



T.C

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE
HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**HASHİMATO TİROİDİTİ OLAN HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT
ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadir UGAR

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aclan ÖZDER

HAZİRAN 2023



T.C

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE
HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

HASHİMATO TİROİDİTİ OLAN HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT
ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadir UGAR

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aclan ÖZDER

HAZİRAN 2023

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Öğrencisi olan Kadir UGAR, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “HASHİMATO TİROİDİTİ OLAN HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANIN DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Aclan ÖZDER

Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Okcan BASAT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Doç. Dr. Murat ALTUNTAŞ

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Doç. Dr. Yalçın HACIOĞLU

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Teslim Tarihi :09.06.2023

Savunma Tarihi :16.06.2023

TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörü sayın Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU'na ve Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR'e bizlere sağladığı mesleki gelişim ve deneyim imkanları nedeniyle teşekkür ederim.

Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Aclan ÖZDER ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep İrem YÜKSEL SALDUZ'a asistanlık sürecimizdeki yol göstericiliği ve katkıları için teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde ve tez yazım aşamamda da bana destek olan eşkıdemim Dr. Ayşegül Öztürk'e ve Dr. Mert ÇELİKTAŞ'a, Dr. Erkan BOLAT'a, Dr. Gizem KARAGÖZLÜ'ye, Dr. Hale Nur YAMAN'a, Dr. Gülsüm ŞAHİN'e ve Dr. Damla KAHRAMAN'a teşekkür ederim. Rotasyonlarda tanıştığım ve çok şey öğrendiğim tüm arkadaşlarıma ve hocalarıma teşekkür ederim.

Destegini ve samimi arkadaşlığını sürekli hissettiğim çok değerleri arkadaşlarım Av. Fırat SAK, Av. Simge YILMAZ, Dr. Emre ÖZGÜN, Dr. Mahmut UĞURLU ve İnt. Dr. Taha Yasin Ramazan UYSAL'a teşekkür ederim.

Üzerimdeki emeklerini asla ödeyemeyeceğim, her zaman her koşulda desteğim olan annem Şükran UGAR'a, babam Cemal UGAR'a ve kardeşim Muhammed UGAR'a teşekkür ederim.

Haziran 2023

Dr. Kadir UGAR

BEYAN

“HASHİMATO TİROİDİTİ OLAN HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANIN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Kadir UGAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
BEYAN.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
KISALTMALAR.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
SUMMARY.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Tiroid Bezi ve Fonksiyonları.....	2
2.1.1 Tiroid Bezinin Anatomisi.....	2
2.1.2 Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi.....	4
2.1.3 Tiroid Bezinin Histolojisi.....	5
2.1.4 Tiroid Bezinin Fizyopatolojisi.....	7
2.2 Tiroid Bezi Hastalıkları.....	10
2.2.1 Tirotoksikoz/Hipertiroidi.....	10
2.2.2 Hipotroidi.....	11
2.2.3 Tiroiditler.....	12
2.2.3.1 Akut Süpüratif Tiroiditler.....	12
2.2.3.2 Subakut Tiroiditler.....	13
2.2.3.3 Kronik Tiroiditler.....	15
2.2.3.4 Diğer Tiroiditler.....	15
2.2.4 Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit, Kronik Otoimmün Tiroidit).....	16
2.2.4.1 Tanım ve Sınıflandırma.....	16
2.2.4.2 İnsidans ve Prevalans.....	18
2.2.4.3 Etyoloji ve Patogenez.....	19
2.2.4.4 HT Patogenezinde Predispozan Faktörler.....	21

2.2.4.5 Klinik Bulgular.....	24
2.2.4.6 Laboratuar Bulgular.....	26
2.2.4.7 Tanı.....	27
2.2.4.8 Tedavi.....	29
2.2.4.9 Prognoz ve Komplikasyonlar.....	30
2.3 Nötrofil-Lenfosit Oranı.....	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
3.1 Çalışma Grupları.....	32
3.2 Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri.....	32
3.3 Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri.....	33
3.4 İstatiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	51
7. KAYNAKLAR.....	54
8. ETİK KURUL ONAYI.....	66
9. ÖZGEÇMİŞ.....	67

KISALTMALAR

HT :Hashimato Tiroiditi

NLO :Nötrofil/Lenfosit Oranı

TSH :Tiroid Stimüle Edici Hormon

T3 :Triiyodotironin

T4 :Tiroksin

TPO :Tiroid Peroksidaz

Tg :Tiroglobulin

Anti-TPO :Tiroid Peroksidaz Antikoru

Anti-Tg :Tiroglobulin Antikoru

TRH :Tiotropin Salgılatıcı Hormon

MIT :Monoiyodotirozin

DIT :Diiyodotirozin

TBG :Tiroksin Bağlayan Globulin

TBPA :Tiroksin Bağlayan Prealbümin

WBC :Beyaz küre/Lökosit

NEU :Nötrofil

LYM :Lenfosit

HGB :Hemoglobin

HCT :Hemotokrit

CRP :C-Reaktif Protein

ESR :Eritrosit Sedimentasyon Hızı

USG :Ultrasonografi

TİİAB :Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

RAI :Radyoaktif İyot

L-T4 :Levotiroksin

NSAİİ :Nonsteroid Antiinflatuar İlaç

GH :Graves Hastalığı

DM :Diabetes Mellitus

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Tiroit Bezinin Anatomisi

Şekil 2.2: Tiroid Bezinin İlk Gelişim Bölgesi: Foramen Çekum

Şekil 2.3: Tiroid Bezinin Hücresel Yapısı

Şekil 2.4: Tiroid Hormon Sentezi

Şekil 2.5: Tiroid Hormonlarının Hedef Hücreye Taşınımı

Şekil 2.6: Hashimoto tiroiditi patofizyolojisi

Şekil 4.1: Sağlıklı ve Hashimoto Tiroiditi Olan Gruplardaki Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Gösterimi

Şekil 4.2 : Hashimoto Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının TSH (mIU/L) Düzeyi ile İlişkisi

Şekil 4.3: Hashimoto Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Anti-TPO(IU/mL) Düzeyi ile İlişkisi

Şekil 4.4: Hashimoto Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan TSH (mIU/L) Düzeyinin Anti-TPO(IU/mL) Düzeyi ile İlişkisi

Şekil 4.5 : Hashimoto Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan TSH (mIU/L) Düzeyinin Anti-Tiroglobulin(IU/mL) Düzeyi ile İlişkisi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Hipertiroidi ve Tirotoksikoz Nedenleri

Tablo 2.2: Amino ve Tada, Hashimoto Tiroiditi Klinik Evrelere Göre Sınıflandırması

Tablo 2.3: Dr. Davies ve Amino, Otoimmün Tiroidit Sınıflandırması

Tablo 2.4: Hipotiroidide semptom ve bulgular

Tablo 2.5: Subklinik Hipotiroidide L-T4 Tedavisi Başlanacak Durumlar

Tablo 4.1: Çalışmaya Katılan Tüm Grubun Demografik Özellikleri

Tablo 4.2: Çalışmadaki Katılımcıların Sağlık Durumuna Göre Demografik Özellikleri

Tablo 4.3: Çalışmaya Alınan Tüm Katılımcıların Laboratuvar Değerleri

Tablo 4.4: Çalışmaya Alınan Sağlıklı Grup ve Hashimoto Tiroiditli Gruptaki Katılımcıların Mevcut Laboratuvar Parametrelerinin Kıyaslanması

Tablo 4.5: Çalışmaya Alınan Hashimoto Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Tiroit Fonksiyon Testleri ile İlişkisi

Tablo 4.6: Çalışmaya Alınan Hashimoto Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Tiroit Antikor Düzeyleri ile İlişkisi

Tablo 4.7: Çalışmaya Alınan Hashimoto Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Diğer Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi

Tablo 4.8: Çalışmaya Alınan Hashimoto Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan TSH (mIU/L) Düzeyinin Tiroit AntikORor Düzeyleri ile İlişkisi

Tablo 4.9: Çalışmaya Alınan Sağlıklı Gruptaki Katılımcıların Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Mevcut Kan Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi

HASHİMATO TİROİDİTİ OLAN HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Hashimoto tiroiditi (HT), otoimmün etyolojiye sahip en sık görülen tiroidit formudur. Edinsel hipotiroidizmin de en sık görülen nedeni olup histopatolojik olarak tiroid parankiminde diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu, parankimal atrofi, fibrozis ve oksifilik hücre metaplazisi ile kendini gösterir. Nötrofil/Lenfosit oranı(NLO) subklinik inflamasyonun ucuz ve kolay bir göstergesidir. Bu çalışmada HT tanısı olan hastalarla, sağlıklı kişilerin Nötrofil/Lenfosit oranları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 01/06/2020-01/06/2022 tarihleri aralığında başvuran 18-70 yaş aralığında, Hashimoto Tiroiditi tanısı almış hastalar ve kontrol grubu olarak ek herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı kişilerden oluşturuldu. 50 Vaka ve 50 Kontrol grubu olmak üzere 100 kişi alınmıştır. Hastanesin Nücleus sistemi retrospektif olarak taranmış ve belirtilen tarihler aralığında başvuruda Hemogram, CRP, TSH, T4, T3, Anti-TPO, Anti-Tiroglobulin ve Tiroid USG bakılmış hastalar; Hashimoto Tiroiditi tanısı alan hastalar (vaka grubu) ve sağlıklı kişiler (kontrol grubu) olarak ikiye ayrılmıştır. Vaka ve Kontrol grubu arasındaki Nötrofil/Lenfosit oranı(NLO) arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmadaki gruplar arasında yaş ortalaması, cinsiyet, Lenfosit, Hemoglobin, Hematokrit, CRP, T3, T4 arasında anlamlı fark yoktu. HT hasta grubunda Lökosit, Nötrofil, TSH ortalama değerleri sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır(**sırayla p:0.026, p<0.001, p:0.002**). HT grubunun Nötrofil/Lenfosit oranı 2.14(1-3,76) ve sağlıklı hasta grubunun Nötrofil/Lenfosit oranı(NLO) 1.48(0.81-3.5) bulundu. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(**p<0,001**). Hasta grubunda HT tanısında da kullanılan anti-TPO ve anti-Tiroglobulin değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

Sonuç: HT grubunun NLO'su (2.14 [1-3.76]), kontrol grubuna göre (1.48 [0.81-3.5]) anlamlı olarak yüksek saptandı (**p<0.001**). NLO subklinik inflamasyonun ucuz ve kolay bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. HT tiroid bezinin lenfositik enflamasyonu ile giden, belirgin bir inflamatuvar yk ile karakterize hastalıktır. Bu çalışmada kontrollere kıyasla HT hastalarında görülen artmış NLO değeri kronik inflamasyonun bir sonucu olması muhtemeldir.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto Tiroiditi, Nötrofil/Lenfosit oranı



EVALUATION OF NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO IN PATIENTS WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS

SUMMARY

Objective: Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common form of thyroiditis with an autoimmune etiology. It is also the most common cause of acquired hypothyroidism and is characterized histopathologically by diffuse mononuclear cell infiltration, parenchymal atrophy, fibrosis, and oxyphilic cell metaplasia in the thyroid parenchyma. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is a cheap and easy indicator of subclinical inflammation. This study aimed to evaluate the relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratios of patients diagnosed with HT and healthy individuals.

Materials and Methods: This study included patients diagnosed with Hashimoto's thyroiditis aged between 18 and 70 years who presented to the Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine Hospital between 01/06/2020 and 01/06/2022, as well as a control group consisting of healthy individuals without any other diseases. A total of 100 individuals, comprising 50 cases and 50 controls, were included. The hospital's Nucleus system was retrospectively scanned, and patients who had undergone complete blood count, C-reactive protein (CRP), thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), anti-thyroid peroxidase (anti-TPO), anti-thyroglobulin (anti-TG) antibody tests, and thyroid ultrasound within the specified date range were divided into two groups: patients diagnosed with Hashimoto's thyroiditis (case group) and healthy individuals (control group). The relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) of the case and control groups was evaluated.

Results: There were no significant differences in mean age, gender, lymphocyte count, hemoglobin, hematocrit, CRP, T3, or T4 levels between the study groups. The mean values of leukocyte count, neutrophil count, and TSH were found to be higher in the HT patient group compared to the healthy group, and these differences were statistically significant ($p: 0.026$, $p < 0.001$, $p: 0.002$, respectively). The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) of the HT group

was 2.14 (1-3.76), while the NLR of the healthy control group was 1.48 (0.81-3.5). The difference between the groups was statistically significant ($p < 0.001$). The anti-TPO and anti-TG values, which are used in the diagnosis of HT, were found to be higher in the patient group compared to the control group.

Conclusion: The NLR of the HT group (2.14 [1-3.76]) was significantly higher than that of the control group (1.48 [0.81-3.5]) ($p < 0.001$). The NLR is considered an inexpensive and easy indicator of subclinical inflammation. HT is a disease characterized by lymphocytic inflammation of the thyroid gland, and it is associated with a significant inflammatory burden. The increased NLR observed in HT patients compared to controls in this study is likely to be a result of chronic inflammation.

Keywords: Hashimoto's Thyroiditis, Neutrophil/Lymphocyte Ratio

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İlk kez 1912 yılında Japon tıp doktoru Hakeru Hashimoto tarafından tanımlanan Hashimoto tiroiditi (HT), otoimmün etyolojiye sahip en sık görülen tiroidit formudur. Hashimoto tiroiditi ABD’de edinsel hipotiroidizmin de en sık görülen nedeni olup histopatolojik olarak tiroid parankiminde diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu, parankimal atrofi, fibrozis ve oksifilik hücre metaplazisi ile kendini gösterir (1, 2). Otoimmün yatkın kişilerde tiroide özgün otoreaktif T lenfositlerinin tiroid dokusuna duyarlılık kazanması, B lenfositlerinin devreye girmesi ve tiroid antijenlerine karşı gelişen antikorlar patogeneizde rol oynar. En sık anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-Tg), daha az sıklıkla da tiroid stimulan hormon reseptör blokan antikorları (TSBAbs) saptanmaktadır (3).

Hastaların ilk başvuruları nedenleri asemptomatik ötiroididen, hipotiroidide izlenen semptom ve bulgulara kadar değişken bir aralıktadır. HT’nin erken döneminde tiroid follikül harabiyeti ile dolaşıma katılan tiroid hormonları sebebiyle geçici tirotoksikoz (hashitoksikoz) görülebilmektedir. Hastalar bu dönemi sıklıkla farkında olmadan semptomsuz geçirirler. Hastalığın farkındalığını, hipotiroidinin ortaya çıkma hızı ve şiddeti belirler. HT, tiroid fonksiyonunun sıklıkla yavaş bir şekilde kaybına sebep olmaktadır. Aşikâr hipotiroidi ortaya çıktıktan sonra hipotiroidi kalıcı hâle gelmektedir. Hastalar tanı aldığında semptomatik olmayabilirler, rutin tetkikler esnasında tanı konabilmektedir.

Tanıda tiroid antikorlarından anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) veya anti-tiroglobulin (anti-Tg)’den biri %90 , bazen her ikisi birlikte yüksek saptanabilmektedir. HT’de tiroid ultrasonografi (USG) değerlendirildiğinde; parankim heterojen, ekojenite azalmış ve sınırları belirli olmayan psödonodüller görülebilmektedir. HT tanısında USG şart olmamakla birlikte gerçek nodül varlığını tespit etmek ve parankimdeki heterojenitenin derecesinin değerlendirmek için önem taşımaktadır (4, 5).

Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), son zamanlarda önemi gittikçe artan, ucuz, kolay elde edilebilen bir belirteçtir. Subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, NLO’nun akut kalp yetersizliğinde mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu belirtilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, NLO’nun hem kardiyak hem de nonkardiyak hastalıklarda subklinik inflamasyonda rol alan bir belirteç olabileceği de öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda, HT ile ateroskleroz ve endotel hasarı arasında ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada amacımız, Hashimoto Tiroiditi tanısı olan hastalarla, sağlıklı kişilerin Nötrofil/Lenfosit oranları arasındaki ilişkiyi karşılaştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

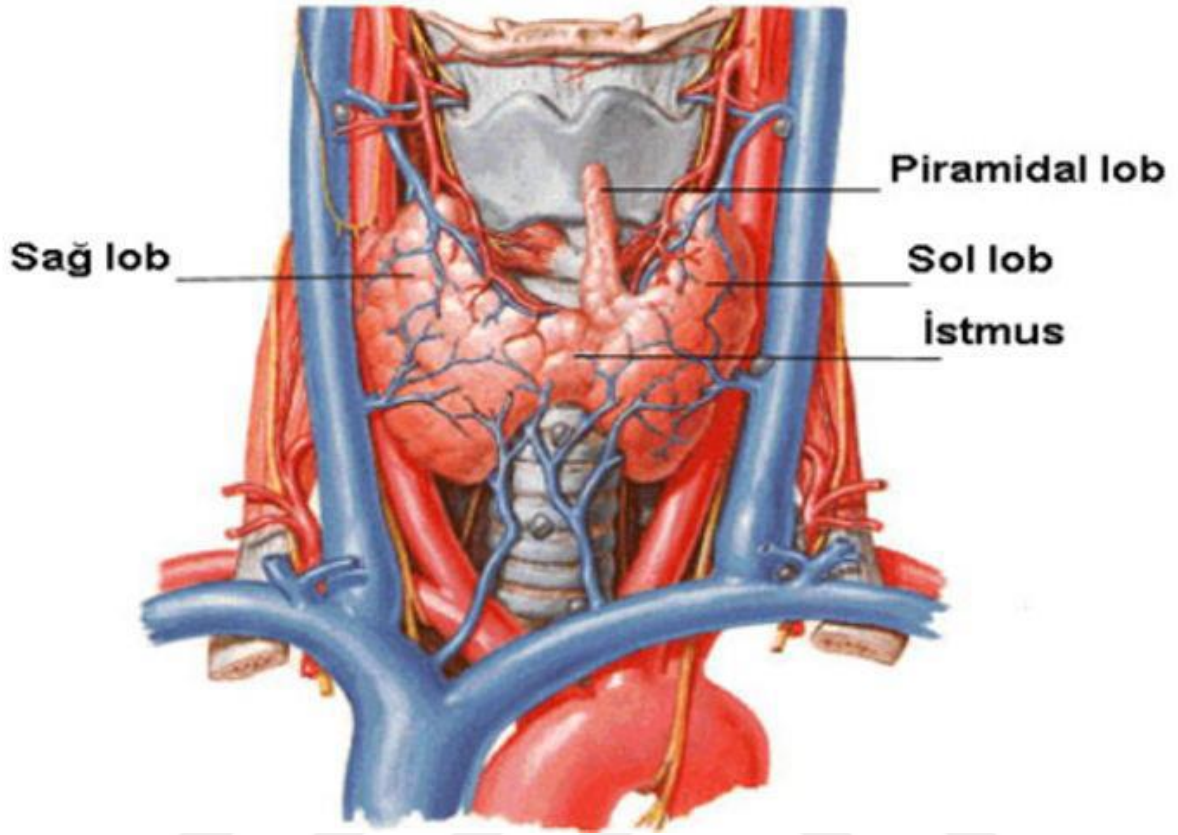
2.1. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları

2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroit bezi anatomik olarak, boynun ön kısmında, C5-T1 vertebralar arasında yer almaktadır. Fascia cervicalis profunda'nın lamina pretrachealis'i ile sarılıdır. Lobus sinitir ve lobus dexter olmak üzere iki lobdan oluşmaktadır. İsthmus glandula thyroidea bu iki lobu anatomik olarak birbirine bağlar. İsthmus, trakeanın ön yüzü boyunca uzanım göstermektedir. İsthmus glandula thyroidea nadir de olsa bulunmayabilir. % 40 vakada isthmus glandula thyroidea'dan os hyoideum'a doğru uzanım gösteren ve lobus pyramidalis adı verilen bir lob bulunabilmektedir. Tiroid bezi yaklaşık olarak 25 gr ağırlıktadır. Fakat bu kadın ve erkekler arasında değişkenlik gösterebilir. Erkeklerde kadınlara oranla bir miktar daha ağır olabilmektedir. Fakat 8 ay ile 15 yaş arasında tiroit bezi ağırlığında erkekler ile kadınlar arasında önemli bir fark genellikle yoktur. Menstruasyon ve gebelik dönemlerinde kişiye, beslenme durumuna, cinsiyete ve mevsime göre de değişkenlik gösterebilmekle beraber tiroid bezinin ağırlığında artış olur (6).

Koni şekline benzeyen lobus dexter ve sinisterin tabanı alt kısımda trakea'nın 4. veya 5. kıkırdak halkalarına, tavan kısmı ise yukarıda cartilago thyroidea'nın linea obliqua'sına kadar uzanım göstermektedir. Her bir lobun uzunluğu yaklaşık 5 cm, ön-arka çapı 2 cm, transvers çapı 3 cm'dir. Isthmus glandula thyroidea ortalama 1,25 cm uzunluktadır ve trakea'nın 2. ve 3. kıkırdak halkalarının ön kısmında yer alır. Lobların yan yüzleri konveks şeklinde olup m. sternothyroideus kası ile örtülü durumdadır. Ayrıca lobların yan yüzleri m.sternohyoideus ve m.omohyoideus'un venter superior'u ile aşağıda ise m.sternocleidomastoideus ile komşuluğu bulunmaktadır. Lobların iç yüzleri trakea, larinks, farinks, a. thyroidea superior ve inferior, n. laryngeus recurrens ve özofagus ile yukarıda ise cartilago thyroidea ve cartilago cricoidea ile komşuluk yapmaktadır. Posterolateral yüzü karotis kılıfı ile yani a. carotis communis, n. vagus ve v. jugularis interna ile komşuluk yapmaktadır (7).

Şekil 2.1: Tiroit Bezinin Anatomisi (8).



Tiroid Bezi Arterleri: Tiroidin arteriyal dolaşımı iki çift arter yoluyla olmaktadır. Arteria karotis externa'nın dalı olan arteria thyroidea superior ve arteria subklavia'nın dalı trunkus thyrocervicalis'ten köken alan arteria thyroidea inferior ile kanlanma sağlanır. Tüm arterler anastomoz halindedir ve tiroid yüzeyinde arteriollerden oluşmuş pleksus bulunmaktadır. Bu pleksustan çıkan arterioller tiroid dokusunda derinliklere ilerler ve folikül çevresinde bir ağ oluşturur (9).

Tiroid Bezi Venleri: Tiroid bez yüzeyinde çok fazla sayıda venöz pleksus bulunur. Vena thyroidea superior tiroidin üst bölümünü drene eder. Vena thyroidea media ise tiroidin lateral kısımlarının drenajını sağlamaktadır. Bu iki ven vena jugularis internaya açılır. Tiroidin kaidesini ise vena thyroidea inferior drene etmektedir. Vena thyroidea inferior farklı olarak vena brachiocephalica'ya açılır (9).

Tiroid Bezi Lenfatikleri: Tiroid foliküllerini lenfatik kapillerden oluşmuş ağ çevrelemekte ve bu lenfatik kapiller ağ lobüller arasındaki küçük lenfatik damarlarla birleşmektedir. Küçük lenfatik damarlar yüzeyde lenfatik ağ oluşturmaktadır. Bu ağdan çıkan toplayıcı damarlar parakapsüler bölge, pretrakeal alan, juguler ven, rekürren laringeal sinir ve

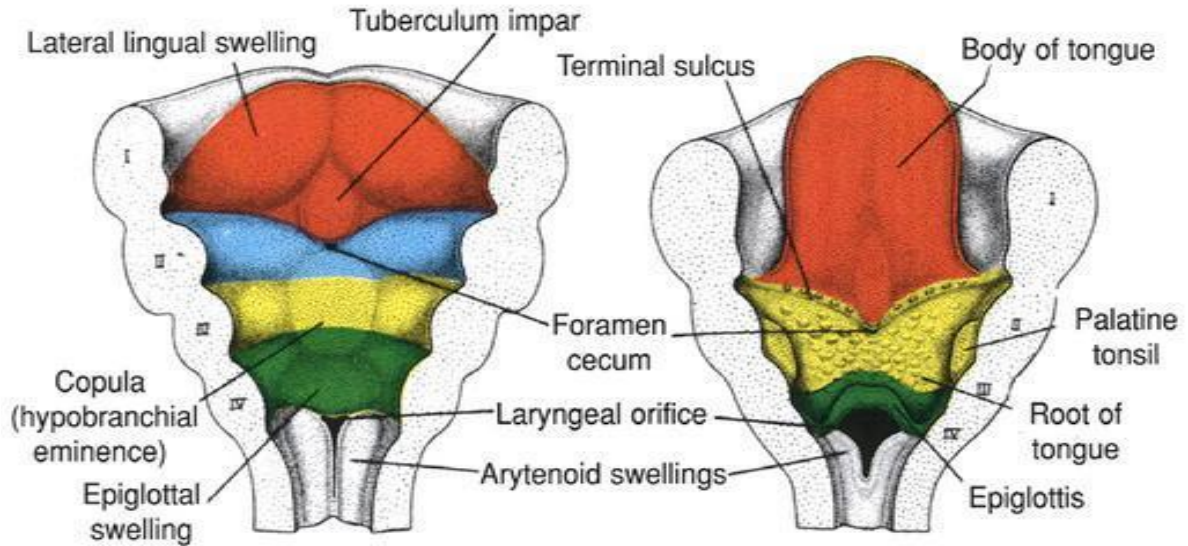
karotid kılıf boyunca lokalize olmuş lenf bezlerine drene olmaktadır. Bu lenf bezleri de “Delfian” nodu olarak bilinmektedir (9).

Tiroid bezi sinirleri: Tiroid bezinin inervasyonu otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları ile olmaktadır. Sempatik dallar servikal ganglionlardan çıkar, parasempatik lifler ise vagusun dalıdır ve damarları takip ederek tiroid bezine girerler (9).

2.1.2. Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi

Tiroid bezi endokrin bezler içinde ilk gelişmeye başlayan bezdir ve gestasyonun 24. gününde gelişimi başlamaktadır. Farenks tabanının iç yüzünde endodermal epitel hücrelerinin proliferasyonu ile oluşmaya başlar. Bu ilk gelişim alanı önemli iki yapı olan tuberkulum impar ve kopula isimli yapılar arasındadır ve bu bölge foramen çekum olarak isimlendirilir. (10, 11) (Şekil-2.2).

Şekil 2.2: Tiroid Bezinin İlk Gelişim Bölgesi: Foramen Çekum (11).



Birinci ve ikinci brankial arklardan oluşan tuberkulum impar (median dil tomurcuğu) ve bunun lateralindeki iki adet lateral dil tomurcuğu (tuberkulum laterale) dilin ön 2/3 kısmını oluşturmaktadır. Kopula ise (hipobrankial çıkıntı) 3 ve 4. arklardan gelişerek dilin arka 1/3'ünü oluşturur. Tiroid bezinin ilk yapısı orta hatta basit bir epitel kalınlaşması olarak belirmeye başlar ve sonrasında gelişerek tiroid divertikülünü oluşturur. Bu divertikül

başlangıçta gelişmekte olan miyokardial hücelere bitişik olarak bulunmaktadır. Gelişim süresince bu median divertikül miyokard hücrelerini takip ederek kaudal olarak yer değiştirir (11, 12).

Primordial hücreleri dil kökü-farengial tabandaki orijinal yerine bağlayan primitif sap denilen yapı uzayarak tiroglossal duktusu oluşturur.

Kaudal yer değiştirme esnasında primordial yapı önce içi boş bir yapı iken daha sonrasında içi dolar, iki loblu bir şekil haline gelir. Normal boyundaki son pozisyonuna 50. gün civarında ulaşır. Boyunda iniş esnasında tiroid bezi önce hyoid kemiğin ve daha sonra larengeal kıkırdakların önünden geçer. Tiroid bezi aşağıya doğru inerken median istmus ile birbirine bağlanan iki lob şeklindeki matür formunu almaya başlar. Tiroid bezi yedinci gestasyonel haftada inişini tamamlamış ve trakeanın önündeki son yerine ulaşmış olur (11, 12).

Normalde tiroglossal duktus konsepsiyonun ikinci ayına denk gelen zaman diliminde küçülerek ortadan kaybolur ve sadece dilin anterior 2/3 ile posterior 1/3'ü arasında, orta hatta küçük bir girinti şeklinde (foramen çekum) kalır. Duktusun distal kısmındaki hücreler tiroid dokusuna farklılaşarak bezin piramidal lobunu oluşturmaktadır. Bu esnada loblar ultimobrankial yapı ile temas ederek ve tiroid bezinin içinde C hücrelerini geliştirmeye başlar (11). Daha sonra (fetal yaşamın 3. ayı civarında) bez içindeki hücreler solid ve yoğun bir yapıdan tübüler bir yapıya dönüşecek şekilde organize olur. Bundan kısa bir süre sonra kolloid içermeyen folliküler yapılar görülmeye ve 12-13. haftalarda foliküller içinde koloid birikmeye başlar (13).

Foliküler hücreler gestasyonun 29. gününden itibaren tiroglobulin oluşturacak kapasiteye erişirler. Ancak hücrelerin iyotu metabolize etmeleri ve tiroksin sentezlemeye başlamaları 11. haftayı bulur (11).

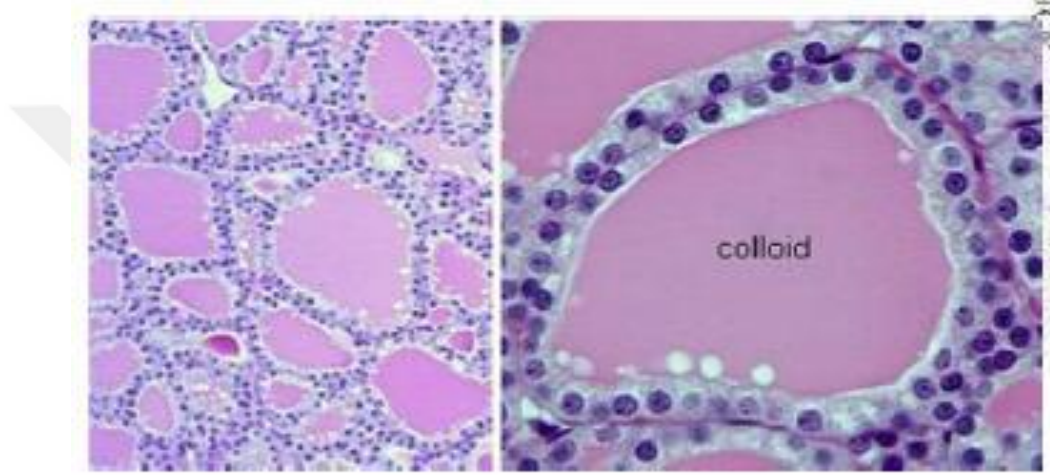
2.1.3.Tiroid Bezinin Histolojisi

Tiroid bezi foliküler yapıya sahiptir. Foliküller çap olarak 100-300 µm'dir. Folikül lümeninin orta kısmı kolloidle doludur. Etrafı tek sıra halinde tirosit olarak isimlendirilen tiroid parankim hücresi ile çevrilidir. Tirositler kuboidal veya kolumnar şekilde olmak üzere iki çeşittir. Hücre şekli fonksiyonel uyarı ile değişim gösterir. Uyarılmamış foliküllerde genellikle kuboidal hücreler bulunur ve hücre yüksekliği az olur (daha yassılaşmış). Bunlarda

lümende kolloid artar. Buna karşın uyarılmış foliküllerde hücre yüksekliğinde artış olur, kolumnar özellik belirginleşir ve lümende kolloid azalır (Şekil-2.3).

Normal bir yapıda olan tiroid bezinde foliküllerin çapları ve foliküllerin kolloid miktarı son derece farklıdır; yani tiroid dokusu tam bir heterojeniteye sahiptir. Aynı folikülü oluşturan hücrelerde de birçok yönden farklılık gösterir. Tiroid lobülü; on beş-otuz tiroisit etrafındaki mezankimal doku, arteriol, venül ve lenfatik damarları ile oluşan ünite şeklindeki yapıdır (1, 14).

Şekil 2.3: Tiroid Bezinin Hücresel Yapısı (1).



Tiroid parankim dokusunda stroma içinde embriyolojik köken olarak farklılık gösteren 2 tip epitel hücre topluluğu bulunmaktadır. Bu hücreler:

1. Follikül hücreleri: Tiroid dokusunun yüzde olarak büyük kısmını oluştururlar. Ana görev olarak tiroid hormon sentezinden sorumludurlar.
2. Parafolliküler C hücreleri: Tiroid dokusunun küçük kısmını oluşturmakla birlikte kalsitonin sentez ve salınımından sorumludurlar.

Parafolliküler C hücreleri follikül epitel hücreleri arasında veya tiroid interstisyumunda yer alırlar. Follikül hücresinden farklı olarak, follikül lümenine sınırı yoktur ve mitokondri açısından zengindir. Follikülün, kolloid içeren lümeni tek sıralı kuboid epitel ile sarıdır. Tiroid bezi diğer endokrin bezlerden farklı olarak salgısını kendi içinde fazlaca depolayabilen tek iç salgı bezidir. İnsanlarda tiroid folliküllerin içinde organizmaya 3 ay kadar yetecek tiroid hormonu bulunur (9).

2.1.4. Tiroid Bezinin Fizyopatolojisi

Tiroid bezi üzerine ana olarak etkili hormonlar TSH ve TRH'dır.

Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH): Beynin hipotalamus bölümünde üretilip kan yoluyla ile hipofizin ön lobuna taşınan TRH, tirotroplardaki TRH reseptörlerine bağlanarak TSH'nin sentezlenmesini sağlamakla görevlidir. TRH'nin kontrolünde TSH salınmaktadır. TRH'nin yarı ömrü çok kısadır. Yapılan çalışmalarda bu süre hipertiroidili hayvanlarda ortalama 3 dakika, hipotiroidili hayvanlarda ise ortalama 6 dakika olarak saptanmıştır (15).

Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH): Tiroid bezinin yapısını ve fonksiyonunu etkileyen, tirositlerin gelişmesini kontrol edip tirositlerde tiroid peroksidaz ve tiroglobulin(TG) yapımını, T3-T4 hormonlarının yapım ve ardından salınmasını, TG proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını kontrol eder. TSH bütün bu fonksiyonlarını, tirosit membranındaki TSH reseptörüne bağlanarak yerine getirir (16, 17).

Yapılan çalışmalar da TSH' nın TRH ile kontrol edildiği ve hipofizden gelen uyarı ile TSH üretimini artırıp veya azalttığı gösterilmiştir. TSH salınımı belirli bir ritim içindedir. Bu durum TSH'nin "sirkadiyen ritmi" olarak adlandırılmaktadır. Sağlıklı bir bireyde uykudan birkaç saat önce serum TSH düzeyleri yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır, sabaha karşı azalmaya ve öğleye doğru da minimum düzeyine düşer (1, 16).

Tiroid bezinden üretilen ana hormonlar T3 ve T4' dür. Bu hormonların yapım aşamaları şu şekilde gerçekleşmektedir; ilk olarak vücuda alınan iyodun metabolizması, iyodun organifikasyonu ve tiroid hormonlarının sentezi şeklindedir.

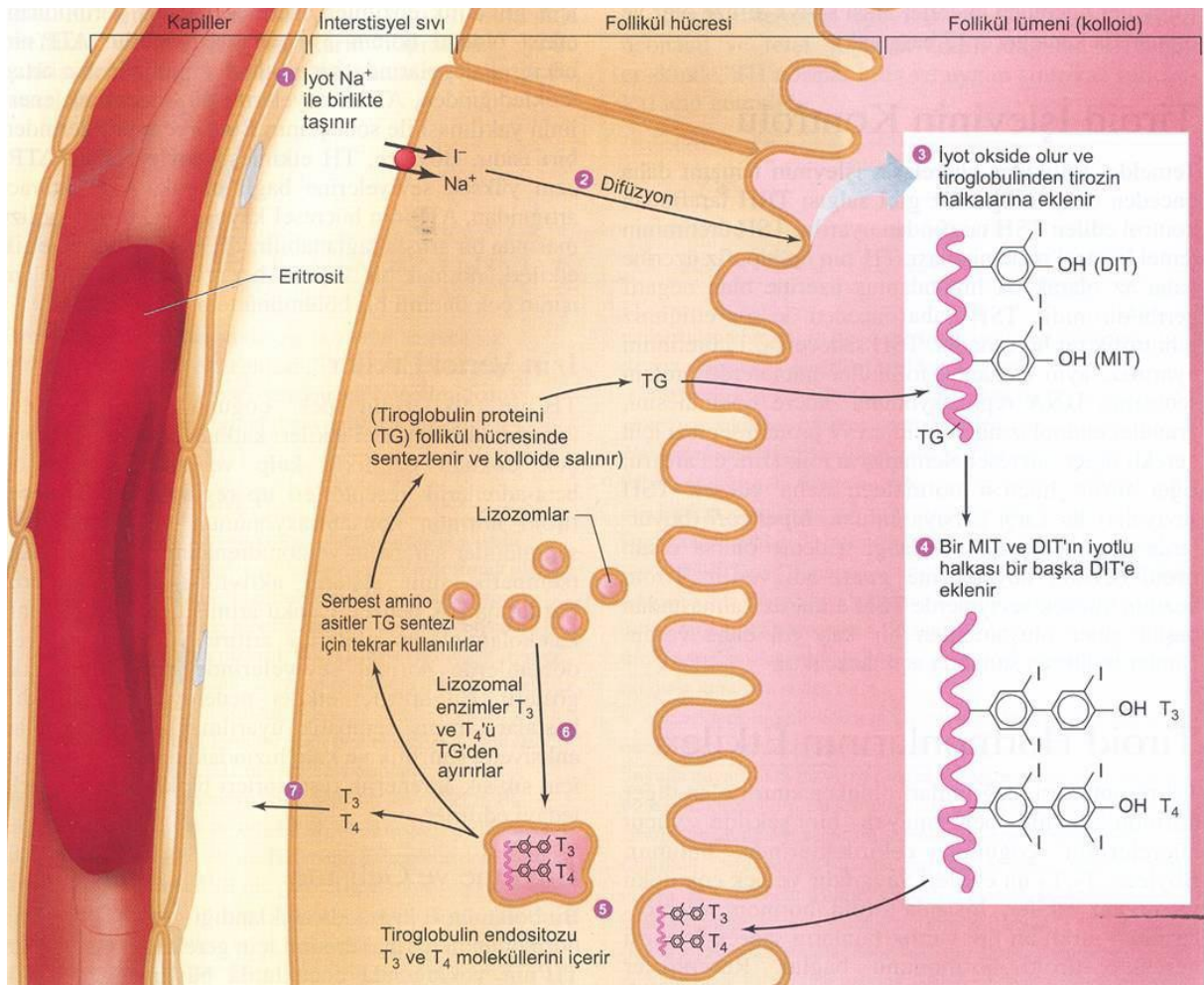
İyot ve İyot Metabolizması; İyot, daha çok su ve toprakta bulunan önemli bir eser elementtir. Yumurta, tahıl, et ve süt gibi gıdalarda bulunan iyot düzeyi, bölgenin iyot düzeyine ve bölgedeki mevsime göre değişkenlik göstermektedir (17, 18). Günlük iyot ihtiyacının %90'ını gıdalar, %10'unu ise içme suyu sağlar. Gıdalardan alınan iyodun yarısı vücut tarafından emilebilmektedir. Emilen bu iyodun büyük çoğunluğu idrarla atılmaktadır, yaklaşık %20'si ise tiroid bezindeki tirositler tarafından seçici olarak alınıp tiroid hormon sentezinde kullanılmaktadır. Tiroid hormonlarının oluşmaya başlaması, iyodun ekstrasellüler sıvıdan alınıp tiroid dokusuna taşınmasıyla olur (19).

İyodun Organifikasyonu; İyot aktif taşıma yöntemi ile hücre içine geçer, bu taşıma işlemi tiroid bezindeki follikül hücrelerinin membranlarıda enerji harcanarak gerçekleştirilir. İyot okside olup TG içerisinde tirozinle birleşmektedir. Tirozine bağlanan iyot sayısı oluşacak molekülü belirler; bir adet iyot bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MIT), iki adet iyot

bağlanmasıyla diiyodotirozin (DIT) oluşmaktadır. T3 bir MIT ve bir DIT birleşmesiyle, T4 ise iki DIT birleşmesi ile oluşmaktadır (20).

Tiroid Hormonlarının Sentezi; Folikül hücreleri tarafından T3 ve T4 hormonları sentezlenir. T3 ve T4 yapı ve nitelik açısından birbirine benzerler ancak aralarında kantitatif olarak fark bulunmaktadır. T3'ün gravimetrik etki gücü T4'e nazaran daha yüksektir, çok az bir miktar T3 çok daha fazla miktarda T4 ile eşit düzeyde etkinlik gösterebilir. Tiroid hormonları, insan vücudundaki tüm hücrelerin normal olarak çalışmasında ve gelişiminde gerekli temel biyolojik olaylarda etkilidir (21).

Şekil 2.4: Tiroid Hormon Sentezi (22).



T3 ve T4 hormonları başlıca etki olarak bazal metabolizmayı düzenlemekten sorumludurlar. Hücrelerde bulunan nükleus reseptörlerine bağlanarak protein sentezini düzenlerler. Ek olarak yapılan bir çok çalışmada tiroid hormonları, hücrelerde büyüme hormonunun reseptör sayısını arttırdığı ve reseptörlerin salgılanma hızında artışa da etki ettiği bulunmuştur (1, 22). Yine yapılan çalışmalarda tiroid hormonlarının, vücudumuzda bulunan

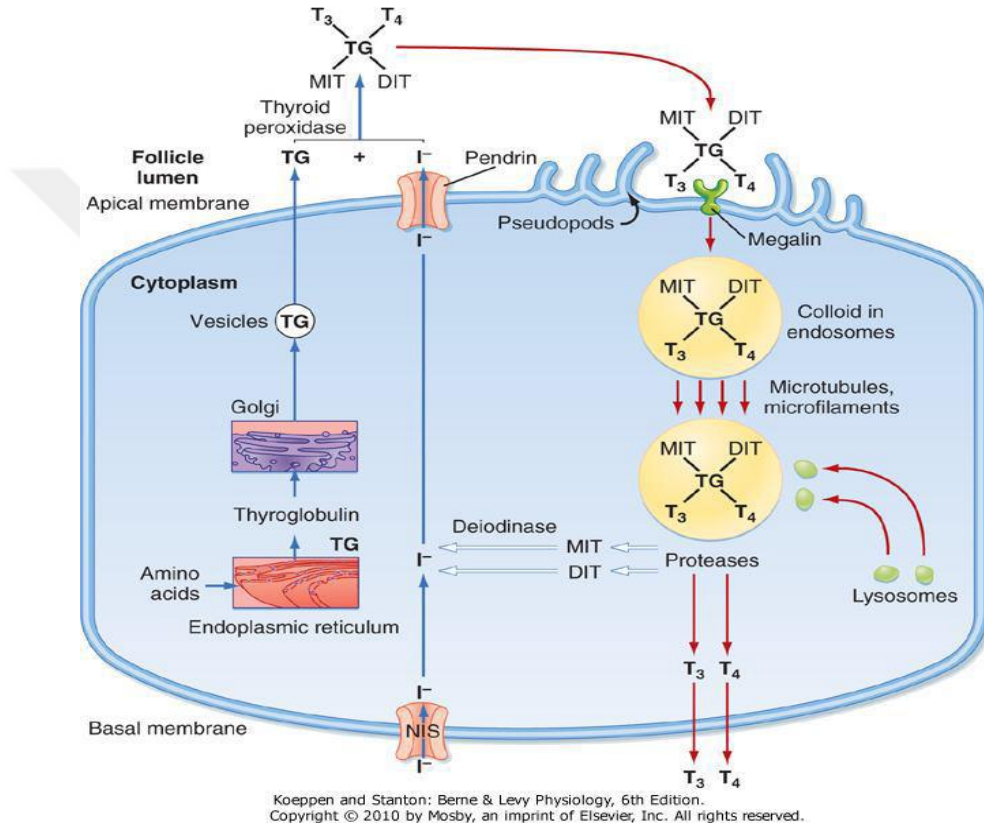
tüm hücrelerin günlük normal olarak çalışması ve gelişimlerini sürdürebilmesi için gerekli temel biyolojik olaylar üzerinde etkisi olduğu bulunmuştur (22). Ayrıca tiroid hormonlarının mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırdıkları bilinmektedir. Tiroid hormonları yaşam için olmazsa olmazlardandır; çünkü hücre zarı yapısında katılan ve zar yapısında bulunan enzimlerin aktivitesinin kontrol edilmesinde çok önemleri roller sahiptirler (1). Bu hormonlarının eksiklik ve yetersizliğinde metabolizmada yavaşlama, fazlalığında ise hipermetabolizma yani metabolizmada hızlanma görülür. Tiroid fonksiyonlarında azalma doğuştan veya gelişme dönemi içinde meydana gelirse, mental ve somatik gelişme belirgin düzeyde geri kalır. Erişkinlerde ise bu yavaşlama kendini öncelikle metabolizma hızının yavaşlaması, letarji, apati, bradikardi, soğuğa duyarlılık, barsak hareketlerinin yavaşlaması, kabızlık, saçlarda dökülme ve kan kolesterol düzeyinde artış gibi belirtilerle gösterir. Erişkinlerde bu tiroid hormon yetersizliği nedeniyle ortaya çıkan bu semptom ve belirtiler, dışarıdan tiroid hormonu takviyesi ile ortadan kaldırılabılır hatta bu durum tersine döndürülebilir. Gelişme döneminde tiroid hipofonksiyonu olan bebekler ve çocuklarda tedaviye erken başlandığında, geridönüşsüz olmadan mental gelişme ve somatik büyümedeki gerilik düzeltilebilmektedir (22).

Tiroid hormonları TG'ye bağlı bir şekilde follikül içindeki bulunan kolloidlerde depolanır. Kolloidlerdeki bu tiroid hormon içeriği vücudun 1-3 aylık hormon ihtiyacını karşılayabilecek düzeydedir. T3 ve T4 TG'den ayrılarak kana serbest T3 ve serbest T4 şeklinde salgılanır. Salgılanan bu hormonlar kanda plazma proteinleri olan Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG), Tiroksin Bağlayan Prealbumin (TBPA) ve albümine bağlanarak taşınırlar. Bu plazma proteinleri arasında hormonlara bağlanma düzeyi en yüksek olanı TBG'dir. T4'ün TBG'ye bağlanması daha kuvvetlidir. T3 daha zayıf bağlanır TGB'ye T4 ile kıyaslandığında. TBG mevcut tiroid hormon miktarının üçte ikisini bağlar, dörtte birlik kısım TBPA'ya bağlanır, onda bir kadarı da albumine bağlı şekilde taşınmaktadır. Bununla birlikte plazmadaki tiroid hormonlarının çok az bir kısmı ise (%0.02) serbest haldedir ve fizyolojik olarak aktif form serbest olan bu kısımdır. Tiroid bezinden salgılanan hormonun %90'ı T4, %10'u ise T3'tür. Ayrıca kanda tiroksinin yani T4'ün büyük bir bölümü (%75-85) T3'e dönüşür (T4'ün T3'e deiyodinasyonu). Bu dönüşüm çok büyük önem arz etmektedir, çünkü plazmada T3 10-20 kat daha az miktarda bulunuyor olsada T4'ten dört kat daha aktif durumdadır. T4'ün yarılanma ömrü yedi gün iken T3'ün yarı ömrü bir gündür (1, 17, 23).

Tiroid hormonları iki yolla hedef hücreye taşınmaktadır, bunlar; pasif diffüzyon ya da ATP bağımlı olan aktif taşımadır. Taşıma gerçekleşikten sonra iç mitokondrial membranda

veya çekirdekte bulunan tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Tiroid hormonu ile reseptör etkileşimi başladığında hücre çekirdeğinde bulunan RNA polimeraz enziminin etkinliğinde artış meydana gelir. Tiroid hormonları bu metabolik süreçteki etkilerinin bir çoğunu, RNA oluşumu ve sonrasında protein sentezinin artışına neden olan çekirdek reseptörlerinin aktive edilmesi ile meydana getirmektedir (17, 24).

Şekil 2.5: Tiroid Hormonlarının Hedef Hücreye Taşınımı (23).



2.2. Tiroid Bezi Hastalıkları

2.2.1. Tirotoksikoz ve Hipertiroidi

Tirotoksikoz: Kaynağı ve sebebi ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel bir terimdir.

Hipertiroidi: Tiroid bezi tarafından tiroid hormon yapımının artmasından kaynaklanan durumdur.

Subklinik hipertiroidi: Baskılanmış TSH ($<0,4$ mU/mL) ile beraber sT3 ve sT4'ün normal bulunmasıdır.

Aşık hipertiroidi: Baskılanmış TSH ile yüksek sT4 ve/veya sT3'ün bulunmasıdır (25, 26).

Tablo 2.1: Hipertiroidi ve Tirotoksikoz Nedenleri (25).

Normal veya artmış RAI tutulumu ile ilişkili tirotoksikoz

- Graves hastalığı
- Toksik multi nodüler guatr
- Toksik adenom
- Koriyotik gonodotropin hormon artışına bağlı nedenler
 - Trofoblastik hastalıklar (koryokarsinom, mol hidatiform)
- Gestasyonel hipertiroidizm
- TSH salgılayan hipofiz adenomu
- Tiroid hormon direnci

Azalmış RAI tutulumu ile ilişkili tirotoksikoz

- Sessiz tiroidit
- Hashitoksikozis
- Subakut tiroidit
- Amiodarona bağlı tiroidit
- Palpasyon tiroiditi
- İatrojenik tirotoksikoz
- Egzojen tiroid hormon kullanımı
- Struma ovarii
- Akut tiroidit
- Folliküler tiroid kanseri yaygın metastazları

2.2.2. Hipotroidi

Hipotroidi, esasında tiroid hormonlarının vücutta yetersiz miktarda bulunmasıdır. Nadiren yeterli miktarda var olan hormonun, dokulara etki edememesinden de kaynaklanabilir. Tiroid hormonları metabolizmanın sağlıklı işleyişi için gerekli olduğundan,

eksikliği durumunda vücuttaki birçok sistem olumsuz etkilenmekte, hastalığın şiddetine göre değişen bulgular ortaya çıkmaktadır (27).

Hipotiroidi; primer, sekonder ve tersiyer olarak sınıflandırılır. Primer hipotiroidi, tiroid hormon eksikliğine bağlıdır. Sekonder hipotiroidi, yeterli TSH olmamasından kaynaklanır. Tersiyer hipotiroidi ise TRH eksikliğine bağlıdır. Sekonder ve tersiyer hipotiroidiye santral hipotiroidi de denmektedir ve hipotiroidilerin %1'inden azını teşkil eder (28).

Subklinik hipotiroidi ise genellikle tiroid yetmezliğinin erken işareti olarak kabul edilen, normal tiroid hormon düzeyleri ve yüksek TSH değerleri ile tanımlanan bir durumdur (28). Genellikle klinik olarak herhangi bir semptom veya bulgu yoktur (29).

2.2.3. Tiroiditler

Tiroidit, çeşitli etyolojilere bağlı olarak gelişen tiroid bezinde enflamasyon ile karakterize foliküler hücre hasarudur. Bu hasara bağlı olarak tiroid bezinde fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir. En sık saptanan nedenler enfeksiyonlar, radyasyon maruziyeti, travma, otoimmün durumlar, ilaçlar veya idiyopatik durumlardır (30).

Tiroiditler hastalığın başlangıcı ve süresine göre 3 farklı sınıfa ayrılmaktadır.

- Akut süpüratif tiroiditler
- Subakut tiroiditler
- Kronik tiroiditler

2.2.3.1 Akut Süpüratif Tiroiditler

Akut tiroidit nadirdir ve tiroid bezinin süpüratif enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır. Akut süpüratif tiroidit, tiroid hastalıklarının yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Sıklıkla çocukluk ve genç erişkinlik dönemlerde görülmekle birlikte sadece %8'i erişkin çağda görülür. Tiroid bezi kanlanması zengin olması, yüksek iyot içeriği ve iyi lenfatik drenaj nedeniyle çoğu enfeksiyona nispeten dirençlidir. Akut süpüratif tiroidit nadir görülse de apseye ilerleyebildiği gibi mortal sonuçlara da sebebiyet verebilmektedir (31). En yaygın neden, orofarinks'i tiroid ile bağlayan dördüncü brankiyal cep kalıntısı olan piriform sinüsün varlığıdır (32). Diğer sebepler altta yatan tiroid nodülleri ve kanserlerdir (33). Çoğunlukla etken olarak staphylococcus aureus ve streptokok türleri gelmektedir. Diğer etkenler ise tüberküloz, bruselloz, kandida, salmonella, escherichia coli, klebsiella gibi etkenlerdir. Hastalığın kliniğinde ateş, titreme, boyun ağrısı, yutma sırasında ağrı, disfaji gibi semptomlar görülebilmektedir (31). Muayenede tiroid bezi ağrılı, hassas, kızarıktır ve bölgesel

lenfadenopati saptanabilir. Laboratuvar bulgusu olarak eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve beyaz kürede artış beklenirken tiroid fonksiyon testleri genellikle etkilenmemektedir. Hastanın tiroid görüntülemesinde apse varlığının tespit edilmesi ile USG eşliğinde drenaj ile kültür alınmalı ve kültür sonucu beklenmeden geniş spekturumlu intravenöz antibiyoterapi başlanmalıdır. Lokal komplikasyon gelişen hastalarda cerrahi işlem gerekebilmektedir (32, 33).

2.2.3.2 Subakut Tiroiditler

Subakut granülomatöz tiroidit (de Quervain tiroiditi): De Quervain tiroiditi yani subakut granülomatöz tiroidit genellikle tiroid dokusuna kendini sınırlayan bir tiroidit formudur. Genellikle 30-59 yaş arasında kadınlarda görülür (34). Görülme sıklığı %0,003 dür (35). Sıklıkla viral olmakla beraber üst solunum yolları enfeksiyonu ardından 2-8 hafta içerisinde gelişir. Servikal bölgede ani başlayan ağrı tipiktir. Kabakulak, kızamık, influenza, Epstein-Barr virüsü, coxsackievirus, adenovirus ve echovirüsler etiyolojik ajanlar olarak bildirilmiştir (34). Patogeneizde viral antijenler taşıyan foliküler epitel hücrelerine T hücresi aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda hastalığın HLA-B35 ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (34, 36).

Hastalar çoğunlukla yorgunluk, ateş, tiroid bezinde hassasiyet, boyun ağrısı ve miyalji benzeri şikayetlerle başvururlar. Ağrı sıklıkla çeneye, kulaklara veya göğse yayılabilir ve baş döndürerek şiddetlenebilir (37). Klinik tablo ve laboratuvar sonuçları tanının temelini oluştururken, histopatoloji ve sitolojik tanı nadiren gereklidir (38). Laboratuvar bulgularında hafif bir lökositoz ile birlikte genellikle yüksek ESR ve c-reaktive protein (CRP) seviyeleri saptanırken, otoantikorlar olan anti-TPO ve anti-Tg negatif saptanmaktadır. De Quervain tiroiditinde, ekzoftalmos ve pretibial miksödem gibi ekstratiroidal bulguların bulunmaması nedeniyle Graves hastalığından ayırt edilebilir. Tiroid bezinin USG'sinde artmış vaskülarite yine Graves düşündürülen bulgulardır (37). Sintigrafide Graves'in aksine radyoaktif iyot uptakei azalmıştır (35).

Subakut tiroiditli hastaların yaklaşık %50'sinde tiroid dokusu hasarı sonucunda foliküler hücrelerinden önceden oluşturulmuş tiroid hormonunun düzensiz salınması nedeniyle başlangıç tirotoksik fazı vardır. Bu faz genellikle yaklaşık 3 ila 6 hafta sürer ve tiroid hormon depoları tükendiğinde sona erer. Hastaların yaklaşık üçte biri daha sonra 6 aya kadar sürebilen bir hipotiroidi fazına girer. Tiroid ağrısı genellikle bu zamana kadar kaybolmuştur ve baskın

klirik hipotiroidizmdir. Çoğu hasta, hastalığın başlamasından sonraki 12 ay içinde otiroidizme geri döner (35). Vakaların %15’inde kalıcı hipotiroidi gelişmektedir (32, 35).

Tedavide birinci basamak ilaçlar nonsteroid anti-inflamatuar (NSAİİ) ajanlardır. Ağrının rahatlaması yaklaşık 5 hafta gibi bir sürede gerçekleşir. Eğer NSAİİ ajanlar etkisiz hale gelirse günlük 30-40 mg oral prednizolon başlanarak 1-4 hafta mevcut doz ile takip edilir, semptomların rahatlamasına tecriden doz azaltılarak kesilir. Semptomatik tedavide yine beta blokerler kullanılabilir. Bu aşamada temel mekanizma hormon üretimi olmayıp tiroid hasarına sekonder hipertiroidi olması nedeniyle antitiroidal ilaçlar etkisizdir. Hipotiroidi semptomları olan hastalarda L-T4 tedavisi başlanabilir. Tedavi tiroiditin başlangıcından yaklaşık 12. aya kadar devam edilir sonrasında kesilip takip edilir. Hastaların %1-4’ünde ise relaps görülmektedir (35).

Sessiz tiroidit (postpartum tiroiditi): Doğumu takiben ilk 1 yıl içinde görülen sporadik tiroid bezinde destrüksiyona sebep olan ağrısız tiroidit olarak tanımlanır. Doğum sonrası görüldüğü için diğer adı postpartum tiroiditidir (PPT). PPT prevalansı %4-8 arasında iken çeşitli gruplarda daha sık görülmektedir. Özelikle gebelik öncesi kanda anti-TPO pozitifliği olanlarda, daha önce PPT yks olanlarda ve Tip1 diabetes mellitus (DM) yks olan kadınlarda risk artmaktadır (39). Klasik prezantasyon geçici tirotoksik faz, ardından hipotiroidi fazı ve daha sonra iyileşme gösteren trifazik kliniğe sahiptir. Tirotoksik dönem tipik olarak doğumdan 1-4 ay sonra başlar ve yaklaşık 2-10 hafta sürer. Takip eden hipotiroidi fazı yaklaşık 2 hafta ila 6 ay sürer, ardından iyileşme gerçekleşir. Olguların yaklaşık %40-50’sinde meydana gelen en sık form geçici hipotiroid fazdır ve yaklaşık %20-50’sinde hipotiroidizm kalıcıdır. Kalan %20-40 olguda sadece geçici hipertiroidizm vardır (40). PPT’nin yönetimi büyük ölçüde semptom kontrolüne yöneliktir. PPT’nin tirotoksik fazı sırasında gerekli olabilecek tek tedavi bir beta blokerdir. Bazı adrenerjik tirotoksikoz belirtileri (arpıntı gibi) olan kadınlar birkaç hafta boyunca düşük doz beta-bloker tedavisinden yararlanabilir. Tirotoksik faz, yıkıcı bir tiroiditin sonucudur ve tiroid hormonlarının artan sentezinden kaynaklanmaz. Bu yüzden antitiroidal tedavi faydalı değildir ve önerilmez (39). Bununla birlikte, hipotiroidi fazı olanlar önemli semptomlar nedeniyle sıklıkla tiroksin replasmanı gerektirir. Hasta semptomlardan bağımsız olarak başka bir gebelik düşünüyorsa L-T4 uygulanmalıdır. Hipotiroidizm için tedaviye başlanmazsa, hastanın TSH seviyeleri doğumdan 12 ay sonrasına kadar 1-2 ayda bir tekrar kontrol edilmelidir (35).

2.2.3.3 Kronik Tiroiditler

Genel olarak bakıldığında otoimmün bozukluklar içerisinde en sık görüleni otoimmün tiroid hastalıklarıdır. Otoimmün tiroid hastalıkları tiroid bezinin en yaygın patolojik durumlarıdır. Otoimmün tiroid hastalıkları, bağışıklık sisteminin disregülasyon sonucu, tiroid bezi üzerinde T hücre aracılı olan otoimmün bozukluklarıdır. Görülme sıklığı yaklaşık olarak %5 civarındadır. İki ana klinik durumdan oluşur. Her ikisi de tiroid parankiminin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize edilen Graves hastalığı (GH) ve HT'dir. GH ve HT'nin klinik özellikleri sırasıyla tirotoksikoz ve hipotiroidizmdir (41).

2.2.3.4 Diğer Tiroiditler

Riedel tiroidit: Riedel'in tiroiditi, tiroid bezini tahrip eden ve bitişik boyun yapılarına uzanan invaziv, fibrozis ile karakterize tiroid bezinin kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. 1986 yılında ağrısız sert guatr ve trakeal kompresyon semptomları olan iki hastayı tanımlayan Riedel tarafından tanımlanmıştır (42). Kadınlarda daha sık görülmekte ve ortalama tanı yaşı 30-50 yaş civarındadır. Etiyolojisi net olmasa da histopatolojik görünümü olan sistemik fibrozan bir bozukluğun servikal belirtisi gibi çeşitli şekillerde karakterize edilmiştir ve ayrıca bu fibroze eşlik eden IgG4+ plazma hücresi nedeniyle IgG4 ile ilişkili hastalıklar sınıfına girmektedir. Klinik olarak sert büyümüş tiroid bezi, disfoni, disfaji gibi kitle belirtileri görülürken; tiroid bez fonksiyonları açısından hastaların geneli ötiroiddir fakat, hipotiroidi ve hipertiroidi doku hasarına bağlı olarak görülebilmektedir. Riedel tiroiditi için spesifik bir tedavi olmamasına rağmen, hastadaki klinik özelliklere bağlı olarak çeşitli tedavi stratejileri mevcuttur. Aktif enflamasyonu baskılamak için steroid tedavisi 100 mg/gün şeklinde uygulanabilir ve yanıtız hastalarda tamoksifen tedavisi verilebilir. Obstrüktif semptomları olan hastalarda ise semptomlarının giderilmesi için genellikle total tiroidektomi yapılır (43).

Radyasyon ve ilaca bağlı tiroidit: Amiodaron, miyokardiyal potasyum kanallarını bloke eden sınıf III antiaritmik bir ajandır. Kimyasal yapısı tiroid hormonlarına benzer ve ağırlıkça %37 iyot içerir. Lipofilik özelliği nedeniyle yağ dokusu, karaciğer, akciğer ve tiroid de dahil olmak üzere geniş bir dağılım hacmine sahiptir ve ortalama yarı ömrü 50-100 gündür. Amiodaron tedavisi başlanan hastaların %15'inde ilk bir yıl içinde tiroid fonksiyon bozukluğu görülürken daha uzun süreli kullanımlarda bu oran %50'ye kadar çıkmaktadır. İyot yeterli yerlerde Wolff-Chaikoff etkisiyle hipotiroidi görülürken, iyot yetersiz yerlerde hipertiroidi görülmektedir. Amiodaron bağlı tirotoksikoz ise iki farklı klinik tablo şeklinde kendini gösterir. Tip 1; Jod Basedow etkisi ile iyota bağlı hipertiroidi, Tip 2; destrüktif tirotoksikozdur. Tip 1 amiodarona bağlı hipertiroidinde artmış sentez nedeniyle tedavi

antitiroidal ilaçlar iken, Tip 2 amiodarona bağlı destrüktif tirokozda ise tedavi doku hasarını baskılamak için kortikosteroidlerdir (44).

İnterferon alfa (IFN α), çoğunlukla enfeksiyöz ve malign hastalıklar için yaygın olarak kullanılan tip I interferondur. IFN α , interferon reseptörlerine bağlanır ve çeşitli sinyal yollarını aktive ederek hedef proteinlerin transkripsiyonunu sağlar. Bu mekanizma ile anti-tümöral etki sağlamış olur. Çeşitli nedenler ile IFN α tedavisi alan hastalarda birçok yan etki gözlenmiş olup sık görülen yan etkilerinden biri de tiroidittir. İki farklı mekanizma ile tiroidit gelişmektedir. Bunlardan ilki immün disregülasyon sonucu oluşan otoantikorlara bağlı gelişen otoimmün tiroidit, diğeri ise doğrudan hücre hasarına bağlı olarak görülen otoimmün olmayan tiroidit şeklinde karşımıza çıkar (45).

Lityum, mani, unipolar ve bipolar, depresyon tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Çeşitli yan etkileri arasında kardiyak toksisite, renal tübüler disfonksiyon, hiperparatiroidizm, geçici hiperglisemi, nefrojenik diyabet insipidus ve tiroid fonksiyon bozukları saptanmıştır. Çeşitli mekanizmalar üzerinden bu yan etkileri görülmektedir. Bunlar lityumun tiroid bezinde iyot uptakeini azaltması, tiroid hormon sentez ve salınımın inhibisyonu dolayısıyla hormon sentezinde azalma ve klinik, subklinik hipotiroidi ve guatr şeklindedir. Lityum duyarlı bireylerde tiroid otoimmünitesi gelişmesi ve indüklenen hipertiroidizm nadirdir (46).

Radyoaktif iyot tiroid bezi hastalıklarında tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Radyoaktif iyot verilen hastalarda boyunda ağrı, hassasiyet, şişlik ve yıkıma bağlı tiroid hormonların kana geçmesi nedeniyle tirotoksikoz meydana gelebilir. Bu durum radyasyonun direkt olarak hücre harabiyetine yol açmasına bağlı olarak tedavinin 2. haftasında gelişir ve vücudun kompensatuar mekanizmaları aracılığıyla 3-4 hafta içinde normale döner. Klinik seyri subakut tiroiditlere benzer şekilde olmakla birlikte daha hafif seyretmektedir (47).

2.2.4. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit, Kronik Otoimmün Tiroidit)

2.2.4.1 Tanım ve Sınıflandırma

Hashimoto tiroiditi ilk olarak 1912 yılında Japon tıp doktoru Hakaru Hashimoto tarafından “Struma lymphomatosa” ismi ile tanımlanmıştır. Hakaru Hashimoto, bası nedeni ile eksize edilen tiroid bezlerinin mikroskopik olarak incelenmesinde lenfoid ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu, germinal merkezlerle lenfoid folikül oluşumu, fibrozis, dejenere tiroid epitel hücreleri ve lümendeki lökositler gibi tanımladığı yeni patolojik özellikler gösteren benzer dört olgu raporlamıştır. Raporunda bahsettiği yeni patolojik özelliklerin histolojik olarak Mikulicz hastalığınıninkine benzer olduğunu açıklayarak “Struma lymphomatosa” adını verdiği

yeni bir hastalık tanımlamıştır (48, 49). Bu tanımlamanın ardından benzer özellikte iki farklı vaka raporu bildirilmesine rağmen, 1931 yılına kadar Hashimoto'nun Struma Lymphomatosa'sı Riedel tiroiditinin erken evresi olarak kabul görmüştür. 1931 yılında Cleveland'dan Allen Graham ve arkadaşlarının Hakaru Hashimoto'nun tanımladığı gibi struma lenfomatoza bildirimleriyle birlikte Hashimoto'nun kendi başına bir hastalık olduğu kabul edilmiştir. O zamandan beri hastalık Hashimoto Tiroiditi adıyla anılmaktadır (49).

Dr. Rose ve Witebsky, 1956'da tavşanları kendi tiroid özleriyle aşıl原因arak yaptıkları çalışmaların sonucunda tavşanların tiroid bezlerinde Hashimoto tiroiditinkine benzer histopatolojik değişiklikler ve serumlarında da anti-tiroglobülin antikorları saptadılar. Deborah Doniach ve arkadaşları, aynı yıl Hashimoto tiroiditli hastaların serumlarında anti-tiroglobülin antikorları buldular ve bu hastalığa sahip olan bireylerin insan tiroglobülinine karşı immünolojik bir yanıt oluşturduğunu öne sürerek Hashimoto tiroiditinin tiroid bezinin otoimmün bir hastalığı olduğunu iddia ettiler. Bu çalışmaların ışığında organ spesifik otoimmün hastalık kavramı ortaya çıktı ve Hashimoto tiroiditi de bu sınıflamaya dahil edildi (48-50). Dr. Rose ayrıca Hashimoto tiroiditine duyarlılığı belirlemede genetik ve çevresel unsurların önemli rolünü, immünolojik yanıtta otoreaktif T hücrelerini tanımlayan başka gözlemlerde yapmıştır (50). Hashimoto tiroiditinin otoimmün bir bozukluk olduğunun keşfinden sonra günümüze kadar pek çok hastalığın da otoimmün bozukluk sonucu oluştuğu bulunmuş, organ spesifik otoimmün hastalıklar sınıflaması genişlemiştir (49). Hashimoto tiroiditi; lenfadenoid guatr, kronik lenfositik tiroidit veya kronik otoimmün tiroidit, otoimmün tiroidit gibi birçok farklı şekillerde adlandırılmıştır.

Hashimoto tiroiditi, iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde görülen, organa özgün, en sık rastlanan otoimmün tiroid hastalığıdır (51). Erişkinlerde hipotiroidi etyolojisine bakıldığında dünyadaki en sık nedeni oluşturmaktadır (52). Serum anti-TPO ve anti-Tg antikor pozitifliği ve tiroid bezinin USG'sinde tipik olarak hipoekojen patern göstermesiyle karakterizedir (53).

Tablo 2.2: Amino ve Tada, Hashimoto tiroiditini klinik evresine göre dört gruba ayırmışlardır (54).

1) Subklinik Otoimmün Tiroidit: Genellikle guatr yani tiroid bezinde büyüme yoktur veya çok az bezde büyüme vardır ve erken dönemde görülür. Tiroid fonksiyon testlerine bakıldığında normal saptanır. Bu evrede kronik tiroiditi gösteren tek laboratuvar bulgusu antitiroid antikorların yüksek saptanmasıdır.
2) Kronik Otoimmün Tiroidit: Hastalığın hafif olarak şiddetli olduğu bir dönem olup

antikorlar sıklıkla pozitifdir. Tiroid dokusu serttir ve bezde az veya orta derecede büyüme saptanır. Hastalar bu evrede hipotiroidik, ötiroidik, veya hipertiroidik olabilmektedir.
3) Klasik Hashimoto Hastalığı: Hastalığın ileri evrede olduğu bir dönem olup yine antikorlar pozitif saptanır. Tiroid bezinin dokusu sert ve büyüktür. Hastalar yine hipotiroidik, ötiroidik veya hipertiroidik olabilirler.
4) Atrofik Tiroidit: Hastalığın son evresidir. Antikorlar pozitifdir, bu evrede tiroid bezinde büyüme yoktur aksine atrofi olabilir ve hastalar klinik olarak hipotiroidiktir.

Tablo 2.3: Dr. Davies ve Amino Otoimmün tiroiditleri 3' e ayırmışlardır (55).

Tip 1 Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı Tip 1) 1A Guatrlı 1B Guatrsız Klinik: Normal TSH düzeyi vardır ve hastalar ötiroidtirler. Anti-Tg ve anti-TPO antikorları yüksektir.
Tip 2 Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı Tip 2) 2A Guatrlı (Klasik Hashimoto Hastalığı) 2B Guatrsız (Primer Miksödem, Atrofik Tiroidit) Klinik: Bu tipte klinik olarak devamlı hipotiroidizm vardır. Anti-Tg ve anti-TPO antikorları yüksektir. 2C Geçici tiroidit aktivasyonu: Geçici bir destrüktif tirotoksikoz atağı ile başlayan (Tiroid hormonları yüksek), daha sonra geçici olarak hipotiroidizmin görüldüğü tiptir. Genellikle antikorlar yüksek bulunur.
Tip 3 Otoimmün tiroidit (Graves hastalığı) 3A Hipertiroid Graves Hastalığı 3B Ötiroid Graves Hastalığı 3C Hipotiroid Graves Hastalığı

2.2.4.2. İnsidans ve Prevalans

Hashimoto tiroiditi (HT), popülasyonda %2'lik oranında yaygın olarak rastlanan bir hastalıktır, sıklığın gittikçe arttığı tespit edilmektedir. İnsidansın 1 yıl için %0.3-1.5 olduğu bildirilmiştir. Sıklıkla görüldüğü yaşlara bakıldığında 30-50 yaş aralığında kadınlarda görülmekte ve kalıtsal özellik göstermektedir. Olguların %95'ini kadınlar oluşturmakta, kadınlarda erkeklerden 8-10 kat daha sık olduğu bildirilmiştir. Antikor pozitifliği yaş ile

orantılı olarak artış göstermektedir; 70 yaşın üstündeki kadınlarda antikor pozitifliği %33'e kadar çıkmaktadır. Tiroid peroksidaz (TPO) ve Tg otoantikorlarının her ikisinde pozitif saptandığı ve TSH düzeyinde artışın olduğu kadın hastalarda hipotiroidizm her yıl %5 oranında gelişmektedir (54, 56).

HT, diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte olabilir. Bu hastalıklara bakıldığında en sık birliktelik gösterdiği hastalıklar; kronik otoimmün gastrit (%2,8), vitiligo (%2,7) ve romatoid artrit (%2,4). Yine birlikte bulunabileceği otoimmün alt yapıya sahip hastalıkları sıralayacak olursak:

- Romatoid artrit
- Vitiligo
- Kronik (atrofik) otoimmün gastrit (pernisyöz anemi)
- Addison Hastalığı
- Alopesi areata, totalis veya universalis
- Kronik hepatit
- İdiopatik hipoparatiroidizm
- Polimyaljia romatika ve dev hücreli arterit
- Primer biliyer siroz
- Primer overyen veya testiküler yetmezlik
- Sjögren sendromu
- Sistemik lupus eritematozus
- Sistemik skleroz (skleroderma)
- Tip 1 diabetes mellitus (57).

HT, primer tiroid bezi yetersizliğinin (Guatrli hipotiroidizm) en sık ve en önde gelen nedenlerindendir (58). Turner, Klinefelter ve Down sendromu gibi genetik kromozomal bozukluklarda da görülme sıklığı ve birlikteliği yüksektir (59, 60).

2.2.4.3. Etyoloji ve Patogenez

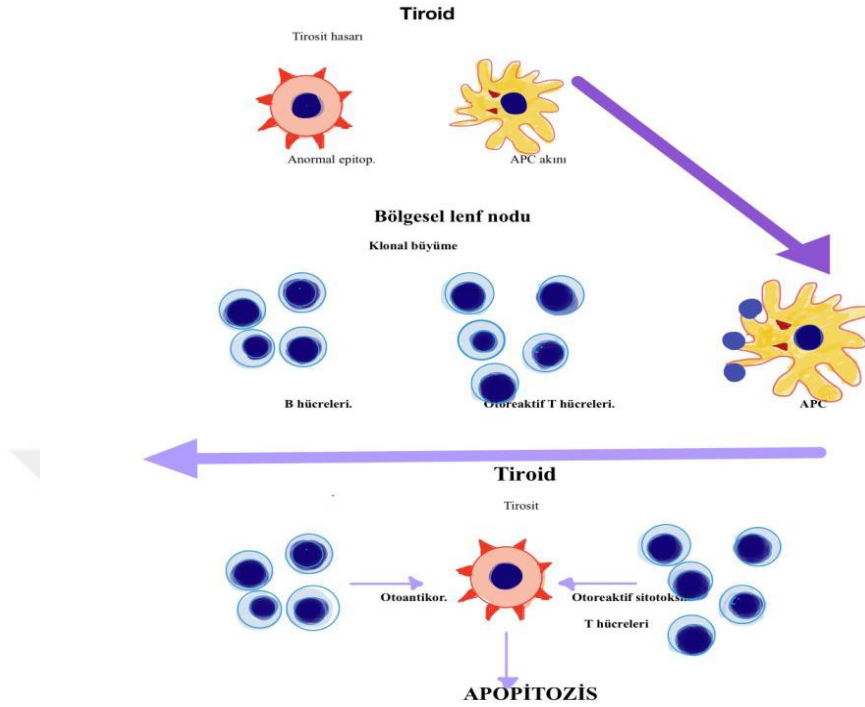
HT patogenez, otoimmün saldırı sonucu tiroid foliküllerinin harabiyetinin olduğu, çevresel ve genetik faktörü de içeren çok aşamalı bir süreçtir. Otoimmün tiroidit gelişiminde anahtar faktör, viral veya bakteriyel enfeksiyon ya da iyot gibi toksinlerin başlatıcı etkisiyle tiroid bezinde inflamatuvar olayların başlaması ve immün toleransın bozulmasıdır (61). Hasarlı tiroid hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajların farklı alt sınıfları dahil olmak üzere majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf II-pozitif antijen sunan hücrelerin akışıyla

sonuçlanan yeni epitoplar sergileyebilir veya gizli epitopları açığa çıkarabilir. Bu hücreler, bölgesel lenf düğümleri içindeki naif lenfositlere tiroide özgü antijenler sunar. CD4 T hücreleri, CD8 sitotoksik T hücreleri ve immünoglobulin G (IgG) antikoru üreten B hücreleri tiroitte birikir ve tiroidite neden olur (Şekil-2.6). Başlangıçta, bölgesel lenf düğümlerinde kendi kendine tepki veren hücrelerin üretimi gerçekleşir; ancak daha sonra lenfoid doku doğrudan tiroid bezinde gelişir. Otoreaktif lenfositlerin hedefi olan tiroisitler giderek yok edilir ve sonuçta hipotiroidizme yol açar (62).

Otoimmünitede etkili olan faktör sıklıkla tiroid antijenlerine karşı gelişen antikorlardır. En sık anti-TPO ve anti-Tg antikorları saptanmakta olup küçük bir kısmı oluştursada TSH reseptör blokan antikorları da saptanabilmektedir. HT'nin çok yüksek oranda bir genetik geçişi vardır ve bu durumu açıklayan en önemli durum hastaların birinci derece yakınlarında antikor pozitifliğinin yaklaşık %50 oranında saptanmasıdır (63). Monozigotik ikizlerde HT görülme sıklığı % 30-60 olarak saptanmıştır. Genetik olmayan faktörler arasında ise; sıklıkla ilaçlar (iyot, amiodaron, interferon alfa), enfeksiyonlar (en önemlilerinden biri hepatit C), cinsiyet, stres ve sigara alışkanlığı bulunmaktadır (3, 64). Otoimmün tiroidit hastalığının yani HT'nin prevalansı iyot alımı ile arttığı bulunmuştur (3, 65). Enfeksiyonların otoimmüniteyi direk doku hasarı ya da moleküler olarak benzerlik ile başlatabildiği savunulmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmesi ise cinsiyet hormonlarının etkisi ile açıklanabilmektedir (66, 67).

HT'nin karakteristik histopatolojik bulgularına bakıldığında; lenfositik infiltrasyon, lenfoid germinal hücreler ve tiroid foliküllerinin destrüksiyonu yani yıkımı bulunmaktadır. Tiroid bezi yapısında bulunan lenfositler T ve B lenfositlerdir. Patolojik değerlendirmede değişik formlar görülmekle birlikte bunlardan klasik olan formunda; büyük, gri bir tiroid glandı görülür ve lenfosit, makrofaj ve plazma hücrelerinden oluşan mononükleer hücreler tarafından interstisyum infiltrasyonu vardır. Diğer bir form olan fibröz formunda ise daha çok interstisyel fibrozisin baskın olduğu büyük sert ve lobule tiroid bezi görülür (68, 69). HT'de tiroid antijenlerine karşı gelişen çeşitli antikorlar ve antijene spesifik T hücreleri bulunmuştur. Görülen majör antijenler; Tg, TPO ve TSH reseptörüdür. Tg folikül hücrelerinde sentezlenip lümene taşınır ve daha sonra kolloidde depolanmaktadır. TPO ise, Tg'deki tirozinin aminoasidinin iyodinasyonunu katalizleyen enzimdir. Monoiyodotirozin ve diiyodotirozin oluşumunda görevlidir. Tiroid folikül hücreleri TSH uyarısı ile Tg'yi kolloidten alıp, peptidazlar ile tiroglobuline ayırıp serbest T3 ve T4 oluştururlar (70).

Şekil 2.6: Hashimoto tiroiditi patofizyolojisi (61).



Hashimoto tiroiditinin başlaması ve ilerlemesi ile ilgili olayların bir şeması. Genetik olarak duyarlı hastalarda tiroositleri döşeyen hücreler çevresel etkenler nedeniyle hasara uğrar. Hasarlı tiroositler yeni antijenler kazanır veya otoimmün reaksiyonu başlatan gizli epitoplara açığa çıkarır. Bu epitoplar makrofajları ve antijen sunan hücreleri (APC) çeker. Anormal epitoplara maruz kalan makrofajlar ve APC'ler, her ikisi de tiroid dokusunu istila eden ve tiroositlerin apoptozisine neden olan otoreaktif T hücrelerinin (OR T hücreleri) ve B hücrelerinin (otoantikor üretebilen) çoğalmasının gerçekleştiği bölgesel lenf düğümlerine gider. Bu da tiroid parankiminin aşamalı olarak tahrip olmasına sebep olur (61).

2.2.4.4. Hashimoto Tiroiditi Patogenezinde Predispozan Faktörler

Kalıtsal/Genetik duyarlılık: Epidemiyolojik çalışmaların birçoğu Hashimoto tiroiditine genetik yatkınlık olduğunu destekler (48, 71). Brix ve arkadaşları Danimarkalı ikizlerde yaptıkları çalışmada, monozigotik ikizlerde %50'den fazla uyum oranına karşılık, dizigotik ikizlerde ise herhangi bir uyum olmadığını göstermiştir. Ayrıca aynı çalışmanın tiroid otoantikorları ile ilgili verileri, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha yüksek (%80'e karşı %40) uyum oranları göstermiştir (48, 49). Yakın zamanda yayınlanan Jakob

Skov ve arkadaşlarının yaptığı büyük bir İsveç ikiz çalışmasında, monozigotik ikizler için uyum oranı %29 iken, dizigotik ikizlerde %1 olarak bulunmuş ve tahmini kalıtım derecesi %64 olarak belirlenmiştir. Her iki çalışmada da saptanan monozigotik ikizlerde daha yüksek uyum oranı, hastalık paylaşımının ortak genlere bağlı olduğunu doğrulamıştır (50).

Yapılan çalışmalarda atrofi ile ilerleyen tiroidit ve HLA-DR3, guatr ile ilerleyen tiroidit ve HLA-DR4 ve DR5 haplotiplerinin ilişkisi olduğu gösterilmiştir (72). DQA1*0102 ve DQB1*0602 gibi alellerin HT'lere karşı koruyucu etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Koreli hastalarda yapılan bir çalışmada DR8 varlığının anti-TSHr antikorlara eşlik ettiği bildirilmiştir (73, 74). Ayrıca bir T hücre yüzey molekülü olan CTLA-4'ü kodlayan genin ailevi HT ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. CTLA-4 T hücre aktivasyonunda görevlidir. HT'nin Down sendromu, Turner sendromu ve Klinefelter sendromu gibi kromozomal bozukluklarda da sık görüldüğü bilinmektedir. Tüm bunlara bakıldığında HT'nin kalıtsal zemini olan bir hastalık olduğu aşıkardır (75, 76).

Seks Steroidleri: HT olan hastalara bakıldığında kadınların daha büyük çoğunlukta olması, hastalık patogenezinde X kromozomu veya cinsiyet steroidlerinin rol aldığını göstermektedir. Bununla beraber, yaşlı kadınların genç kadınlara nazaran Hashimoto tiroiditi olma olasılığı daha yüksek olduğu, östrojen var olması veya yokluğunun önemli faktör olmayabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda yapılan hayvan çalışmaları göstermiştir ki; tavuklarda, androjenler, tiroglobülin (Tg) ile bağışıklık kazanarak tiroiditlere karşı koruma sağlamaktadır (77). Kadın hasta çoğunluğu için daha olası olabilecek bir açıklama, X kromozomunun rolüdür. İlk olarak, otoimmün tiroid hastalığı olan kadın ikizlerin % 34'ünde ve kontrollerin yalnızca % 11'inde çarpık X kromozom inaktivasyonu saptanmıştır (78, 79). İkinci olarak bakıldığında, FOXP3 geni otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. FoxP3 geni X kromozomu üzerinde yer almaktadır ve regülatör T hücrelerini oluşması için doğal T hücrelerinin sunumunda görevlidir (80).

Stres: Stresin HT gelişiminde rolü olabileceği öne sürülmüştür. Bununla beraber hastalık uzun bir sürede ortaya çıktığı için etiyolojideki rolü tartışmalı bulunmuştur. Ancak stres ile beraber artan kortizol düzeyleri immün baskılanmaya ve sonrasında immünhiperreaktiviteyle hastalığa yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir (81).

Enfeksiyon: Hashimoto tiroiditli hastaların tiroid dokusunda enterovirüs tespit saptanmıştır (82). Aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasının Hashimoto tiroiditini tetikleyebileceği hipotezi vardır (83). Ayrıca sigara içmeyi bırakmanın sebep olduğu bağırsak mikrobiyotasındaki derin değişikliklerin Hashimoto tiroiditine yönelik mevcut sigara içiciliğinin koruyucu etkisinin kaybolması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (84).

İyot Alımı ve Çevresel Faktörler: Diyetle yüksek iyot alımı, selenyum eksikliği, tütün dumanı gibi kirleticiler, kronik hepatit C gibi bazı bulaşıcı hastalıklar ve tiroid dokusuna etksi olan belli bazı ilaçlar (lityum, amiodaron gibi) gibi çevresel faktörler HT gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (85). Ama bakıldığında hastalığın bu faktörlerin kombinasyonu ile ilişkili olabileceğinden ve uzun bir aradan sonra gelişebileceğinden, genellikle çevresel faktörlerle tiroid otoimmünitesi arasında direkt bir ilişki kurmak zordur (86).

Uzun süreli yüksek iyot maruziyeti Tg'nin iyodinasyonunda artışa neden olur, bu da Tg'nin antijenik özelliğinin artmasına sebebebiyet verir. Bu yol ile duyarlı kişilerde otoimmün sürecin başladığı düşünülmektedir (87). Japonya ve ABD gibi iyot alımı yüksek ülkelerde hastalık sıklığının arttığı saptanmış ve prevalansı iyot alımı ile doğru orantılı bulunmuştur. Yunanistan'da, çocuklardaki non-toksik guatrın en sık nedeni HT olarak olarak bildirilmiş ve bunun yapılan iyodizasyon programının sonucu olduğu düşünülmüştür (87). İyot eksikliği olan bölgelere iyot desteğinin verilmesi ise, buralarda tiroidit sıklığında üç kat artışa neden olmuştur (9). Sonuç olarak diyetle alınan fazla iyot tiroide karşı gelişen otoimmüniteyi arttırdığı, hafif iyot eksikliğinin ise otoimmün tiroid hastalıklarında koruyucu olduğu saptamıştır (75).

Sigara-tütün ürünlerinin dumanı, poliklorlu bifeniller, solventler ve metaller gibi çevresel kirleticiler otoimmün sürecin ve inflamasyonun tetiklenmesinden sorumlu tutulmuştur (86). Kanser ve kronik hepatit tedavisinde kullanılan IFN-alfa, IL-2 ve granülosit-makrofaj koloni uyaran faktör gibi maddelerin otoimmün hadiseyi aktive ettiği saptanmıştır (88). Lityum T hücre üzerindeki direkt etkilere sahiptir ve bu sebeple HT'yi alevlendirdiği gösterilmiştir (72).

Radyasyon Maruziyeti: Çernobil felaketinden ortalama 6-8 yıl sonra radyasyona maruz kalan çocuk ve adölesanlarda, tiroid otoantikorlarının prevalansında artış olduğu bildirilmiştir. Yine Belarus'ta orta düzeyde radyoaktif serpintiye maruziyeti bulunan çocuk ve adölesanlarda tiroid otoantikorlarının prevalansında artış saptanmış ve Çernobil felaketinden 13-15 yıl sonra bile bu artışın devam ettiği gözlenmiştir (89). Düşük doz radyasyona maruz kalmanın bile geçici bir otoimmün reaksiyona sebep olarak HT gelişimini arttırdığı savunulmaktadır (90).

2.2.4.5. Klinik Bulgular

Hashimoto Tiroiditi olan hastalar, hipotiroididen ziyade tiroid bezinde büyüme(guatr) nedeniyle başvururlar (91).

Zaman ilerledikçe belirgin hipotiroidiye ilerleme olasılığı %5'tir (92). Hastalığın ileri dönemlerinde guatr küçülür ve sıklıkla atrofiye ilerler (atrofik tiroidit). Histolojik olarak bakıldığında fibrozis gözlenir ve bu aşamada birkaç tiroid follikülü kalır.

Başvuran hasta popülasyonuna bakıldığında genellikle asemptomatik bir kadındır. Guatr, fizik muayene esnasında rastlantısal olarak bulunabilir veya hastalar boyunda şişlik, büyüyen tiroid bezlerinden dolayı hekime başvurabilirler. Tiroiditte büyümüş olan tiroid bezi genelde lobuledir ve düzensiz sınırlıdır. Bazen muayene esnasında tiroid dokusu tiroid kanserini düşündürecek düzeyde sert saptanabilir. Nadiren bazı vakalarda tiroid bezi aşırı büyüyerek trakeanın etrafını sarabilir ve yutma güçlüğü(disfaji), horlama, disfoni gibi bası semptomlarına neden olabilmektedir. Çok nadiren guatr subakut tiroiditi taklit ediyormuş gibi ağrılı olabilir. Bazı hastalarda otoantikorlar tespit edilirken iken aynı zamanda tek bir tiroid nodülü saptanabilmektedir. Bu durumda malignite ekartasyonu amacıyla tiroid USG ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılması gerekebilmektedir.

Başlangıçta hastaların büyük kısmı ötiroid olsa da bazı hastalar hipertiroidi semptomları ile başvurabilirler. Özellikle yaşlı popülasyonda tanı esnasında hipotiroidi saptama oranı daha yüksektir. Saptanan tiroid otoantikorları özellikle anti-TPO, HT'nin en temel göstergesi ve otoantikordur. Hastaların az bir kısmında TSH reseptör antikorları da bulunabilmektedir. Bazı hastalar hipotiroidi sebebiyle replasman tedavisi aldığı esnada, stimulan antikorlar nedeniyle hipertiroid evreye geçebilmektedir. Tiroid otoimmünitesinin akut alevlenmesi sebebiyle hastalar tiroid doku harabiyetine bağlı oluşan tirotoksikoz kliniği ile başvurabilirler. Bu periyotları sonrasında genelde geçici bir hipotiroidi dönemi izlemektedir. Yukarıda bahsedildiği üzere yüksek oranda iyot tüketimi de otoimmün tiroiditi tetikleyebilir ve bu da hipotiroidiye sebep olabilir. Subklinik hipotiroidi kliniğın sahip olan hastalar düzenli olarak yılda bir veya iki kez muayene edilmeli, takiplerde hipotiroidinin klinik semptomları sorgulanmalı, serum T4 ve TSH ile tiroid antikorlarına bakılmalıdır.

Hashimoto tiroiditinde hipotiroidi karakteristik fonksiyonel bozukluk olsa da başlangıç dönemdeki inflamatuvar etkiler tiroid dokusunda folliküler hasara ve tiroid hormon salınımına neden olacak kadar çok apoptozu içerebilir ve Hashitoksikoz olarak ifade edilen geçici hipertiroidiye yol açabilir. Hastalardan bazılarında hafif artmış radyoaktif iyot alımı görülebilir, çok nadirde olsa az sayıda hastada hipotiroidi ve Graves hastalığı arasında geçiş görülebilmektedir. Bunun sebebinin farklılık gösteren TSH-R engelleyici antikor ve TSI

üretimi olabileceği düşünülmektedir (93). Bu antikorlara ortak isim olarak TSH reseptör antikoru (TRAB) denilmektedir.

Hashimato tiroiditiyle birlikte birçok otoimmün hastalıklar ve bu hastalıkların semptom ve bulguları görülebilir. Bu hastalıklara örnek olarak vitiligo, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, alopesi areata, tip 1 DM verilebilir (1, 94). Daha az sıklıkla görülen otoimmün hastalıklara ise; çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis, kronik aktif hepatit, romatoid artrit, Sistemik lupus eritematozus ve Sjögren sendromu örnek gösterilebilir (95, 96).

Tablo 2.4: Hipotiroidide semptom ve bulgular (91).

SEMPTOMLAR	BULGULAR
Halsizlik ve yorgunluk	Kuru ve kaba cilt
Ciltte kuruluk	Soğuk periferel ekstremiteler
Üşüme, Saç dökülmesi	Yüz, eller ve ayaklarda şişme (miksödem)
Konsantrasyon bozukluğu ve hafızda zayıflık	Diffüz alopesi
Konstipasyon	Tendon reflekslerinin gecikmiş relaksasyonu
Kilo alımı	Periferel ödem
Dispne	Bradikardi
Kısık ses	Karpal tünel sendromu
Menoraji, Paresteziler	Seröz kavite efüzyonları

Tablo 2.4'deki semptom ve bulgular, tiroid hormon eksikliğine bağlı gelişen semptom ve bulgulardır. Bununla beraber, HT'nin beraber görüldüğü özellikle otoimmün zemini olan hastalıkların semptom ve belirtileriyle birlikte de olabilir (91).

Kliniğe ilk başvuruda hastaların sadece %20'sinde hipotiroidi semptom ve bulguları vardır veya yıllar içinde hastalar semptomatik hale gelir (97). Önceki dönemlerde HT zemininde gelişen hipotiroidizmin kalıcı olduğu düşünülürdü. Fakat yakın zamanda yapılan çalışmalar Hashimato tiroiditinin kalıcı olmayan geçici hipotiroidizm yapabileceği yönünde veriler mevcuttur. Yaklaşık olarak %20 oranında hastada tiroid hormon replasman tedavisi almaktayken spontan iyileşme sağlanmıştır (98).

Gebelikte ise HT semptom ve bulguları düzelme olup remisyona uğrayabilir, aynı şekilde gebelikte antikorlar negatifleşebilmektedir. Fakat sıklıkla postpartum alevlenme gösterir. Antikor titrelerinde yüksek pozitiflik, spontan abortuslarla ilişkilendirilmiştir. Gebelikte

antikorların negatifleşmesi beklenmesine karşın gebelik sürecinde antikor pozitifliği devam ediyorsa doğum sonrasında tiroidit(postpartum tiroidit) açısından hasta doğum sonrası 2. ve 4. aylarda kontrole çağırılmalı tekrar tetkik edilmeli ve değerlendirilmelidir. Gebelikte plasentadan geçen otoantikörler %5 oranında yenidoğanda hipotiroidiye yol açabilmektedir (99).

2.2.4.6. Laboratuvar Bulgular

HT'nin laboratuvar olarak önemli testleri kısaca TSH, T3, T4 ve otoantikör düzeyleridir. Primer hipotiroidinin tanı aşamasında TSH düzeyi bakılması duyarlı bir testtir ancak serbest T4 düzeyi subklinik hipotiroidi ile primer hipotiroidi ayrımında öncelikli olarak bakılması gereken bir laboratuvar testidir. Subklinik hipotiroidi laboratuvarında TSH düzeyi yüksek, serbest T4 düzeyi normal veya normalin alt sınırında bulunur. Hipotiroidi tanısı konulurken T3 düzeyi bakılmasının yararı sınırlıdır çünkü hastalığın geç dönemlerinde bile T3 düzeyi bu hastalarda genellikle normal aralıkta olur. Hastaneye yatan hastaların birçoğunda T3 düzeylerinin düşük bulunmasının nedeni hasta ötiroid hastalığıdır (67, 69). HT hastalarında tiroid antikörleri (anti-TPO ve antiTg) %10- 15 oranında negatif saptansa dahi pozitifliği HT tanısını koydurmakta yeterlidir (3, 100). %10-15 hastada negatif saptanabilmesi sebebiyle hastaların takipte tekrar antikor düzeylerine bakılması tanı açısından önemlidir.

Tiroid USG'si tiroid bezinin boyutunu, ekojenitesini ve nodül varlığını değerlendirmede önemli bir yer tutmaktadır. Bu sebeple HT'de ultrasonografik görüntülemenin amacı tanı koymak değildir. Tiroid bezinin boyutunu, nodül varlığını ve özellikle malignite riskini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Hashimoto tiroiditi tanısında tiroid sintigrafisi ve uptake yapılmasının yeri yoktur. Fakat sintigrafik değerlendirme hashitoksikoz evresinde Graves hastalığı ile ayırıcı tanıda gerekli olabilmektedir. Benign karakterde olmayan şüpheli tiroid nodüllerinde malignite ekartasyonu ve hızlı büyüme gösteren nodüllerde lenfoma şüphesini ortadan kaldırmak amacıyla tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi(TİİAB) yapılmalıdır. Hashimoto tiroiditi tanısı esasen(kesin) histolojik olarak konmaktadır. Histolojik olarak bakıldığında tiroid dokusunda diffüz lenfositik ve plazma hücre infiltrasyonu ile birlikte lenfoid foliküller ve foliküler bazal membran hasarı izlenir (68, 69, 100).

Hashimoto tiroiditi olan hastaların diğer laboratuvar parametrelerine bakıldığında ayrıca anemi de saptanabilmektedir. Bu durum genellikle bozulmuş eritropoeze bağlıdır ve oran olarak %30-40 sıklıkta görülebilmektedir. Genellikle makrositer anemi beklenmekle birlikte hipokromik ya da normokromik olan anemi ile karşılaşılmaktadır. Görülen makrositer

aneminin HT'ye sıklıkla eşlik eden B12 ve folik asit eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir (69, 94).

Metabolizma ile ilişkili olarak kan total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinde artış görülebilmekte ancak bu artışın levotiroksin tedavisi sonrasında normal seviyelerine gerilediği bildirilmektedir (117). Hiponatremi yapabilmektedir; bu renal plazma akımı, glomeruler filtrasyon hızı ve serbest su klirensindeki düşmeye bağlı gelişmektedir. Ciddi hipotiroidi kliniklerinde kreatin kinaz düzeyi ve aldolaz enzimi yüksek saptanmaktadır (69). HT patogeneziindeki tiroid dokusundaki inflamatuvar süreçten, kalsitonin salgılanmasında görevli C hücrelerinin de etkilenebilmektedir ve bu sebeple HT'li hastaların laboratuvarında hipokalsemi görülebilmektedir (101).

2.2.4.7. Tanı

Tiroid hormon durumu değerlendirilirken TSH'nin değerlendirilmesi gerekmektedir. TSH düzeyleri, yüksek veya düşük T4 serum konsantrasyonları ile ortaya çıkan birçok tiroid fonksiyon bozukluğunu ayırt etmeye yardımcı olur. Normal hipotalamik hipofiz ekseninde varlığında, TSH düzeylerinin normal olması ötiroid durumun bir göstergesidir. TSH yükselmesi çoğu durumda primer tiroid fonksiyon bozukluğunu gösterirken; baskılanmış TSH değerleri hipertiroidizmi gösterir. TSH, sT4 ve sT3 seviyelerinin oluşturduğu tabloya göre tiroid durumu beş ayrı kategoride değerlendirilebilir:

Ötiroidi: Tiroid bezi normal olarak çalışmaktadır. Serum TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri normaldir.

Subklinik hipotiroidi: Serum TSH düzeyi yüksekken, serum sT4 ve sT3 düzeyleri normaldir ve hipotiroidinin klinik semptom ve bulguları yoktur.

Hipotiroidi: Serum sT4 ve sT3 düzeylerinin düşük olduğu tablodur, yani tiroid hormonlarında eksiklik mevcuttur. Bu durumda serum TSH seviyesine göre kendi içinde üç ayrı tabloya ayrılmaktadır. TSH seviyelerinin yüksek, sT4 ve sT3'ün düşük olması primer hipotiroidi lehinedir. Burada hipotalamo-hipofizer sistem normal ancak tiroid bezinin hormon üretiminde sorun vardır. Hipotiroidinin en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir. İyot maruziyeti ve hipotalamo-hipofizer sistemin fonksiyon bozukluğu, ekzojen guatrojenler, sistinoz, akut tiroidit ve radyoterapi esnasında tiroid ışınlaması diğer hipotiridi nedenleridir.

Subklinik hipertiroidi: Serum TSH düzeyi normal aralığın hafif altında iken, serum sT4 ve sT3 düzeyleri normal aralıktadır.

Hipertiroidi: Serumda tiroid hormonlarının arttığı durumdur. TSH düzeyi baskılanmış, serum sT4 ve sT3 düzeyleri artmışsa aşikar hipertiroidi olarak isimlendirilir ve tiroid bezinde

aşırı hormon üretimi veya tiroiditlerdeki hücre hasarı yoluyla depolanmış hormonların dolaşıma salınması nedeni ile oluşur. TSH düzeyi ve tiroid hormon düzeyleri birlikte yüksek saptanırsa tiroid hormon direnci veya TSH salgılayan adenom bu tabloya neden olabilir (102, 103).

Hashimato tiroiditi tanısında kullanılabilecek kabul edilen herhangi bir uluslararası tanı kriteri bulunmamaktadır. HT tanısı klinik bulgularla birlikte tiroid antikorlarının gösterilmesi ve USG bulguları ile konulabilmektedir. Japon Tiroid Derneği tarafından oluşturulan Hashimato tiroiditin tanı kriterleri aşağıda yer almaktadır (104);

1. Klinik bulgular: Başka bir neden olmadan tiroid bezinde büyüme yani guatr olması.
2. Laboratuvar bulgular:
 - ☐ Pozitif anti-TPO antikor,
 - ☐ Pozitif anti-TG antikor,
 - ☐ Tiroid glandında lenfositik infiltrasyon (histolojik inceleme kanıtlanmış).

Hastanın HT kabul edilme şartı: Klinik kriter ve laboratuvar kriterlerinden biri sağlanıyorsa hasta HT kabul edilir.

Hashimato tiroiditi açısından şüphe duyulması gereken durumlar şunlardır (104);

- ☐ Hipotiroidizme neden olacak herhangi bir neden yokken primer hipotiroidisi bulunan kişilerde HT açısından şüphelenilmelidir.
- ☐ Guatr formasyonu ya da tiroid disfonksiyonu olmadığı halde, kişilerde anti-TG veya anti-TPO pozitifliği bulunuyorsa HT açısından şüphelenilmelidir.
- ☐ Tiroid neoplazisi bulunan hastada rastlantısal olarak tiroid antikorları pozitif bulunursa, hasta HT kabul edilmelidir.
- ☐ Tiroid USG’de heterojen veya hipoekoik patern saptanırsa, kişinin muhtemel olarak HT olduğu düşünülür.

Tiroid USG: Tiroid bezi boyutunun belirlenmesinde USG objektif bir yöntemdir. HT’de tiroid dokusunda inflamasyon ve diffüz lenfositik infiltrasyon sonucu görülen ekojenitede azalma yani ‘hipoekojenite’, homojen görünümün bozulması yani ‘heterojenite’ ve seyrek germinal merkezler (psödonodüller) gibi karakteristik yapısal bozukluklar USG’de görülür (105).

Yapılan çalışmalarda göstermiştir ki HT’li hastalarda tiroid USG bulguları önemlidir ve tiroid fonksiyon bozukluğuna % 96 oranında eşlik eder. Tiroid hipoekojenitesi arttıkça hipotiroidi gelişme riski artar (106, 107).

Tiroid sintigrafisi: Eğer USG’de nodül saptanırsa sintigrafiye ihtiyaç duyulur. Sintigrafik inceleme nodüllerin aktivitesi hakkında bilgi verir (108).

Tiroid İnce iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB): İnvaziv bir işlemdir. Şuan günümüzde USG ve tiroid antikorlarının kullanılması sebebiyle HT tanısında TİİAB ihtiyacı kalmamıştır. Malignite açısından şüpheli-riskli nodül varlığında TİİAB gerekebilir (67, 87).

2.2.4.8. Tedavi

HT tedavisinin ana amacı hipotiroidizmin kontrolüdür ve sentetik bir hormon olan levotiroksin (L-T4) 'in kilo başına 1,6-1,8 mikrogram dozunda oral yoldan verilmesinden oluşur (109). Normal dolaşımdaki tirotropin (TSH) seviyelerine ulaşmak için ikame tedavi verilmelidir. Seçilmiş bazı vakalarda L-T4 tedavisi gerekli olmayabilir ve sadece klinik gözlem gereklidir. Glukokortikoidlerin tedavideki rolü, tiroiditi düzenleyebilecekleri ve tiroid fonksiyonunu akut olarak iyileştirebilecekleri için araştırılmıştır, ancak yüksek doz ve uzun süre tedavi ile ilişkili riskler faydadan çok zarar getireceğinden önerilmemektedir (110). Bununla birlikte, kısa süreli prednizolon kullanımı, IgG4-hastalık alt grubunda önerilebilir (111).

Ötiroid hasta grubunda tedaviye gerek yoktur. Subklinik hipotiroidisi olan hasta grubunda gerektiğinde (Tablo-2.5), aşikar hipotiroidi gelişmiş hasta grubunda ise kesinlikle L-T4 ile tiroid replasman tedavisi verilmelidir. HT olan hastaların tiroid bezinde hızlı ve özellikle asimetric bir şekilde olan büyümeler lenfomayı akla getirmelidir. HT ile papiller tiroid kanseri (PTK) arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar bulunsa da tersi durumu gösteren yayınlar da vardır (4).

Tablo 2.5: Subklinik hipotiroidide L-T4 tedavisi başlanacak durumlar (4).

Subklinik Hipotiroidide LT4 Tedavisi Başlanacak Durumlar
1.TSH ≥ 10 mU/mL olan bütün hastalara
2.TSH 4,5-10 mU/mL olup hipotiroidi semptomları olan hastalara
3.TSH değeri 1-3 ay arayla ölçümde 2 kez > 8 mU/mL üzerinde olan hastalar
4.Hızlı-ilerleyici (Progresif) TSH artışı saptanan hastalara
5.Hastada Evre II, guatr olması
6.Yüksek titrelerde anti-tiroid antikor saptanan hastalara
7.Klinik semptomları olan hastalara
8.Çocuk ve adölesan yaş hastalara
9.Bilinen kardiyovasküler (KVS) risk faktörlerinin taşıyan hasta gruplarına

- 10.Sigara içen hastalara
 - 11.Dislipidemisi olan hastalara
 - 12.Bipolar bozukluk, depresyonu olanlara
 - 13.Gebelik veya gebelik planı olan hastalara
 - İnfertilite, ovulatuvar disfonksiyon
- L-T4 replasman tedavisi verilmelidir.

HT tanısı alan kadınlarda gebelik planlanması halinde, öncesinde mutlaka TSH düzeyi bakılmalıdır. Gebeler için hedeflenen TSH düzeylerine uygun L-T4 replasmanı yapılmalı ve TSH hedef değerde tutulmalıdır (4).

Tiroid bezinde aşırı büyümeye neden olmuş ve basıya neden olan guatr var ise cerrahi düşünülmelidir (112).

HT'nin yönetimi için diyet faktörünün önemi son yıllarda sorgulanmıştır (113). Aşırı iyot alımının, genetik olarak yatkın kişilerde tiroglobulinin immünojenitesini arttırarak tiroid otoimmünitesini tetiklediği öne sürülmüştür (114). Bu nedenle, gebelikte toplam 250 mg/gün iyot takviyesi önerilmesine rağmen, HT'de yüksek iyot takviyesi önerilmemektedir (110). Rutin tedavi kapasımına girmese de selenyum takviyesi 200 mg/gün L-T4 tedavisi ile beraber antikor titrelerindeki düşmeyi hızlandırmaktadır (112). HT hastalarında selenyum takviyesinin etkinliği tartışılrsa da, birkaç selenoprotein tiroid fonksiyonunda yer aldığından, tiroid hormonu homeostazında kilit bir rol oynar. Selenyum eksikliği olan HT hastalarında seleno-metionin şeklinde oral yoldan verilmesi faydalı olabilir ve tiroid bezini otoimmün reaksiyondan koruyabilir ancak bununla ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır (115).

2.2.4.9. Prognoz ve Komplikasyonlar

Hashimato tiroiditinin genellikle iyi bir prognozu vardır. Ancak tiroid bezinin büyümesi yani guatrdan dolayı oluşabilecek mekanik problemler, Hashimato ensefalopatisi ve tiroid lenfoması gibi nadir görülen komplikasyonlar açısından uzun dönem takip edilmesi gerekmektedir. Hastaların büyük bir kısmı ötiroid klinik tablosındadır. Ötiroid Hashimato tiroiditli hasta grubundakiler zamanla tiroid dokusundaki yıkıma bağlı hipotiroidiye girebileceği gibi, yıllarca ötiroid olarak da kalabilirler (116).

Yine subklinik hipotiroidizm tablosunda olan hastalarda zamanla belirgin hipotiroidizm tablosu gözlenebilir, bu sebeple takip edilmelidirler. Fakat bu progresyon süreci oldukça yavaş gelişmektedir. 20 yıl boyunca takibi yapılan HT'li hasta grubunu içeren bir kohort çalışmasında subklinik hipotiroidizm tablosunda olan (TSH>6 mIU/ml, T4 normal ve antikor

pozitif) HT'li kadın hastaların %55'inde aşikar hipotiroidizm geliştiği görülmüştür. Yıllık ortalama progresyon hızı %4.3 olarak bulunmuştur. Sadece TSH yüksekliği olan hastaların %33'ünde aşikar hipotiroidizme ilerleme görülmüş ve yıllık progresyon hızı %2.6 olarak saptanmıştır. Sadece otoantikor pozitifliği olan hastalarda ise aşikar hipotiroidizme ilerleme %27, yıllık progresyon hızı %2.1 olarak saptanmıştır. Sublinik hipotiroidizmin aşikar hipotiroidizme ilerleme oranı, erkeklerde kadınlardan 5 kat fazladır. Kadınlarda 45 yaşından sonra bu risk artmaktadır. Başlangıç evresinde TSH düzeyi ve tiroid antikor titresinin yüksek olması aşikar hipotiroidiye doğru progresyonu arttırmaktadır. TSH değeri 20 mIU/ml'nin üzerinde olan ve antimikrozomal antikor titresi 1:100000'den yüksek olan hastalarda aşikar hipotiroidizme ilerleme oranı yıllık %25 saptanmıştır (72).

Kronik otoimmün tiroidit yani HT'nin nadir ancak ciddi önemli bir komplikasyonda tiroid lenfoması gelişmesidir. Yapılan bir çalışmada 8 yıllık takip sonrasında HT'li 5592 japon kadın hasta arasında %0.1 oranında tiroid lenfoması geliştiği saptanmıştır. Tiroid lenfomalı hastaların %80-100'ünde HT'i semptom ve bulguları vardır ve %67-80'inde tiroid otoantikorları yüksek olarak saptanır. Tiroidin lenfomaları sıklıkla non-Hodgkin tipi lenfomalar olup yaşlı kadınlarda daha sık görülmektedir. Tedavi olarak radyoterapi ve kemoterapi kombine olarak verildiğinde 5 yıllık sağkalım oranı %13 ile %92 arasındadır. 65 yaş üstündeki hastaların ve histolojik olarak yüksek gradeli hızla ilerleyen tümörlerin prognozu daha kötüdür (72).

2.3. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)

Kan dolaşımındaki lökositlerin stresle karşı karşıya geldiklerinde cevap olarak verdikleri fizyolojik yanıt; nötrofil sayısındaki artma ve lenfosit sayısında düşme şeklinde olur. Bu sebeple bir inflamasyon belirteci olarak, yoğun bakımlarda nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı rutinde kullanılmaktadır. Vücuttaki sistemik inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişkinin durumu hakkında bilgi veren bir parametre olarak NLO günümüzde kullanılmaktadır (117-119).

Yapılan çoğu çalışmada, NLO'nun inflamatuvar bir belirteç olarak yükseldiği gösterilmiştir. Yükseldiği bu durumlar arasında hipertansiyon, diyabetes mellitus, renal ve hepatik disfonksiyon, metabolik sendrom, akut koroner sendrom, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, kalp kapak hastalıkları, malignite, tiroid fonksiyon bozukluğu, lokal veya sistemik enfeksiyonlar, 3 ay öncesine kadar geçirilmiş enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklar sayılabilir (120).

Nötrofil lenfosit oranı (NLO), subklinik inflamasyon göstergesi olarak kullanılmakta ve önemi son zamanlarda gittikçe artan basit, ucuz ve kolay elde edilebilen bir belirteçdir. Yapılan bazı çalışmalarda, NLO'nun akut kalp yetersizliğinde mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca belirli çalışmalarda, NLO'nun hem kardiyak hem de non-kardiyak hastalıklarda subklinik inflamasyonda rol alan bir gösterge olabileceği de ortaya konulmuştur (121, 122). Yine yapılan bazı çalışmalarda, Hashimoto Tiroiditi ile ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu arasında bir ilişki gösterilmiştir (123, 124).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Grupları

Çalışmanın örneklemini Hashimoto Tiroiditi tanısı almış hastalar ve sağlıklı kişilerden oluşmaktadır. 50 Vaka ve 50 Kontrol grubu olmak üzere 100 kişi alınmıştır. Çalışmamızda Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleus sistemi retrospektif olarak taranmış ve 01/06/2020-01/06/2022 tarihleri aralığında hastanemize başvurarak Hemogram, TSH, T4, T3, Anti-TPO, Anti-Tg ve Tiroid USG bakılmış hastalar; Hashimoto Tiroiditi tanısı alan hastalar (vaka grubu) ve sağlıklı kişiler (kontrol grubu) olarak ikiye ayrılmıştır. Vaka ve Kontrol grubu arasındaki Nötrofil/Lenfosit oranı(NLO) arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

3.2 Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

01/06/2020-01/06/2022 tarihleri aralığında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 18-70 yaş arasında Hashimoto Tiroiditi tanısı alanlar Vaka Grubu ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlıklı kişiler Kontrol Grubu olarak değerlendirilmiş ve çalışmamıza dahil edilmiştir.

Vaka Grubu: Anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) veya anti-tiroglobulin (anti-Tg)'den biri veya ikisi birden yüksek (pozitif) olanlar ve Tiroid ultrasonografi (USG) değerlendirmesinde; parankim heterojen, ekojenite azalmış ve sınırları belirsiz psödonodüller görülüp Hashimoto Tiroiditi tanısı alanlar.

Kontrol Grubu: Hashimoto Tiroiditi olmayan sağlıklı kişiler (TSH, T4, T3, Anti-TPO, Anti-Tg Normal Olanlar).

3.3 Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri (Dışlama Kriterleri)

Çalışmaya dahil edilmeyen hasta grupları aşağıdaki gibidir.

1. Diyabet Mellitus, Koroner Arter Hastalığı (KAH), Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA), Metabolik Sendrom ve Sigara içme öyküsü olanlar
2. 18 yaşından küçük olma
3. 70 yaşından büyük olmak

3.4 İstatiksel Analiz

SPSS version 21.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile bakıldı. Analiz sonucunda normal dağılan değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile normal dağılmayanlar ortanca (minimum-maksimum) ve 25-75 persentil olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile gösterildi. Kategorik veriler, gözlem sayısının yeterli olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız iki grubun kıyasında Student's t test, normal dağılmayanlar için Mann Whitney -U Testi kullanıldı. Sürekli veriler arası ilişki, normal dağılmayanlara Spearman korelasyon testi ile bakıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 100 katılımcının 50(%%0)'si sağlıklı grup , 50(%%0)'si de Hashimoto Tiroiditine sahip hastalardır. 100 katılımcının 26(%26)'sı erkek, 74(%74)'ü kadındır. 100 katılımcının genel yaş ortalaması $39,98 \pm 11,92$ 'dir. Erkek hastaların yaş ortalaması $41,62 \pm 13,77$, kadın hastaların yaş ortalaması ise $39,41 \pm 11,25$ 'dir. Erkek ve kadın hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu($p=0,419$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışmaya Katılan Tüm Grubun Demografik Özellikleri

Özellikler		Sayı (%)	Yaş ^a
Cinsiyet	Erkek	26 (%26)	41,62±13,77
	Kadın	74 (%74)	39,41±11,25
	Genel	100 (%100)	39,98±11,92
*Ortalama ± Standart Sapma ^a Student t Testi p değeri = 0,419			

Sağlıklı gruptaki kişilerin yaş ortalaması 39,3±11,2 iken, Hashimoto Tiroiditi hastalarının yaş ortalaması 40,6 ±12,6'dır. Bu hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu(p=0,571). Sağlıklı gruptaki kişilerin 12(%24)'si erkek, 38(%76)'i kadındır. Hashimoto Tiroiditi hastalarının 14(%28)'ü erkek 36(%72)'si kadındır. Bu hasta gruplarında cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi(p=0,648) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Çalışmadaki Katılımcıların Sağlık Durumuna Göre Demografik Özellikleri

Özellikler	Sağlıklı Grup (N=50)	Hashimoto Tiroiditli Grup (N=50)	p Değeri
Cinsiyet	Sayı (%)	Sayı (%)	0,648 ^a
Erkek	12(%24)	14(%28)	
Kadın	38(%76)	36(%72)	
	Ortalama ± SS*	Ortalama ± SS*	
Yaş	39,3±11,2	40,6 ±12,6	0,571 ^b
^a Pearson Ki-Kare Testi ^b Student t Testi *Standart Sapma			

Çalışmaya alınan toplamda 100 katılımcının laboratuvar değerlerine baktığımızda; bu hastaların kan lökosit($10^3/\text{ul}$) ortalama değeri 7,5±2 medyan değeri 7,16 , en büyük değeri 14,9 en küçük değeri 4,03 , 25-75 persentil değeri 5,94-8,65 bulunmuştur. Nötrofil($10^3/\text{ul}$) ortalama değeri 4,3±1,45 , medyan değeri 4,08 , en büyük değeri 8,9 , en küçük değeri 2,2 , 25-75 persentil değeri 3,3-5,11 bulunmuştur. Lenfosit($10^3/\text{ul}$) ortalama değeri 2,3±0,7 , medyan değeri 2,3 , en büyük değeri 5, en küçük değeri 0,86 , 25-75 persentil değeri 1,89-2,69 bulunmuştur. Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO) ortalama değeri 1,94±0,73 , medyan değeri 1,8 , en büyük değeri 3,76 , en küçük değeri 0,8, 25-75 persentil değeri 1,4-2,39 bulunmuştur. Hemogloblin(g/dL) ortalama değeri 13,14±1,46, medyan değeri 13, en büyük değeri 16,8 , en

küçük değeri 9,2, 25-75 persentil değeri 12-13,96 bulunmuştur. Hematokrit (%) ortalama değeri $40,1 \pm 4,1$, medyan değeri 39,3 , en büyük değeri 51,94 , en küçük değeri 30,6 , 25-75 persentil değeri 37,5-42,8 bulunmuştur. CRP(mg/L) ortalama değeri $2,37 \pm 3,59$, medyan değeri 0,8 , en büyük değeri 21,73 , en küçük değeri 0,13 , 25-75 persentil değeri 0,2-3,23 bulunmuştur. TSH(mIU/L) ortalama değeri $2,8 \pm 3,3$, medyan değeri 1,87 , en büyük değeri 24,62 , en küçük değeri 0,01 , 25-75 persentil değeri 0,99-3,17 bulunmuştur. Serbest T3(ng/dl) ortalama değeri $4,4 \pm 1$, medyan değeri 4,43 , en büyük değeri 7,37 , en küçük değeri 2,4 , 25-75 persentil değeri 3,65-5,24 bulunmuştur. Serbest T4 (µg/dl) ortalama değeri $10,24 \pm 5,5$, medyan değeri 12,29 , en büyük değeri 18,4 , en küçük değeri 0,87 , 25-75 persentil değeri 9-13,3 bulunmuştur. Anti-TPO(IU/mL) ortalama değeri $349,9 \pm 604,6$, medyan değeri 33,34 , en büyük değeri 2283,3 , en küçük değeri 0,01 , 25-75 persentil değeri 0,2-405,3 bulunmuştur. Anti-Tiroglobulin(IU/mL) ortalama değeri $148,4 \pm 965,9$, medyan değeri 2,52 , en büyük değeri 9648,6 , en küçük değeri 0,36 , 25-75 persentil değeri 1,15-42,3 bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Çalışmaya Alınan Tüm Katılımcıların Laboratuvar Değerleri

	Ortalama $\pm$ SS*	Yüzde 25-75	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Ortanca
Lökosit(10^3 /ul)	$7,5 \pm 2$	5,94-8,65	4,03	14,9	7,16
Nötrofil(10^3 /ul)	$4,3 \pm 1,45$	3,3-5,11	2,2	8,9	4,08
Lenfosit(10^3 /ul)	$2,3 \pm 0,7$	1,89-2,69	0,86	5	2,3
NLO ^a	$1,94 \pm 0,73$	1,4-2,39	0,8	3,76	1,8
Hemoglobin(g/dL)	$13,14 \pm 1,46$	12-13,96	9,2	16,8	13
Hematokrit (%)	$40,1 \pm 4,1$	37,5-42,8	30,6	51,94	39,3
CRP(mg/L)	$2,37 \pm 3,59$	0,2-3,23	0,13	21,73	0,8
TSH(mIU/L)	$2,8 \pm 3,3$	0,99-3,17	0,01	24,62	1,87
Serbest T3(ng/dl)	$4,4 \pm 1$	3,65-5,24	2,4	7,37	4,43
Serbest T4 (µg/dl)	$10,24 \pm 5,5$	9-13,3	0,87	18,4	12,29
Anti TPO(IU/mL)	$349,9 \pm 604,6$	0,2-405,3	0,01	2283,3	33,34
Anti Tiroglobulin(IU/mL)	$148,4 \pm 965,9$	1,15-42,3	0,36	9648,6	2,52
*Standart Sapma ^a Nötrofil/Lenfosit Oranı					

Çalışmaya alınan sağlıklı grup ve Hashimoto Tiroiditli gruptaki katılımcıların mevcut laboratuvar parametrelerinin kıyaslanmasına bakacak olursak; kandaki lökosit($10^3/\text{ul}$) 'in sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 6,77(5,64-10,39), ve Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri 7,97(4-14,9)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p=0,026$). Nötrofil($10^3/\text{ul}$)'in sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 3,58(2,2-7,1), Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri 4,73(2,34-8,9)'tür ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Lenfosit($10^3/\text{ul}$)'in sağlıklı gruptaki ortalama değeri $2,5\pm0,68$, Hashimoto Tiroiditli hastalardaki ortalama değeri $2,23\pm0,73$, ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,063$). Nötrofil/Lenfosit oranının sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 1,48(0,81-3,5), Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri 2,14(1-3,76)'tür ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Hemogloblin(g/dL)'nin sağlıklı gruptaki ortalama değeri $12,98\pm1,6$, Hashimoto Tiroiditli hastalardaki ortalama değeri $13,31\pm1,3$, ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,26$). Hematokrit (%)'in sağlıklı gruptaki ortalama değeri $39,95\pm4,17$, Hashimoto Tiroiditli hastalardaki ortalama değeri $40,3\pm4,06$, ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,648$). CRP(mg/L)'nin sağlıklı gruptaki medyan değeri 0,6(0,13-16), Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan değeri 1,22(0,2-21,73), medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,449$) (Tablo 4.4).

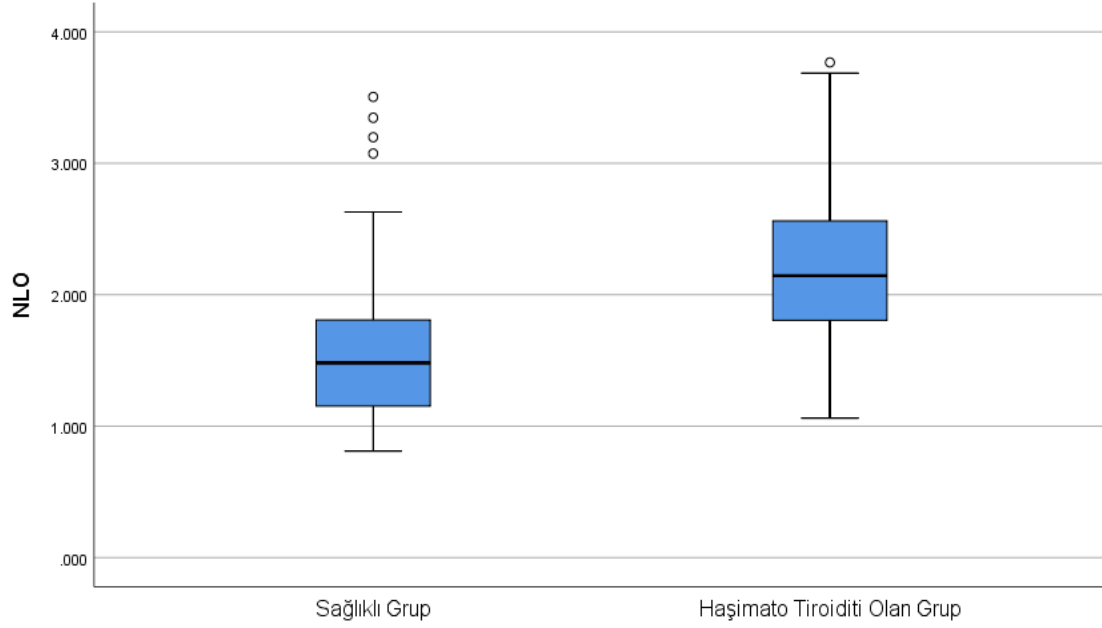
TSH(mIU/L)'in sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 1,53(0,17-4,45), Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri 2,72(0,01-24,62)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p=0,002$). Serbest T3(ng/dl)'ün sağlıklı gruptaki ortalama değeri $4,43\pm1,03$, Hashimoto Tiroiditli hastalardaki ortalama değeri $4,37\pm0,99$, ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,771$). Serbest T4 ($\mu\text{g/dl}$)'ün sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 12,61(0,9-18,26), Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri 11,6(0,87-18,4)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,079$). Anti-TPO(IU/mL)'nin sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 0,2(0,01-44,39), Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri 399,3(10,26-2283,3)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). Anti-Tiroglobulin(IU/mL)'nin sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 1,18(0,36-3,23), Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri 40,8(1,01-9648,6)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel

açından anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$) (Tablo 4.4). Sağlıklı ve Hashimoto Tiroiditi Olan Gruplardaki Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının gösterimi Şekil 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.4: Çalışmaya Alınan Sağlıklı Grup ve Hashimoto Tiroiditli Gruptaki Katılımcıların Mevcut Laboratuvar Parametrelerinin Kıyaslanması

Değişkenler	Sağlıklı Grup (N=50)	Hashimoto Tiroiditli Grup (N=50)	p Değeri
Lökosit(10^3 /ul)	6,77(5,64-10,39)	7,97(4-14,9)	0,026**
Nötrofil(10^3 /ul)	3,58(2,2-7,1)	4,73(2,34-8,9)	<0,001**
Lenfosit(10^3 /ul)	2,5±0,68	2,23±0,73	0,063*
NLO ^a	1,48(0,81-3,5)	2,14(1-3,76)	<0,001**
Hemoglobin(g/dL)	12,98±1,6	13,31±1,3	0,26*
Hematokrit (%)	39,95±4,17	40,3±4,06	0,648*
CRP(mg/L)	0,6(0,13-16)	1,22(0,2-21,73)	0,449**
TSH(mIU/L)	1,53(0,17-4,45)	2,72(0,01-24,62)	0,002**
Serbest T3(ng/dl)	4,43±1,03	4,37±0,99	0,771*
Serbest T4 (µg/dl)	12,61(0,9-18,26)	11,6(0,87-18,4)	0,079**
Anti-TPO(IU/mL)	0,2(0,01-44,39)	399,3(10,26-2283,3)	<0,001**
AntiTiroglobulin(IU/mL)	1,18(0,36-3,23)	40,8(1,01-9648,6)	<0,001**
*Student t Test ^a Nötrofil/Lenfosit Oranı **Mann Whitney U Testi			

Şekil 4.1: Sağlıklı ve Hashimoto Tiroiditi Olan Gruplardaki Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Gösterimi

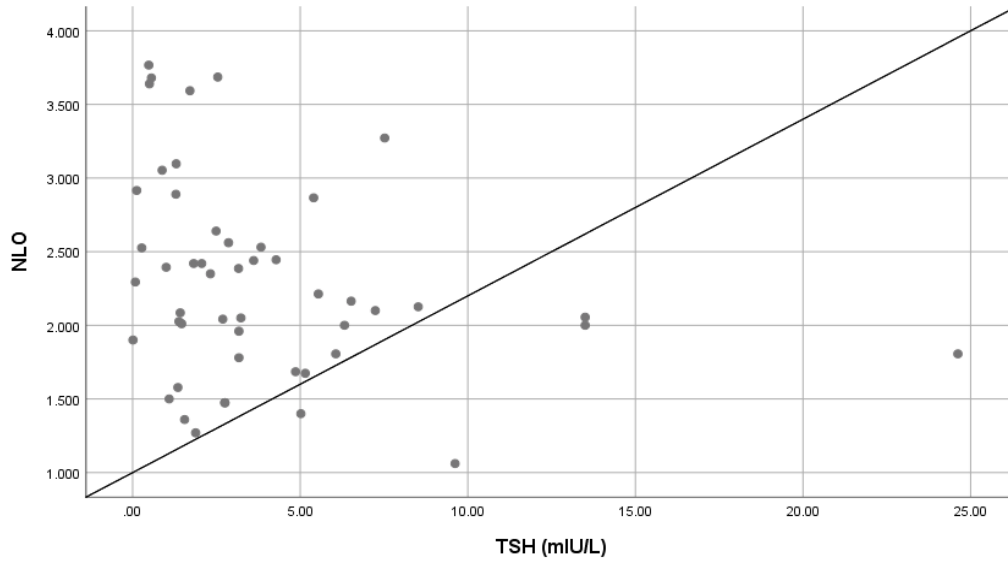


Çalışmaya Alınan Hashimoto Tiroiditi olan gruptaki katılımcıların kan Nötrofil/Lenfosit oranının Tiroit Fonksiyon Testleri ile ilişkisine baktığımızda, TSH(mIU/L) ile Nötrofil/Lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönde zayıf ilişki tespit edilmiştir ($p=0,024$). Serbest T3(ng/dl) ve Serbest T4 ($\mu\text{g/dl}$) değerleri ile Nötrofil/Lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur ($p=0,550;0,132$) (Tablo 4.5). Hashimoto Tiroiditi olan gruptaki katılımcıların kan Nötrofil/Lenfosit Oranının TSH (mIU/L) düzeyi ile ilişkisinin gösterimi Şekil 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.5: Çalışmaya Alınan Hashimoto Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Tiroit Fonksiyon Testleri ile İlişkisi

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı (r)*	p Değeri
TSH(mIU/L)	-0,319	0,024
Serbest T3(ng/dl)	0,086	0,550
Serbest T4 ($\mu\text{g/dl}$)	0,216	0,132
*Spearman Korelasyon(<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)		

Şekil 4.2 : Hashimato Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının TSH (mIU/L) Düzeyi ile İlişkisi

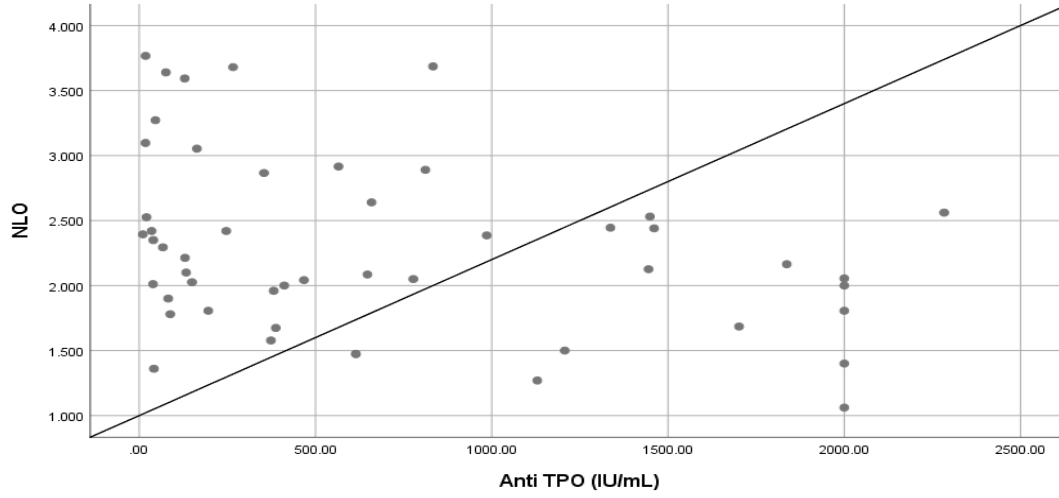


Çalışmaya Alınan Hashimato Tiroiditi olan gruptaki katılımcıların kan Nötrofil/Lenfosit oranının Tiroit Antikor düzeyleri ile ilişkisine baktığımızda, Anti-TPO(IU/mL) ile Nötrofil/Lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönde zayıf ilişki tespit edilmiştir($p=0,046$). Anti-Tiroglobulin(IU/mL) değerleri ile Nötrofil/Lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur ($p=0,165$) (Tablo 4.6). Hashimato Tiroiditi olan gruptaki katılımcıların kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Anti TPO(IU/mL) düzeyi ile ilişkisinin gösterimi Şekil 4,3’de verilmiştir.

Tablo 4.6: Çalışmaya Alınan Hashimato Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Tiroit Antikor Düzeyleri ile İlişkisi

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı (r)*	p Değeri
Anti TPO(IU/mL)	-0,283	0,046
AntiTiroglobulin(IU/mL)	-0,200	0,165
*Spearman Korelasyon(<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)		

Şekil 4.3: Hashimato Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Anti-TPO(IU/mL) Düzeyi ile İlişkisi



Çalışmaya Alınan Hashimato Tiroiditi olan gruptaki katılımcıların kan Nötrofil/Lenfosit oranının diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisine baktığımızda, lökosit($10^3/\text{ul}$), hemoglobin(g/dL), hematokrit (%),CRP(mg/L)'nin Nötrofil/Lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur ($p=0,121;0,554;0,538;0,790$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Çalışmaya Alınan Hashimato Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Diğer Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı (r)*	p Değeri
Lökosit($10^3/\text{ul}$)	0,222	0,121
Hemoglobin(g/dL)	-0,086	0,554
Hematokrit (%)	-0,089	0,538
CRP(mg/L)	-0,039	0,790
*Spearman Korelasyon(<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)		

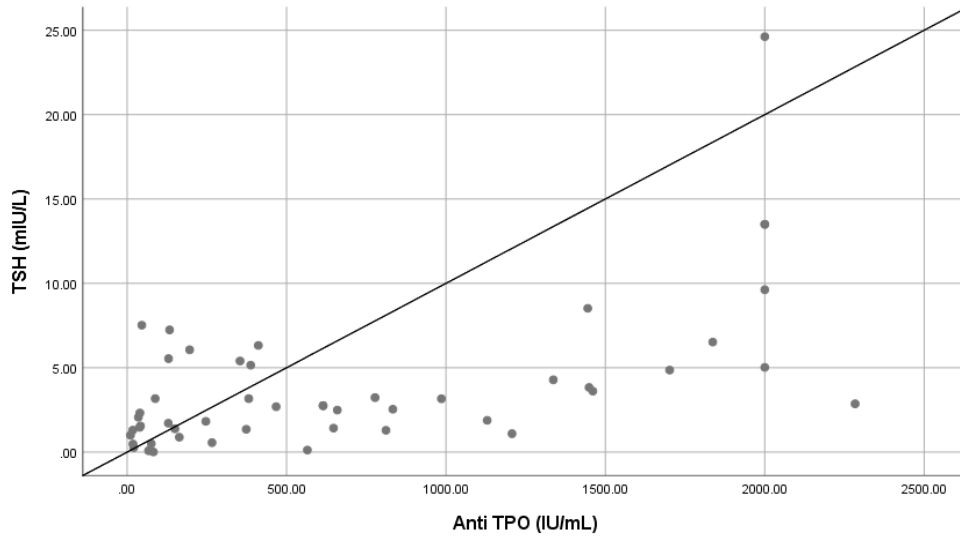
Çalışmaya alınan Hashimato Tiroiditi olan gruptaki katılımcıların kan TSH (mIU/L) Tiroit Antikor düzeyleri ile ilişkisi baktığımızda; Anti-TPO(IU/mL) ile TSH(mIU/L) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde orta düzeyde ilişki vardır ($p<0,001$). Anti-Tiroglobulin(IU/mL) ile TSH (mIU/L) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde

zayıf ilişki vardır ($p=0,048$)(Tablo 4.8). Hashimato Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan TSH (mIU/L) Düzeyinin Anti-TPO(IU/mL) ve Anti-Tiroglobulin(IU/mL) düzeyleri ile ilişkisi Şekil 4.4 ve 4.5’ te gösterilmiştir.

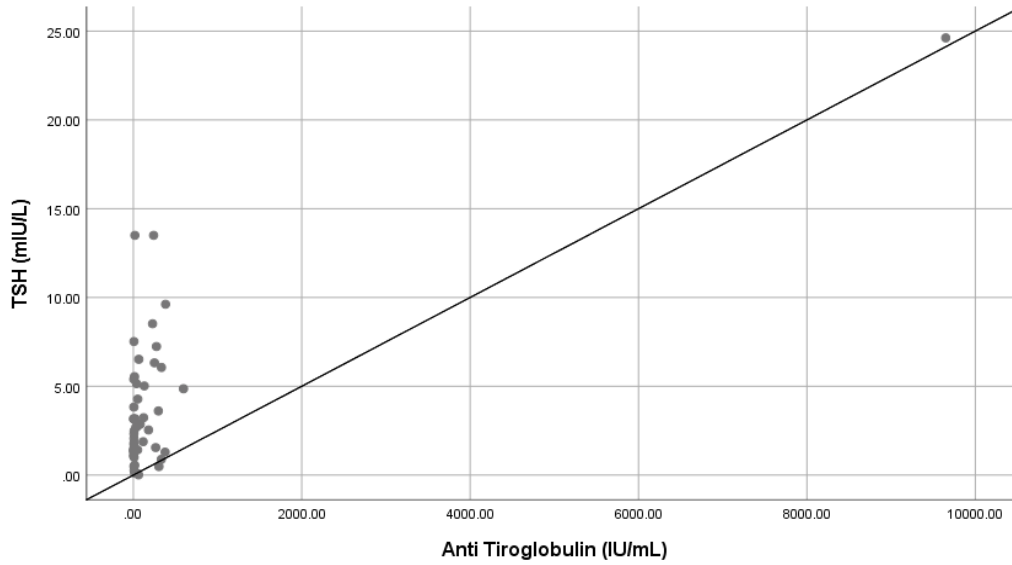
Tablo 4.8: Çalışmaya Alınan Hashimato Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan TSH (mIU/L) Düzeyinin Tiroit Antikor Düzeyleri ile İlişkisi

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı (r)*	p Değeri
Anti TPO(IU/mL)	0,553	<0,001
Anti-Tiroglobulin(IU/mL)	0,281	0,048
*Spearman Korelasyon(<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)		

Şekil 4.4: Hashimato Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan TSH (mIU/L) Düzeyinin Anti-TPO(IU/mL) Düzeyi ile İlişkisi



Şekil 4.5 : Hashimoto Tiroiditi Olan Gruptaki Katılımcıların Kan TSH (mIU/L) Düzeyinin Anti-Tiroglobulin(IU/mL) Düzeyi ile İlişkisi



Çalışmaya alınan Sağlıklı gruptaki katılımcıların kan Nötrofil/Lenfosit Oranının mevcut kan laboratuvar parametreleri ile ilişkisine baktığımızda; Lökosit(10^3 /ul), Hemoglobin(g/dL), Hematokrit (%),CRP(mg/L), TSH(mIU/L), Serbest T3(ng/dl), Serbest T4 (μ g/dl), Anti-TPO(IU/mL) ve Anti-Tiroglobulin(IU/mL) düzeyleri ile kan Nötrofil/Lenfosit Oranı düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur ($p=0,248;0,435;0,559;0,941;0,668;0,812;0,484;0,947;0,279$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Çalışmaya Alınan Sağlıklı Gruptaki Katılımcıların Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Mevcut Kan Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı (r)*	p Değeri
Lökosit(10^3 /ul)	0,166	0,248
Hemoglobin(g/dL)	0,113	0,435
Hematokrit (%)	0,085	0,559
CRP(mg/L)	-0,011	0,941
TSH(mIU/L)	-0,062	0,668
Serbest T3(ng/dl)	-0,035	0,812
Serbest T4 (μ g/dl)	0,101	0,484
Anti-TPO(IU/mL)	-0,010	0,947
Anti-Tiroglobulin(IU/mL)	0,156	0,279
*Spearman Korelasyon(<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)		

5. TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditi (HT) ilk olarak 1912 yılında tanımlanmış olup, tiroiditlerin en yaygın görülen şeklidir (125, 126). Kadınlarda erkeklerden daha sıklıkla görülür. Klinik olarak hipotiroidizm, ötiroidizm veya daha az sıklıkla hipertiroidizm ile ilişkili olabilen otoimmün etyolojiye sahip bir hastalıktır. Bununla beraber, vakaların çoğu hipotiroidi kliniği ile kendini gösterir. Tiroid dokusuna yönelik en önemli ve en sık pozitif saptanan antikor tiroid peroksidazdır (53, 127).

Tanıda otoantikordardan anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) veya anti-tiroglobulin (anti-Tg)'den biri %90 olasılıkla, bazen iki otoantikor birden yüksek bulunur. HT hastalarının Tiroid ultrasonografi (USG) değerlendirmesinde karakteristik olarak; inflamasyon ve diffüz lenfositik infiltrasyon sonucu parankimde ekojenitede azalma (hipoekojenite), homojen görünümün bozulması (heterojenite) ve sınırları belirsiz psödonodüller (seyrek germinal merkezler) görülebilir. USG ile değerlendirme HT tanısında şart değildir. Bununla birlikte parankimdeki heterojenitenin derecesinin değerlendirilmesi, tiroid boyutlarının ölçümü ve gerçek nodül varlığını tespit etmek amacıyla önem taşımaktadır (4, 5).

Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), son zamanlarda önemi gittikçe artan, ucuz, kolay elde edilebilen bir belirteçdir. Subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, NLO'nun akut kalp yetersizliğinde mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca farklı çalışmalarda, NLO'nun hem kardiyak hem de kardiyak olmayan hastalıklarda subklinik inflamasyonda rol alan bir belirteç olabileceği de savunulmuştur. Çeşitli çalışmalarda, Hashimoto Tiroiditi ile ateroskleroz ve endotel hasarı/disfonksiyonu arasında ilişki gösterilmiştir (121, 123). Bu çalışmada Hashimoto tiroiditi tanısı olan hastalarla, sağlıklı kişilerin Nötrofil/Lenfosit oranları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamıza dahil edilen toplam 100 katılımcının 50(%50)'si sağlıklı grup , 50(%50)'si de Hashimoto tiroiditine sahip hastalardır. 100 katılımcının 26(%26)'sı erkek, 74(%74)'ü kadındır. 100 katılımcının genel yaş ortalaması $39,98 \pm 11,92$ 'dir. Erkek hastaların yaş ortalaması $41,62 \pm 13,77$, kadın hastaların yaş ortalaması ise $39,41 \pm 11,25$ 'dir. Erkek ve kadın hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu($p=0,419$). Sağlıklı gruptaki kişilerin yaş ortalaması $39,3 \pm 11,2$ iken, Hashimoto tiroiditi hastalarının yaş ortalaması $40,6 \pm 12,6$ 'dır. Bu hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu($p=0,571$). Sağlıklı gruptaki kişilerin 12(%24)'si erkek, 38(%76)'i kadındır.

Hashimato tiroiditi hastalarının 14(%28)'ü erkek 36(%72)'sı kadındır. Bu hasta gruplarında cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi($p=0,648$).

Hashimato tiroiditi sıklıkla 30-50'li yaşlar aralığında olan kadın hastalarda görülmekte ve ailesel özellik göstermektedir. Çalışmamıza bakıldığında Hashimato tiroiditi hastalarının yaş ortalaması $40,6 \pm 12,6$ bulunmuş olup genel olarak 30-50 yaş aralığında bulunduğu görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen Hashimoto tiroiditli hastaların yaş ortalaması önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir (128).

HT olguları %95 oranında kadın olup, erkeklere kıyasla 8-10 kat daha sık gözlenmektedir (59, 129). Çalışmamızdaki HT olgularının %72'si aynı nispeten benzer şekilde çoğunlukla kadın hastalardan oluşmaktaydı. Elde edilen bu sonuç daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermekte olup HT'nin kadınlarda daha sık görüldüğünü desteklemektedir (1). Çalışmamızda yaş ve cinsiyet dağılımı, literatür ile uyumlu bulunmuştur. Sıklıkla hastalığın başlangıç evresinde guatr ile beraber ötiroidizm veya hipotiroidizm kliniği hakimdir. Bu sebeple bir çok olgu semptomsuzdur ve tanı tesadüfen konur. Başlangıç evrede ötiroid olan olgular sıklıkla guatrın neden olduğu sorunlar sebebiyle rutin tetkik esnasında teşhis edilirken, olguların sadece %20'si başlangıçtaki hipotiroidi semptom ve bulguları ile dikkati çekmektedir. HT tanısı alan olguların %80'inde tanı anında sT4, sT3 ve TSH düzeyleri normal sınırlardadır. Çalışmamıza tiroid antikorları pozitif saptanan Hashimato tiroiditli hastalar dahil edildi. Dahil edilen HT olgularının çoğunluğu ötiroid iken, az bir kısmı hipotiroidi fazındaydı. HT olguların çoğunluğunun ötiroid kliniğinde olması literatür ile uyumludur.

Çalışmamıza alınan sağlıklı grup ve Hashimato Tiroiditli gruptaki katılımcıların mevcut laboratuvar parametrelerinin kıyaslanmasına bakacak olursak; kandaki lökosit($10^3/\text{ul}$) 'in sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 6,77(5,64-10,39), ve Hashimato Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri 7,97(4-14,9)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p=0,026$). Nötrofil($10^3/\text{ul}$)'in sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 3,58(2,2-7,1), Hashimato Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri 4,73(2,34-8,9)'tür ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Lenfosit($10^3/\text{ul}$)'in sağlıklı gruptaki ortalama değeri $2,5 \pm 0,68$, Hashimato Tiroiditli hastalardaki ortalama değeri $2,23 \pm 0,73$, ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,063$). Nötrofil/Lenfosit oranının sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 1,48(0,81-3,5), Hashimato Tiroiditli hastalardaki medyan(min-

maks) değeri 2,14(1-3,76) ‘tür ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p<0,001$).

Erhan Önalın ve Mehmet Aslan’ın Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim dalında yaptığı retrospektif kesitsel çalışmada; 1 Ocak 2017 ile 1 Kasım 2018 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üzeri Hashimoto tiroiditi olan hastalarının verilerini içeriyordu. Sağlıklı bir kontrol grubu da oluşturulmuştur ve çalışmaya dahil edilmiştir. TSH, serbest T4, serbest T3, anti-tiroid peroksidaz, tam kan sayımı ve C-reaktif protein sonuçları hem olguların hem de kontrollerin dosyalarından elde edilmiş ve her iki grup için nötrofil/lenfosit oranı NLO olarak hesaplanmıştır. 477 olgunun 377’si (%79) vaka ve 100’ü (%21) kontrol grubuydu ($p<0,001$). NLO olgularda kontrollere göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p< 0,05$) (130). Çalışmamızda da Hashimoto Tiroiditli hasta grubunda sağlıklı gruba göre lökosit, nötrofil ve NLO oranı yüksek bulunmuştur ve çalışmamızı destekler niteliktedir.

Gölali Aktaş, Mustafa Otur ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmaya; 90 Hashimoto Tiroiditi tanılı hasta ve 64 sağlıklı gönüllü kişi olmak üzere toplam 154 katılımcı dahil etmişlerdir. Olguların laboratuvar verileri retrospektif olarak dahiliye kliniğine başvuran hastalardan toplanmıştır. Olgular için lökosit sayısı (WBC), nötrofil sayısı (Neu), lenfosit sayısı (Lym), hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), ortalama eritrosit hacmi (MCV), trombosit sayısı (Plt) kaydedilmiş ve NLO hesaplanmıştır. Çalışmanın bulguları; HT ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla 37 ± 11 ve 39 ± 9 idi. Yaşlar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,27$). HT grubu 75 kadın ve 15 erkekten, kontrol grubu ise 56 kadın ve sekiz erkekten oluştu. HT ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,47$). Tüm kontrol grubunun tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest T4 ve serbest T3 seviyeleri normalken, HT hastalarının 22’si tirotoksik (yüksek T4 veya T3 ile birlikte baskılanmış TSH seviyeleri). HT hastalarının hiçbirisi hipotiroid değildi. HT grubunun NLO’su (2.1 [1.3-5.8]), kontrol grubuna göre (1.9 [0.6-3.3]) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,04$) (131). Çalışmamızda da Hashimoto Tiroiditli hasta grubunda kontrol grubuna göre NLO oranı yüksek bulunmuştur ve çalışmamızı destekler niteliktedir.

Çalışmamıza alınan sağlıklı grup ve Hashimoto Tiroiditli gruptaki katılımcıların mevcut TSH, T3, T4 ve tiroid antikor değerlerini kıyaslayacak olursak; TSH(mIU/L)’ın sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 1,53(0,17-4,45), Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri 2,72(0,01-24,62)’dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel

açından anlamlı fark vardır ($p=0,002$). Serbest T3(ng/dl)'ün sağlıklı gruptaki ortalama değeri $4,43\pm1,03$, Hashimoto Tiroiditli hastalardaki ortalama değeri $4,37\pm0,99$, ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,771$). Serbest T4 ($\mu\text{g/dl}$)'ün sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri $12,61(0,9-18,26)$, Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri $11,6(0,87-18,4)$ 'dır ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,079$). Anti-TPO(IU/mL)'nin sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri $0,2(0,01-44,39)$, Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri $399,3(10,26-2283,3)$ 'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). Anti-Tiroglobulin(IU/mL)'nin sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri $1,18(0,36-3,23)$, Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri $40,8(1,01-9648,6)$ 'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$).

Serum anti-TPO ve anti-Tiroglobulin düzeylerinin ölçümü Hashimoto Tiroiditinde tanı amacıyla kullanılmasının yanında özellikle subklinik hipotiroidi ve postpartum tiroidit öngördürücü olması, bir takım ilaçların tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olabileceğinin habercisi olması, IVF yanıtıslığı için risk faktörü olması gibi sebeplerle de kullanılmaktadır. Antitiroid otoantikor pozitifliğinin tanı amaçlı kullanıldığı Hashimoto Tiroiditi için CD8+ T lenfositleri, sitokinler ve antitiroid antikorların aracılık ettiği sitotoksititeyi de içeren bir takım otoimmün mekanizmalar öne sürülmektedir. Genetik olarak yatkınlık ve diyetle iyot alımının artması gibi çevresel faktörler ise anti-TPO ve anti-Tiroglobulin pozitifliği için önemli risk faktörleridir (132). Anti-TPO'nun Hashimoto Tiroiditi tanısında çok önemli yere sahip olmasına rağmen HT'nin prognostik değeri için kesin bilgiler mevcut değildir. Fakat yüksek titrede anti-TPO pozitifliği saptanan hastalarda, hipotiroidizm kliniği insidansının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (72).

Ewa Jastrzebska-Bohaterewicz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; Hashimoto tiroiditi tanısı olan 109 hastadan oluşan bir grupta sırasıyla %85.53 ve %78.89 anti-Tiroglobulin antikorları ve anti-TPO antikorları pozitif saptanmıştır. Anti-Tiroglobulin antikorları hastaların %14,67'sinde, anti-TPO ise %21,1'inde saptanmamıştır. Hastaların sadece %1,83'ünde her iki antikor da saptanmamıştır. Graves hastalığı olan 79 hastadan oluşan bir grupta anti-Tiroglobulin ve anti-TPO antikorları için sırasıyla %62.02 ve %91.13 pozitif bulunmuştur. Anti-Tiroglobulin antikorları hastaların %37,97'sinde, anti-TPO ise %8,66'sında saptanmamıştır (133). Çalışmamıza dahil edilen Hashimoto Tiroiditli hastaların anti-TPO ve/veya anti-Tiroglobulin antikorları pozitifdir. Hasta grubu antikor pozitifliğine göre

oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise tiroid fonksiyonları normal, antikor pozitifliği olmayan sağlıklı kişilerden oluşturulmuştur. HT'de otoantikor pozitifliği yüksek oranda bulunmaktadır ve çoğu hasta bu şekilde tanı almaktadır. Çalışmamızda literatürü destekler nitelikte HT hastalarında yüksek titrede tiroid otoantikorları saptanmıştır.

Çalışmaya alınan Hashimoto Tiroiditi olan gruptaki katılımcıların kan Nötrofil/Lenfosit oranının Tiroit Fonksiyon Testleri ile ilişkisine baktığımızda, TSH(mIU/L) ile Nötrofil/Lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönde zayıf ilişki tespit edilmiştir($p=0,024$). Serbest T3(ng/dl) ve Serbest T4 ($\mu\text{g/dl}$) değerleri ile Nötrofil/Lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur ($p=0,550;0,132$).

Çalışmaya Alınan Hashimoto Tiroiditi olan gruptaki katılımcıların kan Nötrofil/Lenfosit oranının Tiroit Antikor düzeyleri ile ilişkisine baktığımızda, anti-TPO(IU/mL) ile Nötrofil/Lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönde zayıf ilişki tespit edilmiştir($p=0,046$). Anti-Tiroglobulin(IU/mL) değerleri ile Nötrofil/Lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur ($p=0,165$).

Çalışmaya Alınan Hashimoto Tiroiditi olan gruptaki katılımcıların kan Nötrofil/Lenfosit oranının diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisine baktığımızda, lökosit($10^3/\text{ul}$), hemoglobin(g/dL), hematokrit (%),CRP(mg/L)'nin nötrofil/lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur($p=0,121;0,554;0,538;0,790$).

Erhan Önalın ve Emir Dönder'in Ocak 2018-Kasım 2018 tarihleri aralığında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye bölümü polikliniğine başvuran hastalara ait dosyaların geriye dönük taranması ile yapılan çalışmada, Hashimoto Tiroiditi tanısı alan 121 hasta (bu hastaların 18'i erkek, 103'ü kadın) ve 100 sağlıklı kişiden (bu kişilerin 44'ü erkek, 56'ü kadın) oluşan kontrol grubu oluşturulmuştur. NLO, HT tanısı olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $2,43 \pm 0,94$ ve $2,11 \pm 0,81$; $p<0,05$). NLO'nun anti-TPO, TSH ve serbest T4 ile istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte negatif korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir (134). Çalışmanın çalışmamıza bakan yönleri yine Hashimoto Tiroiditli hasta grubunda sağlıklı gruba göre NLO oranı yüksek bulunmuştur ve çalışmamızı destekler niteliktedir. Bu çalışma ile benzer şekilde çalışmamızda; NLO ile TSH ve NLO ile anti-TPO arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönde zayıf korelasyon tespit edilmiştir. Ancak çalışmamızda NLO ile serbest T4 ve serbest T3 arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur.

Oğuzhan Aksu ve arkadaşlarının Ocak 2014 tarihli Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endorinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bölümünde yaptıkları

81 HT tanılı hasta ve 54 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmada; NLO, HT hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (sırayla $2,37 \pm 1,46$ 'ya karşı $1,80 \pm 0,67$, $p < 0,003$), ayrıca NLO ile anti-TPO ve anti-Tiroglobulin arasında negatif fakat istatistiksel olarak anlamsız bir korelasyon saptanmışlardır (135). İçerik olarak çalışmamıza benzeyen bu çalışmanın, çalışmamıza bakan yönleri değerlendirildiğinde yine HT hasta grubunda sağlıklı gruba göre NLO oranı yüksek bulunmuştur ve çalışmamızı destekler niteliktedir. Bu çalışmada istatistiksel olarak anlamsız olmasına rağmen çalışmamızda anti-TPO ile NLO arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda TSH ile NLO arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönde zayıf ilişki tespit edilmiş ancak T3 ve T4 arasında ile NLO arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Literatür tarandığında çalışmamızda saptanan TSH ile NLO arasındaki negatif yöndeki zayıf ilişkiyi başka çalışmamalarda da saptanmış ancak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Daha ayrıntılı hasta gruplarını içeren çalışmalarla NLO ile TSH/T3/T4/anti-TPO/anti-Tiroglobulin arasındaki ilişki incelenmeli ve desteklenmelidir.

Çalışmaya alınan Hashimoto Tiroiditi olan gruptaki katılımcıların kan TSH (mIU/L) Tiroit Antikor düzeyleri ile ilişkisine baktığımızda; Anti-TPO(IU/mL) ile TSH (mIU/L) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde orta düzeyde ilişki vardır ($p < 0,001$). Anti-Tiroglobulin(IU/mL) ile TSH (mIU/L) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardır ($p = 0,048$).

Çalışmamızda Hashimoto Tiroiditi olan gruptaki katılımcıların kan TSH düzeyleri ile anti-tiroid antikor olan anti-TPO arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. ($p < 0,001$). Anti-tiroid antikorların özellikle otoimmün tiroid hastalıklarında yüksek olduğu bilinmektedir. Hashimoto Tiroiditi de sonuç olarak hipotiroidiyle sonuçlanan bir hastalık olduğu düşünülürse TSH yüksekliği ile anti-tiroid antikorlarının pozitif yönde ilişkili olmaları beklenmektedir. Literatüre bakıldığında Humaira Ali ve ark. yaptığı bir çalışmada düşük TSH düzeyleri ile yüksek anti-tiroid antikorlar arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir (136). Bu sebeple bulduğumuz sonuçlar anlamlı olsa da bu konu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulabilir.

Çalışmaya alınan sağlıklı gruptaki katılımcıların kan Nötrofil/Lenfosit Oranının mevcut kan laboratuvar parametreleri ile ilişkisine baktığımızda; Lökosit(10^3 /ul), Hemogloblin(g/dL), Hematokrit (%),CRP(mg/L), TSH(mIU/L), Serbest T3(ng/dl), Serbest T4 (µg/dl), Anti

TPO(IU/mL) ve Anti Tiroglobulin(IU/mL) düzeyleri ile kan Nötrofil/Lenfosit Oranı düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur ($p=0,248;0,435;0,559;0,941;0,668;0,812;0,484;0,947;0,279$).

Nötrofil/Lenfosit oranı subklinik inflamasyonu göstermektedir ve önemi son yıllarda gittikçe artan basit, ucuz ve kolayca hesaplanabilen bir belirteçtir. Lökositlerin strese karşılaştıklarında verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artma ve lenfosit sayısında bir azalmaya sebep olduğundan, bu değerin birbirine oranlanması ile elde edilen değer bir inflamasyon göstergesi olarak kullanılmakta/değerlendirilmektedir (137, 138). NLO akut ve kronik inflamasyon ile ilişkili birçok hastalıkta arttığı literatürler incelendiğinde karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalıkların içinde ilk sırayı tümöral olgular oluşturmakla beraber, iskemik inme, akut miyokard infarktüsü, aterosklerotik hastalıklar, akut pankreatit gibi birçok farklı hastalık grubunda inflamasyonun bir belirteci olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (139, 140). İnflamasyonun akut döneminde lenfosit düzeyinde minimal bir artış gözlenmektedir. Fakat ilk 24 saat içinde lenfopeni tablosu ortaya çıkar. Kontrol altına alınamamış inflamasyon, lenfosit dağılımında değişikliğe sebep olarak apoptozis kaskadını uyarıp lenfopeninin derinleşmesine neden olur (141). Aynı şekilde vücutta stres ve inflamasyon ile karşılaşan kan dolaşımındaki lökositlerin verdiği fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında düşüş şeklindedir. Sonuç olarak bakılacak olursa, inflamasyonda erken dönemde nötrofil sayısı artarken göreceli bir lenfopeni tablosu ile karşılaşılmaktadır. Bu durum inflamasyon derinleştikçe artış göstermektedir (121).

Lökosit sayısı ve alt tiplerinin birbirlerine oranları özellikle kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonun bir göstergesi olduğu öne sürülmektedir. Buna paralel olarak akut koroner sendromlarda, kalp yetersizliğinde, stabil angina pektoris, prognozun bağımsız bir belirteci olduğunu savunanlar vardır (142, 143). NLO'nun prognostik faktör olarak kullanıldığı bir başka hasta grubu akut iskemik inme sebebiyle ile takip edilen hastalardır. Nötrofil sayısında ve NLO'da artış, özellikle büyük damar hastalığı alt tipi ve inme şiddeti için iyi bir gösterge olarak kabul görmüştür (144). Bununla beraber DM'li hastalarda glikasyon son ürünleri lökositlerin aktive olmasına yardımcı olur ve aktive olmuş lökositler, nötrofiller ve salınan sitokinler aracılığı ile serbest oksijen radikalleri salınımına yol açarak endotel disfonksiyonuna yol açar. Tip 2 DM'li hastalarda özellikle IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin düzeyleri artmıştır (145). Salınan serbest oksijen radikalleri etkisiyle aterosklerozisi tetikler, endotelial hasara ve plak rüptürüne yol açar. DM ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkları olan insanlarda daha yüksek NLO düzeyleri olup, NLO kontrolsüz

nötrofil aktivasyonu ve azalmış düzenleyici T hücre aktivitesi ile sistemik inflamasyonda belirleyici bir rol oynamaktadır (146).

Hashimoto tiroiditi endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir, aterosklerozun altında yatan bir neden olarak kabul edilir ve ateroskleroz gelişiminin erken bir aşamasını yansıtabilir (147). NLO'nun iskemik kalp hastalığında kardiyak mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu öne sürülmüştür (142). Ayrıca NLO'nun akut koroner sendromda risk sınıflandırması için yararlı olduğu bulunmuştur (148). Yine başka bir çalışma, NLO'nun iskemik kalp hastalığının şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (149). HT'nin endotel disfonksiyonu ve dolayısıyla ateroskleroz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir; bu sebeple aterosklerotik hastalıklarda görüldüğüne benzer şekilde HT'de yüksek bir NLO'nun gözlemlenmesi şaşırtıcı değildir.

2010 yılına kadar NLO, farklı klinik koşullarda sistemik inflamasyonun basit bir göstergesi olarak tanıtılmıştır (150). Shimada ve arkadaşları NLO'yu enflamatuar yükün güvenilir bir göstergesi olarak önermişlerdir (151). Enfeksiyöz veya inflammatuar uyarana hemen yanıt veren CRP, en iyi bilinen inflammatuar belirteçlerden biridir ve ilginç bir şekilde, NLO'nun CRP ile korele olduğu bulunmuştur (152, 153). Çeşitli tiroid hastalıklarında NLO'yu inceleyen çok sayıda rapor vardır. Tayvan'dan araştırmacılar, NLO'nin tiroid tümörlerinin boyutuyla ilişkili olduğunu gösterdi (154). Ayrıca farklı bir çalışma yüksek NLO değerlerini, papiller tiroid kanserli deneklerde sağkalım açısından olumsuz bir prognostik faktör olarak önermiştir (155). Tiroid neoplazmasının yanı sıra, NLO'nun diğer neoplazma tipleri ile de korele olduğu bulunmuştur (156, 157). Enflamasyon, kanserin tümör gelişimi, ilerlemesi, klinik sunumu ve prognozunda kritik bir rol oynar (158). HT tiroid bezinin lenfositik enflamasyonu ile giden, belirgin bir inflammatuar yük ile karakterize hastalıktır. Bu çalışmada kontrollere kıyasla HT hastalarında görülen artmış NLO değeri kronik inflamasyonun bir sonucu olması muhtemeldir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Bu çalışmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Haziran 2020-Haziran 2022 tarihleri arasında başvuran 18-70 yaş aralığında, 50 Hashimoto Tiroiditi tanısı almış hasta ve 50 sağlıklı (herhangi bir kronik hastalığı olmayan) kontrol grubu dahil edildi.

2. Sağlıklı gruptaki kişilerin yaş ortalaması $39,3 \pm 11,2$ iken, Hashimoto Tiroiditi hastalarının yaş ortalaması $40,6 \pm 12,6$ 'dır.

3. Hastaların 14(%28)'ü erkek 36(%72)'si kadın, kontrol grubunun ise 12(%24)'si erkek, 38(%76)'i kadın popülasyondan oluşmaktadır.

4. Hashimoto tiroiditi tanısı almış olan olguların demografik özelliklerinden yaş ve cinsiyet, kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve Hashimoto tiroiditin daha çok kadınlarda görüldüğü belirlenmiştir. Bu açıdan bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

5. Çalışmaya alınan sağlıklı grup ve Hashimoto Tiroiditli gruptaki katılımcıların mevcut laboratuvar parametrelerinin kıyaslanmasına bakacak olursak; kandaki lökosit($10^3/\text{ul}$)'in sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 6,77(5,64-10,39), ve Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri 7,97(4-14,9)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p=0,026$). Nötrofil($10^3/\text{ul}$)'in sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 3,58(2,2-7,1), Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri 4,73(2,34-8,9) 'tür ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Nötrofil/Lenfosit oranının(NLO) sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 1,48(0,81-3,5), Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri 2,14(1-3,76)'tür ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p<0,001$). TSH(mIU/L)'in sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 1,53(0,17-4,45), Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri 2,72(0,01-24,62)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p=0,002$).

6. NLO Hashimoto Tiroiditi hastalarında ortalama 2.14 bulunurken, kontrol grubunda 1.48 olarak bulundu. NLO Hashimoto Tiroiditi olan hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Literatür tarandığında çalışmamıza benzer yapılan çalışmalarda Hashimoto Tiroiditi olan hastalarda sağlıklı kişilere göre NLO yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın sonucu literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. NLO subklinik inflamasyonun ucuz ve kolay bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. HT tiroid bezinin lenfositik enflamasyonu ile giden, belirgin bir inflamatuvar yük ile karakterize hastalıktır. Çalışmada kontrollere kıyasla HT hastalarında görülen artmış NLO değeri kronik inflamasyonun bir sonucu olması muhtemeldir.

7. Anti-TPO(IU/mL)'nin sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 0,2(0,01-44,39), Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri 399,3(10,26-2283,3)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). Anti-Tiroglobulin(IU/mL)'nin sağlıklı gruptaki medyan(min-maks) değeri 1,18(0,36-3,23), Hashimoto Tiroiditli hastalardaki medyan(min-maks) değeri 40,8(1,01-9648,6)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$).

Çalışmamıza dahil edilen Hashimoto Tiroiditli hastaların anti-TPO ve/veya anti-Tiroglobulin antikorları pozitifdir. Hasta grubu antikor pozitifliğine göre oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise tiroid fonksiyonları normal, antikor pozitifliği olmayan sağlıklı kişilerden oluşturulmuştur. HT'de otoantikor pozitifliği yüksek oranda bulunmaktadır ve çoğu hasta bu şekilde tanı almaktadır. Çalışmamızda literatürü destekler nitelikte HT hastalarında yüksek titrede tiroid otoantikorları saptanmıştır.

8. Çalışmaya alınan Hashimoto Tiroiditi olan gruptaki katılımcıların kan Nötrofil/Lenfosit oranının Tiroit Fonksiyon Testleri ile ilişkisine baktığımızda, TSH(mIU/L) ile Nötrofil/Lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönde zayıf ilişki tespit edilmiştir($p=0,024$).

Çalışmamızda TSH ile NLO arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönde zayıf ilişki tespit edilmiş ancak T3 ve T4 arasında ile NLO arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Literatür tarandığında çalışmamızda saptanan TSH ile NLO arasındaki negatif yöndeki zayıf ilişkiyi başka çalışmamalarda da saptanmış ancak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Daha ayrıntılı hasta gruplarını içeren çalışmalarla NLO ile TSH/T3/T4/anti-TPO/anti-Tiroglobulin arasındaki ilişki incelenmeli ve desteklenmelidir.

9. Çalışmaya alınan Hashimoto Tiroiditi olan gruptaki katılımcıların kan Nötrofil/Lenfosit oranının Tiroit Antikor düzeyleri ile ilişkisine baktığımızda, anti-TPO(IU/mL) ile Nötrofil/Lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönde zayıf ilişki tespit edilmiştir($p=0,046$). Anti-Tiroglobulin(IU/mL) değerleri ile Nötrofil/Lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur ($p=0,165$).

10. Çalışmaya alınan Hashimoto Tiroiditi olan gruptaki katılımcıların kan TSH (mIU/L) Tiroit Antikor düzeyleri ile ilişkisine baktığımızda; Anti-TPO(IU/mL) ile TSH (mIU/L) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde orta düzeyde ilişki vardır ($p<0,001$). Anti-Tiroglobulin(IU/mL) ile TSH (mIU/L) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardır ($p=0,048$).

Sonuç olarak Hashimoto Tiroiditi olan hastalarda Nötrofil/Lenfosit oranının (NLO) değerlendirilmesini amaçladığımız bu çalışmada, NLO Hashimoto Tiroiditi olan hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek ıkмыш ve literatürde çalışmamızı destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Çalışma sınırlı sayıda olgu üzerinde yapılmış olup daha geniş gruplar üzerinde değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Ucuz ve kolay ulaşılabilir bir rutin hemogram ile ölçülebilen NLO, HT ve diğer otoimmün ve kronik inflamasyonu içeren hastalıkların tanı ve takibinde pratik ve değerli bir belirteç olarak hizmet edebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Akalin Korkmaz E. Hashimoto hastalığına bağlı hipotiroidik hastalarda nötrofil-lenfosit oranı ve vücut yağ oranının karşılaştırılması.
2. Ahn D, Heo SJ, Park JH, Kim JH, Sohn JH, Park JY, et al. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. *Acta Oncologica*. 2011;50(8):1228-34.
3. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *European journal of endocrinology*. 2014;170(6):R241-R52.
4. Tanı O, Kılavuzu T. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Miki Matbaacılık San ve Tic Ltd Şti Ankara. 2018.
5. Keleş Taşdüzen S. Hashimoto tiroiditi tanısı olan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin retrospektif olarak incelenmesi.
6. Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S, Dutra A, Jr., Hojaij FC, dos Santos LR. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head Neck*. 1992;14(5):380-3.
7. Yılmaz A. Düzce üniversitesi aile hekimliği polikliniğine başvuran obez hastaların tiroid hormon düzeylerinin ve tiroid ultrasonlarının değerlendirilmesi.
8. FIRAT A, DEMİRYÜREK M, ERGUN K, TUNALI S, ERÇAKMAK GÜNEŞ B, SARGON M, et al. Netter İnsan Anatomisi Atlası. 2020.
9. Gönc N, Çocukluk YN. adölesanda tiroid hastalıkları. *Pediatric Endocrinoloji Ankara: Kalkan Matbaacılık*. 2003:261-360.
10. HAGAG P, STRAUSS S, WEISS M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid*. 1998;8(11):989-95.
11. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama*. 2006;295(18):2164-7.
12. dos Santos Silva I, Swerdlow A. Thyroid cancer epidemiology in England and Wales: time trends and geographical distribution. *British Journal of Cancer*. 1993;67(2):330-40.
13. Pettersson B, Adami HO, Wilander E, Coleman MP. Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958–1981, by histopathologic type. *International journal of cancer*. 1991;48(1):28-33.
14. ŞAKI DH. TOKSİK NODÜLER GUATR HASTALARINDA RADYOAKTİF İYOT-131 TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ.

15. Delange F, Heidemann P, Bourdoux P, Larsson A, Vigneri R, Klett M, et al. Regional variations of iodine nutrition and thyroid function during the neonatal period in Europe. *Neonatology*. 1986;49(6):322-30.
16. Ede B. Tiroid cerrahisinde tiroid hormonlarının peroperatif değişimleri. Uzmanlık Tezi, TC Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve ...; 2006.
17. ZV K. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. *Temel Cerrahi*. 1996;2:1523-4.
18. Kurtoğlu S. İyot eksikliği sorununun değerlendirilmesi ve çözüm yolları. *Türk Pediatri Arşivi*. 1997;32(3).
19. AC G. Tıbbi Fizyoloji. 3. baskı, İstanbul: Nobel. WB Saunders; 1989.
20. Kayaalp S. Medical pharmacology, in terms of rational treatment (Rasyonel tedaviyonundan tıbbi farmakoloji), Ankara: Hacettepe-Tas Ltd. Sti; 1998.
21. SO K. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji Hacettepe-Tas Yayıncılık. Ankara; 1998.
22. Kayaalp S, İlaçları GAT. Tiroid Hormonları. Antitiroid İlaçlar, Tirotropin ve Tirotropin Salıverici Hormon In: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.10:1108-25.
23. Akçakaya A, Koç B, Ferhatoğlu F. Tiroid anatomisi ve cerrahi yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2012;28(1):1-9.
24. JE H. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2011;107.
25. Derneği TEvM. TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU. 2020;54-5.
26. Derneği TEvM. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2020;50-1.
27. BAKIR B, ŞAHİN H. Hipotiroidi ve beslenme. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2019;6(1):59-72.
28. Janovsky CCPS, Bittencourt MS, Goulart AC, Santos IS, Almeida-Pititto B, Lotufo PA, et al. Prevalence of antithyroperoxidase antibodies in a multiethnic Brazilian population: The ELSA-Brasil Study. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2019;63:351-7.
29. YILMAZ MÖ. PRİMER HİPERPARATİROİDİZM. *SAĞLIK & BİLİM*. 2022:121.
30. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *American family physician*. 2006;73(10):1769-76.
31. Jeyaraman K, Berhane T, Hamilton M, Chandra AP, Falhammar H. Mortality in patients with diabetic foot ulcer: a retrospective study of 513 cases from a single Centre in the Northern Territory of Australia. *BMC endocrine disorders*. 2019;19(1):1-7.

32. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine, 19e: Mcgraw-hill New York, NY, USA;; 2015.
33. Masuoka H, Miyauchi A. Acute Infectious Thyroiditis (Acute Suppurative Thyroiditis). The Thyroid and Its Diseases: A Comprehensive Guide for the Clinician. 2019;399-406.
34. Sahin D, Akpolat İ. Diagnostic cytological features and differential diagnosis of subacute granulomatous (De Quervain's) thyroiditis. Diagnostic cytopathology. 2019;47(12):1251-8.
35. Samuels MH. Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. Medical Clinics. 2012;96(2):223-33.
36. Desaillood R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. Virology journal. 2009;6:1-14.
37. Carvalho KM, Dhupar A, Spadigam A, Naik MV. Pemphigus vulgaris in an elderly woman diagnosed with subacute thyroiditis: A case report. Aging Medicine. 2022;5(2):145.
38. Alfadda AA, Sallam RM, Elawad GE, AlDhukair H, Alyahya MM. Subacute Thyroiditis: Clinical Presentation and Long Term Outcome. International Journal of Endocrinology. 2014;2014:794943.
39. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004;18(2):303-16.
40. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;97(2):334-42.
41. Ferrari SM, Elia G, Virili C, Centanni M, Antonelli A, Fallahi P. Systemic lupus erythematosus and thyroid autoimmunity. Frontiers in endocrinology. 2017;8:138.
42. Pi GY, Lee YS, Hong SW, Chang H-S, Park CS. A case of Riedel's thyroiditis. Journal of the Korean Surgical Society. 2012;82(5):317-20.
43. Shrestha RT, Hennessey J. Acute and subacute, and Riedel's thyroiditis. Endotext [Internet]. 2015.
44. De Leo S, Braverman LE. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. The Thyroid and Its Diseases: A Comprehensive Guide for the Clinician. 2019:417-33.
45. Tomer Y, Menconi F. Interferon induced thyroiditis. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2009;23(6):703-12.
46. Kibirige D, Luzinda K, Ssekitoleko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. Thyroid Research. 2013;6(1):1-5.

47. Nishiyama K, Kozuka T, Higashihara T, Miyauchi K, Okagawa K. Acute radiation thyroiditis. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1996;36(5):1221-4.
48. 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. *Autoimmunity Reviews*. 2020;19(10):102649.
49. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens)*. 2013;12(1):12-8.
50. Weetman A. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of endocrinological investigation*. 2021;44:883-90.
51. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clinical immunology and immunopathology*. 1997;84(3):223-43.
52. Manavalan J, Kirman I, Zhao K, Weksler M, Rose N, Mackay I. The autoimmune diseases. San Diego: Academic Press; 1998.
53. Ertan E. Hashimoto tiroidili hastalarda bakır, demir ve çinko eser elementlerinin selenyum ile ilişkisinin değerlendirilmesi: Sakarya Üniversitesi (Turkey); 2019.
54. Amino N. Autoimmune thyroid disease/thyroiditis. *Endocrinology*. 1995;726-41.
55. Wiersinga WM. HashimotoTs Thyroiditis 7. *Thyroid Diseases*. 2018:205.
56. Vanderpump M, Tunbrldge W, French J, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical endocrinology*. 1995;43(1):55-68.
57. Derneği TEvM. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2020:99-100.
58. Erdoğan G, Koloğlu S. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. 2005.
59. Ivarsson SA, Ericsson UB, Nilsson K, Gustafsson J, Hagenäs L, Häger A, et al. Thyroid autoantibodies, Turner's syndrome and growth hormone therapy. *Acta Paediatrica*. 1995;84(1):63-5.
60. Özata M, Baloğlu H, Narin Y, Akın L, Yöner A, Urhan M. Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım. 1. Epsilon Yayınevi, İstanbul. 2005.
61. Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtar M. Hashimoto thyroiditis: a century later. *Advances in anatomic pathology*. 2012;19(3):181-6.
62. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of autoimmune diseases*. 2005;2(1):1-21.

63. Binay Ç, Şimşek E. Çocuk ve Adolesanlarda Hashimoto Tiroiditi/Hashimoto thyroiditis in children and adolescents. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2016;38(2):1-8.
64. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *Journal of immunology research*. 2015;2015.
65. Teng X, Shan Z, Chen Y, Lai Y, Yu J, Shan L, et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *European journal of endocrinology*. 2011;164(6):943-50.
66. Weetman AP. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto. *European thyroid journal*. 2012;1(4):243-50.
67. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *Journal of thyroid research*. 2011;2011.
68. Gönç E, Kandemir N. Guatr. Çocuk Endokrinolojisi, İstanbul: Nobel Tıp. 2014.
69. Caturegli P, De Remigis A, Rose N. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):391-7.
70. Marinkovic T, Garin A, Yokota Y, Fu Y-X, Ruddle NH, Furtado GC, et al. Interaction of mature CD3⁺ CD4⁺ T cells with dendritic cells triggers the development of tertiary lymphoid structures in the thyroid. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(10):2622-32.
71. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;33(6):101367.
72. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *New England journal of medicine*. 1996;335(2):99-107.
73. Tamai H, Kimura A, Dong RP, Matsubayashi S, Kuma K, Nagataki S, et al. Resistance to autoimmune thyroid disease is associated with HLA-DQ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;78(1):94-7.
74. Cho BY, Chung JH, Shong Y, Chang Y, Han H, Lee J, et al. A strong association between thyrotropin receptor-blocking antibody-positive atrophic autoimmune thyroiditis and HLA-DR8 and HLA-DQB1* 0302 in Koreans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;77(3):611-5.

75. Akhanlı P, Bayır Ö, Bayram SM, Hepşen S, Badirshaev M, Çakal E, et al. Acute spontaneous suppurative thyroiditis caused by *Eikenella corrodens* presented with thyrotoxicosis. *Einstein (São Paulo)*. 2020;18.
76. Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2000;29(2):357-74.
77. Gause WC, Marsh JA. Effect of testosterone treatments for varying periods on autoimmune development and on specific infiltrating leukocyte populations in the thyroid gland of obese strain chickens. *Clinical immunology and immunopathology*. 1986;39(3):464-78.
78. Brix TH, Knudsen GPS, Kristiansen M, Kyvik KO, Ørstavik KH, Hegedüs L. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(11):5949-53.
79. Yin X, Latif R, Tomer Y, Davies TF. Thyroid epigenetics: X chromosome inactivation in patients with autoimmune thyroid disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1110(1):193-200.
80. Ban Y, Tozaki T, Tobe T, Ban Y, Jacobson EM, Concepcion ES, et al. The regulatory T cell gene FOXP3 and genetic susceptibility to thyroid autoimmunity: an association analysis in Caucasian and Japanese cohorts. *Journal of autoimmunity*. 2007;28(4):201-7.
81. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(26):2646-55.
82. Hammerstad SS, Jahnsen FL, Tauriainen S, Hyöty H, Paulsen T, Norheim I, et al. Inflammation and increased myxovirus resistance protein A expression in thyroid tissue in the early stages of Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2013;23(3):334-41.
83. Mori K, Nakagawa Y, Ozaki H. Does the gut microbiota trigger Hashimoto's thyroiditis? *Discovery medicine*. 2012;14(78):321-6.
84. Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, Sutter-Minder E, Rehman A, Ott SJ, et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PloS one*. 2013;8(3):e59260.
85. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2008;4(8):454-60.
86. Brent GA. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2010;20(7):755-61.
87. Akamizu T, Amino N. Hashimoto's thyroiditis. *Endotext [Internet]*. 2017.

88. Gisslinger H, Gilly B, Woloszczuk W, Mayr W, Havelec L, Linkesch W, et al. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism during long-term treatment with recombinant interferon-alpha. *Clinical & Experimental Immunology*. 1992;90(3):363-7.
89. Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, Shavrova E, Agate L, Kuchinskaya E, et al. Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear accident. *Acta Pædiatrica*. 1999;88:23-7.
90. Gopalakrishnan S, Marwaha RK. Juvenile autoimmune thyroiditis. *Journal of Pediatric endocrinology and Metabolism*. 2007;20(9):961-70.
91. Edited by Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine: McGraw-Hill Companies, Inc.*; 2005.
92. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *British medical bulletin*. 2011;99(1).
93. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(7):2983-92.
94. Ness-Abramof R, Nabriski DA, Shapiro MS, Shenkman L, Shilo L, Weiss E, et al. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *The American journal of the medical sciences*. 2006;332(3):119-22.
95. Zettinig G, Weissel M, Flores J, Dudczak R, Vogelsang H. Dermatitis herpetiformis is associated with atrophic but not with goitrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *European journal of clinical investigation*. 2000;30(1):53-7.
96. Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine*. 2004;71(4):275-83.
97. Günelay S, Öztürk YK, Akar H, Mergen H. The relationship between malnutrition and quality of life in haemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2018;64:845-52.
98. Takasu N, Komiya I, Asawa T, Nagasawa Y, Yamada T. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. *The Lancet*. 1990;336(8723):1084-6.
99. BİLGE Ç, ŞAHİN N. Gebelik ve Tiroid Hastalıkları. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi*. 2015;2(1):1-14.
100. Кавецька ПЮ. Керівні настанови Європейської тиреоїдної асоціації щодо субклінічного гіпотиреозу у вагітних та дітей, 2014: Частина 2. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2022(1-2):34-40.

101. LIMA MA, SANTOS BM, BORGES MF. Quantitative analysis of C cells in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 1998;8(6):505-9.
102. Jameson JL, De Groot LJ. *Endocrinology: adult and pediatric E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2015.
103. Gavryutina I, Fordjour L, Chin VL. Genetics of Thyroid Disorders. *Endocrines*. 2022;3(2):198-213.
104. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 1997;26(1):189-218.
105. Enăchescu V, Popescu M, Bistriceanu M. Conventional and Doppler ultrasound in thyroid disease diagnosis. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. 2006;110(3):511-20.
106. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. *Thyroid*. 2002;12(8):725-31.
107. Schiemann U, Avenhaus W, Konturek J, Gellner R, Hengst K, Gross M. Relationship of clinical features and laboratory parameters to thyroid echogenicity measured by standardized grey scale ultrasonography in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Medical Science Monitor*. 2003;9(4):MT13-MT7.
108. Yarman S, Mudun A, Alagol F, Tanakol R, Azizlerli H, Oguz H, et al. Scintigraphic varieties in Hashimoto's thyroiditis and comparison with ultrasonography. *Nuclear medicine communications*. 1997;18(10):951-6.
109. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Hormone Research in Paediatrics*. 2001;56(Suppl. 1):74-81.
110. Topliss DJ. Clinical update in aspects of the management of autoimmune thyroid diseases. *Endocrinology and Metabolism*. 2016;31(4):493-9.
111. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Ozaki Y, Maruyama M, et al. Clinical features of a new disease concept, IgG4-related thyroiditis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2013;42(4):325-30.
112. İmanova N, ÇETİNKALP Ş. Diyabet Polikliniğine Kayıtlı Tip 2 Diyabetli Olguların Yüzde Yüzünü Değerlendirdik; Kurtarıcımız İnsulin. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*. 1(2):87-91.
113. Abbott RD, Sadowski A, Alt AG. Efficacy of the autoimmune protocol diet as part of a multi-disciplinary, supported lifestyle intervention for Hashimoto's thyroiditis. *Cureus*. 2019;11(4).

114. Carayanniotis G. Recognition of thyroglobulin by T cells: the role of iodine. *Thyroid*. 2007;17(10):963-73.
115. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid*. 2010;20(10):1163-73.
116. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *The American journal of medicine*. 1991;91(4):363-70.
117. Alessandrini P, McRae J, Feman S, FitzGerald GA. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type I diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(4):208-12.
118. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler H-G, Vondrovec B, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia: no acute effects of aspirin. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(3):857-63.
119. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, Giudice G, Cuffari S, Bordone N, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepato-gastroenterology*. 1994;41(5):471-6.
120. Jung J, Park SY, Park S-j, Park J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for overall and disease-free survival in patients with surgically treated esophageal squamous cell carcinoma. *Tumor Biology*. 2016;37:7149-54.
121. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2014;36(4):217-21.
122. FRIEDMAN GD, TEKAWA I, GRIMM RH, MANOLIO T, SHANNON SG, SIDNEY S. The leucocyte count: correlates and relationship to coronary risk factors: the CARDIA study. *International journal of epidemiology*. 1990;19(4):889-93.
123. Gullu S, Emral R, Bastemir M, Parkes AB, Lazarus JH. In vivo and in vitro effects of statins on lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis. *European journal of endocrinology*. 2005;153(1):41-8.
124. Li W, Fan G, Chen L, Zhang R, Zhang K, Sun Y, et al. A new type of natural bispecific antibody with potential protective effect in Hashimoto thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(9):E1602-E9.

125. Rath M, Ahmad F, Budania SK, Awasthi S, Kumar A, Dutta S. Cytomorphological aspects of Hashimoto's thyroiditis: Our experience at a tertiary center. *Clinical Medicine Insights: Pathology*. 2014;7:CPATH. S13580.
126. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma). *Archiv für klinische Chirurgie*. 1912;97:219.
127. Livolsi VA. *Surgical pathology of the thyroid*: WB Saunders company; 1990.
128. Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(2):357-74.
129. Erdoğan G. *Koloğlu endokrinoloji: temel ve klinik*: MN Medikal & Nobel; 2005.
130. Onalan E, Aslan M. Could neutrophil to lymphocyte ratio be a marker in Hashimoto's thyroiditis? *J Pak Med Assoc*. 2020;70(8):1381-3.
131. Aktas G, Sit M, Dikbas O, Erkol H, Altinordu R, Erkus E, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2017;63(12):1065-8.
132. Vural EZT, Gönenç I, Arslan ME, Atmaca M. Positivity rates of thyroid antibodies (anti-TPO and anti-TG) in patients with thyroid disorders. *The Journal of Turkish Family Physician*. 2016;7(1):16-21.
133. Jastrzębska-Bohaterewicz E, Wojciechowska W, Gardas A. Place of thyroglobulin antibodies assay in laboratory diagnostic of autoimmune thyroid diseases. *Endokrynologia Polska*. 2005;56(1):30-4.
134. Onalan E, Dönder E. Neutrophil and platelet to lymphocyte ratio in patients with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Acta Biomed*. 2020;91(2):310-4.
135. Aksu O, AYDIN B, Koroglu B, Tamer M. An evaluation of the neutrophil/lymphocyte ratio in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Acta Medica Mediterranea*. 2014;30(2).
136. Humaira A, Jawed B, Junaid A. Frequency distribution of anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin antibodies in relation to TSH, T3 and T4 levels. 2017.
137. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*. 2001;102(1):5-14.
138. Gökhan S, Ozhasenekler A, Durgun HM, Akil E, Ustündag M, Orak M. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack. *Age (mean±SD; y)*. 2013;67:11.3.
139. Temiz A, Gazi E, Güngör Ö, Barutçu A, Altun B, Bekler A, et al. Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction.

Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2014;20:660.

140. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-9.

141. Ergenç H. Akut pankreatit şiddetinin değerlendirilmesinde nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranlarının rolü= The role of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in the evaluation of acute pancreatitis severity. 2015.

142. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil–lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clinica chimica acta*. 2008;395(1-2):27-31.

143. Beray-Berthat V, Croci N, Plotkine M, Margail I. Polymorphonuclear neutrophils contribute to infarction and oxidative stress in the cortex but not in the striatum after ischemia–reperfusion in rats. *Brain research*. 2003;987(1):32-8.

144. Mirza S, Hossain M, Mathews C, Martinez P, Pino P, Gay JL, et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine*. 2012;57(1):136-42.

145. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International archives of medicine*. 2012;5(1):1-6.

146. Güneş F, Asik M, Altun B, Sen H, Binnetoglu E, Akbal E, et al. Aşık ve subklinik hipotiroidili hastalarda karotis arter intima media kalınlığı ve nötrofil lenfosit oranı. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2013;4(4):463-7.

147. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):5076-82.

148. Kalkan M, Şahin M, Kalkan A, Güler A, Taş M, Bulut M, et al. The relationship between the neutrophil–lymphocyte ratio and the coronary collateral circulation in patients with chronic total occlusion. *Perfusion*. 2014;29(4):360-6.

149. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, Birati EY, Revivo M, Zuzut M, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):456-60.

150. Moore M, Chua W, Charles K, Clarke S. Inflammation and cancer: causes and consequences. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2010;87(4):504-8.

151. ELMAOĞULLARI S, YILMAZ AA, ERDEVE ŞS, ÇETİNKAYA S. ÖTİROİD HASHİMOTO TİROİDİTLİ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA BİR İNFLAMASYON BELİRTECİ OLARAK NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT ORANLARI. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2021;23(2):293-9.
152. Kao SC, Pavlakakis N, Harvie R, Vardy JL, Boyer MJ, van Zandwijk N, et al. High Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Indicator of Poor Prognosis in Malignant Mesothelioma Patients Undergoing Systemic TherapySystemic Inflammation in Malignant Mesothelioma. Clinical cancer research. 2010;16(23):5805-13.
153. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. The Journal of urology. 2010;184(3):873-8.
154. Cheng S-P, Liu C-L, Liu T-P, Hsu Y-C, Lee J-J. Association between parathyroid hormone levels and inflammatory markers among US adults. Mediators of inflammation. 2014;2014.
155. Kim J-Y, Park T, Jeong S-H, Jeong C-Y, Ju Y-T, Lee Y-J, et al. Prognostic importance of baseline neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced papillary thyroid carcinomas. Endocrine. 2014;46:526-31.
156. Bruckner HW, Lavin PT, Plaxe SC, Storch JA, Livstone EM. Absolute granulocyte, lymphocyte, and monocyte counts: useful determinants of prognosis for patients with metastatic cancer of the stomach. Jama. 1982;247(7):1004-6.
157. Satomi A, Murakami S, Ishida K, Mastuki M, Hashimoto T, Sonoda M. Significance of increased neutrophils in patients with advanced colorectal cancer. Acta Oncologica. 1995;34(1):69-73.
158. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. nature. 2008;454(7203):436-44.