidiyi, TSH normal olup sT4 ve sT3 düzeyleri normal ise ötiroid hipotiroidiyi işaret eder. TSH ile birlikte sT4'ün de yüksek olması, TSH salgılayan adenom ya da tiroid hormon direnci gibi durumları düşündürmelidir. TSH için normal referans aralığı 0,4-4,5 mIU/L olmakla birlikte, bazı uzmanlar üst sınırın 2,5 mIU/L'ye çekilmesi gerektiğini, bu seviyenin üzerindeki bireylerde hipotiroidiye geçiş riskinin ve tiroid otoantikorlarının pozitifliğinin arttığını ifade etmektedir. Eğer TSH düşük ve sT4 düzeyi yüksekse, bu primer hipertiroidiye işaret eder. TSH düşük, sT4 ve sT3 değerleri normal ise sT3 değeri ayrıca incelenmelidir; sT3 yüksekse T3 tirotoksikozu, normal ise subklinik hipertiroidi düşünülmelidir. TSH düzeyi düşük ya da normal olup, sT4 ve sT3 seviyeleri de düşükse santral bir patoloji (hipofiz veya hipotalamus kaynaklı) akla gelmelidir (12,13).

2.1.3. Hashimoto Tiroiditinde Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Hastalarda TSH yüksekliği ile birlikte sT4 veya hem sT4 hem de sT3 seviyelerinde düşüklük saptanarak hipotiroidi tanısı konulabilir. Bununla birlikte, bazı vakalarda TSH yüksek olmasına rağmen kandaki serbest hormon seviyeleri normal bulunabilir ve bu durum subklinik hipotiroidi olarak adlandırılır. Anti-tiroid peroksidaz antikoru yaklaşık %90 oranında pozitif iken, anti-tiroglobulin antikoru %2 ila %50 arasında değişen oranlarda pozitiflik gösterebilir (14). Bazen de çok yüksek TSH, çok düşük sT4 ile seyreden, tıbbi acil durum olan miksödem koması ile de ortaya çıkabilir. Laboratuvarında hipotiroidi bulgularına ek olarak adrenal yetmezlik ilişkili hipoglisemi, hiponatremi vb. gibi bulgular da karşımıza çıkar (15).

Tanı sürecinde ultrasonografi veya doppler ultrasonografi kullanılabilir. Hashimoto tiroiditinin erken döneminde, tiroid bezinin boyutu genellikle normaldir ya da hafif büyüme gösterebilir. Ultrasonografide bezin ekojenitesi hipoekoik olarak izlenir. En erken bulgulardan biri, subkapsüler bölgelerde koni şeklini andıran hipoekoik alanların görülmesidir. Hastalığın patogenezinde yer alan inflamasyona bağlı olarak, ultrasonografide tiroid parankiminde psödonodüller oluşumu ve bez yüzeyinde düzensizlikler tipik bulgular arasındadır. Hastalığın ileri evrelerinde tiroid bezi atrofiye uğrar, ekojenitesi azalır ve konturları düzensiz hale gelir. Doppler ultrasonografide, erken dönemde inflamasyonun etkisiyle vaskülarite artışı gözlenirken, lenfosit infiltrasyonunun olduğu bölgelerde yer yer vaskülarite azalması meydana gelir. Bu durum, damar yapısında yamasal heterojen bir görünüm oluşturur. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte, atrofiye uğrayan tiroid bezi nedeniyle vaskülarite belirgin şekilde azalır (16,17).

2.1.4. Hashimoto Tiroiditinde Tedavi ve TSH Hedefleri

Hashimoto tiroiditi tedavisinde, tiroid fonksiyon bozukluğunu düzeltmek amacıyla levotiroksin kullanılır. T3 hormonu biyolojik olarak daha aktif olsa da, T4'ten dönüşerek üretildiği için tedavide Levotiroksin tercih edilir. Yaklaşık bir haftalık yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle, levotiroksin günlük tek doz şeklinde kullanılarak kandaki tiroid hormon seviyelerinin dengede tutulması sağlanabilir (15,18).

Levotiroksin tedavisine genellikle 1.2-1.6 mcg/kg/gün dozunda başlanır. Tedavi başladıktan sonra 6-8 hafta içinde tiroid fonksiyon testleri kontrol edilir. TSH değeri normal aralıkta ise aynı dozla devam edilir. Eğer TSH fazla baskılanmış ve hasta hipertiroidik hale gelmişse, levotiroksin dozu 12,5-25 mcg/gün azaltılır ve 6-8 hafta sonra yeniden değerlendirme yapılır. TSH hâlâ yüksekse, doz aynı aralıkta artırılarak tekrar kontrol edilir. İki veya üç kez doz ayarlanmasına rağmen TSH seviyesi normale dönmez ya da semptomlar belirgin düzelmezse, hasta endokrinoloji uzmanına yönlendirilir. Hedef doza ulaşıldığında, 8-10 hafta sonra kontrol edilerek gerekirse düşük doz değişiklikleri yapılabilir. Sonrasında hasta, TSH ölçümü ile 6-12 ay aralıklarla takip edilir (19,20).

Özel hasta gruplarında tedavi yaklaşımı biraz farklılık gösterir. Eğer hasta 60 yaşın üzerinde ya da bilinen bir kardiyovasküler hastalığı mevcutsa, tedaviye genellikle daha düşük bir dozla başlanır; bu doz genellikle 12,5-50 mcg/gün aralığındadır. TSH düzeyi normal sınırlara ulaşana kadar levotiroksin dozu her 3-4 haftada bir 25 mcg/gün olacak şekilde artırılabilir (15,18).

Gebelerde, yaklaşık gebeliğin 4. haftasından itibaren levotiroksin gereksinimi artış gösterir. Bu durum, gebelikte artan human koryonik gonadotropinin tiroid hormon reseptörlerini uyarıcı etkisi sonucu TSH değerlerinde görülen düşüşle ilişkilidir. Özellikle gebeliğin ilk 24 haftasında artan levotiroksin ihtiyacı nedeniyle, gebeler her 4 haftada bir izlenmelidir. Bu dönemden sonra ihtiyaç genellikle sabitlendiği için doğuma kadar bir kez değerlendirme yeterli olabilir. Doğum sonrası ise levotiroksin dozu, gebelik öncesindeki düzeye geri çekilmeli ve hasta postpartum 6. haftada kontrole çağrılmalıdır (20,21) .

Hashimoto tiroiditi olan hastalarda nadir görülse de acil müdahale gerektiren miksödem koması tablosu ortaya çıkabilir. Bu durumda tedaviye intravenöz levotiroksin ile başlanır. Başlangıçta 200-400 mcg levotiroksin intravenöz yavaş bolus şeklinde uygulanır, ardından günlük 1,6 mcg/kg dozunda oral tedaviye geçilir. Kombinasyon tedavisi kapsamında, levotiroksin ile birlikte her 8 saatte bir 5-20 mcg T3 verilir; hastanın klinik durumu düzeldiğinde bu doz 2,5-10 mcg aralığında yeniden ayarlanır. Adrenal yetmezlik şüphesi varsa, tedaviye her 8 saatte bir 100 mg

hidrokortizon eklenir. TSH düzeyi günlük olarak yakından izlenir ve hasta klinik olarak düzeldiğinde tedaviye sadece oral levotiroksin ile devam edilir (15,18) .

Levotiroksin, aç karnına alındığında daha iyi emildiğinde, sabahları yemeklerden en az yarım saat önce oral yolla, günde bir kez alınmalıdır. Bazı ilaçlar levotiroksin emilimini etkileyebileceği için, ilaç-ilaç etkileşimini önlemek amacıyla levotiroksin ile diğer ilaçlar arasında en az 4 saatlik bir zaman bırakılması önerilir. Levotiroksin emilimini azaltabilecek ilaçlara örnek olarak kalsiyum karbonat, demir sülfat, antiasitler, proton pompa inhibitörleri, simetikon ve safra asidi bağlayıcıları verilebilir. Bu ilaçları kullanan hastalara, levotiroksin ile bu ilaçlar arasında en az 4 saatlik bir ara bırakmaları gerektiği mutlaka belirtilmelidir (8,18,19).

Tiroid hormon fonksiyonlarında bozulma saptanan ilaç kullanan hastalarda öncelikle tedaviye uyum durumu değerlendirilmelidir. Bunun yanı sıra, malabsorbsiyon ile seyreden çölyak hastalığı, atrofik gastrit ve diyabetik gastropati gibi durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır (15). Etkin tedavi uygulanan hastalarda temel amaç, istenilen TSH seviyesine ulaşmaktır. TSH hedef aralığı, hastanın yaşına göre farklılık göstermektedir. Genç ve orta yaş grubunda TSH düzeyinin 0,4-2,5 mU/L arasında olması verilirken, 65 yaş ve üzerindeki bireylerde bu hedef 3-6 mU/L olarak belirlenmiştir. 80 yaş ve üzeri ileri yaşlı hastalarda ise TSH düzeyinin 10 mU/L'nin altında tutulması yeterli kabul edilmektedir. Gebelik planlayan bireylerde ise ideal TSH seviyesi 0,4-2,5 mU/L olmalıdır (15,18,22) .

2.2. İNTERLÖKİN-6

Sitokinler, hem doğal hem de edinilmiş bağışıklık sisteminde görev alan, hücreler arası iletişimi sağlayan mediatör moleküllerdir. Bağışıklık yanıtı, lokal ve sistemik inflamasyon, hücre proliferasyonu, doku yenilenmesi, fibrozis ve rejenerasyon gibi pek çok biyolojik süreçte önemli roller üstlenirler (23). İnflamatuar yanıtın başlatılmasında görev alan ve hücreler ile molekülleri aktive eden sinyalleri sağlayan sitokinlere “proinflamatuvar sitokinler” denir. Bu gruptaki sitokinler arasında TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-19, IL-21, IL-23, IL-24, IL-32, IL-33, IL-36, IFN- γ ,IFN- α , TGF- β , LIF (lösemi inhibitör faktör), IL-1F8,

IL-1F6 ve IL-1F9 yer almaktadır.Öte yandan, inflamasyon sonucunda gelişen süreçlerin bastırılmasında ve düzenlenmesinde görev alan sitokinler ise “antiinflamatuvar sitokinler” olarak adlandırılır. Bu grubun üyeleri arasında IL-1Ra (IL-1 reseptör antagonisti), IL-4, IL-10, IL-6, IL-11, IL-13, IL-1F1, IL-1F5, IL-1F7, IL-1F10, IFN- α , TGF- β ve LIF bulunmaktadır. Bu sitokinler, hem hücresel hem de humoral düzeyde inflamasyonu sınırlandırıcı etki gösterirler (24,25,26).

IL-6, Lenfoid ve lenfoid olmayan çeşitli hücreler tarafından üretilen çok yönlü bir sitokindir. T ve B hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesi, immunoglobulin salgılanması, akut faz inflamatuvar yanıtları ve hematopoez gibi birçok biyolojik süreçte rol oynar. IL-1 ve TNF- α gibi IL-6 da bağışıklık sisteminin savunmasında kritik bir konumda olup, immün-inflamatuvar yanıtı yöneten sitokin kaskadının önemli bileşenlerinden biridir (27,28). IL-6; T ve B lenfositleri, monositler/makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler, epitelyal hücreler, mast hücreleri, sinir hücreleri, astrositler, mikrogliya, mezengial hücreler, osteoblastlar, epidermal Langerhans hücreleri, dendritik hücreler ve keratinositler gibi oldukça geniş bir hücre yelpazesi tarafından üretilmektedir (24,27).

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6, T hücreleri tarafından salgılanan bir bağışıklık yanıt proteinidir. Farklı enflamatuvar hastalıklarda, interlökinler ve özellikle IL-6, erken inflamasyonun ve hastalığın seyrinin belirteci olarak değerlendirilmektedir (29). Diğer sitokinlerin aksine, sınırlı hücresel ekspresyon göstermeyip, insan vücudundaki neredeyse tüm stromal ve bağışıklık hücreleri tarafından üretilebildiği belirtilmektedir. İnterlökin-6, birçok inflamatuvar ve immünomodülatör sürece aracılık eden önemli bir sitokin olarak kabul edilmektedir (21).

IL-6, B hücrelerinin farklılaşarak immünoglobulin salgılamasına katkıda bulunur ve TGF- β ile birlikte T lenfositlerinin büyümesi, çoğalması ve farklılaşmasında etkili rol oynar. Kemik iliğinde, megakaryositlerin trombositlere dönüşmesini ve hematopoietik kök hücrelerin aktivasyonunu teşvik eder. Ayrıca, IL-6 osteoklast farklılaşmasını, anjiyogenezi, keratinositlerin ve mezangiyal hücrelerin proliferasyonunu desteklerken, miyelom ve plazmasitoma hücrelerinin büyümesine de yardımcı olur (30–32). IL-6’nın tüm bu etkileri değerlendirildiğinde, akut çevresel

strese karşı konak savunmasını desteklediği görülmektedir. Bununla birlikte, düzensiz ve sürekli IL-6 üretiminin, romatoid artrit, bağ doku hastalıkları, ateroskleroz, diyabet ve maligniteler gibi çeşitli otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklarda patolojik bir rol oynadığı ortaya konmuştur (31,33). Bu nedenle, romatoid artrit gibi hastalıkların tedavisinde IL-6 reseptör antagonistleri etkili bir şekilde uygulanmaktadır (30).

Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hipotiroidi durumlarında IL-6 düzeylerinde artış izlenmekte olup, bu artış kronik inflamatuvar süreçler ve potansiyel kardiyovasküler risklerle ilişkilendirilmektedir (3). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda hipotiroidi olgularında IL-6 düzeylerinin düşük olabileceği de ileri sürülmüştür (34).

2.3. NEUREGULİN-4

Nrg4, fare ve insan çalışmalarında obezite, dislipidemi, insülin direnci, inflamasyon ve oksidatif stres ile bağlantılı olduğu tespit edilen bir moleküldür (4,6). Neuregulinler, çeşitli biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde etkili olup, ErbB/HER ailesine ait reseptör tirozin kinazlar için ligand işlevi görmektedir. Nrg4, tirozin kinaz reseptörlerinden ErbB4 ile etkileşime girerek ona bağlanır (35,36). ErbB ailesinin diğer üyelerine kıyasla daha fazla işlev ve özelliğe sahiptir, bu nedenle insanlarda görülen çeşitli hastalıklarda sinyal iletimi açısından potansiyel bir hedef olarak öne çıkmaktadır(37–39). Nrg4, birçok farklı organ ve dokuda sentezlenmektedir. İlk olarak pankreasta yoğun olarak bulunan bir neuregulin ailesi proteini olarak tanımlanmıştır. Ancak daha sonraki araştırmalarda, en fazla Nrg4 üreten ve salgılayan dokunun kahverengi yağ dokusu olduğu belirlenmiştir(40,41). Nrg4, epidermal büyüme faktörü (EGF) ailesine ait olup, EGF benzeri bir alanın proteolitik olarak serbest bırakılmasıyla otokrin, parakrin veya endokrin mekanizmalar üzerinden işlev görmektedir (42,43). Son dönem araştırmaları, obez bireylerde ve fare modellerinde Nrg4 ekspresyonunun azaldığını ortaya koymaktadır. İnsanlarda Nrg4'ün enerji dengesi ve enerji harcaması ile olan ilişkisine dair bilgiler henüz sınırlıdır. Obez yetişkinler üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada, yüksek Nrg4 seviyesine sahip bireylerde vücut yağ oranı ve vücut kitle indeksinin diğer bireylere kıyasla daha düşük olduğu belirlenmiştir (44). Fareler üzerinde yapılan çalışmalar, Nrg4 eksikliğinin diyetle ilişkili obeziteye,

ardından glikoz intoleransına ve insülin direncine yol açtığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, Nrg4'ün diyetle bağlı insülin direncine karşı koruyucu bir rol üstlenebileceğini düşündürmektedir (45). Obez bireyler üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada, kan Nrg4 seviyesinin yüksek açlık kan glukozu ile ters orantılı olduğu tespit edilmiştir (46). Nrg4'ün etki mekanizması, hedef aldığı doku ve organlar ile obezitedeki metabolik rolünün tam olarak açıklığa kavuşması için mevcut veriler henüz yetersizdir (47). Yapılan çalışmada, Nrg4 düzeylerinin hipertiroidi ile ilişkili olarak anlamlı şekilde yükseldiği ve anti-TPO ile anti-Tg antikor düzeyleri ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (7).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlanmış ve 03/04/2024 tarihinde Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel ve Etik Kurul Başkanlığı tarafından TABED 2-24-116 sayılı belge ile etik kurul onayı almıştır. 12/06/2024 tarihinde etik kurula revizyon verilerek Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel ve Etik Kurul Başkanlığı tarafından TABED 2-24-275 sayılı belge ile çalışmaya onay alınmıştır.

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE KAPSAMI

Bu tez çalışması Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğinde ve Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğinde Subklinik ve Ötiroid Hashimoto tiroidit hastalarında serum Nrg4 ve IL-6 arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için bir tek merkezli bir gözlemsel kesitsel çalışma olarak belirlenmiştir.

3.1.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya 01/06/2024 -31/11/2024 tarihleri arasında 18-65 yaş arasında kadın veya erkek, subklinik ve Ötiroid Hashimoto tiroidit tanısı almış hastalar ile kontrol grubu olarak tiroid fonksiyon testleri normal düzeyi olan gönüllüler dahil edilmiştir. Hashimoto tiroiditi olan hastalar, Anti-TPO ve/veya Anti-Tg pozitifliği olan, USG’de kronik tiroidit bulguları olan hastalar olarak belirlenmiştir. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra gönüllü birey sayısı, yapılan G*Power analizi ile interleukin-6 (IL-6) ve neuregulin-4 (Ngr4) için ayrı ayrı power analiz yapıldı. G*Power (Version 3.1.9.7) ile yapılan güç analizinde; etki büyüklüğü 0.5 ve alfa değeri 0,05 olup, testin gücü 0,80 olarak, hesaplanmıştır. Bu bilgilere göre en düşük örneklem sayısı 51 olarak hesaplanmıştır. Veri kaybı yaşanabileceği göz önüne alınarak, daha fazla örneklem ile çalışılması uygun görülmüş. Bu kapsamda söz konusu çalışmanın örneklem büyüklüğü her grup için 65 hasta kontrol grubunun 40 hasta olmasına karar verilmiştir.

3.1.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

18-65 yaş arasında iç hastalıkları/endokrinoloji polikliniklerinde takip edilen kadın ve erkek subklinik hashimoto ve ötiroid hashimoto hastaları dahil edilmiştir. 18 yaşından küçük bireyler, enfeksiyon, diyabetik hastalar, bilinen romatolojik hastalığı olan hastalar, bilinen malignitesi olan hastalar, araştırmaya onam vermeyenler ve gebeler dahil edilmemiştir.

3.1.3. Veri Toplama Yöntemi

Bu çalışmada, subklinik Hashimoto ve ötiroid Hashimoto tanısı konulan hastalar ile kontrol grubuna ait fiziksel ve biyokimyasal veriler ayrıntılı şekilde değerlendirilmiştir. Katılımcıların ilk değerlendirmesi sırasında boy ve kilo ölçümleri alınmış, beden kitle indeksi (BKİ) TANITA DC-360 cihazı kullanılarak hesaplanmıştır. Kan basıncı ölçümleri, standart yöntemlere uygun olarak, bireylerin 10 dakika oturur pozisyonda dinlenmelerinin ardından, 5 dakikalık aralıklarla iki kez ölçülmüş; ölçümler arasında fark olması durumunda iki değer ortalaması alınmıştır. TyG indeksi, $\ln [\text{açlık trigliserit (mg/dL)} \times \text{açlık kan şekeri (mg/dL)} / 2]$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Subklinik ve ötiroid Hashimoto gruplarında, rutin biyokimya testlerine ek olarak IL-6 ve Nrg4 düzeyleri ölçülmüştür. Kontrol grubunda ise IL-6, Nrg4, BKİ, TyG indeksi ve rutin biyokimyasal parametreler değerlendirilmiştir. Hastalardan tanı anında, kontrollerden ise ilk başvurularında alınan venöz kan örneklerinde serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH), tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO), anti-tiroglobulin (Anti-Tg), açlık plazma glukozu (APG), açlık insülin, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserit (TG), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), γ -glutamil transferaz (GGT), serum kreatinin (Cr), tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), hemogram (CBC), albumin (ALB), C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve ürik asit (ÜA) düzeyleri analiz edilmiştir.

Laboratuvar testlerinin değerlendirilmesinde Ankara Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarının referans aralıkları esas alınmıştır. Buna göre, Anti-TPO için 60 U/mL, Anti-Tg için 1.3 IU/mL, TSH için 4.78 mU/L, T3 için 4.2 ng/L, T4 için 1.76 ng/dL, APG için 70–99 mg/dL, HDL için 50 mg/dL, LDL için 100 mg/dL, TG için 150 mg/dL, ALT için 50 U/L, AST için 35 U/L, GGT için 38 U/L, HOMA-IR için 2.7 ve insülin için 25 mU/L referans değerleri kullanılmıştır. Antropometrik ölçümlerde ise uluslararası sınıflamalar dikkate alınmış; BKİ açısından 18.5–24.9 kg/m² normal, 25–29.9 kg/m² fazla kilolu ve ≥ 30 kg/m² obez olarak değerlendirilmiştir. Kan basıncı için sistolik ≥ 140 mmHg veya diyastolik ≥ 90 mmHg değerleri yüksek kabul edilmiştir. TyG indeksi hesaplamaları manuel olarak hesap makinesi yardımıyla yapılmıştır. Tüm katılımcıların tiroid ultrasonografileri, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği'nde Prof. Dr. Narin Nasıroğlu İmga tarafından gerçekleştirilmiştir.

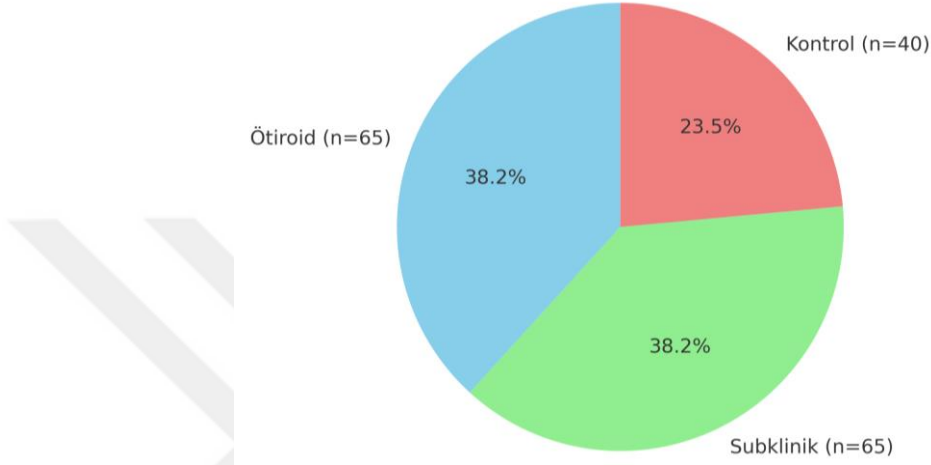
Serum IL-6 ve Nrg4 düzeylerinin tespiti amacıyla, hem hasta grubundan hem de kontrol grubundaki gönüllülerden jelli tüplere venöz kan örnekleri alınmıştır. Örnekler, pıhtılaşmanın tamamlanması için 20 dakika bekletildikten sonra 1300 ×g'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri alikotlanarak -80 °C'de saklanmış ve analiz zamanına kadar muhafaza edilmiştir. Tüm numuneler toplandıktan sonra, IL-6 ve Nrg4 düzeyleri, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Uzm. Dr. Funda Eren tarafından aynı anda ölçülmüştür. Nrg4 düzeyleri, kantitatif çift antikör sandviç enzim immunoassay tekniği ile ticari olarak temin edilen Human Neuregulin-4 ELISA kit (Sunred Biological Technology, Baoshan, China; ürün kodu: DZE201125563) kullanılarak analiz edilmiştir. Bu kitin ölçüm aralığı 20–6000 pg/mL olup, sensitivitesi 18.748 pg/mL, çalışma içi varyasyon katsayısı $\leq 10\%$ ve çalışmalar arası varyasyon katsayısı $\leq 12\%$ olarak bildirilmiştir. Nrg4 ELISA kiti, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olup hem serum hem plazma örneklerinde kullanılabilir. Serum IL-6 düzeyleri ise Siemens marka Advia Centaur cihazında immunoassay yöntemiyle ölçülmüş olup, cihazın ölçüm aralığı 3.0–5500.0 pg/mL'dir.

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırmada betimsel istatistikler sürekli değişkenler için yüzde, frekans, ortalama ve standart sapma ($\times \pm s.s.$) değerleri şeklinde gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Çalışmada ölçümlerinin normal dağılıma uygun olduğu ve veri sayısının yeterli ($n=170$) olduğu belirlendiğinden, normallik varsayımı kabul edilerek analizler yapılmıştır ($p>0,05$). Gruplar arası ölçümlerin karşılaştırılmasında Varyans Analizi (ANOVA) ve anlamlı fark bulunan değişkenlerde çiftli karşılaştırmalar için Sidak testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi Fisher düzeltmesi ile kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir. Tüm analizler SPSS 25.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 170 hasta dahil edildi. Bunların %38,2'si (n=65) ötiroid hashimoto, %38,2'si (n=65) subklinik hashimoto ve %23,5'i (n=40) kontrol grubundan oluşuyordu (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların dağılımı

4.1. VERİLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Tüm katılımcıların %72,9'u kadın, %27,1'i ise erkekti. Genel grupta sigara kullanma oranı %55,3 olarak saptandı. Tüm gruba ait ortalama yaş $33,54 \pm 10,56$ yıl [dağılım: 18–63], beden kitle indeksi (BKİ) $25,61 \pm 4,20$ kg/m² [17,4–36,7] ve vücut yağ oranı $27,36 \pm 6,67$ [2,7–45,5] olarak belirlendi.

Ötiroid, subklinik hashimoto ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı ($p=0,08$), sigara kullanımı ($p=0,54$) ve vücut yağ oranı ($p=0,06$) açısından anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen bireylerde yalnızca yaş ($p=0,02$) ve BKİ ($p=0,01$) değerlerinin, kontrol grubunda ötiroid ve subklinik hashimoto gruplarına göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Antropometrik Özellikleri

Özellik	Ötiroid (n=65)	Subklinik (n=65)	Kontrol (n=40)	p	Fark
Cinsiyet				0.08	
Erkek (27,1/%)	18 (27,7%)	12 (18,5%)	16 (40,0%)		
Kadın (72,9/%)	47 (72,3%)	53 (81,5%)	24 (60,0%)		
Sigara				0.54	
Var (n/%)	37 (56,9%)	37 (56,9%)	20 (50,0%)		
Yok (n/%)	28 (43,1%)	28 (43,1%)	20 (50,0%)		
Yaş (yıl)	34,14±9,46	35,43±11,3	29,48±10,18	0.02*	3<1,2
Beden Kitle İndeksi (kg/m²)	26,11±4,49	26,32±4,21	23,66±3,02	0.01*	3<1,2
Vücut Yağ Oranı (%)	28,06±8,1	28,02±6,54	25,16±2,88	0.06	-

*Varyans analizi; *p<0,05 anlamlı fark

4.2. HASTALARIN LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Çalışmada, LDL, HDL ve açlık kan şekeri düzeylerinin kontrol, ötiroid ve subklinik hashimoto gruplarında anlamlı düzeyde farklılık göstermediği tespit edildi (sırasıyla p=0,36; p=0,45; p=0,28). Buna karşılık, VLDL (p=0,01), trigliserid (TG) (p=0,03), HOMA-IR (p=0,01), TYG indeksi (p=0,04) ve insülin (p=0,01) düzeylerinin gruplar arasında anlamlı şekilde farklılık gösterdiği belirlendi.

Kontrol grubuna dahil edilen bireylerin ortalama VLDL, HOMA-IR ve insülin düzeylerinin ötiroid ve subklinik hashimoto gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı. Subklinik hashimoto grubundaki bireylerin ise ortalama TG ve TYG indeksi düzeylerinin, ötiroid ve kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlemlendi.

HB (p=0,47), ürik asit (p=0,18), CRP (p=0,23), GGT (p=0,33), kreatinin (p=0,50), GFR (p=0,08), albümin (p=0,53) ve ESR (p=0,09) düzeylerinin ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi.

Buna karşın, ALT (p=0,04) ve AST (p=0,04) düzeylerinin gruplar arasında anlamlı şekilde farklılık gösterdiği ve kontrol grubundaki bireylerin ortalama ALT ve

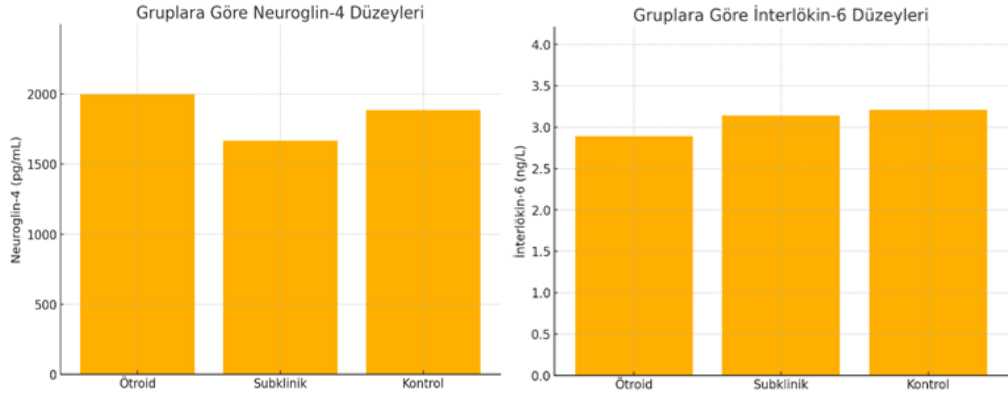
AST düzeylerinin, ötiroid ve subklinik gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların Tiroid Fonksiyon Testleri ve Metabolik Parametreleri

Ölçüm	Ötiroid (n=65)	Subklinik (n=65)	Kontrol (n=40)	p değeri
TSH(mU/L)	2,51±1,13	6,12±1,18	1,79±0,8	0,01*
T3(ng/L)	3,47±0,32	3,42±0,4	3,57±0,41	0,15
T4(ng/dl)	1,1±0,16	1,09±0,16	1,22±0,17	0,01*
Anti-TPO(U/ml)	1192,23±1494,53	2125,82±3250,62	43,9±7,62	0,01*
Anti-TG(IU/ml)	61,15±157,64	77,29±209,16	1,30±0,10	0,04*
LDL(mg/dL)	104,41±32,05	97,25±28,82	104,05±32,3	0,36
VLDL(mg/dL)	22,46±14,96	28,4±20,53	19,23±7,88	0,01*
HDL(mg/dL)	49±11,29	52,2±21,77	48,88±11,77	0,45
TG(mg/dL)	105,85±61,7	126,51±73,58	95,23±39,25	0,03*
Tyg İndex	4,47±0,27	4,57±0,28	4,45±0,2	0,04*
HOMA-IR	2,28±1,61	2,51±1,11	1,68±0,89	0,01*
İnsülin	10,9±7,57	11,78±4,87	8,08±3,84	0,01*
AKŞ	84,12±7,5	85,82±9,56	83,2±8,51	0,28
ALT(U/L)	24,38±17,2	24,58±14,72	33,78±29,37	0,04*
AST(U/L)	13,72±7,6	14,95±8,06	18,43±12,39	0,04*
İnterlökin-6 (pg/mL)	2,89 ± 0,82	3,14 ± 1,22	3,21 ± 2,16	0,45
Neuregulin-4 (pg/mL)	1996,46 ± 2113,61	1668,06 ± 1728,85	1887,77 ± 1812,30	0,61

*Varyans analizi; *p<0,05 anlamlı fark TSH:tiroid stimulan hormon ,LDL:düşük yoğunluklu lipoprotein ,VLDL:çok düşük yoğunluklu lipoprotein,HDL:yüksek yoğunluklu lipoprotein ,TG:trigliserit ,ALT: alanin aminotransferaz , AST: aspartat aminotransferaz , AKŞ:Açlık Kan Şekeri Tyg İndex:trigliserit index

IL-6 düzeylerinin çalışma grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermediği tespit edildi (p=0,45). Nrg4 düzeylerinin de gruplar arasında anlamlı bir fark göstermediği belirlendi (p=0,61).



Şekil 4.2. Gruplara göre Neuregulin-4 ve İnterlökin-6 düzeyleri

4.3. HASTALARIN TİROİD ULTRASON DEĞERLENDİRMELERİ

Hastaların tiroid ultrasonografileri değerlendirildiğinde Sağ lob ölçümleri (Sağ anterior-posterior uzunluk, Sağ transvers uzunluk, Sağ kraniokaudal uzunluk , sağ lob volüm ve total volüm açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Buna karşılık, tiroid parankimi, nodül sayısı ve nodül yapısı değişkenlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,01$). Kontrol grubunda, tiroid parankim yoğunluğu ve nodül sayısı diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük, nodül yapısı ise daha yüksek olarak tespit edildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların Tiroid Ultrasonografilerinin Değerlendirilmesi

Ölçüm	Ötroid 1 (n=65)	Subklinik 2 (n=65)	Kontrol 3 (n=40)	p	Fark
Sağ anterior-posterior mm	17,14 ± 3,57	19,32 ± 22,93	15,05 ± 2,21	0,50	-
Sağ transvers mm	18,16 ± 4,72	17,13 ± 3,37	19,20 ± 4,11	0,11	-
Sağ kraniokaudal Mm	43,23 ± 9,81	41,26 ± 8,41	43,66 ± 3,78	0,35	-
Total Volüm	13,74 ± 8,30	10,75 ± 4,34	11,53 ± 3,47	0,16	-
Sağ Volüm	7,31 ± 4,43	7,39 ± 12,90	6,35 ± 1,91	0,90	-
Tiroid Parankim	2,87 ± 0,46	2,87 ± 0,53	1,40 ± 0,50	0,01*	3 < 1,2
Nodül Sayısı	2,06 ± 0,88	1,90 ± 0,90	1,25 ± 0,64	0,01*	3 < 1,2
Nodül Yapısı	2,39 ± 1,27	2,71 ± 1,23	3,65 ± 0,88	0,01*	3 > 1,2
Sol antero-posterior mm	15,60 ± 4,12	14,73 ± 5,12	15,93 ± 2,67	0,43	-
Sol transvers Mm	17,50 ± 4,54	16,40 ± 3,57	17,25 ± 3,27	0,29	-
Sol kraniokaudal Mm	42,63 ± 7,95	40,31 ± 9,91	36,54 ± 5,90	0,02*	3 < 1,2
Sol Volüm	6,44 ± 4,53	4,91 ± 2,31	5,17 ± 1,96	0,04*	1 > 2
İsthmus	3,63 ± 2,38	3,96 ± 2,71	3,39 ± 1,67	0,59	-

4.4. İNTERLEUKİN-6 VE NEUREGULİN-4 DÜZEYLERİNİN İLİŞKİLİ OLDUĞU PARAMETRELER

Ötiroid grupta IL-6 ile Nrg4 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,58$). Subklinik hashimoto grubunda da bu iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,28$). Benzer şekilde, kontrol grubunda da IL-6 ile Nrg4 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0,86$). Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde ise IL-6 ile Nrg4 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,94$).

Tablo 4.4. İnterlökin-6 ve Neuregulin-4 Düzeylerinin Gruplar Arası Korelasyon Analizi

Grup		Neuregulin-4	
Ötiroid (n=65)	İnterlökin-6	r	-0,07
		p	0,58
Subklinik (n=65)	İnterlökin-6	r	0,14
		p	0,28
Kontrol (n=40)	İnterlökin-6	r	-0,03
		p	0,86
Total (n=170)	İnterlökin-6	r	0,10
		p	0,94

**Pearson Korelasyon Testi yapılmıştır.

Tüm gruplarda, IL-6 ile Nrg4 düzeyleri ile Anti-TPO ve Anti-TG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Bu sonuç, ötiroid, subklinik hashimoto ve kontrol gruplarının her biri için geçerli bulundu (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. İnterlökin-6 ve Neuregulin-4 Düzeyleri ile Tiroid Peroksidaz Antikor ve Anti Tiroglobulin Korelasyon Analizi

Grup			Anti Tpo	Anti Tg
Ötiroid (n=65)	İnterlökin-6	r	-0,07	0,04
		p	0,56	0,73
	Neuregulin-4	r	-0,11	-0,10
		p	0,39	0,44
Subklinik (n=65)	İnterlökin-6	r	-0,09	0,19
		p	0,47	0,14
	Neuregulin-4	r	0,09	0,09
		p	0,47	0,48
Kontrol (n=40)	İnterlökin-6	r	0,22	0,11
		p	0,18	0,51
	Neuregulin-4	r	0,11	0,43
		p	0,51	0,19

**Pearson Korelasyon Testi yapılmıştır.

Ötiroid grupta, IL-6 düzeyleri ile hem BKİ hem de vücut yağ oranı arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı. Buna göre, IL-6 düzeyleri yüksek olan bireylerde BKİ ($r=0,31$; $p=0,01$) ve yağ oranı ($r=0,30$; $p=0,01$) da daha yüksek bulundu. Ayrıca, yine ötiroid grupta, Nrg4 düzeyleri ile serbest T4 düzeyleri arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde ve anlamlı bir ilişki gözlemlendi. Nrg4 düzeyi yüksek olan bireylerde T4 düzeyleri de anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($r=0,38$; $p=0,01$). Subklinik hashimoto ve kontrol gruplarında ise IL-6 ve Nrg4 düzeyleri ile diğer tüm parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. İnterlökin-6 ve Neuregulin-4 ile Beden Kitle İndeksi- Yağ oranı TSH-T3-T4 Korelasyon Analizi

Grup			Bki	Vücut Yağ Oranı %	Tsh	T3	T4
Ötiroid (n=65)	İnterlökin-6	r	0,31*	0,30*	-0,04	-0,04	-0,10
		p	0,01	0,01	0,76	0,75	0,41
	Neuregulin-4	r	0,04	0,06	-0,09	0,07	0,38*
		p	0,74	0,64	0,48	0,56	0,01
Subklinik (n=65)	İnterlökin-6	r	0,19	0,17	0,04	0,08	0,06
		p	0,12	0,17	0,76	0,51	0,63
	Neuregulin-4	r	0,09	0,10	-0,06	0,13	0,18
		p	0,48	0,42	0,62	0,32	0,14
Kontrol (n=40)	İnterlökin-6	r	0,23	0,21	-0,17	0,25	-0,03
		p	0,15	0,20	0,28	0,13	0,87
	Neuregulin-4	r	-0,18	-0,15	0,15	-0,07	-0,04
		p	0,26	0,34	0,37	0,66	0,82

**Pearson Korelasyon Testi yapılmıştır. TSH:troid stimulan hormon , BKİ: Beden Kitle İndeksi

Ötiroid grupta, Nrg4 düzeyleri ile HOMA-IR düzeyleri arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0,27$; $p=0,03$).

Bunun dışında, ötiroid, subklinik hashimoto ve kontrol gruplarında IL-6 ve Nrg4 düzeyleri ile HOMA-IR, nodül sayısı, nodül yapısı ve total volüm arasında başka herhangi bir anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. İnterlökin-6 ve Neuregulin-4 Homa-Ir, Nodül Sayısı Nodül Yapısı ve Tiroid Volüm İlişkisi

Grup			Homa -Ir	Nodül Sayısı	Nodül Yapısı	Tiroid Volüm
Ötiroid (n=65)	İnterlökin-6	r	0,10	0,01	-0,08	-0,15
		p	0,45	0,95	0,54	0,24
	Neuregulin-4	r	0,27*	-0,01	0,01	0,01
		p	0,03	0,93	0,99	0,97
Subklinik (n=65)	İnterlökin-6	r	0,02	0,06	-0,06	0,22
		p	0,85	0,63	0,63	0,09
	Neuregulin-4	r	0,03	-0,04	0,09	-0,05
		p	0,79	0,78	0,48	0,71
Kontrol (n=40)	İnterlökin-6	r	-0,13	0,01	0,01	-0,03
		p	0,41	0,99	0,99	0,86
	Neuregulin-4	r	-0,11	-0,21	0,20	-0,43
		p	0,51	0,38	0,39	0,06

**Pearson Korelasyon Testi yapılmıştır.

4.5. TOPLU POPULASYONDA NEUREGULİN-4 İLE İNTERLÖKİN-6 KORELASYON ANALİZİ

IL-6 düzeylerinin TSH, T3, T4, Anti-TPO ve Anti-TG düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği belirlendi ($p>0,05$). Buna karşın, Nrg4 düzeyleri ile T4 düzeyleri arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde ve anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0,181$; $p=0,01$). Neuregulin-4 düzeyleri ile Anti-TPO ve Anti-TG düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.8.)

Tablo 4.8. Toplu Populasyonda Tiroid Fonksiyon Testlerinin Neuregulin-4 İle İnterleukin-6 İlişkisi

Ölçüm	İnterlökin-6 (r)	İnterlökin-6 (p)	Neuregulin-4 (r)	Neuregulin-4 (p)
TSH	0.01	0.93	-0.08	0.3
T3	0.12	0.12	0.06	0.43
T4	0.01	0.96	0.181	0.02
Anti TPO	-0.06	0.47	0.0	0.97
Anti TG	0.08	0.29	-0.01	0.94

IL-6 ve Nrg4 düzeylerinin; HOMA-IR, TyG indeksi, açlık kan şekeri, insülin, hemoglobin (Hb), LDL, VLDL ve TG düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği saptandı ($p>0,05$).

Tablo 4.9. Toplu Populasyonda Metabolik Parametrelerin Neuregulin-4 ile İnterlökin-6 İlişkisi

Ölçüm	İnterlökin-6 (r)	İnterlökin-6 (p)	Neuregulin-4 (r)	Neuregulin-4 (p)
BKİ	0.186	0.01	0.02	0.83
Vücut Yağ Oranı %	0.162	0.04	0.05	0.54
LDL	0.14	0.07	-0.07	0.4
VLDL	0.01	0.87	0.03	0.74
HDL	0.02	0.78	0.04	0.61
TG	0.05	0.52	0.1	0.18
HOMA-IR	-0.01	0.93	0.12	0.11
TyG İndeksi	0.07	0.39	0.1	0.2
Açlık Kan Şekeri	0.06	0.43	-0.03	0.73
İnsülin	-0.01	0.92	0.14	0.08

TSH:tiroid stimulan hormon ,BKİ: Beden Kitle İndeksi,TyG İndeksi :Trigliserit Glikoz İndeksi, LDL:düşük yoğunluklu lipoprotein ,VLDL:çok düşük yoğunluklu lipoprotein,HDL:yüksek yoğunluklu lipoprotein ,TG:trigliserit

IL-6 düzeyleri ile isthmus ($r=0,178$; $p=0,01$), sağ antero-posterior uzunluk ölçümü ($r=0,292$; $p=0,01$) ve sağ lob volüm ($r=0,273$; $p=0,01$) arasında pozitif yönlü,

zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı. Buna karşın, IL-6 düzeylerinin sol lob ölçümleri (antero-posterior, transvers , kraniokaudal uzunluk ile volüm) ile sağ lob transvers uzunluk , kraniokaudal uzunluk ölçüleriyle ve tiroid volümüyle ilişkisi anlamlı bulunamadı ($p>0,05$).

Nrg4 düzeylerinin ise bu parametrelerin tamamıyla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca, IL-6 ve Nrg4 düzeylerinin; kronik tiroidit varlığı, tiroid parankim kalitesi, nodül sayısı, nodül yapısı ve total volüm ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Toplu Populasyonda Tiroid Ultrasonografi Bulgularının Neuregulin-4 ile İnterlökin-6 İlişkisi

Ölçüm	İnterlökin-6 (r)	İnterlökin-6 (p)	Neuregulin-4 (r)	Neuregulin-4 (p)
Kronik Tiroidit	0.01	0.99	0.01	0.99
Tiroid Parankim	0.11	0.17	0.07	0.44
Nodül Sayısı	0.06	0.48	-0.03	0.75
Nodül Yapısı	-0.08	0.33	0.04	0.68
Sol antero-posterior Mm	-0.06	0.49	-0.08	0.33
Sol transvers Mm	0.03	0.77	-0.08	0.33
Sol kraniokaudal Mm	0.02	0.84	0.01	0.91
Total Volüm	-0.01	0.86	-0.01	0.85
Sol Volüm Hacim	-0.04	0.67	-0.05	0.55
İsthmus	0.178	0.03	0.07	0.39
Sağ antero-posterior Mm	0.292	0.01	-0.04	0.64
Sağ transvers Mm	0.03	0.7	-0.07	0.38
Sağ kraniokaudal Mm	0.0	0.97	0.03	0.71
Sağ Volüm	0.273	0.01	-0.03	0.7

4.6. İNTERLÖKİN-6 VE NEUREGULİN-4 DÜZEYLERİNE ETKİ EDEN ÇOKLU FAKTÖRLER

IL-6 düzeylerine; sağ lob anterior-posterior uzunluk ölçümü, sağ lob volüm , GGT, BKİ, isthmus kalınlığı ve vücut yağ oranı yüzdesinin anlamlı düzeyde çoklu etkide bulunduğu tespit edildi ($p<0,05$). Kurulan modelin açıklayıcılık düzeyi 0,74 olarak belirlendi. Elde edilen modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($F=16,26$; $p=0,01$). Etki büyüklükleri sırasıyla; sağ lob anterior-posterior uzunluk, sağ lob volüm , GGT, BKİ, isthmus ve vücut yağ oranı şeklinde sıralandı. Bu değişkenlerin düzeylerindeki artışın, IL-6 düzeylerinde de artışa yol açtığı yorumlandı (Tablo 4.11.)

Tablo 4.11. İnterlöklin-6 Düzeylerine Etki Eden Çoklu Faktörler

Değişkenler	İnterlöklin-6	p
	β	
Sağ antero-posterior Mm	0,17	0,01*
Sağ Volüm	0,15	0,01*
Ggt	0,15	0,03*
Bki	0,11	0,04*
İsthmus	0,11	0,04*
Vücut Yağ Oranı %	0,11	0,04*

$R^2=0,74$, $F=16,26$, $p=0,01$ BKİ: Beden Kitle İndeksi ,GGT:Gama Glutamil Transferaz

Nrg4 düzeylerine yalnızca T4 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı ve çoklu düzeyde etkide bulunduğu tespit edildi ($p<0,05$). Kurulan modelin açıklayıcılık düzeyi 0,11 olarak belirlendi ve düşük bulundu. Elde edilen modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($F=3,51$; $p=0,01$).

Nrg4 düzeylerini çoklu şekilde etkileyen başka bir değişken belirlenmedi; ölçüm yalnızca T4 düzeyinden anlamlı şekilde etkilenmiştir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Neuregulin-4 Düzeylerine Etki Eden Çoklu Faktörler

Değişkenler	Neuregulin-4	p
	β	
t4	0,13	0,04*

$R^2=0,04$, $F=3,51$, $p=0,01$

IL-6 ve Nrg4 düzeylerinin; cinsiyet, Hashimoto tiroiditi alt tipi, sigara kullanımı ile HOMA-IR skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hasta Özelliklerine Göre İnterleukin-6 ve Neuregulin-4 İlişkisi

Ölçüm		İnterlökin-6		Neuregulin-4	
		X±s.s.	p	X±s.s.	p
Cinsiyet	Erkek	3,05±1,09	0,52	1701,06±1806,39	0,37
	Kadın	3,08±1,99		2234,21±2097,61	
Hashimoto Tipi	Ötiroid	2,89±0,82	0,11	1996,46±2113,61	0,21
	Subklinik	3,14±1,22		1668,06±1728,85	
	Kontrol	3,21±2,16		1887,77±1812,3	
Sigara	Var	3,02±1,47	0,53	1929,25±2012,73	0,46
	Yok	3,11±1,27		1741,52±1753,71	
Homa Ir	<2,7	3,07±1,46	0,86	1822,66±1918,83	0,79
	>2,7	3,02±1,46		1908,27±1859,20	

5. TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditi, tiroid foliküler hücrelerinin kaybı ile karakterize yaygın bir kronik otoimmün hastalıktır. Sitokinler otoimmün tiroid hastalığında büyük öneme sahiptir. Tiroid foliküler hücreler tarafından üretilirler hem T hem de B lenfositlerinin uyarılmasıyla inflamatuvar yanıtı arttırarak antikor üretimine ve özellikle apoptoz yoluyla tiroid dokusunun hasar görmesine neden olur (3). Bu çalışmada, ötiroid ve subklinik hipotiroidili Hashimoto hastaları ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda tiroid otoantikor düzeyleri, tiroid ultrasonografi bulguları, biyokimyasal parametreler ile serum IL-6 ve Nrg4 düzeyleri arasındaki ilişkiler karşılaştırılarak, hipotiroidi patogenezinin ilişkin yeni veriler elde edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, Nrg4 düzeylerinin değerlendirilmesi yoluyla tiroid hormonları ile Nrg4 arasındaki olası fonksiyonel ilişkilerin ve bu ilişkiyi şekillendiren altta yatan mekanizmaların ortaya konması hedeflenmiştir. Toplam 170 bireyin dâhil edildiği çalışmada katılımcılar, ötiroid Hashimoto (n=65, %38,2), subklinik Hashimoto (n=65, %38,2) ve sağlıklı kontrol (n=40, %23,5) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

Çalışma gruplarının demografik özellikleri büyük ölçüde benzerlik göstermiştir. Ancak, kontrol grubunun yaş ortalaması ve BKİ diğer gruplara kıyasla daha düşük bulunmuştur. HOMA-IR ve insülin düzeyleri de kontrol grubunda anlamlı biçimde düşük saptanmıştır. Subklinik hashimoto grubunda ise trigliserid ve TG indeks düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, Maratou ve arkadaşlarının (2009) insülin direncini hem in vivo (oral glukoz tolerans testi – OGTT) hem de in vitro (monositlerde glukoz taşıma ölçümü) yöntemlerle değerlendirdikleri çalışma ile paralellik göstermektedir. Söz konusu çalışmaya 21 sağlıklı birey, 12 klinik hipotiroidi ve 13 subklinik hipotiroidi hastası dahil edilmiştir. OGTT ile plazma glukoz ve insülin düzeyleri analiz edilmiş; ayrıca izole monositlerde insülinle uyarılmış glukoz taşıma kapasitesi ve GLUT-4 taşıyıcı ekspresyonu akış sitometrisi ile değerlendirilmiştir. Hem klinik hem de subklinik hipotiroidi gruplarında insülin duyarlılığının azaldığı ve belirgin insülin direnci geliştiği gösterilmiştir (48).

Çalışmamızda IL-6 düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği tespit edilmiştir. Ancak çoklu regresyon analizleri, IL-6 düzeylerinin sağ lob volümü, isthmus kalınlığı, GGT, BKİ ve vücut yağ oranı ile pozitif yönde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, inflamasyonun yalnızca sistemik düzeyde değil, tiroid bezi morfolojisi ve bireyin metabolik profiliyle de etkileşim içinde olabileceğini düşündürmektedir. Bulgular, Rotondi ve arkadaşlarının Hashimoto tiroiditinde proinflamatuvar sitokinlerin tiroid dokusu üzerindeki etkilerini gösteren çalışmalarıyla paralellik göstermektedir (49). Ayrıca IL-6 düzeylerinin özellikle sağ lob ölçümleriyle ilişkili bulunması, tiroid lobları arasında inflamatuvar asimetri olasılığını gündeme getirmektedir. Dikkat çekici bir şekilde, IL-6 düzeylerinin kontrol grubunda hasta gruplarına kıyasla daha yüksek bulunması ise, subklinik inflamasyon veya sessiz seyreden otoimmün süreçlerin bu bireylerde göz ardı edilmemesi gerektiğine işaret etmektedir. Bu durum, Furman ve arkadaşlarının (2019) obez bireylerde visceral yağ dokusu kaynaklı düşük dereceli inflamasyonun IL-6 düzeylerini artırabileceğini gösteren bulgularıyla da örtüşmektedir (50).

El-Shenawy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, Hashimoto tiroiditi tanısı almış bireylerde IL-6, IL-15 ve adiponektin düzeyleri değerlendirilmiş ve bu biyobelirteçlerin tiroid fonksiyon durumlarına (hipotiroid, ötiroid, subklinik hipotiroid) göre farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir. Söz konusu çalışmada, katılımcı gruplar yaş, cinsiyet ve BKİ açısından eşleştirilmiş olup, yaş ortalamaları $46,5 \pm 6,23$ ile $49,52 \pm 7,55$ yıl arasında değişmiştir (51). Buna karşın, bizim çalışmamızda daha genç bireylerden oluşan (ortalama yaş: 33 yıl) bir örneklem değerlendirilmiş, ancak gruplar yaş ve BKİ açısından homojen bir dağılım göstermemiştir. Bu durum, inflamatuvar biyobelirteçlerin düzeylerini etkileyebilecek demografik faktörlerin analizlerde dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. El-Shenawy ve arkadaşlarının çalışmasında tüm hasta gruplarında IL-6 düzeylerinde anlamlı bir artış raporlanırken, bizim çalışmamızda gruplar arasında IL-6 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çelişkili bulguların, örneklem yapısındaki farklılıklar ile birlikte yaş ve BKİ gibi etkili değişkenlerin heterojen dağılımından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Lei ve arkadaşlarının (2019) retrospektif olarak yaptıkları çalışmada, Hashimoto tiroiditi tanısı almış bireylerde glukoz-lipid metabolizması, insülin direnci ve inflamatuvar belirteçlerdeki değişiklikler değerlendirilmiştir. Katılımcılar aşikâr hipotiroidi, normal tiroid fonksiyonlu ve sağlıklı kontrol grupları olarak üçe ayrılmıştır. Bu çalışmada, hipotiroidi grubunda FT3 ve FT4 düzeylerinin anlamlı şekilde düşük, TSH düzeyinin ise yüksek olduğu; ayrıca IL-6, TNF- α , IL-12 ve IL-10 düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı biçimde yüksek olduğu bildirilmiştir (52). Özellikle IL-6 düzeylerinin hipotiroidi grubunda belirgin artış göstermesi, inflamatuvar aktivitenin tiroid disfonksiyonunun şiddetiyle paralellik gösterdiğini ortaya koymuştur. Benzer biçimde, bizim çalışmamızda da subklinik Hashimoto grubunda IL-6 düzeyleri ötiroid gruba göre daha yüksek bulunmuş; ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Lei ve arkadaşlarının çalışmasında da hipotiroidi grubunda trigliserid (TG) ve LDL-kolesterol düzeylerinin belirgin artış gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda, subklinik Hashimoto grubunun trigliserid düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek bulunması, inflamasyonla birlikte metabolik bozuklukların da eşlik edebileceğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, tiroid fonksiyonundaki bozulmaya eşlik eden inflamasyonun, özellikle visceral yağ dokusu kaynaklı sistemik yanıtlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Koca ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, Hashimoto tiroiditi hastalarında NFKB1-94 ins/del ATTG ve NFKBIA 3'UTR A>G polimorfizmlerinin IL-6 düzeyleri ile ilişkisi incelenmiştir. Elde edilen bulgular, del/del genotipine sahip Hashimoto tiroidit hastalarında IL-6 düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu, özellikle del/del + AG veya GG genotip kombinasyonuna sahip bireylerde bu artışın daha belirgin olduğunu göstermiştir. Bu durum, NFKB1 geninin promotor bölgesinde yer alan del varyantının NFKB aktivitesini ve dolayısıyla proinflamatuvar sitokin üretimini artırması ile açıklanmıştır (56). Bizim çalışmamızda ise IL-6 düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemekle birlikte, ortalama değerler karşılaştırıldığında IL-6 düzeylerinin en yüksek kontrol grubunda, ardından sırasıyla subklinik ve ötiroid Hashimoto gruplarında gözlemlendiği saptanmıştır. Bu dağılım, genetik düzeyde inflamatuvar yatkınlığa sahip olmayan ancak obezite ve vücut yağ oranı gibi metabolik stres faktörlerine maruz kalan kontrol bireylerinde IL-

6 üretiminin uyarılabileceğini düşündürmektedir. Nitekim çoklu regresyon analizlerinde IL-6 düzeylerinin beden kitle indeksi, sağ lob volümü, isthmus kalınlığı ve GGT gibi parametrelerle anlamlı ilişkiler gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgular, kontrol grubunda gözlenen IL-6 yüksekliğinin olası subklinik inflamatuvar süreçler ya da sessiz otoimmünite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Koca ve arkadaşlarının çalışmasıyla paralel olarak, çalışmamızda da bazı birey gruplarında IL-6 düzeylerinde belirgin artış gözlemlenmiştir. Ancak bu farklılık, Koca ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi genetik polimorfizmlerle değil; vücut kompozisyonu ve tiroid morfolojisi gibi yapısal ve metabolik faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, NFKB1 del/del varyantının IL-6 üretimini artırdığı göz önünde bulundurulduğunda, kontrol grubunda bu varyantın daha sık görülebileceği ve dolayısıyla gözlenen IL-6 yüksekliğinin genetik bir temele dayanabileceği hipotezi de dikkate alınmalıdır. Bu bağlamda çalışmamız, yalnızca klinik tabloları değil, aynı zamanda inflamasyona katkı sunan yapısal ve metabolik faktörlerin IL-6 düzeyleri üzerindeki etkisini irdeleyerek literatüre özgün ve bütüncül bir bakış açısı kazandırmaktadır. Çalışmamızın önemli katkılarından biri, yalnızca grup karşılaştırmaları ile sınırlı kalmayıp, detaylı antropometrik ölçümler ile IL-6 düzeyleri arasındaki ilişkilerin de analiz edilmiş olmasıdır. Özellikle ötiroid bireylerde IL-6 düzeylerinin BKİ ve vücut yağ oranı ile anlamlı ve pozitif yönde korelasyon göstermesi dikkat çekicidir. Ayrıca çoklu regresyon analizleri ile IL-6 düzeylerini etkileyen bağımsız değişkenler (BKİ, vücut yağ oranı, sağ lob volümü, sağ anterior posterior uzunluk, GGT ve isthmus kalınlığı) belirlenerek IL-6 üzerindeki yapısal ve metabolik etkiler ayrıntılı şekilde ortaya konmuştur.

Çalışmamızda Nrg4 düzeylerinin gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemesiyle birlikte, ötiroid Hashimoto tiroiditi grubunda serbest T4 ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon göstermesi dikkat çekicidir. Subklinik Hashimoto grubunda kontrol grubuna göre NRG4 düzeylerinin düşük ancak anlamlı olamayan ve BKİ'nin anlamlı yüksek olması; Zhang ve arkadaşlarının obez bireylerde bildirdiği metabolik bozulma ile ilişkili düşük NRG4 düzeyleriyle benzerlik göstermektedir.

Bu bulgu, Nrg4'ün yalnızca enerji dengesini düzenleyen bir molekül olmanın ötesinde, tiroid hormonları ile olan etkileşimleri de kapsayan daha geniş bir metabolik rol üstlenebileceğini göstermektedir. Söz konusu ilişki, Zhang ve arkadaşlarının (2014) Nrg4'ün glukoz ve lipid metabolizmasını düzenlediğini ortaya koyan preklinik çalışmalarıyla da örtüşmemektedir (46). Bununla birlikte, bu pozitif korelasyonun Ziqubu ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde bildirilen negatif yönlü ilişki ile çelişiyor olması, örneklem farklılıkları ve hastalık patofizyolojisinde değişikliklerle açıklanabilir. Ziqubu ve arkadaşları, Nrg4 düzeylerinin obezite, tip 2 diyabet, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik sendrom bileşenleri ile ters orantılı olduğunu bildirmiştir. Derleme kapsamında değerlendirilen 31 gözlemsel çalışmanın bulgularına göre, Nrg4 düzeyleri BKİ, bel çevresi ve HOMA-IR gibi parametrelerle negatif korelasyon göstermekte ve bu molekülün hem tanısal hem de prognostik değer taşıdığı vurgulanmaktadır (57). Oysa bizim çalışmamızda, özellikle ötiroid Hashimoto grubunda Nrg4 düzeyleri ile HOMA-IR arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu grupta insülin direnci görece yüksekken, Nrg4 düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Buna karşılık, subklinik Hashimoto grubunda hem insülin direnci hem de Nrg4 düzeyleri daha düşük seyretmektedir. Bu bulgular, Nrg4'ün insülin direncini azaltıcı potansiyel etkisini düşündürmektedir. Kontrol grubunda ise anlamlı bir ilişki gözlenmemesi, bu grupta başlangıçta insülin direncinin düşük olmasıyla ilişkili olabilir. Gruplar genelinde BKİ ve HOMA-IR düzeylerinin kontrol grubunda daha düşük olması da dikkate alındığında, bu farklılığın çalışmalardaki örneklem özelliklerinden ve Hashimoto tiroiditinin ötiroid evresinde inflamasyonun baskılanmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu bağlamda, ötiroid Hashimoto tiroiditi evresinde inflamatuvar stresin düşük düzeyde seyretmesi ve metabolik dengeyi koruyucu kompensatuvar mekanizmaların devreye girmesi, Nrg4 düzeylerinde artışla sonuçlanmış olabilir.

Çalışmamızda ötiroid grupta Nrg4 ile serbest T4 düzeyleri arasında saptanan pozitif korelasyon, Nrg4'ün tiroid hormon düzeylerindeki fizyolojik değişimlere duyarlı olduğunu ve bu hormonlarla etkileşim içinde düzenlenebileceğini düşündürmektedir. Literatürde Nrg4'ün hepatik lipogenez, insülin hassasiyeti ve enerji homeostazı üzerindeki etkileri iyi tanımlanmış iken, tiroid hormonları ile olan

doğrudan ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. Bu bulgu, Nrg4'ün endokrin-metabolik etkileşimlerin kesişim noktasında yer alan bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda gruplar arasında belirlenen anlamlı BKİ ve insülin direnci farkları da, metabolik profilin Zıqubu ve arkadaşlarının çalışmasındaki obezite merkezli klinik tablolarla değil, daha çok tiroid fonksiyonu ve otoimmünite ile şekillenen farklı bir arka plana sahip olduğunu göstermektedir. Bu farklılık, Nrg4 düzeylerinin yalnızca klasik metabolik sendrom belirteçleriyle değil, aynı zamanda tiroid fonksiyonları ve immün yanıt süreçleriyle de etkileşim halinde olabileceğine işaret etmektedir. Sonuç olarak, çalışmamız Nrg4'ün tiroid fonksiyonlarıyla etkileşim gösteren metabolik süreçlerdeki rolüne dikkat çekerek, bu biyobelirtecini daha bütüncül bir yaklaşımla ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Elde edilen bulgular, Nrg4'ün yalnızca metabolik bozuklukların bir göstergesi değil, aynı zamanda tiroid hormonlarıyla ilişkili homeostatik yanıtların da potansiyel bir izleyicisi olabileceğini göstermektedir. Bu yönüyle çalışmamız, literatüre hem yeni hem de klinik olarak anlamlı katkılar sunmaktadır.

Erge ve arkadaşlarının (2023) retrospektif olarak gerçekleştirdiği çalışmada, Hashimoto tiroiditi tanılı hastalarda sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak trombosit/lenfosit oranı (PLR) değerlendirilmiş ve bu oran ile ALT ve AST düzeyleri arasındaki dolaylı ilişkiler incelenmiştir. Çalışmaya 196 birey dâhil edilmiş; ötiroid Hashimoto tiroiditi (n=66), subklinik Hashimoto tiroiditi (n=62) ve sağlıklı kontrol (n=68) grupları karşılaştırılmıştır. AST ve ALT düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamış iken, PLR, TSH ve CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin Hashimoto tiroiditi gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. Özellikle subklinik Hashimoto tiroiditi grubunda PLR %177 (72–417), ötiroid Hashimoto tiroiditi grubunda %137 (69–272) ve kontrol grubunda %103 (44–243) olarak raporlanmıştır (53). Çalışmada IL-6 ve Nrg4 düzeylerinin, anti-TPO ve anti-TG antikor düzeyleri ile anlamlı bir ilişki göstermemesi, bu biyobelirteçlerin otoantikor yükümünden bağımsız değişebileceğini ortaya koymuştur. Aynı şekilde nodül sayısı ve nodül yapısı ile de anlamlı ilişki bulunmaması, bu belirteçlerin tiroid nodül oğenezisinden çok metabolik ve inflamatuvar mikrosistemler üzerinde etki gösterdiğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da ötiroid Hashimoto tiroiditi ,

subklinik Hashimoto tiroiditi ve sağlıklı bireylerden oluşan üç grup karşılaştırılmış olup, ALT ve AST düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Özellikle kontrol grubunda ALT ($33,78 \pm 29,37$) ve AST ($18,43 \pm 12,39$) düzeylerinin, ötiroid ve subklinik Hashimoto tiroiditi gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, IL-6 ve Nrg4 gibi inflamatuvar belirteçler ile ALT ve AST değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Her iki çalışmada da AST ve ALT düzeyleri incelenmiş olmakla birlikte, elde edilen bulgular yönünden dikkat çekici farklılıklar mevcuttur. Erge ve arkadaşlarının çalışmasında ALT ve AST değerleri gruplar arasında anlamlı bir fark göstermezken, bizim çalışmamızda bu enzimlerin özellikle kontrol grubunda daha yüksek bulunması farklı bir sonuç ortaya koymaktadır. Bu farklılık, çalışmalardaki örneklem yapısı ve bireylerin yaş dağılımı gibi faktörlerle ilişkili olabilir. Nitekim, Erge ve arkadaşlarının çalışmasında kontrol grubunun yaş ortalaması 36 yıl iken, bizim çalışmamızda kontrol grubunun yaş ortalaması daha düşük bulunmuştur ($29,48 \pm 10,18$). Bizim çalışmamızda bu enzimlerin Hashimoto tiroiditi gruplarında daha düşük bulunması, otoimmün süreçlerde hepatik katılımın daha sınırlı olduğu bir evreyi yansıtmakta; ya da kontrol grubunda görülen değerlerin farklı çevresel/metabolik faktörlerden etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu yönüyle çalışmamız, ALT ve AST gibi karaciğer enzimlerinin subklinik inflamasyon sürecindeki rolünün daha detaylı ve multifaktöriyel olarak irdelendiği, ileri düzey analizlerin yapıldığı özgün bir katkı sunmaktadır.

Çalışmamızda tiroid hormon düzeyleri ile tiroid bezi hacmi arasındaki ilişkiyi doğrudan gösteren istatistiksel bir bulgu bulunmamakla birlikte, gruplar arası hacim ve hormon düzeylerine ilişkin farklar üzerinden bu ilişkinin dolaylı olarak yorumlanması mümkündür. Örneğin, kontrol grubunda FT4 düzeylerinin anlamlı biçimde daha yüksek olması ve sol lob volümünün subklinik Hashimoto tiroiditi grubuna kıyasla daha fazla olması, tiroid hormonlarının glandüler hacimle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Sağ lob volümünde ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamış, bu durumun ise tiroid bezindeki parankimal tutulumun bölgesel farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bunun yanı sıra, yalnızca ötiroid Hashimoto tiroiditi grubunda gözlemlenen FT4 ile Nrg4 düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon, tiroid hormonlarının metabolik belirteçler üzerindeki düzenleyici rolüne

ve bu belirteçlerin tiroid bezi yapısı üzerindeki dolaylı etkisine işaret etmektedir. Bu bağlamda FT4 düzeyleri yalnızca hormonal dengenin bir göstergesi değil, aynı zamanda metabolik-immün etkileşimlerin de bir yansıması olarak tiroid hacmini etkileyen bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Eftekharian ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 18-60 yaş aralığında, tiroid hormon replasman tedavisi almayan 149 Hashimoto tiroiditi hastasında, tiroid ultrasonografi bulguları (parankim yapısı, nodül tipi ve sayısı) ile tiroid fonksiyon testleri ve otoantikör düzeyleri arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Çalışmada, olguların %79,87 sinde tiroid parankiminde hipoekoik olduğu, nodül bulunan bireylerin %36,2'sinde mikronodül ve %10,7'sinde makro nodül saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca, makronodül varlığı olan hastalarda TSH, anti-TPO ve anti-TG düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu; isthmus kalınlığı ile FT4 ve FT3 düzeyleri arasında negatif, anti-TPO ve anti-TG düzeyleri ile tiroid hacmi arasında ise pozitif korelasyonlar olduğu gösterilmiştir (54). Bizim çalışmamızda ise 170 birey, ötiroid Hashimoto tiroiditi , subklinik Hashimoto tiroiditi ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrılarak analiz edilmiştir. Sağ lob ölçümleri ve volümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte, tiroid parankim yapısı, nodül sayısı ve nodül özelliklerinde belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Hasta gruplarında tiroid parankim heterojenitesi ve nodül sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek, nodül yapısı ise kontrol grubunda daha benign özellikte bulunmuştur. IL-6 düzeyleri ile nodül sayısı, nodül yapısı ve parankim özellikleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış; ancak toplu popülasyonda IL-6 düzeyleri ile sağ lob anterior posterior uzunluğu, sağ lob hacmi ve isthmus kalınlığı arasında zayıf fakat anlamlı pozitif korelasyonlar tespit edilmiştir. Her iki çalışmada da tiroid parankimindeki hipoekoik değişikliklerin ve nodüler yapıların otoimmün süreçle ilişkili olduğu vurgulanmış olmakla birlikte, çalışmamızda IL-6 düzeylerinin bu morfolojik değişkenlerle doğrudan ilişki göstermemesi, Eftekharian ve arkadaşlarının çalışmasından ayrılmaktadır. Bu farklılığın muhtemel nedenleri arasında örneklem yapısındaki farklılıklar ve değerlendirme ölçütleri yer almaktadır. Eftekharian'ın çalışması yalnızca Hashimoto tanısı almış bireyleri içerirken, bizim çalışmamızda sağlıklı bireylerden oluşan bir kontrol grubunun bulunması karşılaştırmalı analiz açısından

önemli bir avantaj sağlamıştır. Ayrıca, Eftekharian ve arkadaşlarının çalışmasında IL-6 düzeyleri değerlendirilmemiş olup, bu yönüyle çalışmamız inflamatuvar biyobelirteçler bakımından literatüre özgün bir katkı sunmaktadır. Bizim çalışmamızda IL-6 düzeylerinin gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemesi dikkat çekicidir. Bununla birlikte, çoklu regresyon analizlerinde IL-6 düzeylerinin sağ lob volümü, isthmus kalınlığı, GGT, BKİ ve vücut yağ oranı ile pozitif yönde ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, inflamasyonun hem tiroid morfolojisi hem de metabolik durumla sıkı bir etkileşim içinde olduğunu göstermektedir. Bulgularımız, Rotondi ve arkadaşlarının (2003) Hashimoto tiroiditi hastalarında proinflamatuvar sitokinlerin tiroid dokusu üzerindeki etkilerini ortaya koyan çalışmalarıyla uyumludur. Ayrıca IL-6 düzeylerinin özellikle sağ lob ölçümleriyle ilişkili bulunması, tiroid lobları arasında inflamatuvar asimetri olasılığını gündeme getirmiştir.

Kawasaki ve arkadaşlarının (2019) yürüttüğü çalışmada ise ötiroid Hashimoto tiroiditi hastalarında tiroid volümü ile tiroid hormon dengesi arasındaki ilişki retrospektif olarak incelenmiştir. Tedavi edilmemiş 2.603 Hashimoto tiroiditi hastasının değerlendirildiği bu çalışmada, bireyler tiroid volümüne göre dört gruba ayrılmış ve FT3, FT4 ile FT3/FT4 oranı analiz edilmiştir. Bulgular, tiroid volümü ile FT3/FT4 oranı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (52). Özellikle büyük guatr grubunda FT3 düzeylerinin artarken, FT4 düzeylerinin azaldığı saptanmış; bu hormonal dengesizliğin, tiroid bezindeki tip 2 deiyodinaz (D2) aktivitesindeki artış ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca, LT4 tedavisi ile bu dengenin düzeldiği ve FT3/FT4 oranının azaldığı bildirilmiştir (55).

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında öncelikle örneklem sayısının istatistiksel analizler için yeterli düzeyde olması yer almaktadır. Bu sayede gruplar arası karşılaştırmalar ve çok değişkenli analizler daha güvenilir biçimde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca çalışmamızda, inflamatuvar belirteçlerden IL-6 ve metabolik açıdan önemli bir biyobelirteç olan Nrg4 düzeyleri değerlendirilmiş; bu parametreler tiroid morfolojisi, nodül yapısı ve hacimsel değişkenler gibi yapısal göstergelerle birlikte analiz edilmiştir. Özellikle IL-6 düzeylerinin nodül yapısı ile ilişkisi incelenmiş ve bu kapsamda inflamasyonun tiroid morfolojisi üzerindeki etkileri ortaya konmuştur. Bununla birlikte, Nrg4 düzeyleri ile tiroid hormonları ve insülin direnci gibi metabolik

belirteçler arasındaki ilişkiler değerlendirilerek, tiroid fonksiyonlarının metabolik süreçlerle olan etkileşimine dair bütüncül bir bakış açısı sunulmuştur. Bu yönleriyle çalışmamız, hem inflamatuvar hem de metabolik belirteçlerin tiroid hastalıkları bağlamında çok yönlü analizini sağlayarak literatüre özgün ve kapsamlı katkılar sunmaktadır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın tek merkezli ve gözlemsel (kesitsel) tasarıma sahip olması, elde edilen bulguların tüm Hashimoto tiroiditi hastalarına genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Gruplar arasında ortalama değerler açısından genel bir benzerlik gözlenirse de, kontrol grubunda TG düzeyleri ve BKİ gibi parametrelerin anlamlı biçimde daha düşük olması, gruplar arası tam homojenliğin sağlanmadığını göstermektedir. Çalışmanın yürütüldüğü Ankara Şehir Hastanesi'nde izlenen hasta popülasyonu, demografik ve klinik özellikler bakımından genel topluma kıyasla farklılık gösterebilir. Bu durum, elde edilen sonuçların farklı coğrafi bölgeler veya sosyo kültürel gruplarda doğrulanması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca çalışmanın kesitsel doğası, IL-6 ve Nrg4 düzeyleri ile tiroid morfolojisi veya antropometrik göstergeler arasındaki ilişkilerin nedenselliğini belirlemeye olanak tanımaktadır. Bu ilişkilerin daha net biçimde ortaya konabilmesi için ileriye dönük, çok merkezli kohort çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmaya Hashimoto tiroiditinin aşık klinik evresinin dahil edilmemiş olması da bir başka sınırlılık noktasıdır. Kontrol grubunda beklenenden yüksek IL-6 düzeylerinin saptanması ise, taranmamış subklinik inflamatuvar durumların varlığına işaret edebilir ve bu durum hasta-kontrol grupları arasındaki gerçek farkın küçülerek etki büyüklüğünün maskelenmesine yol açmış olabilir. Ayrıca IL-6 ve Nrg4 düzeylerinin yalnızca tek bir zaman noktasında ölçülmüş olması, bu biyobelirteçlerin zamana bağlı varyasyonlarının değerlendirilmesine olanak tanımıştır. Ölçümlerde kullanılan ELISA ve immunoassay yöntemlerinin yüksek duyarlılık ve özgürlüğe sahip olduğu belirtilmiş olsa da, bu parametrelerin geçici dalgalanmalarını saptayabilmek için uzunlamasına takip verilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamız, tiroid hastalarında IL-6'nın lokal yapısal değişimlerle ilişkili olabileceğini, Nrg4'ün ise hormon-metabolizma ekseninde etkili olduğunu göstererek, Hashimoto hastalarının daha çok yönlü (immün, morfolojik ve metabolik) izlenmesi

gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu çalışma, hem inflamatuvar (IL-6) hem de metabolik (Nrg4) belirteçlerin Hashimoto tiroiditi 'nin farklı klinik evrelerinde nasıl değiştiğini ve tiroid morfolojisiyle nasıl etkileştiğini çok yönlü şekilde ortaya koymuştur. Bu yönüyle, inflamatuvar ve metabolik belirteçlerin klinik izlemlere dahil edilmesinin, Hashimoto tiroiditi 'nin erken tanı ve takip sürecine katkı sunabileceği önerilmektedir. Bu bulgular, IL-6 ve Nrg4 gibi biyobelirteçlerin gelecekte daha kapsamlı araştırmalara konu edilmesi gerektiğini göstermektedir. Özellikle bu belirteçlerin uzunlamasına takibi, hormon tedavisine yanıt, nodül progresyonu ve tiroid hacmindeki değişimlerin izlenmesi açısından önemlidir. Ayrıca, daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif tasarımlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalara genetik polimorfizm analizlerinin dâhil edilmesi, inflamatuvar yanıtın bireysel farklılıklarını aydınlatılabilir. Tiroid nodül yapısı ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin histopatolojik düzeyde araştırılması da, sistemik ve lokal inflamasyon etkileşimini anlamada katkı sağlayacaktır. Bu doğrultuda yapılacak ileri çalışmalar, tiroid hastalıklarının tanı ve izlem süreçlerine bilimsel derinlik kazandıracaktır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma, ötiroid ve subklinik Hashimoto tiroiditi olan bireylerde IL-6 ve Nrg4 gibi biyobelirteçlerin tiroid morfolojisi, metabolik göstergeler ve otoimmün parametrelerle olan ilişkilerini çok yönlü olarak inceleyen özgün bir araştırmadır. IL-6 düzeyleri gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir; ancak sağ lob volümü, isthmus kalınlığı, BKİ, vücut yağ oranı ve GGT düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermesi, bu inflamatuvar belirtecin hem tiroid yapısı hem de metabolik durumla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Nrg4 düzeyleri de gruplar arasında farklılık göstermemekle birlikte, yalnızca ötiroid Hashimoto tiroiditi grubunda sT4 ve HOMA-IR ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkiler saptanmıştır. Bu bulgu, Nrg4'ün metabolik regülasyonun yanı sıra tiroid hormonları ile de etkileşim içinde olabileceğini düşündürmektedir. Nodül yapısı, nodül sayısı ve otoantikör düzeyleri ile IL-6 ve Nrg4 arasında doğrudan bir ilişki gözlenmemiştir.

Gelecekte yapılacak araştırmalarda, IL-6 ve Nrg4 gibi biyobelirteçlerin zamana bağlı olarak izlenmesi, özellikle hormon tedavisine verilen yanıt, nodül progresyonu ve tiroid hacmindeki değişikliklerle ilişkilerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Ayrıca, daha geniş örneklem gruplarında, çok merkezli ve prospektif tasarımla yürütülecek çalışmalar hem bulguların genellenebilirliğini artıracak hem de inflamasyonun genetik temellerine dair daha güçlü sonuçlar sağlayacaktır. Bu doğrultuda, IL-6 gibi belirteçleri etkileyebilecek genetik polimorfizmlerin de değerlendirilmesi önerilmektedir. Tiroid nodül yapısı ile inflamatuvar yanıt arasındaki ilişkilerin histopatolojik düzeyde araştırılması ise biyobelirteçlerin lokal etkilerini ortaya koymak açısından değerli olacaktır. Sonuç olarak, Hashimoto tiroiditinin tanı ve izlem süreçlerinde yalnızca hormon düzeyleri değil; inflamatuvar, metabolik ve morfolojik faktörlerin birlikte değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu yaklaşım, hastalığa daha bütüncül ve bireyselleştirilmiş bir bakış açısı kazandıracaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Mar 26];19(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32805423/>
2. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Mar 27];33(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812326/>
3. Goyal S, Dixit A, Vaney N, Madhu S. Serum Levels of Inflammatory Markers in Newly Diagnosed Hypothyroid Patients Before and After Levothyroxine Therapy. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2022;
4. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Giralto M. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Mar 27];13(1):26–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27616452/>
5. Kurek Eken M, Sahin Ersoy G, Yayla Abide C, Sanverdi İ, Devranoglu B, Kutlu T, et al. Association between circulating neuregulin 4 levels and metabolic, aterogenic, and AMH profile of polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2019 [cited 2025 Mar 27];39(7):975–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31064233/>
6. Yan P, Xu Y, Wan Q, Feng J, Li H, Yang J, et al. Plasma Neuregulin 4 Levels Are Associated with Metabolic Syndrome in Patients Newly Diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dis Markers* [Internet]. 2018 [cited 2025 Mar 27];2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29721105/>
7. Li M, Chen Y, Jiang J, Lu Y, Song Z, Zhang S, et al. Elevated serum neuregulin 4 levels in patients with hyperthyroidism. *Endocr Connect* [Internet]. 2019 [cited 2025 Mar 27];8(6):728–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063974/>
8. Quintero BM, Yazbeck C, Sweeney LB. Thyroiditis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2021 Dec [cited 2025 Mar 27];104(6):609–17. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/1200/p609.html>

9. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med* [Internet]. 2022 Mar 30 [cited 2025 Mar 27];132(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35243857/>
10. Ohtaki S, Nakagawa H, Nakamura M, Kotani T. Thyroid Peroxidase Experimental and Clinical Integration. *Endocr J*. 1996;43(1):1–14.
11. Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY, Eisenhower DD. Thyroiditis: An Integrated Approach. *Am Fam Physician* [Internet]. 2014 Sep 15 [cited 2025 Mar 27];90(6):389–96. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2014/0915/p389.html>
12. Hughes K, Eastman C. Thyroid disease: Long-term management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Aust J Gen Pract*. 2021;50(1–2):36–42.
13. de Carvalho GA, Silva Perez CL, Sterian Ward L. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2025 Mar 27];57(3):193–204. Available from: https://www.researchgate.net/publication/236915759_The_clinical_use_of_thyroid_function_tests
14. Gupta AK, Kumar S. Utility of Antibodies in the Diagnoses of Thyroid Diseases: A Review Article. *Cureus* [Internet]. 2022 Nov 8 [cited 2025 Mar 28];14(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36514581/>
15. Wilson SA, Stem LA, Bruehlman RD. Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2021 May 15 [cited 2025 Mar 27];103(10):605–13. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/0515/p605.html>
16. Pishdad P, Pishdad GR, Tavana S, Pishdad R, Jalli R. Thyroid Ultrasonography in Differentiation between Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *J Biomed Phys Eng* [Internet]. 2017;7(1):21–6. Available from: https://jbpe.sums.ac.ir/article_43245.html
17. Yeh HC, Futterweit W, Gilbert P. Micronodulation: Ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. *Journal of Ultrasound in Medicine* [Internet]. 1996 [cited 2025 Mar 27];15(12):813–9. Available from: <https://scholars.mssm.edu/en/publications/micronodulation-ultrasonographic-sign-of-hashimoto-thyroiditis-2>
18. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on

- thyroid hormone replacement. *Thyroid* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2025 Mar 28];24(12):1670–751. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25266247/>
19. Gunasekaran K, Tan NC, Gunasekaran K, Tan NC. Optimizing Levothyroxine Replacement in Primary Care Practice. *Hypothyroidism - Causes, Screening and Therapeutic Approaches* [Working Title] [Internet]. 2024 Sep 2 [cited 2025 Mar 28]; Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/1175899>
 20. Nagy E V., Perros P, Papini E, Katko M, Hegedüs L. New Formulations of Levothyroxine in the Treatment of Hypothyroidism: Trick or Treat? <https://home.liebertpub.com/thy> [Internet]. 2021 Feb 12 [cited 2025 Mar 28];31(2):193–201. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2020.0515>
 21. Jordan SC, Choi J, Kim I, Wu G, Toyoda M, Shin B, et al. Interleukin-6, A cytokine critical to mediation of inflammation, autoimmunity and allograft rejection: Therapeutic implications of IL-6 receptor blockade. *Transplantation* [Internet]. 2017 [cited 2025 Mar 28];101(1):32–44. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2017/01000/interleukin_6_a_cytokine_critical_to_mediation_of.14.aspx
 22. Lemieux P, Yamamoto JM, Nerenberg KA, Metcalfe A, Chin A, Khurana R, et al. Thyroid Laboratory Testing and Management in Women on Thyroid Replacement before Pregnancy and Associated Pregnancy Outcomes. *Thyroid* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Mar 28];31(5):841–9. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2020.0609>
 23. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2025 Mar 28];37 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17972343/>
 24. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS.: *Cellular and Molecular Immunology*. 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1994.
 25. Kılıçturgay K. *İmmünolojiye Giriş*. 2. Baskı, Bursa: Güneş Kitabevi, 1991: 1-150.
 26. Borish LC, Steinke JW. 2. Cytokines and chemokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2025 Mar 28];111(2 SUPPL. 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12592293/>
 27. Elgert KD. *Immunology : understanding the immune system*. 1996;468.

28. Seymour GJ., Savage NW., Walsh LJ. Immunology : an introduction for the health sciences. 1995;171.
29. Bekalp İ, Arslan Mamur B, Derici Yıldırım D, Tamer L, Çolak T, Aras N, et al. İnterlökın-6 ve interlökın-18 gen polimorfizmlerinin ve plazma düzeylerinin kolorektal kanser ile ilişkisi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi [Internet]. 2015 May 14 [cited 2025 Apr 3];7(2):35–46. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/mersinsbd/issue/19536/207998>
30. Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. Int J Biol Sci [Internet]. 2012 [cited 2025 Mar 28];8(9):1227–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23136551/>
31. Hirano T. Interleukin 6 in autoimmune and inflammatory diseases: a personal memoir. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci [Internet]. 2010 [cited 2025 Mar 28];86(7):717–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20689230/>
32. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. Clin Chim Acta [Internet]. 2015 Dec 7 [cited 2025 Mar 28];451(Pt A):46–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25661089/>
33. Heinrich PC, Castell J V., Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. Biochem J [Internet]. 1990 [cited 2025 Mar 28];265(3):621–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1689567/>
34. (PDF) Serum IL-6 and TNF-a in patients with thyroid disorders [Internet]. [cited 2025 Apr 7]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/292383580_Serum_IL-6_and_TNF-a_in_patients_with_thyroid_disorders
35. Liu X, Hwang H, Cao L, Buckland M, Cunningham A, Chen J, et al. Domain-specific gene disruption reveals critical regulation of neuregulin signaling by its cytoplasmic tail. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1998 Oct 27 [cited 2025 Mar 28];95(22):13024–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9789034/>
36. Falls DL. Neuregulins: Functions, forms, and signaling strategies. Exp Cell Res [Internet]. 2003 Mar 10 [cited 2025 Mar 28];284(1):14–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12648463/>
37. Mota JM, Collier KA, Costa RLB, Taxter T, Kalyan A, Leite CA, et al. A comprehensive review of heregulins, HER3, and HER4 as potential therapeutic targets in cancer. Oncotarget [Internet].

- 2017 [cited 2025 Mar 28];8(51):89284–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29179520/>
38. Guo L, Zhang P, Chen Z, Xia H, Li S, Zhang Y, et al. Hepatic neuregulin 4 signaling defines an endocrine checkpoint for steatosis-to-NASH progression. *J Clin Invest* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Mar 28];127(12):4449–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29106384/>
 39. Salinas YD, Wang L, DeWan AT. Multiethnic genome-wide association study identifies ethnic-specific associations with body mass index in Hispanics and African Americans. *BMC Genet* [Internet]. 2016 Jun 13 [cited 2025 Mar 28];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27296613/>
 40. Sato T, Minatsuki S. Neuregulin-4, an Adipokine, as a Residual Risk Factor of Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *Int Heart J* [Internet]. 2019 [cited 2025 Apr 3];60(1):1–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686800/>
 41. Harari D, Tzahar E, Romano J, Shelly M, Pierce JH, Andrews GC, et al. Neuregulin-4: a novel growth factor that acts through the ErbB-4 receptor tyrosine kinase. *Oncogene* [Internet]. 1999 Apr 29 [cited 2025 Apr 3];18(17):2681–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10348342/>
 42. Li M, Chen Y, Jiang J, Lu Y, Song Z, Zhang S, et al. Elevated serum neuregulin 4 levels in patients with hyperthyroidism. *Endocr Connect* [Internet]. 2019 [cited 2025 Apr 3];8(6):728–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063974/>
 43. Kralisch S, Hoffmann A, Klöting N, Frille A, Kuhn H, Nowicki M, et al. The brown fat-secreted adipokine neuregulin 4 is decreased in human and murine chronic kidney disease. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2019 [cited 2025 Apr 3];181(2):151–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31153139/>
 44. Wang R, Yang F, Qing L, Huang R, Liu Q, Li X. Decreased serum neuregulin 4 levels associated with non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity. *Clin Obes* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Apr 3];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30411515/>
 45. Wang GX, Zhao XY, Meng ZX, Kern M, Dietrich A, Chen Z, et al. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis. *Nat Med* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2025 Apr 3];20(12):1436–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25401691/>

46. Cai C, Lin M, Xu Y, Li X, Yang S, Zhang H. Association of circulating neuregulin 4 with metabolic syndrome in obese adults: a cross-sectional study. *BMC Med* [Internet]. 2016 Oct 24 [cited 2025 Apr 3];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27772531/>
47. Tutunchi H, Ostadrahimi A, Hosseinzadeh-Attar MJ, Miryan M, Mobasser M, Ebrahimi-Mameghani M. A systematic review of the association of neuregulin 4, a brown fat-enriched secreted factor, with obesity and related metabolic disturbances. *Obes Rev* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Apr 3];21(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31782243/>
48. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2025 Apr 30];160(5):785–90. Available from: <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-08-0797>
49. Rotondi M, Lazzeri E, Romagnani P, Serio M. Role for interferon- γ inducible chemokines in endocrine autoimmunity: An expanding field. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2003 [cited 2025 Apr 30];26(2):177–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12739748/>
50. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Apr 30];25(12):1822–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806905/>
51. El-Shenawy SZ, Hemi MH, Attia H. SERUM LEVELS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES (INTERLEUKIN 6 & INTERLEUKIN 15) AND ADIPONECTIN IN HASHIMOTO'S THYROIDITIS WITH DIFFERENT THYROID FUNCTION STATES. *Journal of American Science* [Internet]. 2011 [cited 2025 Apr 25];7(6):1545–1003. Available from: <http://www.americanscience.org><http://www.americanscience.orgeditor@americanscience.org1156http://www.americanscience.org>
52. Lei Y, Yang J, Li H, Zhong H, Wan Q. Changes in glucose-lipid metabolism, insulin resistance, and inflammatory factors in patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Apr 25];33(7):e22929. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6757119/>
53. Erge E, Kiziltunc C, Balci SB, Atak Tel BM, Bilgin S, Duman TT, et al. A Novel Inflammatory Marker for the Diagnosis of Hashimoto's Thyroiditis: Platelet-Count-to-Lymphocyte-Count Ratio. *Diseases* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Apr 25];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36810529/>

54. Eftekharian F, Ranjbar Omrani G, Dabbaghmanesh MH, Sahraei R, Behnam MA, Bakhshayeshkaram M, et al. Comparison of Thyroid Gland Sonography Index with Serum Antithyroid Peroxidase, Antithyroglobulin, and Thyroid Function Tests in Patients with Hashimoto Thyroiditis. *Galen medical journal* [Internet]. 2024 Jul 28 [cited 2025 Apr 25];13:e3309. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39224552/>
55. Kawasaki M, Ito M, Danno H, Kousaka K, Nakamura T, Yoshioka W, et al. The association between thyroid hormone balance and thyroid volume in patients with Hashimoto thyroiditis. *Endocr J* [Internet]. 2019 [cited 2025 Apr 25];66(9):763–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31155540/>
56. Koc A, Batar B, Celik O, Onaran I, Tasan E, Sultuybek GK. Polymorphism of the NFKB1 affects the serum inflammatory levels of IL-6 in Hashimoto thyroiditis in a Turkish population. *Immunobiology* [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 25];219(7):531–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24703107/>
57. Ziqubu K, Dlodla P V., Mthembu SXH, Nkambule B, Mazibuko-Mbeje SE. Low circulating levels of neuregulin 4 as a potential biomarker associated with the severity and prognosis of obesity-related metabolic diseases: a systematic review. *Adipocyte* [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 25];13(1):2390833. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11340757/>

8. ÖZGEÇMİŞ

1.Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Muhammed SATILMIŞ

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu Askerlik durumu:

Yabancı dili: İngilizce

E-posta adresi:

2.Eğitimi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği (2021)

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (2013-2019)

3.Ünvanları

İç Hastalıkları Asistan Doktor (2021-Halen)

4.Mesleki Deneyimi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği (2021)

İstanbul Esenyurt İlçe Sağlık Müdürlüğü (2019-2019)

5.Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

6.Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, kitap/kitap bölümü vb.)

9. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

2 NOLU TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) BAŞKANLIĞI'NA

Sayı : TABED 2-24 - 275

275 -no'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde yapılması planlanan "Subklinik ve Ötroid Hashimoto Hastalarında Serum Nöroglin-4 ve İnterlökin-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması ve Klinik Parametrelerle İlişkisi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

12/06/2024

Prof. Dr. Hatice SELÇUK
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili : 772 998 / 772 999

2 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Subklinik ve Ötroid Hashimoto Hastalarında Serum Nöroglin-4 ve İnterlökin-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması ve Klinik Parametrelerle İlişkisi
-----------------------	---

ETİK KURULUN ADI	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel Ve Etik Değerlendirme Kurulu (TABED)			
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara			
TELEFON	0312 552 66 00			
FAKS	0312 552 99 82			
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Narin NASİROĞLU İMGA			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	RETROSPEKTİF ☐	PROSPEKTİF ☒	ANKET ☐	DİĞER ☐
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DİĞER DEĞİŞİKLİKLER:	03.04.2024/TABED-2 24 -116 tarih sayılı Onaylanmış olan Dr. Muhammed SATILMIŞ'a ait Tez çalışması olan bu çalışmada; Yeterli hastaya ulaşılamaması nedeniyle "aşikar Hashimoto Tiroidit Hastaları" yerine "Ötroid Hashimoto Hastaları" çalışmaya alınmıştır.			
Karar No: TABED 2/ 275 /2024	Tarih: 12.06.2024			
KARAR				
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hatice SELÇUK
İmza:

2 NOLU

TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Subklinik ve Ötroid Hashimoto Hastalarında Serum Nöroglin-4 ve İnterlökin-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması ve Klinik Parametrelerle İlişkisi
-----------------------	---

TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED)						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Prof. Dr. Hatice SELÇUK			
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	☒	
Prof. Dr. Erdinç ÇETİNKAYA	Genel Cerrahi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☐	
Prof. Dr. Deniz SÖZMEN CILIZ	Radyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Aylin BAYDAR ARTANTAŞ	Aile Hekimliği	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Ferhat İÇME	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Atakan TANAÇAN	Kadın Doğum (Perinatoloji)	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Metin YİĞİT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Cihangir DOĞU	Yoğun Bakım	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER	İç Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☐	
Doç. Dr. Damla ERGİNTÜRK ACAR	Göz Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒	
Dr. Öğretim Üyesi Elif AKÇAY	Çocuk Ergen ve Ruh Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hatice SELÇUK
İmza:

EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

CALIŞMANIN ADI :

“SUBKLİNİK VE ÖTİROİD HASHİMOTO TİROİDİT HASTALARINDA SERUM NEUREGULİN-4 (NRG4) VE İNTERLÖKİN-6 (IL-6) SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ “

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı vererseniz, **Çalışmaya Katılma Onayı** Formu’nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir. Araştırmada kullanılacak tüm malzemeler ve yapılabilecek tüm harcamalar araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

CALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Subklinik ve ötiroid Hashimoto tiroidit hastalarında serum Neuregulin-4 (Nrg4) ve İnterlökin-6 (IL-6) düzeylerinin karşılaştırılması ve bu biyobelirteçlerin klinik, biyokimyasal ve morfolojik parametrelerle olan ilişkileri incelenmiştir. Otoimmün tiroid hastalığının patofizyolojisini daha iyi anlamak, tanı ve takip sürecine katkı sağlamak amacıyla yürütülen bu tek merkezli gözlemsel kesitsel çalışmada, ayrıca Nrg4’ün tiroid hormonları ve metabolik göstergelerle olan ilişkisi de değerlendirilmiştir.

CALIŞMA İŞLEMLERİ :

İç Hastalıkları polikliniğine ve Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine başvuran hastalardan tanı anında rutin kan tetkikleri ile çalışılacak. Poliklinik başvurusunda boy kilo ölçümü, TANİTA isimli cihazla Beden Kitle İndeksi (BKİ) , vücut yağ oranı ölçümü VE hastayla iletişimi Dr. Muhammed Satılmış sağlayacaktır.

Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı Hasta grubu olarak 130 , kontrol grubu olarak 40 olmak üzere toplam 80 bireydir. Araştırma ile ilgili ek bir tedavi planlanmamıştır.

CALIŞMADA YER ALMAMIN YARAR VE RİSKLERİ NELERDİR ?

Hipotiroidinin erken saptanması birçok yönden fayda sağlamaktadır. Hipotiroidinin yol açtığı akut komplikasyonlarla kronik süreçte oluşan komplikasyonlar insan sağlığı üzerine son derece olumsuz sonuçları olmaktadır. Hipotiroidinin gelişimini öngörmek bu hadiselerin önüne geçmek açısından önemlidir. Toplumsal açıdan hipotiroidiye yol açtığı komplikasyonlar bireyler üzerinde psikolojik, sosyolojik ve ekonomik yük oluşturmaktadır. Sağlık sistemi üzerinde tedavi ve hasta takibi için önemli ölçüde

maddi yük oluşturmakla birlikte sağlık sistemine hizmet sunumunda ek yük getirmektedir. Hipotiroidinin erken öngörülebilirliğini sağlamak hem bireyler hem sağlık sistemi açısından gereklidir. Çalışmamızda asıl amaç hipotiroidi tanı ve tedavisinde yeni çözümlere ışık tutmaktır. Çalışma kesitsel olduğu için beklenen risk yoktur.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR ?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ÇALIŞMADAN İSTEDİĞİM ZAMAN AYRILABİLİR MİYİM ?

Araştırmaya katılım tamamen isteğe bağlı olup, istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilecek veya araştırmadan çekilebileceksiniz.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgileriniz, tıbbi özgeçmiş ve tahlil sonuçlarınızı araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanılacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunabilecektir ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla, söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

İLETİŞİM BİLGİLERİ :

Araştırma, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için temasa geçebileceğiniz kişiler ve bu kişilere ait günün 24 saatinde erişebileceğiniz telefon numaraları: Dr. Muhammed SATILMIŞ

CALIŞMA İÇİN ALINAN KAN ÖRNEKLERİ NEREDE ÇALIŞILACAK VE SONRASINDA SAKLANACAK MI ?

Çalışma sırasında sizden alınacak rutin kan örnekleri Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarlarında çalışılacaktır. Ek olarak herhangi bir kit örneği ve çalışmasında kullanılmayacaktır. Sizden alınacak kan ürünleri sonrasında saklanmayacaktır.

“Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”

Gönüllünün adı / soyadı / imzası / tarih:

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının adı / soyadı / imzası / tarih:

DR. MUHAMMED SATILMIŞ

01.07.2024

İMZA:

