

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HASHİMOTO TİROİDİ OLANLARDA KANDA NLRP3 VE
ASPROSİN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ali GÖKÇE

TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr.Üyesi Çiğdem CİNDÖĞLU

ŞANLIURFA
2021

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HASHİMOTO TİROİDİ OLANLARDA KANDA NLRP3 VE
ASPROSİN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ali GÖKÇE

TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr.Üyesi Çiğdem CİNDÖĞLU

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 03/07/2020 tarih ve 20088 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin yazımı aŐamasında desteğini gördüğüm, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygı değer hocalarım Dr.Öğr.Üyesi Çiğdem CİNDÖĞLU'na, Prof.Dr. Mehmet Ali EREN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Tevfik SABUNCU, Prof. Dr. Necati YENİCE, Prof. Dr. Ahmet UYANIKOĐLU, Prof. Dr. Savaş Cumali EFE, Prof. Dr. Abdi Metin SARIKAYA, Doç. Dr. İdris KIRHAN, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin TAŐKIRAN, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin KARAASLAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm değerli asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire ve diğer yardımcı sağlık personelimize, servisimizin diğer personellerine,

Eğitim-Öğretim hayatım boyunca bana desteklerini esirgemeyen, başta canım eşim, hayat arkadaşım ArŐ. Gör. Dr.Burcu DİKEÇ GÖKÇE'ye ve tüm aile fertlerine sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ali GÖKÇE

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi	3
2.1.1. Anatomi	3
2.1.2. Histoloji	3
2.1.3. Fizyoloji	4
2.2. Tiroiditler	5
2.2.1. Akut Tiroidit	5
2.2.2. Subakut Granülatöz Tiroiditler	6
2.2.3. Riedel Tiroidit	7
2.2.4. Otoimmün Tiroidit	7
2.2.4.1. Hashimoto Tiroiditi	7
2.2.4.1.1. Tanım	7
2.2.4.1.2. Prevelans	8
2.2.4.1.3. Etyopatogenez	8
2.2.4.1.4. Patoloji	9
2.2.4.1.5. Klinik	10
2.2.4.1.6. Laboratuvar ve Görüntüleme	11
2.2.4.1.7. Hastalığın Doğal Seyri	11
2.2.4.1.8. Tedavi	11
2.3. Nlrp3	12
2.4. Asprosin	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Araştırma Özellikleri	15

3.2. Asprosin Düzeyinin Ölçülmesi	16
3.3. Nlrp3 Düzeyinin Ölçülmesi	16
3.4. Verilerin Analizi ve Değerlendirilmesi	16
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ	26
7. KAYNAKLAR	27
8. EKLER	34
Ek-1: Etik Kurul Kararı	34
Ek-2: Turnittin Raporu	35



TABLolar DİZİNİ

SAYFA NO

Tablo-1: Hashimoto Belirti ve Bulguları	10
Tablo-2: Grupların demografik verileri	18
Tablo-3: İki Grup Arasında Laboratuar Verilerinin Karşılaştırılması	19
Tablo-4: HT Olan Grupta Ultrasonografi Bulguları	20
Tablo-5: Laboratuar Verileri Arasındaki Korelasyon Bulguları	20
Tablo-6: Hashimotosu Olan Grupta Levotiroksin Tedavi Dozları	21



ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil-1: Tiroid bezinin anatomisi	3
Şekil-2: Tiroid hormon üretiminin düzenlenmesi	5
Şekil-3: Hashimoto tiroiditi patogenezi	9
Şekil 4: Nlrp3 inflammasom kompleksinin yapısı	13
Şekil-5: Asprosinin olası merkezi ve çevresel etkileri	14



KISALTMALAR

LT4	: Levotiroksin
NLRP3	: Protein 3 içeren NOD benzeri reseptör
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
IL-18	: İnterlökin 18
PKA	: Protein Kinaz A
MIT	: Monoiyodotirozin
DIT	: Diiyodotirozin
NIS	: Sodyum-İyot Simporter reseptörü
T3	: Triiyodotironin
T4	: tiroksin
Anti-TPO	: Anti tiroid peroksidaz
TG	: tiroglobulin
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
ESR	: eritrosit sedimantasyon hızı
CRP	: C-reaktif protein
HT	: Hashimoto tiroiditi
MHC1	: Majör doku uygunluk kompleksi 1
MHC 2	: Majör doku uygunluk kompleksi 2
CTLA-4	: sitotoksik T lenfosit ilişkili protein
HLA 3	: İnsan Lökosit Antijeni 3
HLA5	: İnsan Lökosit Antijeni 5
CD 4	: Yardımcı T hücreleri
CD 8	: Sitotoksik T hücreleri
PAMP	: patojenle ilişkili moleküler paterni
DAMP	: Hasarla ilişkili molekül paterni
TLR	: Toll benzeri reseptör
LRR	: Lösin açısından zengin tekrar

ÖZET

Hashimoto Tiroidi Olanlarda Kanda Nlrp3 ve Asprosin Düzeyinin İncelenmesi

Dr. Ali GÖKÇE

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Hashimoto tiroiditi; yüksek serum tiroid antikorları ve guatr varlığı ile karakterize, dünyada ve ülkemizde en sık görülen kronik tiroidit türüdür. İyot eksikliği olmayan toplumlarda en sık guatr ve hipotiroidi nedenidir. Hipotiroidi klinikte halsizlik, obezite, ödem, stres, depresyon olarak görülür. Patogenezinde inflamasyon, fibrozis, adiposit proliferasyonu, tiroid stimulan hormonun (TSH) reseptör antikorları suçlanmaktadır. Nod-like receptor pyrin domain-containing 3 (Nlrp3) inflamazom, inflamasyon üretme potansiyeli olan uyarıyı tanıyan ve buna yanıt olarak proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve salgılanmasından sorumlu bir süreci yöneten protein kompleksidir. Nlrp3 inflamazomu çeşitli otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezini ile oldukça ilişkilidir. Asprosin, hipotalamusta iştahın artmasına yol açar. Karaciğerde asprosin, glikoz üretimini ve salınımını artırır. İskelet kasında ise stres/inflamasyon yollarını aktive eder. Çalışmamızın amacı hashimoto tiroiditi patogenezine Nlrp3 ve asprosin düzeyinin etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Mayıs 2019 – Eylül 2020 tarihleri arasında prospektif olarak Dahiliye ve Endokrinoloji Poliklinikleri' ne başvuran hashimoto tiroiditi tanılı 48 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 88 kişi dahil edildi. Çalışma süresince hastaların ayrıntılı anamnezi, fizik muayeneleri, demografik verileri kayıt altına alındı. Hastaların tansiyonu, boy ve kiloları ölçüldü, vücut kitle indeksi hesaplandı, hemogram ve biyokimya parametreleri değerlendirildi. Asprosin ve Nlrp3 kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle Nlrp3 ve asprosin düzeyi çalışıldı.

Bulgular: Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi olarak gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Hashimoto tiroiditi olan hastalar ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında Nlrp3 ve asprosin düzeyi sırasıyla ($p=0.001$), ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Ferritin düzeyi ve D vitamini düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre sırasıyla ($p= 0.00$), ($p= 0.00$) istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Total kolesterol ve LDL düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre sırasıyla ($p= 0.00$), ($p= 0.00$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Sonuç: Hashimoto tiroiditi etyolojisi net olarak saptanamamış otoimmün bir hastalıktır. Hashimoto tiroiditi Nlrp3 ve asprosin düzeyi arasındaki ilişkinin ilk defa incelendiği çalışmamızda, hashimoto tiroiditi tanımlı bireylerde inflamatuvar belirteç olan Nlrp3 ve asprosin düzeyini anlamlı olarak yüksek bulduk. Daha geniş çaplı çalışmalar ile belki de hashimoto tiroiditinde Nlrp3 ve asprosin düzeyi tanı ve takipte biyobelirteç olarak kullanılabilir.

HT' nin kliniğinde vitamin eksiklikleri, anemi ve dislipidemi önemli bir yere sahiptir. Çalışmamız da göstermiştir ki hastaların takibinde akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hashimoto tiroiditi, Nlrp3, Asprosin düzeyi



ABSTRACT

Investigation of Blood Nlrp3 and Asprosin Levels in Those with Hashimoto's Thyroid

Ali GÖKÇE, MD

Specialty Thesis Department of Internal Medicine

Aim: Hashimoto's thyroiditis; It is the most common type of chronic thyroiditis in the world and in our country, characterized by high serum thyroid antibodies and the presence of goiter. It is the most common cause of goiter and hypothyroidism in societies without iodine deficiency. Hypothyroidism is clinically seen as weakness, obesity, edema, stress, and depression. Inflammation, fibrosis, adipocyte proliferation, and thyroid stimulating hormone (TSH) receptor antibodies are blamed in its pathogenesis. Nod-like receptor pyrin domain-containing 3 (Nlrp3) inflammasome is a protein complex that recognizes stimuli with the potential to produce inflammation and directs a process responsible for the production and secretion of proinflammatory cytokines in response to it. Nlrp3 inflammasome is highly associated with the pathogenesis of various autoinflammatory and autoimmune diseases. Asprosin leads to increased appetite in the hypothalamus. In the liver, asprosin increases glucose production and release. In skeletal muscle, it activates the stress/inflammation pathways. The aim of our study is to investigate the effects of Nlrp3 and asprosin levels on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis.

Materials and Methods: A total of 88 people, 48 patients with a diagnosis of Hashimoto's thyroiditis and 40 healthy volunteers, who prospectively applied to the Internal Medicine and Endocrinology Polyclinics between May 2019 and September 2020, were included in the study. During the study, detailed anamnesis, physical examination and demographic data of the patients were recorded. The blood pressure, height and weight of the patients were measured, body mass indices were calculated, hemogram and biochemistry parameters were evaluated. Nlrp3 and asprosin levels were studied by ELISA method using Asprosin and Nlrp3 kit.

Results: There was no significant difference between the groups in terms of age, gender and body mass index. When patients with Hashimoto's thyroiditis and healthy individuals were compared, Nlrp3 and asprosin levels were found to be statistically significantly higher ($p=0.001$), ($p=0.001$), respectively.

Ferritin level and vitamin D level were found to be statistically significantly lower in the patient group compared to the control group ($p= 0.00$), ($p= 0.00$), respectively. Total cholesterol and

LDL levels were statistically significantly higher in the patient group than in the control group ($p=0.00$), respectively ($p=0.00$).

Conclusion: Hashimoto's thyroiditis is an autoimmune disease of unknown etiology. In our study, in which the relationship between Hashimoto's thyroiditis Nlrp3 and asprosin levels was examined for the first time, we found that the inflammatory marker Nlrp3 and asprosin levels were significantly higher in individuals with a diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. With larger studies, perhaps Nlrp3 and asprosin levels in Hashimoto's thyroiditis can be used as a biomarker in diagnosis and follow-up.

Vitamin deficiencies, anemia and dyslipidemia have an important place in the clinic of HT. Our study also showed that it should be kept in mind in the follow-up of patients.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, Nlrp3, Asprosin level

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonları vücuttaki metabolizmanın düzenlenmesinde etkilidir. Vücutta büyüme ve gelişmenin sürmesinde, başta enerji ve ısı üretimini düzenlenmesinde rol alıp, birçok homeostatik mekanizmalarda görevlidir. Hashimoto tiroiditi (HT), tiroid glandının inflamatuvar hücrelerle büyümesi ya da otoimmuniteye bağlı atrofiyle meydana gelir. En sık görülen otoimmün tiroid hastalığı HT olup, en sık 30-50 yaş arası kadınlarda görülür. Toplum da görülme oranı 1.000'de 0,3-1,5 olup, bu oran kadınlarda daha yüksek (5-20 kat) seyretmektedir. Subklinik hipotroidi hastalarının her yıl % 4-5'inde hipotiroidi gelişir. Vücutta metabolik etkileri; yorgunluk, halsizlik, kilo alma, mental zayıflık, odaklanamama, unutkanlık, soğuk intoleransı, saçlarda dökülme, seste kabalaşma, kabızlık, ciltte kuruma, adet düzensizliği, depresyon gibi yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen klinik durumlar şeklinde görülebilir. El, ayak ve yüzde şişkinlik, ödem diğer sık görülen bulgularındandır. Hipotroidinin klinik bulguları hipotiroidinin başlama süresi, etyolojisi ve tablonun ağırlığına göre bireysellenmiştir. Tiroid stimulan hormonun (TSH) yüksek olması ve otoantikörlerin pozitifliği ile tanı alır. Tedavisi levotiroksin (LT4) ile yerine koyma tedavisidir. HT olan hastaların metabolik sendroma yatkın olduğu, bu hastalarda insülin direncinin geliştiği, bunlarında glukoz metabolizma bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir (1,2).

Nod-like receptor pyrin domain-containing 3 (Nlrp3) enflammasomu, mikrobiyal enfeksiyon ve hücrel hasara yanıt olarak kaspaz-1 aktive eder. Aktifleşen kaspaz-1 ve proinflamatuvar sitokinler interlekin-1 β (IL-1 β)/IL-18' in salgılanmasına neden olur. Nlrp3 enflammasomu doğuştan gelen bağışıklık sisteminin kritik bir bileşenidir. Nlrp3 enflammasomu, çeşitli uyarılarla aktive olur. İyonik akı, mitokondriyal disfonksiyon ve reaktif oksijen türlerinin üretimi ve lizozomal hasar dahil çoklu moleküler ve hücrel olayların aktivasyonunu tetiklediği gösterilmiştir. Nlrp3'ün bu sinyal olaylarına nasıl tepki verdiği ve Nlrp3 enflammasomunun birleşmesini nasıl başlattığı tam olarak anlaşılmamıştır (3-5).

Asprosin hormonu beyaz yağ dokudan salınır, profibrilinin C-terminal kısmından ayrılması ile oluşan bir hormondur. Bu hormon açlıkla düzenlenir, kanda nanomolar seviyelerde bulunur ve karaciğerde G proteini-cAMP-PKA yolunu aktive ederek hızlı hepatik glikoz salınımına neden olur. Asprosin obezite üzerinde etkili olmuştur (6,7).

Bizde bu çalışmamızda HT' nde Nlrp3 ve asprosin düzeyinin nasıl değiştiğini inceleyerek inflamasyonun ve obezitenin olduğu bu süreçte olası rolünü tartışmayı amaçladık.

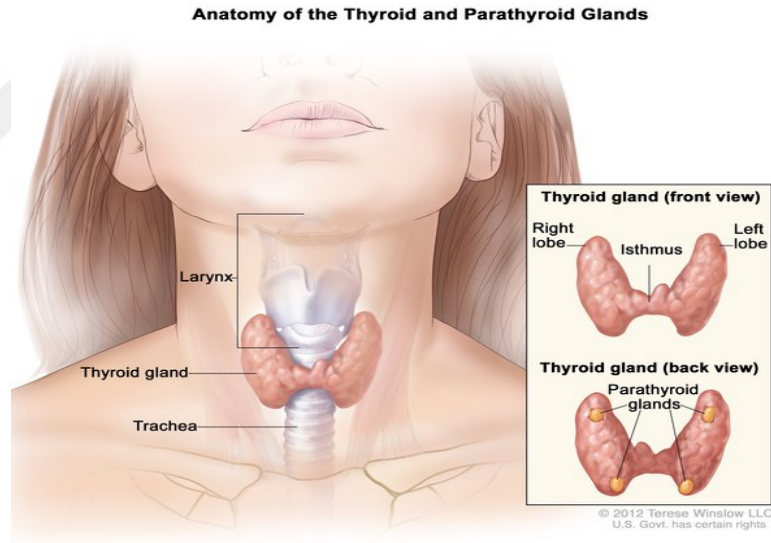


2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid Bezi

2.1.1. Anatomi

İsmi tiroid kıkırdağına olan yakınlığından alan tiroid bezi, iki yan lob ile ikisini birarada tutan isthmus parçasından oluşan kelebek şeklinde bir bezdir (8). İyot miktarı yeterli olan sağlıklı bireylerde normal bir tiroid bezi 10-20 gram ağırlığında, ortalama 7-10 mililitre sonografik hacimde ve yaklaşık 4-4,8X1-1,8X0,8-1,6 santimetre boyutlarındadır (9,10). Ultrasonografi ile saptanan tiroid bezinin büyüklüğü erkeklerde kadınlara kıyasla daha büyüktür. Tiroid bezinin büyüklüğü yaş ve vücut ağırlığı ile orantılı olarak artar ve tiroid bezinin büyüklüğü iyot alımının artması ile ters orantılı olarak azalır (11). Endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroid bezinin farenks, larenks, özofagus, trakea, paratiroid bezi ve rekürren larengeal sinir ile yakın organ komşuluğu bulunmaktadır. Boynun ön tarafında C5-T1 düzeyinde olan tiroid bezi büyüklüğüne kıyasla damarlanması en çok olan organlardandır (12).



Şekil-1: Tiroid bezinin anatomisi

2.1.2. Histoloji

Tiroid bezinde; folikül hücresi (tirosit), oksifilik hücreler (Hürthle hücresi, onkosit) ve parafoliküler hücreler (C hücreleri) bulunur. Tiroid bezi çok sayıda follikül içermektedir. Bu folliküllerin içinde tiroglobulin (Tg) içeren proteinöz yapıda bir sıvı bulunur. Tiroid folliküler hücreleri polarizedir ve bazolateral yüzeyi kan akımına doğrudur. TSH bazolateral yüzeydeki reseptörüne tutunması ile Tg folliküler yüzeyden geri emilir. Buna bağlı olarak kan akımına salınacak

olan tiroid hormonunun oluşumu için hücre içinde proteolizis meydana gelmiş olur. Oksifilik hücreler serotonin toplayıp tiroid hormonlarının prekürsörü olan tiroglobulini sentezleyebilmesine rağmen fonksiyonu tam anlamıyla bilinmemektedir. Parafoliküler hücreler kalsitonin hormonunun yapımı ve salınımından sorumlu olan hücrelerdir (13,14).

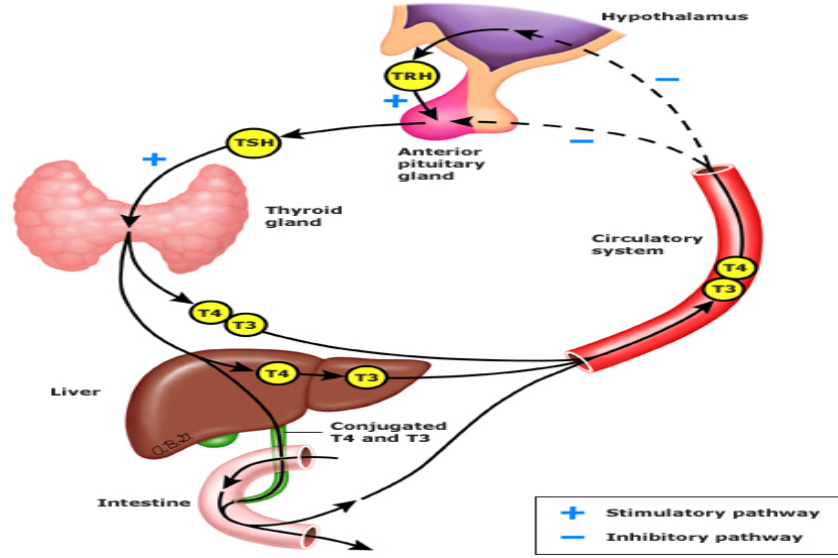
2.1.3. Fizyoloji

Tiroid hormonu eter bağı ile birbirine bağlanmış iki iyodine tironinden oluşur. Tiroid hormonlarının büyük bir kısmı folikül lümeninde yapıp kolloidlerde depolanır (8,15).

Tiroid hormonunun en değerli bileşeni iyottur. İyot esansiyel bir element olup, gıdalar ve içeceklerle sindirime katılır ve midede iyodine dönüşerek bağırsaktan geri emilimi yapılır. Günlük alınması gereken iyot miktarı erişkinler için 150-200 mcg, hamilelerde 200 mcg iyottur. Günlük iyot alımının 50 mcg'ın altında kalması tiroid hormonlarının yetersiz oluşumuna neden olur. Bu durum guatr oluşmasına ve sonunda hipotiroidizm gelişmesine neden olur. Tiroid bezinin folikül hücresi bazal membranında Sodyum-İyot Simporter reseptörü (NIS) eksprese edilmektedir. NIS reseptörleri, aktif olarak dolaşımdan iyot transportu yaparlar. Dolaşımdan alınan iyotun bir kısmı tiroid hormon yapımında kullanılırken, artta kalan iyot ise ekstraselüler foliküler havuzda depolanır. Tiroidte yaklaşık olarak 8-10 mg iyot içermektedir ve vücuda yetersiz iyot alımında bu depo vücuda uzun süre iyot sağlamaktadır. Dolaşımdan aktif şekilde alınan iyot Pendrin molekülü aracılığı ile kolloide salgılanır ve tiroid hormon yapımı burada olur. Membrana bağlı bir enzim olan tiroid peroksidaz (TPO), iyodun oksidasyonunu ve tirozil rezidülerinin iyodinasyonunu ve birleşmelerini katalize etmektedir. Tiroglobulinin içinde diiyodotirozinler (DIT) birleşerek bir tiroksinin (T4) oluşturur. Bir monoiyodotirozin (MIT) ile bir diiyodotirozin birleşerek 3,5,3'- triiodotironin (T3)'ü oluşturur. Tiroid hormonu, apikal membrandan pinositoz ile veziküllere alınarak geri emilir. Lizozimlerdeki proteolitik enzimler aracılığı ile bu veziküller daha kıvamlı hale getirilir ve T4 ile T3 dolaşıma salınır. Tiroid hormon salgısı, TSH tarafından uyarılırken aşırı iyot konsantrasyonu ve lityum tarafından inhibe edilir (15). Tiroid hormonlarının çoğu dolaşımda albümin, transtiretin, tiroksin bağlayıcı globülin gibi proteinlere ve lipoproteinlere bağlı, az bir kısmı ise serbest halde bulunur. Tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesini belirleyen serum serbest T3 ve T4 konsantrasyonudur (16).

Hipotalamus ve hipofiz bezi de tiroid bezinden hormon salgısını düzenler. Dolaşımdaki tiroksinin (T4) temel kaynağı sadece tiroid bezidir.3,5,3'- triiodotironin (T3) ise tiroid bezinin yanı sıra diğer vücut hücrelerinden de dolaşıma geçmektedir. Dokularda bir iyodunu kaybeden T4 daha

aktif formu olan T3 şekline dönüşmektedir. Periferdeki T3' ün %80' i bu dönüşümle olur. T4 tiroid bezinin ana ürünüdür ancak T3 aktif hormon formudur. T3 negatif feed-back ile TRH ve TSH'nin sentezinin düzenlenmesinden sorumludur (15). Tiroid bezinin büyümesi, hormon sentez ve sekresyonunda esas düzenleyici TSH, dir (17).



Şekil-2: Tiroid hormon üretiminin düzenlenmesi (18).

2.2.Tiroiditler

2.2.1. Akut Tiroidit

Viral enfeksiyonlar haricinde olan enfeksiyöz ajanlarla oluşan tiroid inflamasyonudur. Akut veya kronik, süperatif, nonsüperatif veya septik tiroidit olarak da adlandırılabilir. Akut enfeksiyonlar da apsenin meydana gelmesiyle beraber, çoğu zaman bağışıklığı baskılanmış bir hastada hematogen yayılma yoluyla veya larinkse komşu piriform sinüsten bir fistül yoluyla tiroide ulaşan gram pozitif veya gram negatif organizmalardan kaynaklanabilir (19).

Süperatif tiroiditin en yaygın nedeni fitülizasyon yoluyla olur ve genellikle çocuklarda görülür. En sık akut enfeksiyöz tiroidite yol açan organizmalar Staphylococcus ve Streptococcus'tur (19,20).

Akut enfeksiyöz tiroidit, ani başlayan tek taraflı boyun ağrısı ve hassasiyet ile başlar. Ateş, titreme ve diğer enfeksiyon semptomları ve bulguları eşlik eder. Hastaların çoğunda tek taraflı bir boyun kitlesi vardır. Ani başlayan boyun ağrısı, hassasiyeti ve tiroid kitlesi, tiroid nodülüne kanama

ve subakut tiroiditten de kaynaklanabilir. Akut enfeksiyöz tiroiditi tanılı vakalarda tiroid fonksiyonu genellikle normaldir ancak tirotoksikoz mevcut olabilir. Tiroid ultrasonu ve ince iğne aspirasyon biyopsisi ile subakut tiroidit ile enfeksiyöz tiroidit arasında ayırım yapılabilir. Tiroiditte ağrılı, hassas bir kitlesi saptanan hasta, ivedilikle klinik muayene, ultrasonografi ve kitleden yapılan iğne aspirasyonu ile değerlendirilmeli, boyun kitlesinden veya kandan elde edilen sıvının çalışma sonuçlarına göre acil drenaj ve antibiyotik tedavisi düşünülmelidir. Apse varlığını ve tanıyı doğrulamak için ultrasonografi veya diğer görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Çoğu zaman hızlı teşhis ve tedavi gereklidir. Akut bakteriyel tiroidit için başlangıç tedavisi olarak intravenöz antibiyotikler genellikle oral antibiyotiklere tercih edilir (19). Nadiren, perkütan drenaj ve sistemik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen hastalarda cerrahi drenaj gerekir.

2.2.2. Subakut Granümatöz Tiroiditler

De Quervain tiroiditi, tiroid/boyun ağrısının en sık sebebidir ve tipik olarak viral enfeksiyondan birkaç hafta sonra ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda tiroiditin görülme mevsiminin, coxsackievirus (A ve B grupları) ve ekovirüs enfeksiyonlarının pik yaptığı zamanlar ile çakıştığını göstermiş olmakla beraber kabakulak, kızamık, grip gibi diğer virüslerle bağlantılar bulunmuştur (21,22).

Boyun ağrısı, hassasiyeti, klinik bağlam, fiziksel bulgular ve laboratuvar testlerinin bir kombinasyonu ile tanı konulur. İstenen yaygın testler T3,T4 ve tiroid uyarıcı hormon seviyeleri (TSH), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) dahil olmak üzere hastaya spesifik gerekli duyulan diğer testlerdir. De Quervain tiroiditi olan hastalar genellikle hafif bir lökositozla birlikte yüksek ESR ve CRP düzeylerine sahiptir. Otoantikolar; anti-TPO ve antitiroglobülin antikor düzeyleri genellikle normaldir. Hastalarda ateş sık görülen bir belirti olduğundan, genellikle septik bir inceleme yapılır. Taşikardi de seyredebilir. Taşikardi ile prezente vakalarda EKG, kalp muayenesi de düşünmek gereklidir (23).

2.2.3. Riedel Tiroidit

Riedel fibrozan tiroiditi, etiyojisi tam bilinmemektedir. Tiroid bezinin kronik enflamasyonu ve fibrozu ile seyreder. Riedel Tiroiditi nadir görülen bir hastalıktır. Riedel struma, linyöz struma veya kronik invazif fibröz tiroidit diye de isimlendirilir (24). Hastalar klasik olarak, "taş benzeri, tahta kadar sert" tiroid bezi ve hipotiroidizm tablosuyla başvurur. Bu hastalıkta tiroid parankimi ve çevresindeki yapıların yerini yoğun fibröz doku alır ve bu durumun ilerlemesi tiroid bezinin foliküler hücrelerinin yok olmasına neden olur. Fibroz ilerledikçe hava yolları gibi yapıları kapsar. Bu durum hava yoluna bası yaparak nefes darlığı, yutma güçlüğü ve ses kısıklığı gibi tıkalıcı semptomlara yol açar (25). Tanı klinik ve fizik muayene ile konulabilir. Kesin tanı biyopsidir. Biyopsi de karakteristik eozinofilik infiltratlı yoğun fibröz doku görülür. Tedavisi semptomatiktir. Tedavinin ana kısmı, semptomlarda dramatik iyileşmeye sağlayabilecek olan glukokortikoidlerdir. Hastanın steroidlere yanıtız durumlarda tamoksifen, mikofenolat ve radyasyonu içerir (24). Diğer tüm alternatifler başarısız olduğunda veya hastada hava yolu kompresyonu olduğunda cerrahi düşünölmelidir.

2.2.4. Otoimmün Tiroidit

2.2.4.1. Hashimato Tiroiditi

2.2.4.1.1. Tanım

Hashimoto tiroiditi (HT) en sık görülen otoimmün tiroidittir. HT olan hastaların yaklaşık % 20-30'unda hipotiroidizm durumu ile tiroid dokusunda kronik otoimmün destrüktif inflamasyona neden olur. HT' nin kesin tanısı histopatolojik olarak konulmakla birlikte, klinik bulgular, ultrasonografik özellikler ve laboratuvar bulgular ile de tanı konulabilmektedir.

Otoimmün HT Tanısı Farklı Özelliklere Bağlıdır: Tiroide karşı kanda dolaşan antikorların varlığı olması ve normal veya düşük serum tiroid hormonları ile yüksek TSH seviyeleri (sadece hastaların bir kısmında) olması ile HT tanısı konulur. Anti-TPO veya anti Tg'den biri %90 ihtimalle bazen de her ikisi yüksek bulunur. Ultrasonografide hipoekojenik ve dishomojen bir bez parankimi görülür (26-28) .

2.2.4.1.2. Prevelans

HT en sık 30-50 yaş arası kadınlarda görülür. HT kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (yaklaşık 5-20 kat). Kadınlarda 3,5-5/1000, erkeklerde 0,6-1/1000 oranında görülmektedir (29). HT'e bağlı hipotiroidizm gelişmesi yaşa bağlıdır. Her yıl hastaların %4-5' inde hipotiroidi meydana geldiği gösterilmiştir (30). HT insidansı iyot eksikliği olmayan ülkelerde daha siktir. Tiroid otoantikörlerinin prevalansı ırklara göre değişmektedir. Bu antikörler yaşla birlikte artar, sigara kullanımı ile azalır (31). Üreme çağındaki kadınlarda %10 oranında antikör pozitifliği görülürken, yaşlı kadınlarda bu oran %19'a kadar çıkabilmektedir (32).

2.2.4.1.3. Etyopatogenez

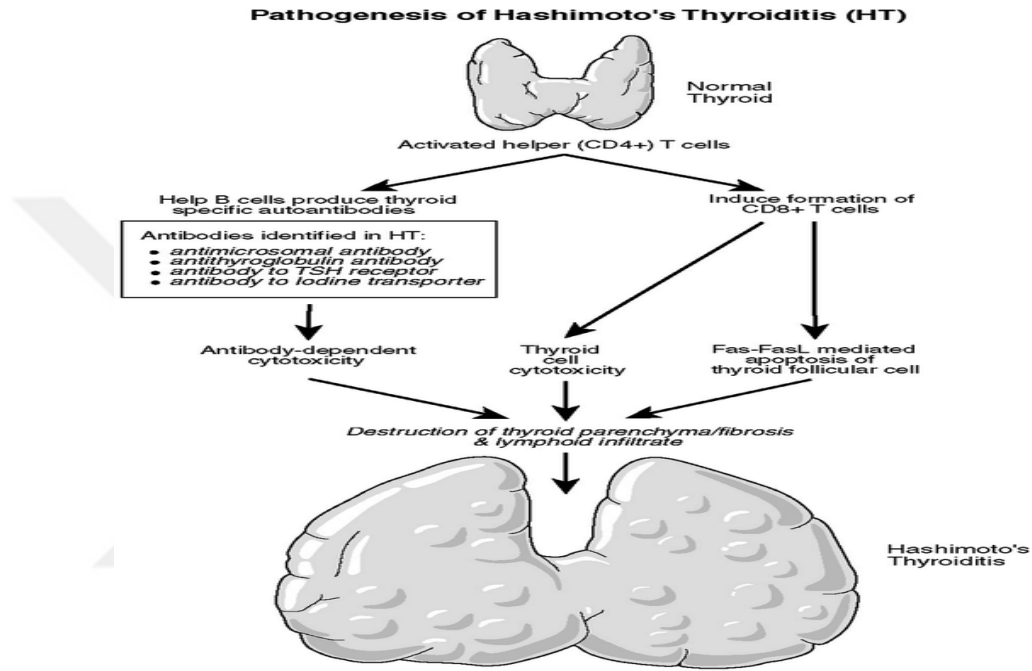
HT' ne, immünolojik toleransın bozulmasına neden olan genetik ve çevresel risk faktörlerinin beraber neden olduğu öngörülmektedir. Genetik geçişi sağlayan moleküller tam açıklanamamış olmasına karşın son yıllarda HT ve otoimmün tiroid hastalıklarına duyarlılık genleri konusunda çok bilgi elde edildi. Tirositlerin MHC 1 ve MHC 2' yi aşırı eksprese etmesi, özellikle artmış MHC 2 ekspresyon yeteneği ve sitotoksik T lenfositlerde immün regülatör olan CTLA-4 anormallikleri bilinen genetik markerlardır. MHC alt gruplarından HLA 3 ve HLA 5' in hashimoto hastalığı riskini artırdığı bilinmektedir (8,33).

HT' nde ailesel geçişler mevcuttur (34). HT olan hastanın kardeşinde hastalığın görülme olasılığı normal toplumdan 20 kat daha fazladır (35). HT olan hastanın tek yumurta ikizinde bulunma olasılığı %30-60'dır (36). İyot alımının fazla olduğu bölgelerde HT prevalansı daha yüksektir. Uzun süreli iyot maruziyeti tiroglobulinin iyodinizasyonunu artırır, antijenite artar ve genetik olarak yatkın kişilerde otoimmün olay başlayabilir. Tiroidin lenfositik infiltrasyonunda CD 4 ve CD 8 T lenfositlerle beraber B lenfositler de rol oynar. Tiroid hücre hasarı öncelikle CD 8 sitotoksik T lenfositleri aracılığıyla gerçekleşir. Özellikle tiroid bezinin T lenfositlerle infiltrasyonu ve bu hücrelerden salınan sitokinlerden perforinin uyardığı hücre nekrozu ve granzim B tarafından uyarılan tiroid epitelyal hücre apoptozisi başta olmak üzere hücrel otoimmün mekanizmalar patogenezde önemli rol oynar. Tiroid hücrelerinin harabiyeti sonucu hormon sentezinde defekt gelişir (37).

Hashimoto hastalığında bezin yıkımı, tiroid bezinin inflamatuvar hücrelerle büyümesi veya otoimmüniteye bağlı atrofisiyle meydana gelir. Otoimmün tiroiditte, tiroid foliküler hücreleri, antijen sunan hücreler ve Th1 hücrelerinden (örneğin; interlökin-1(IL-1b) sitokin uyarımı ile fonksiyonel Fas ve Fas ligandını harekete geçirmek üzere uyarılır. Bu kendi kendine apoptoza neden olabilir (38). IL-1b üretimine yol açan herhangi bir olay, tiroid hücresinin neden olduğu apoptoza başlatabilir. Fas

ligandını uyaran birikmiş ve aktive edilmiş T hücreleri, hücreler üzerindeki Fas ile doğrudan etkileşime girerek tiroisitlerin apoptozunu indükleyebilir (39). Bu, otoimmün hücre ölümüne aracılık etmenin önemli bir yoludur (40).

Selenyum eksikliği, sigara, radyasyon, metaller, toksinler, ilaçlar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar patogeneizde ileri sürülen çevresel faktörlerdir. Ancak hiçbir faktör tek başına hastalık gelişimini açıklayamamaktadır (15).



Şekil-3: Hashimoto tiroiditi patogenezi

2.2.4.1.4. Patoloji

Tiroid bezinde lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz infiltrasyonu ile lenfoid folliküller oluşur. Lenfositler, korteksteki T hücrelerinin ve merkezdeki B hücrelerinin topolojik bölümlendirilmesi ile gerçek lenfoid foliküller halinde organize olurlar. Lenfositler, tiroisitlerle yakın temas halindedir ve tiroisit yıkımına neden olurlar. Tiroisitler bazı bölgelerde atrofiktir ve minimum kolloid içeren küçük folikülleri çevreler. Folliküller zamanla hücre membranında yıkıma neden olarak tiroid parankiminde atrofi gelişir. Diğer bölgelerde tiroisitler genişlemiş ve koyu renktedir. Bu tiroisitler Hürthle hücreleri (veya oksifilik hücreler veya onkositler) olarak isimlendirilir, karakteristik bir görünümüleri vardır (41).

Hürthle hücreleri, artan boyuta, hiperkromatik çekirdeğe ve en karakteristik olarak, mitokondri ile dolu olduğu için eozinile yoğun bir şekilde pembeye boyanan bir sitoplazmaya sahip olan tirositlerdir (42).

2.2.4.1.5. Klinik

Fizik muayene bulguları yaşa ve hipotiroidizmin şiddetine göre farklılık gösterir. Tiroid bezi nonpalpable olabileceği gibi, yumuşak, lastik kıvamında ve diffüz boyutları artmış olabilir. Dikkatli bir muayene ile nodül palpe edilebilir. Hastalığa servikal lenfadenopatiler eşlik edebilir(43).

Tablo-1: HT Belirti ve Bulguları (44).

Mekanizma	Belirtiler	Bulgular
Metabolik süreçlerin yavaşlaması	Yorgunluk ve halsizlik Büyüme geriliği Üşüme, titreme Eforla nefes darlığı Kilo alımı Konsatrasyonda bozulma Hafıza zayıflığı Şişkinlik	Hareket, konuşmada yavaşlama Tendon reflekslerinde gecikme Bradikardi
Matriks maddelerin birikim	Kuru cilt Ses kısıklığı Ödem	Kaba cilt Yüzde kabalaşma Dilde büyüme Periorbital ödem Dilde büyüme
Diğer	İşitme kayıpları Kas ağrısı ve parestezi Depresyon Adet düzensizlikleri Atralji Libido da azalma	Diastolik hipertansiyon Saçlarda dökülme Plevral/perikardial efüzyon Asit

Hastalığın erken döneminde hashitoksikoz olarak adlandırılan Graves hastalarına benzer bir tirotoksikoz kliniği görülebilir. Hastaların % 5-10' unda oftalmopati saptanabilir. Bu olgular antikor düzeylerinin genelde düşüktür. HT saptanması ve semptomatik tedaviye iyi yanıt vermeleri ile Graves hastalığından ayırt edilebilmektedir. Hipotiroidizm yıllar içerisinde yavaş bir seyir gösterir. Uzun süredir olan ve ciddi hipotiroidisi olan hastalar, stres veya enfeksiyonun tetikleyebileceği miksödem koması ile başvurabilirler (43,45).

2.2.4.1.6. Laboratuvar ve Görüntüleme

Vakaların yüzde doksanı yüksek anti-TPO ve antitiroglobulin antikor titrelerine sahiptir. Vakalarda TSH yüksek t3,t4 düşük beklenir. Yaygın HT' nin sonografik bulguları, azalmış ekojenite, heterojenite, hipervaskülarite ve ekojenik kenarlı hipoekoik mikronodüllerin varlığını içerir (46).

2.2.4.1.7. Hastalığın Doğal Seyri

HT tanımlı hastalarda subklinik hipotiroidizm tablosu aşikar hipotiroidizme ilerleyebilir. İlerleme oldukça yavaştır. Yılda %4.3 olgunun aşikar hipotiroidizme ilerlediği düşünülmektedir. TSH ve antikor ne kadar yüksekse hipotiroidizm gelişme riskide o kadar fazladır. TSH> 20 IU/ml ve yüksek titrede anti-TPO olan hastalarda aşikar hipotiroidi gelişme riski %25 civarındadır. TSH hafif yüksek olgularda %10 kadarında TSH seviyesinin ve tiroid antikorlarının negatifleştiği bildirilmiştir. HT neticesinde hipotiroidizmi olan vakalarda az da olsa graves hipertiroidizmi geliştiği görülmüştür. Bu vakalarda HT' nin daima tiroid bezinde geri dönüşümsüz bir yıkıma yol açmadığının bir göstergesidir (47).

2.2.4.1.8. Tedavi

Yetişkin bir bireyde T4' ün ortalama yerine koyma dozu günde yaklaşık 1.6 mcg / kg vücut ağırlığıdır (70 kg'lık bir yetişkinde 112 mcg/gün), ancak gerekli doz aralığı geniş olup 50 -200 mcg/gün arasında değişmektedir (48). Başlangıç dozu; genç, sağlıklı hastalarda beklenen tam doz (1.6 mcg/kg/gün) şeklinde başlanılabilir. Daha yaşlı hastalar veya hipotiroidizmin süresi bilinmeyen koroner kalp hastalığı olanlar, daha düşük bir dozla (günde 25 ila 50 mcg) başlatılmalıdır. Hipotiroidizmin süresinin kısa olduğu biliniyorsa, örneğin; yaklaşık iki aydan azsa, yaşlı hastalarda başlangıç dozları, ötiroid durumuna ulaşmak için gerekli olan beklenen dozun üçte ikisi ila dörtte üçü olabilir (49).

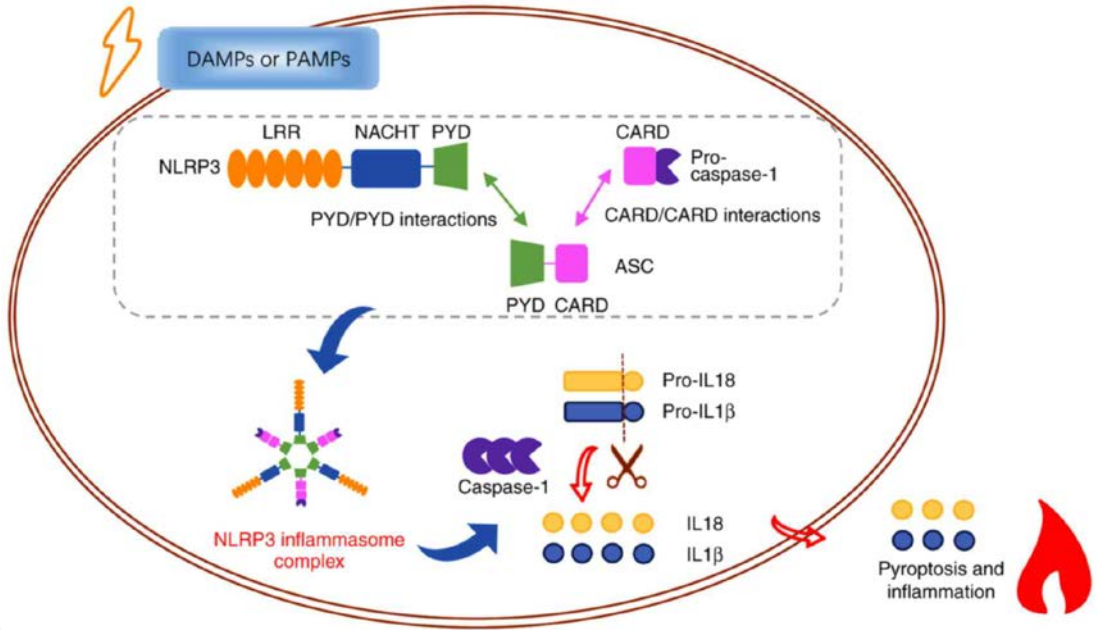
2.3. Nod-like receptor pyrin domain-containing 3 (Nlrp3)

Nlr' ler, çeşitli PAMP' leri ve DAMP' leri tanıyan doğuştan gelen sitosolik reseptörlerdir. Nlr' ler arasında Nlrp1,Nlrp2,Nlrp3,Nlrp5,Nlrp6,Nlrp7 ve Nlrp12 olmak üzere birçok tipi bulunmaktadır. Bunlar bir araya gelerek çeşitli enflamasyon kompleksleri oluşturabilir (50). Nlrp3

(kriyopirin ve Nalp3 olarak da bilinir) en iyi karakterize edilmiş enflamazomdur. Esas olarak miyeloid hücreleri tarafından eksprese edilir. Nlrp3, TLR aktivasyonunun, sitokin stimülasyonunun ve diğer sinyallerin stimülasyonu ile indüklenebilir (51). Kanonik Nlrp3 inflammasom kompleksi, sensör Nlrp3, adaptör ASC ve pro-kaspaz-1'den oluşan hücre içi bir protein kompleksidir. Nlrp3 (CIAS1) geni, bir amino-terminali pirin domeni, merkezi bir nükleotid-bağlayıcı etki alanı ve bir C-terminali lösin açısından zengin tekrar(LRR) motifi içeren bir proteini kodlar (52). Tehlike sinyallerini muhtemelen Nlrp3' ün LRR alanı aracılığıyla algıladıktan sonra, Nlrp3 monomerleri oligomerizasyonu indükler ve homofilik etkileşimler yoluyla ASC' nin pirin alanı (PYD) alanıyla etkileşime girer. Adaptör ASC daha sonra bir kaspaz alım alanı (CARD) aracılığıyla sistein proteaz pro-kaspaz-1' i alır (53). Sonuçta ortaya çıkan otokataliz ve kaspaz-1 aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinler IL-1 β ve IL-18' in olgunlaşmasına ve salgılanmasına ve belirli koşullar altında programlanmış bir inflamatuvar hücre ölümü şekli olan apoptozun indüksiyonuna yol açar (3,4).

Son yapılan yapısal araştırmalar, çekirdeklenmeyle indüklenen ve 'prion benzeri' polimerizasyonda birbirini takip eden iki adımın - yani ASC' nin PYD filamanlarının Nlrp3 çekirdeklenmesi ve ASC' nin yıldız benzeri lifleri içinde pro-kaspaz-1' in kümelenmesi esasen inflammasomların yakınlıktan kaynaklanan aktivasyonu için gereklidir (54).

Nlrp3 ayrıca pro-IL-1 β ' nin işlenmesinde gereksiz bir rol oynayan NOD2 ile CARD' dan bağımsız bir şekilde etkileşime girer (55). Hem NOD2 hem de Nlrp3' ün makrofajlarda MDP' nin neden olduğu IL-1 β salgısında rol oynadığı da gösterilmiştir (56). IL-1 β , hemen hemen her hücre tipini etkileyen ve çeşitli dokularda inflamasyona aracılık eden önemli bir proinflamatuvar sitokindir; bu nedenle, tekrarlayan ateşler, lökositöz ve yüksek akut faz proteinleri ile işaretlenen çeşitli sistemik inflamatuvar hastalıklarda rol oynar (57). İlâveten, IL-1 β seviyeleri ve aktiviteleri, çeşitli otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezi ile oldukça ilişkilidir (58). Diğer sitokinlerin aksine, IL-1 β ailesinin benzersiz özelliklere sahip olduğu görülmektedir çünkü aynı zamanda inflamasyonun bastırılmasında ve ardından adaptif immün yanıtların yönlendirilmesinde rol oynar (59).

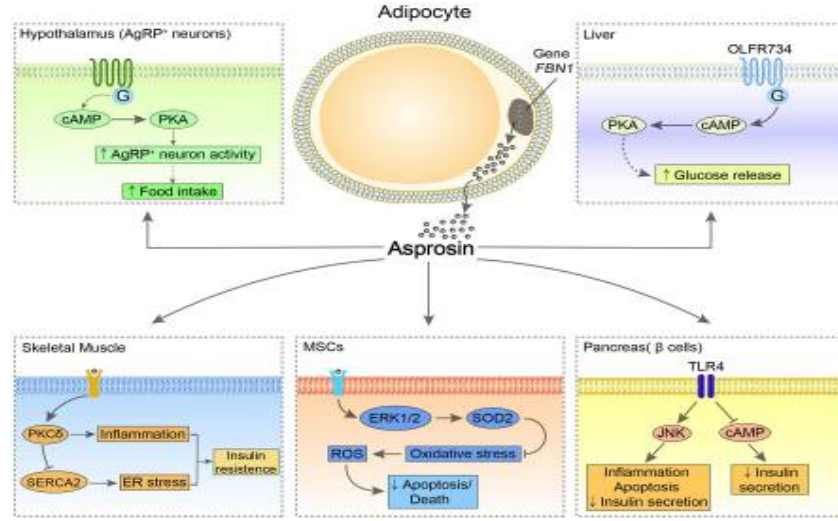


Şekil 4: Nlrp3 inflammasom kompleksinin yapısı

2.4. Asprosin

Asprosin hormonu beyaz yağ dokudan salınır, profibrilinin C-terminal kısmından ayrılması ile oluşan bir hormondur. Bu hormon açlıkla düzenlenir, kanda nanomolar seviyelerde bulunur ve karaciğerde G proteini-cAMP-PKA yolunu aktive ederek hızlı hepatik glikoz salınımına neden olur (6,7).

Asprosin seviyeleri glikoz seviyeleri düştükçe artar ve bunun tersi de geçerlidir (örneğin; beslenme ile). İnsüline dirençli vakalarda asprosin seviyesi artar. Plazma asprosin seviyeleri ile bel çevresi, açlık plazma glikozu, yükleme sonrası plazma glikozu, HbA1c, trigliserit ve insülin direnci arasında pozitif bir korelasyon vardır (60). Obezite gelişimi ile metabolizmayı etkileyen hormonlar ve glikoz homeostazı arasında doğrudan bir bağlantı vardır. Rekombinant asprosin enjeksiyonu glukozu artırır ve hiperinsülinemiye neden olurken anti-asprosin antikorlarının enjeksiyonu glukoz toleransını ve insülin direncini iyileştirir. Metabolik sendromlu hastalarda yüksek serum asprosin konsantrasyonları patofizyolojik olarak görülür (6).



Şekil-5: Asprosinin olası merkezi ve çevresel etkileri(61)

Asprosin etkisi için hedef organlar karaciğer, pankreas, iskelet kası ve kalptir. Asprosinin karaciğer üzerindeki biyolojik etkisinin, adenilil siklaz-PKA-cAMP'ye yanıt veren element bağlanma (CREB) yolunu aktive eden ve glikoz üretimine ve salımına yol açan G protein bağlı reseptöre (GPCR) bağlı olduğu bildirilmiştir (6). Koku alma reseptörü olan 734 (OLFR734) bu etkiye aracılık eden asprosin reseptörlerinden birisidir (62). Asprosin, PKCδ/SERCA2 aracılı endoplazmik retikulum (ER) stres/iltihaplanma yollarını aktive ederek insülin duyarlılığını bozar. Bununla birlikte, IR için bir risk faktörü olarak bilinen ROS üretimi, iskelet kasında asprosinde etkilenmez (63). Asprosin Toll-benzeri reseptör 4(TLR4) bu şekilde ROS üretiminin ve pro-inflamatuar sitokinleri arttırmak için TLR4/JNK-içeren yolu ile enflamasyon ve β-hücrelerinin apoptozunu teşvik etmektedir (64). Tersine, asprosin kalpte koruyucu bir rol oynayabilir. Asprosin, glikozla indüklenen apoptotik fare kardiyomyositlerinde (MCM'ler) malondialdehit (MDA) ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu önemli ölçüde inhibe eder ve bu hücreleri kurtarır (65). Asprosinin ön tedavisi ile miyokardiyal mezenkimal hücreler (MSC'ler), ERK1/2-SOD2 yolunu aktive ederek oksidatif stres kaynaklı apoptozdan korunabilirler (66).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Özellikleri

Araştırmamıza HT tanılı grup (grup 1, n=48) ve sağlıklı kontrol grubu (grup2, n=40) olmak üzere toplam 88 kişi dahil edildi.

Araştırma Mayıs 2019 ile Eylül 2020 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye ve Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği' ne başvuran kişiler ile gerçekleştirildi. Çalışma kanları Endokrinoloji ve Genel Dahiliye polikliniklerinde alınıp Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Araştırmamızda tüm katılımcılarda yazılı onamları alındı, çalışma 2. Helsinki bildirgesine uygun olarak gerçekleştirildi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi' nden 15.06.2020 tarih ve 21686 numaralı etik kurul onayı alındı.

Çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterleri şunlardı:

Hasta grubunda dahil edilme kriterleri;

1. 18-65 yaş aralığındaki hastalar
2. HT tanısı olan hastalar
3. Çalışmaya katılmayı kabul edenler
4. Vücut kitle indeksi <30 olan hastalar

Dışlama kriterleri;

1. Sistemik hastalıkları olanlar (diyabet, kronik böbrek yetmezliği, hiperlipidemi, hipertansiyon, kardiovasküler hastalık vb.).
2. Çalışmaya katılmayı istemeyenler
3. Vücut kitle indeksi >30 olan hastalar

Kontrol grubunda dahil edilme kriterleri;

- 18-65 yaş arasında olmak
- Vücut kitle indeksi < 30 kg/m² olması
- Tiroid fonksiyon testlerinin normal olması

Çalışma süresince hastaların ayrıntılı anamnezi, fizik muayeneleri, demografik verileri kayıt altına alındı. Hastaların tansiyonu, boy ve kiloları ölçüldü, vücut kitle indeksi hesaplandı.

Araştırma yapılan kişilerden hemogram, glukoz, kreatinin, ALT, albumin, tiroid fonksiyon testleri, anti-TPO, asprosin ve Nlrp3 çalışıldı. TSH' ın referans değeri çalıştığımız laboratuvarında 0,35-5.5 mIU/L olarak belirlendi. SerbestT3 değeri 2,3-4,2 pg/ml, serbestT4 değeri 0,89-1,76 ng/dl olarak laboratuvarında belirlendi. Anti-TPO normal referans aralığı 5-35 IU/ml olarak belirlendi.

3.2. Asprosin Düzeyinin Ölçülmesi

Her iki gruptan alınan kan örnekleri jelli hemogram tüpe aktarıldı. Daha sonra kanlar 4000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan kısım -80 °C' de saklandı.

Çalışmanın yapılacağı gün plazmalar derin dondurucudan çıkarılıp oda sıcaklığına (18-25°C) getirildi. Human asprosin kitleri ile ELISA yöntemi kullanılarak çalışma gerçekleştirildi.

3.3. Nlrp3 Düzeyinin Ölçülmesi

Her iki gruptan alınan kan jelli hemogram tüpe aktarıldı. Daha sonra kanlar 4000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan kısım -80 °C' de saklandı.

Çalışmanın yapılacağı gün plazmalar derin dondurucudan çıkarılıp oda sıcaklığına (18-25°C) getirildi. Human Nlrp3 kitleri ile elisa yöntemi kullanılarak çalışma gerçekleştirildi.

3.4. Verilerin Analizi ve Değerlendirilmesi

Çalışmada kayıt altına alınan tüm veriler SPSS (IBM Statistical Package for Social Sciences, IBM Corporation, NY, USA) 22.0 programından faydalanarak değerlendirme yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca şeklinde verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanıldı. Anlamlı farklılık bulunan durumlarda Tukey testiyle post-hoc analizler gerçekleştirildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ise iki grup arasında Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Nominal veriler iki grup arasında Ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. Korelasyon

analizlerinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05’ in altındaki değerler ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması benzer, kadınlar ve erkeklerden oluşan, 48 HT tanılı hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Her iki grupta da glukoz, ALT, kreatinin, TSH, serbest T3, serbest T4, anti-TPO, ferritin, D vitamini, B12 vitamini, trigliserit, total kolesterol, LDL, WBC, hematokrit, sedimantasyon, CRP, Nlrp3 ve asprosin düzeylerine bakıldı. HT tanılı grupta tiroid bezi; heterojenite, kanlanma artışı, nodül ve psödonodül açısından ultrasonografi ile değerlendirildi.

Grup 1' de 41(%85) kadın, 7(%15) erkek ve, Grup 2' de 30 (%75) kadın, 10 (%25) erkek bulunmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet oranında anlamlı fark yoktu (p=0.50). Yaş ortalaması hasta grubunda 31.06±5.76, kontrol grubunda 29.47±6.31; VKİ hasta grubunda 25.79±2.60 kg/m², kontrol grubunda 25.22±2.74 kg/m² ile benzerdi. Grupların demografik verileri Tablo2' de gösterilmiştir.

Tablo-2: Grupların demografik verileri

	Grup 1(n=48)	Grup 2(n=40)
Yaş (yıl)	31.06±5.76	29.47±6.31
Cinsiyet		
Erkek	7 (%15)	10 (%25)
Kadın	41 (%85)	30 (%75)
VKİ(kg/m ²)	25.79±2.60	25.22±2.74

Glukoz hasta grubunda 89.50±14.08, kontrol grubunda 89.52±11.61 (p= 0.72); kreatinin ortalaması hasta grubunda 0.71±0.18, kontrol grubunda 0.72±0.13 (p= 0.75); ALT ortalaması hasta grubunda 22.87±16.95, kontrol grubunda 21.20±11.29 (p= 0.53); TSH ortalaması hasta grubunda 7.98±10,4 µU/ml, kontrol grubunda 1.71±0.95 µU/ml (p= 0.00); anti-TPO ortalaması hasta grubunda 801.71±307.62, kontrol grubunda 6.29±2.24 (p= 0.00) olarak saptandı. Trigliserid (Tg) ortalaması hasta grubunda 159.26±117.3, kontrol grubunda 122.7±57.67 (p= 0.48); total kolesterol ortalaması hasta grubunda 180.18±40.55, kontrol grubunda 151.4± 18.31 (p= 0.00); LDL ortalaması hasta grubunda 99.44±32.24, kontrol grubunda 81.45±22.94 (p= 0.00) olarak saptandı.

Ferritin ortalaması hasta grubunda 27.43 ± 31.67 , kontrol grubunda 68.90 ± 89.51 ($p= 0.00$), B12 ortalaması hasta grubunda 314.3 ± 95.49 , kontrol grubunda 353.6 ± 105.9 ($p= 0.20$), D vitamini ortalaması hasta grubunda 13.05 ± 6.59 , kontrol grubunda 25.59 ± 14.86 ($p= 0.00$) saptandı. WBC ortalaması hasta grubunda 6.63 ± 2.00 , kontrol grubunda 7.15 ± 1.61 ($p= 0.07$), Hematokrit ortalaması hasta grubunda 41.56 ± 3.96 , kontrol grubunda 44.00 ± 4.55 ($p= 0.01$), sedimantasyon ortalaması hasta grubunda 18.95 ± 11.2 , kontrol grubunda 8.28 ± 7.78 ($p= 0.00$), CRP ortalaması hasta grubunda 0.37 ± 0.74 , kontrol grubunda 0.58 ± 1.12 ($p= 0.13$) saptandı. Asprosin ortalaması hasta grubunda 52.74 ± 25.31 , kontrol grubunda 34.61 ± 13.84 ($p= 0.00$), Nlrp3 ortalaması hasta grubunda 227.84 ± 107.27 , kontrol grubunda 145.94 ± 54.83 ($p= 0.00$) saptandı. Grupların laboratuvar verileri Tablo3' te gösterilmiştir.

Tablo-3: İki Grup Arasında Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
Glukoz(mg/dl)	89.50 ± 14.08	89.52 ± 11.61	0.72
Kreatinin(mg/dl)	0.71 ± 0.18	0.72 ± 0.13	0.75
ALT(U/L)	22.87 ± 16.95	21.20 ± 11.29	0.53
TSH(μ U/ml)	7.98 ± 10.4	1.71 ± 0.95	0.00
T4(ng/ml)	1.18 ± 0.26	1.19 ± 0.18	0.66
Anti-TPO(ng/ml)	801.71 ± 307.62	6.29 ± 2.24	0.00
Trigliserid(mg/dl)	159.26 ± 117.3	122.7 ± 57.67	0.48
Total kolesterol(mg/dl)	180.18 ± 40.55	151.4 ± 18.31	0.00
LDL(mg/dl)	99.44 ± 32.24	81.45 ± 22.94	0.01
D vitamini(ng/ml)	13.05 ± 6.59	25.59 ± 14.86	0.00
Ferritin(ng/ml)	27.43 ± 31.67	68.90 ± 89.51	0.00
B12 vitamini(pg/ml)	314.3 ± 95.49	353.6 ± 105.9	0.20
WBC($10^9/L$)	6.63 ± 2.00	7.15 ± 1.61	0.07
Platelet($10^9/L$)	295.9 ± 69.5	285.4 ± 58.36	0.50
Hematokrit(%)	41.56 ± 3.96	44.00 ± 4.55	0.01
CRP(mg/L)	0.58 ± 1.12	0.37 ± 0.74	0.13
Sedimantasyon(mm/saat)	18.95 ± 11.2	8.28 ± 7.78	0.00
Asprosin(ng/ml)	52.74 ± 25.31	34.61 ± 13.84	0.00
Nlrp3	227.84 ± 107.27	145.94 ± 54.83	0.00

HT tanılı grubunda yapılan ultrasonografide hastaların 18' inde (%37,5) kanlanma artışı, 28' sinde (%58,3) heterojenite, 11' inde (%22,9) nodül, 5' inde(%10.4) pödonodül saptandı. HT tanılı grupta ultrasonografi bulguları Tablo4' te gösterilmiştir.

Tablo-4: HT Olan Grupta Ultrasonografi Bulguları

	Sayı (n)	Yüzde(%)
Kanlanma artışı	18	37,5
Heterojenite	28	58,3
Nodül	11	22,9
Psödonodül	5	10,4
Total	48	

Nlrp3 ile asprosin arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ($r= 0,443$ $p= 0,00$). Nlrp3 ile crp arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı($r= 0,361$ $p= 0,00$). Mevcut veriler Tablo5' te özetlenmiştir.

Tablo-5: Laboratuvar Verileri Arasındaki Korelasyon Bulguları

	Glukoz	TSH	Kre	ALT	CRP	Asprosin	Nlrp3
Glukoz		r:0,044 p:0,369	r:0,106 p:0,473	r:0,146 p:0,323	r:0,046 p: 0,756	r:0,023 p:0,876	r:-0,036 p: 0,810
TSH	r:0,044 p:0,369		r:0,053 p:0,720	r:-0,043 p:0,769	r:-0,050 p:0,737	r:0,008 p:0,958	r:0,133 p:0,369
Kreatinin	r:0,106 p:0,473	r:0,053 p:0,720		r:0,034 p:0,820	r:-0,146 p:0,322	r:0,069 p:0,640	r:0,150 p:0,309
ALT	r:0,146 p:0,323	r:-0,043 p:0,769	r:0,034 p:0,820		r:0,156 p:0,289	r:0,011 p:0,940	r:-0,116 p:0,434
CRP	r:0,046 p: 0,756	r:-0,050 p:0,737	r:-0,146 p:0,322	r:0,156 p:0,289		r:-0,190 p:0,195	r:0,361 p:0,012
Asprosin	r:0,023 p:0,876	r:0,008 p:0,958	r:0,069 p:0,640	r:0,011 p:0,940	r:-0,190 p:0,195		r:0,443 p:0,002
Nlrp3	r:-0,036 p: 0,810	r:0,133 p:0,369	r:0,150 p:0,309	r:0,150 p:0,309	r:0,361 p:0,012	r:0,443 p:0,002	

Hasta grubunda tedavide aldıkları levotiroksin dozları araştırıldı. Hastaların büyük bir kısmının (%54,1) 75-100 mcg levotiroksin aldıkları saptandı. Mevcut veriler Tablo6' da özetlenmiştir.

Tablo-6: HT Olan Grupta Levotiroksin Tedavi Dozları

Levotiroksin dozları	Sayı (n)	Yüzde(%)
25,00	5	10,4
50,00	5	10,4
75,00	10	20,8
100,00	16	33,3
125,00	7	14,6
137,50	1	2,1
150,00	3	6,3
225,00	1	2,1
Total	48	100,0

5. TARTIŞMA

HT inflamatuvar bir süreç olarak işleyen aynı zamanda glukoz ve lipid metabolizmalarını etkileyen bir hastalıktır. Biz de çalışmamızda inflamatuvar süreçlere eşlik eden Nlrp3 ile glukoz ve lipid mekanizmalarında etkili asprosinin HT tanılı hastalarda nasıl değiştiğini, her iki molekülün sürece etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Slatosky ve ark. HT hastalarının genellikle 30-50 yaş arası kadınlarda daha çok görüldüğünü belirtmiştir (24). Çorapoğlu ve ark. HT kadınlarda,erkek hasta grubundan yaklaşık 7,2 kat daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir (67). Otoimmün bir hastalık olan HT, iyot eksikliği dışındaki hipotiroidinin bilinen en sık nedenidir (68,69). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak HT hastalarının yaş ortalamasının 31.06 ± 5.76 olurken, bu olguların %85,4' ünün kadın olduğu tespit edildi. Aksu ve ark. yaptığı çalışmasında TSH değerlerinin HT' li hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır (70). Arık çalışmasında HT' li hastaların sT4 düzeylerinin benzer olduğunu ifade etmiştir (71). Bizde çalışmamızda literatürle benzer sonuçlar elde ettik: HT' li hastalarda TSH' in yüksek, T4 düzeylerinin kontrol grubu ile arasında fark olmadığı saptandı.

Yapılan çalışmalarda HT tanılı hastalarında da paryetal hücre antikorlarının bulunabileceği ve buna bağlı olarak B12 vitamini emiliminde azalmaya bağlı olarak B12 vitamini eksikliği gelişebileceği belirtilmiştir. Aktaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otoimmün hipotiroidi hastalarında paryetal hücre antikorlarının bulunmasına bağlı olarak otoimmün hipotiroidi hastalarda B12 vitamini değerlerinde azalma gözlemiştir (72). Yapılan başka bir çalışmada ise hipotiroidi hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında B12 vitamini değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (73). Hemoglobin ve miyogloblin yapısında bulunan demir, oksijenin transportunu yapar, vücuttaki doku ve sistemlerin kordineli bir şekilde çalışmasına yardımcı olur. TPO Hem bağımlı bir enzim olup tiroid hormonu sentezi için gereklidir (74). TPO hem grubuyla bağlı olduğunda aktif olur (75). Bundan dolayı tiroid hormonlarının sentezi için demir iyonuna ihtiyaç vardır. Yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroidi hastalığı olanlar ve demir eksikliği anemisi hastaları incelenmiştir. Demir eksikliğinin tiroid hormon düzeylerini etkileyebileceği belirtilmektedir (76). Hipotiroidi hastalarında anemi ve B12 vitamini değerleri incelenen bir araştırmada B12 vitamini ve demir değerleri normal bulunurken, hematokrit değerleri hipotiroidi hastalarında daha az seviyede bulunmuştur. Hipotiroidi hastalarına verilen tiroksin tedavisiyle hemoglobin değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir (77). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda ferritin ve hematokrit düzeyi anlamlı olarak düşük saptanırken , B12 vitamini düzeyinde iki grup arasında anlamlı olarak fark saptanmadı.

Tiroid hormonları, lipitlerin yapımını ve yıkımında görev alabilmektedir. Tiroid hormonunun fazla salgılandığı zamanlarda vücuttaki lipit depoları azalmakta ve serum lipitlerinde anlamlı düşüşler görülmektedir. Özellikle plazma fosfolipitleri ve LDL-K azalmaktadır (78). Birçok çalışmada, TSH yüksekliği ile total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri ile pozitif ilişkili bulunmuştur (79,80). Yaşları 35-59 arası 467 subklinik hipotiroidili ve 190 ötroid olan bireylerin katıldığı bir çalışmada serum total kolesterol, trigliserit ve LDL-K düzeyleri subklinik hipotiroidili bireylerde kontrollere göre anlamlı daha yüksek bulunurken; HDL-K düzeylerinde iki grup arasında farklılık görülmemiştir (81). Ancak Kveny ve diğerlerinin yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidili grupta ötroidili kontrol bireyelerine göre anlamlı derecede düşük HDL-K ve trigliserid düzeyleri kaydedilirken serum total kolesterol ve LDL-K arasında iki grupta anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (82). 35-59 yaş arası 467 subklinik hipotiroidili ve 190 ötroid olan bireylerin katıldığı bir çalışmada serum total kolesterol, trigliserit ve LDL-K düzeyleri subklinik hipotiroidili bireylerde kontrollere göre anlamlı daha yüksek bulunurken; HDL-K düzeylerinde iki grup arasında farklılık görülmemiştir (81). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde hasta grubunda total kolesterol ve LDL-K düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanırken HDL-K ve trigliserit düzeyinde iki grup arasında anlamlı olarak fark saptanmadı.

D vitamini seviyelerinin HT ve Graves hastalığı gibi otoimmün tiroiditlerde düşük olduğu gösterilmiştir (83-84). Choi ve ark. menopoz öncesi kadınlarda düşük serum D vitamini düzeyleri ile otoimmün tiroit hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmasında 6685 hastayı analiz etmiş ve menopoz öncesi otoimmün tiroiditli kadınlarda anlamlı olarak düşük serum D vitamini seviyeleri bulmuştur (85). Bizim de çalışmamızda benzer şekilde D vitamini düzeyinin hasta grubunda anlamlı olarak düşük olduğu saptandı.

Nlrp3' ün inflamasyonu tespit etmekte potansiyel bir belirteç olabileceği bir çok çalışmada bildirilmiştir (86- 89). Aktaş ve ark. HT tanısında yüksek nötrofil lenfosit oranını araştırdığı 154 kişinin katıldığı çalışmalarında hasta grubunda Nlrp3 düzeyinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir (90).

Biz de çalışmamızda hasta grubunda Nlrp3 düzeyinin (227.84 ± 107.27 ng/ml), kontrol grubundan (145.94 ± 54.83 ng/ml) yüksek olduğunu saptadık ve bu sonuç istatistiksel anlamlıydı ($p < 0.001$).

Ayrıca çalışmamızda Nlrp3 ile inflamasyonun diğer markerlarından CRP ile arasında anlamlı pozitif kolerasyon olduğunu gözlemledik ($r=0,361$ $p=0,012$). Bu sonuçlar bize, HT' nin kronik otoimmün ve inflamatuvar bir proses olması; vücutta kronik bir inflamasyon ve stres ortamı yaratmasından kaynaklı olarak inflamasyonda yükselen nlrp3' ün hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmasının nedeni olabileceğini düşündürdü.

Glukoz homeostazını düzenleyen bir protein hormonu olan asprosinin insanlarda yokluğu, öglisemiye korurken; salgılanması ise azalmış plazma insülininin eşlik ettiği kısmi lipodistrofiye ile sonuçlanır (91). Ayrıca asprosin, hepatik glukoz üretimine katkıda bulunan, açlık kaynaklı bir hormon olup salgılanması ile iştah uyarımı sonucu yağ ve vücut ağırlığı biriktirme dürtüsü oluşur (6). Romere ve ark.' nin yaptığı bir çalışmada, asprosinin plazma glukoz seviyesini yükseltme işlevi gördüğünü ve dolaşımdaki asprosin düzeyinin açlık ile yükseldiği ve beslenmeyle azaldığı, bu doğrultuda glukozun bir negatif geri besleme döngüsü ile plazma asprosin seviyelerini baskılayabileceği düşünülmüştür (92). Zhang ve ark.' nin yaptığı bir çalışmada, yeni tanı Tip2 Diyabetes Mellitus (T2DM) tanılı hastalarda, kandaki asprosin konsantrasyonlarının önemli ölçüde yükseldiği tespit edilmiştir (93). HT olan hastaların metabolik sendroma yatkın olduğu, bu hastalarda insülin direncinin geliştiği bunlarında glukoz metabolizma bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir. Biz de çalışmamızda hasta grubunda asprosin düzeyini (52.74 ± 25.31 ng/ml), kontrol grubuna göre (34.61 ± 13.84 ng/ml) anlamlı yüksek saptadık ($p < 0.001$). Bu sonuçlar bize diyabette olduğu gibi HT' nde de glukoz metabolizmasında asprosin düzeylerinin önemli olabileceğini düşündürmüştür.

Zhang ve ark.' nin yaptığı çalışmada, serum asprosininin, VKİ, bel çevresi ve bel-kalça oranı dahil olmak üzere T2DM' li hastalarda adipoz doku ile ilişkili parametrelerle pozitif olarak ilişkili olduğu gösterilmiş, artan asprosin konsantrasyonlarının ardından, bu parametrelerin kademeli olarak arttığı saptanmıştır (93). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak hipotiroidili hasta grubunda VKİ ortalaması 25.79 ± 2.60 kg/m^2 , sağlıklı grupta VKİ ortalaması 25.22 ± 2.74 kg/m^2 olarak belirlenmiş, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış ($p = 0.37$) ve plazma asprosininin ile VKİ arasında korelasyon gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmış olmasına rağmen, diğer çalışmalardan farklı olarak asprosin düzeyi ile glukoz, lipid paneli ve VKİ arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışma grubunun seçiminde DM gibi asprosin düzeyini etkileyecek ek hastalık olmaması ve VKİ' nin belli bir aralıkta olması bize HT' inde DM ve VKİ' den bağımsız olarak asprosin düzeylerinin artmış olduğunu düşündürmüştür.



6. SONUÇ

Çalışmamızda asprosin düzeyinin HT tanılı hastalarda glukoz ve lipid metabolizmasında etkili olduğu görülmüştür. Aynı zamanda inflamatuvar süreçlerde etkili olan Nlrp3 düzeyinin HT 'deki inflamasyonda etkili olabileceği görülmüştür. Her iki molekül için de HT' nin tanı ve takibinde kullanılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. HT' nin kliniğinde vitamin

eksiklikleri, anemi ve dislipidemi önemli bir yere sahiptir. Çalışmamız da bunu destekler sonuçlar saptadık. Bu nedenle hastaların takibi yapılırken bu açıdan da değerlendirilmeleri gerekmektedir.

,



7. KAYNAKLAR

1. Thyroid Study Group. Turkey Endokirn and Metabolism Association (SEMT) Thyroid Disease Diagnosis and Treatment Guideline Turkey Clinics; 2019;
2. Gedik O. Endocrine and Metaboism Diseases. In: Sonmez HM, Iliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, eds. Internal Diseases Abstract Book.; 2017: 825-54.

3. Thornberry NA, Bull HG, Calaycay JR, Chapman KT, Howard AD, Kostura MJ et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes. *Nature* 1992; 356: 768–74.
4. Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, Ku G, Hsiao K, Fleming MA et al. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme. *Science* 1997; 275: 206–9.
5. Vanaja SK, Rathinam VA, Fitzgerald KA. Mechanisms of inflammasome activation: recent advances and novel insights. *Trends Cell Biol* 2015; 25: 308–15.
6. Romere C., Duerrschmid C., Bournat J., et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*. 2016;165(3):566–79.
7. Kajimura S. Adipose tissue in 2016: advances in the understanding of adipose tissue biology. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(2):69–70.
8. Kabalak T. Taylan Kabalak's Thyroid Diseases Book. (Çetinkalp Ş, Özgen AG, eds.); 2019; 1:
9. Maravall FJ, Gómez-Arnáiz N, Gumá A, Abós R, Soler J, Gómez JM. Reference values of thyroid volume in a healthy, non-iodine-deficient Spanish population. *Horm Metab Res*. 2004;
10. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;
11. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Dan Med Bull*. 1990;
12. Gray H LW. Gray H. *Anatomy of the Human Body*. 20th Ed. Philadelphia: Lea Febiger; 1918. 2000 New York: Bartleby; 2000;
13. Jameson JL, Weetman AP. Thyroid gland diseases. In: Fuaci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. *Harrison Principles of Internal Medicine*, seventeenth edition. Nobel Medical Bookstores, 2013; 2224-47.
14. Onat T. Thyroid function. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, fifth edition. Ankara: Palme Publishing, 2005: 839-56.
15. Üçkaya G, Tuğrul A, Güllü S. Thyroid Diseases. In: Özata M, ed. *Endocrinology*. 3.th. ; 2016; 120-86.
16. Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, Cavalieri RR. Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: A perfused rat liver study. *Endocrinology*. 1987; 1742-3.
17. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Thyroid hormone transporters-functions and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 66-7.

18. [https://www.uptodate.com/contents/laboratory-assessment-of-thyroid](https://www.uptodate.com/contents/laboratory-assessment-of-thyroid-function?search=Laboratory%20assessment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) function? search=Laboratory%20assessment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
19. Paes JE, Burman KD, Cohen J, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid* 2010; 20: 247-8.
20. McLaughlin SA, Smith SL, Meek SE. Acute suppurative thyroiditis caused by *Pasteurella multocida* and associated with thyrotoxicosis. *Thyroid* 2006; 16: 307-8.
21. Martino E, Buratti L, Bartalena L, Mariotti S, Cupini C, Aghini-Lombardi F, Pinchera A. High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. *J. Endocrinol. Invest.* 1987 Jun;10(3):321-3.
22. Michas G, Alevetsovitis G, Andrikou I, Tsimiklis S, Vryonis E. De Quervain thyroiditis in the course of H1N1 influenza infection. *Hippokratia.* 2014 Jan;18(1):86-7.
23. Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2000 Feb 15;61(4):1047-54.
24. Hennessey JV. Clinical review: Riedel's thyroiditis: a clinical review. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Oct;96(10):3031-41.
25. Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Riedel's thyroiditis: an autoimmune or primary fibrotic disease? *J. Intern. Med.* 1994 Mar;235(3):271-4.
26. DS McLeod, DS Cooper Incidence and prevalence of thyroid autoimmunity *Endocrine*, 2012; 42: 252 – 65.
27. A. Antonelli, SM Ferrari, A. Corrado, et al. Autoimmune thyroid diseases. *Autoimmune Rev*, 2015; 14: 174 -80.
28. P. Caturegli, A. De Remigis, NR Gül. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria *Autoimmun Rev*, 2014; 13: 391-7.
29. Tunbridge W, Evered D, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clinical endocrinology.* 1977;7(6):481-93.
30. Fauci AS, Longo L, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 2013;2230-2
31. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012;42(2):252-65.
32. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *British medical bulletin.* 2011;99(1):

33. Tomer Y, Barbesino G, Greenberg DA, Concepcion E, Davies TF. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: Evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;
34. Tamai H, Ohsako N, Takeno K, et al. Changes in thyroid function in euthyroid subjects with a family history of graves' disease: A foliow-up study of 69 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 1123-4.
35. Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y. Sibling Recurrence Risk in Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid.* 2003;
36. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 536-7.
37. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Disorders of the Thyroid Gland. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 2015; 19: 2283-309.
38. Giordano C, Stassi G, De Maria R, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science* 1997; 275:960-1.
39. Stassi G, Di Liberto D, Todaro M, et al. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat Immunol* 2000; 1: 483-4.
40. Davies TF. A new role for methimazole in autoimmune thyroid disease: inducing T cell apoptosis. *Thyroid* 2000; 10:525-6.
41. F. Guaraldi, G. Zang, AP Dackiw, P. Caturegli Oncocytic mania: review of oncocytic lesions in the body *J Endocrinol Invest*, 2011; 34: 383-94.
42. P. Caturegli, C. Ruggere Karl Hurthle! Now, who was that? *Thyroid*, 2005; 15: 121-3.
43. Gönc EN, Kandemir N. Goiter. *Pediatric Endocrinology*, Istanbul: Nobel Medicine. 2014;
44. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. (2011). Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res*, 2011; 675-703.
45. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, Parlato G, Michniewicz A, Indrieri A, Gregnuoli A, Belfiore A Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid*, 2009; 19(4): 361-7.
46. Anderson L, Middleton WD, Teefey SA, et al. . Hashimoto thyroiditis. Part 2: sonographic analysis of benign and malignant nodules in patients with diffuse Hashimoto thyroiditis. *Am J Roentgenol.* 2010;195:216–22.
47. Dayan CM VE Daniels CH. Chronic autoimmune thyroditis. *N Engl J Med.*1996; 335: 99-107.

48. Kahric-Janicic N, Soldin SJ, Soldin OP, et al. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid* 2007; 17: 303-4.
49. Yue B, Rockwood AL, Sandrock T, et al. Free thyroid hormones in serum by direct equilibrium dialysis and online solid-phase extraction--liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2008; 54: 642-3.
50. Gurung P, Kanneganti TD. Novel roles for caspase-8 in IL-1 β and inflammasome regulation. *Am J Pathol* 2015; 185: 17–25.
51. O'Connor W Jr, Harton JA, Zhu X, Linhoff MW, Ting JP. Cutting edge: CIAS1/cryopyrin/PYPAF1/NALP3/Caterpillar 1.1 is an inducible inflammatory mediator with NF-kappa B suppressive properties. *J Immunol* 2003; 171: 6329–33.
52. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 301–5.
53. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002; 10: 417–26.
54. Lu A, Magupalli VG, Ruan J, Yin Q, Atianand MK, Vos MR et al. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Cell* 2014; 156: 1193–206.
55. Wagner RN, Proell M, Kufer TA, Schwarzenbacher R. Evaluation of Nod-like receptor (NLR) effector domain interactions. *PLoS One* 2009; 4: 4931-2.
56. Pan Q, Mathison J, Fearn C, Kravchenko VV, Da Silva Correia J, Hoffman HM et al. MDP-induced interleukin-1beta processing requires Nod2 and CIAS1/NALP3. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 177–83.
57. Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med* 2005; 201: 1355–9.
58. O'Neill LA. The interleukin-1 receptor/toll-like receptor superfamily: 10 years of progress. *Immunol Rev* 2008; 226: 10–8.
59. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 519–50.
60. Wang Y., Qu H., Xiong X., et al. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators of Inflammation*. 2018;7-8.
61. Şekil 1. *Front Endocrinol (Lausanne)*. Published online Feb 2020; 11: 64-5.

62. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol.* 2019; 486:96–104.
63. Zhang Z, Tan Y, Zhu L, Zhang B, Feng P, Gao E, et al. . Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci.* 2019; 231:116-554.
64. Jung TW, Kim HC, Kim HU, Park T, Park J, Kim U, et al. . Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKCdelta-activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol.* 2019; 234: 20888–99.
65. Feng J, Yang Y, Yang Y, Pei H. The protective role of Asprosin against diabetes in cardiomyocytes. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 2-3.
66. Li E, Shan H, Chen L, Long A, Zhang Y, Liu Y, et al. . OLF734 Mediates glucose metabolism as a receptor of asprosin. *Cell Metabol.* 2019; 30: 319–28.
67. Corapoğlu D, Uysal AR, Çetinarslan B, BAŞKAL N. Hashimoto with thyroiditis clinical and laboratory evaluation of our cases. *Ankara University Medicine Faculty Magazine.* 1996; 49 (01):
68. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinology and Metabolism Clinics.* 1997; 26(1):189-218.
69. Tunbridge WMG, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics.* 2000; 29(2):239-53.
70. Aksu O, Aydin B, Koroglu BK, Tamer MN. An evaluation of the neutrophil/lymphocyte ratio in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Acta Medica Mediterr.* 2014; 30:457-60.
71. Arık S. 25 Hydroxy Vitamin D and Parathyroid Hormone in Hashimoto Thyroiditis Level (Specialization thesis). Istanbul –2008;
72. Babitt JL, Huang FW, Xia Y, Sidis Y, Andrews NC, Lin HY: Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance. *The Journal of Clinical Investigation* 2007; 117(7):1933-9.
73. Caplan, Robert H., et al. "Serum folate and vitamin B12 levels in hypothyroid and hyperthyroid patients." *Archives of internal medicine* 1975; 135(5): 701-4.
74. Dunn JT & Dunn AD Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid* 2001; 11: 407–14.
75. Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M et al. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J Nutr* 2002; 132: 1951–5.

76. Fayadat L, Niccoli-Sire P, Lanet J et al. Role of heme in intracellular trafficking of thyroperoxidase and involvement of H₂O₂ generated at the apical surface of thyroid cells in autocatalytic covalent heme binding. *J Biol Chem* 1999; 274: 10533–8.
77. Duntas LH, Papanastasiou L, Mantzou E, Koutras DA. Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:356-60.
78. Horton, L., et al. "The haematology of hypothyroidism." *QJM: An International Journal of Medicine* 1976; 45(1): 101-23.
79. Guyton AC, H., J.E, *Medical Physiology*. Nobel Medical Bookstores Thyroid Metabolic Hormones, Istanbul. 2007; 931-40.
80. Pirich C, Müllner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2000; 53:623-9.
81. Bauer DC, Ettinger B, Browner W. Thyroid functions and serum lipids in older women: a population-based study, S. *The American Journal of Medicine*. 1998; 104: 546-51.
82. Cheserek M., Wu G., Ntazinda A., Shi Y. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress markers in subclinical hypothyroidism. *Journal Medical Biochemistry*. 2015; 34(3): 323-31.
83. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clinical Endocrinology*. 2014; 61(2): 232-8.
84. Muscogiuri G, Tirabassi G, Bizzaro G, Orio F, Paschou SA, Vryonidou A, et al. Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D? *European journal of clinical nutrition*. 2015; 69(3):291-6.
85. Vondra K, Starka L, Hampl R. Vitamin D and thyroid diseases. *Physiological research*. 2015; 64(2): 95-100.
86. Choi YM, Kim WG, Kim TY, Bae SJ, Kim H-K, Jang EK, et al. Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. *Thyroid*. 2014; 24(4):655-61.
87. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E-K, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *American Journal of Cardiology*. 2008;102(6):653-7.
88. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *American Journal of Cardiology*. 2006;97(7):993-6.

- 89.** Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, Raja-Surya V, Farah B, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2011; 11(4):445-52.
- 90.** Park JJ, Jang H-J, Oh I-Y, Yoon C-H, Suh J-W, Cho Y-S, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *American Journal of Cardiology*. 2013; 111(5):636-42.
- 91.** 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. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2017; 63(12):1065-8.
- 92.** Aspirosin is a centrally acting orexigenic hormone. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, Saha PK, Lee ME, Phillips KJ, Jain M, Jia P, Zhao Z, Farias M, Wu Q, Milewicz DM, Sutton VR, Moore DD, Butte NF, Krashes MJ, Xu Y, Chopra AR. *Nat Med*. 2017 Dec;23(12):1444-53.
- 93.** Zhang, Lei, et al. "Circulating aspirosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride." *Clinica chimica acta* 2019; 489: 183-8.

8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı

Ek-2: Turnittin Raporu



hashimoto tiroiditinde nlrp3 ve asprosin düzeyleri

ORIGINALITY REPORT

10%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

	Sevinç CAN SANDIKÇI, Cem ÖZİŞLER. "Evaluation of Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratio in Patients with Primary Sjögren's Syndrome", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2020 <small>Crossref</small>	135 words — 2%
2	issuu.com <small>internet</small>	115 words — 2%
	dergipark.ulakbim.gov.tr <small>internet</small>	86 words — 1%
4	temd.org.tr <small>internet</small>	85 words — 1%
5	geneltip.org <small>internet</small>	19 words — < 1%
6	dergipark.org.tr <small>internet</small>	18 words — < 1%
	YÖNTEM GÖK, Nesrin, GÖNENÇ ORTAKÖYLÜ, Mediha, BAHADIR, Ayşe, ALKAN, Figen and ÇAĞLAR, Emel. "Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Vasküler Endotelial Growth Faktör ile İnflamasyon Belirteçlerinin Kan Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Fonksiyonel Parametrelerle Arasındaki İlişki", Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, 2013. <small>Publications</small>	16 words — < 1%

8	gulhanemedj.org Internet	13 words — < 1%
9	www.istanbulsaglik.gov.tr Internet	12 words — < 1%
10	BÜLBÜL, Ahmet Murat, KUYUCU, Ersin, KARA, Adnan, KÜÇÜKDURMAZ, Fatih and ERDİL, Mehmet. "Orta Dönemde Hangi Unikondiler Protez Daha İyi, Fiks mi Mobil mi?", JAREM, 2016. Publications	11 words — < 1%
	Rajesh Rajput, Sumanto Chatterjee, Meena Rajput. "Can Levothyroxine Be Taken as Evening Dose? Comparative Evaluation of Morning versus Evening Dose of Levothyroxine in Treatment of Hypothyroidism", Journal of Thyroid Research, 2011 Crossref	11 words — < 1%
12	dspace.baskent.edu.tr Internet	11 words — < 1%
13	mafiadoc.com Internet	10 words — < 1%
14	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet	10 words — < 1%
15	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2016 Crossref	9 words — < 1%
16	ATEŞ ÇÖL, Işıl, BÜLENT SÖNMEZ, Mehmet and VARDAR, Mehmet Erdal. "Alkol Bağımlısı Olan Hastalarda İçsel Farkındalığın Değerlendirilmesi", Türk Nöropsikiyatri Derneği/Turkish Neuropsychiatric Society, 2016. Publications	8 words — < 1%

- 17 DEMİR, Fatma, YÜKSELMİŞ, Ufuk, SARI, Mehmet Yusuf, KORKMAZ, Gökten, TÜRKKAN, Emine and ADAL, Servet Erdal. "Demir eksikliği anemisinin tiroid hormonları üzerine etkileri", Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013. 8 words — < 1%
Publications
-
- 18 KHOSHVAGHTI, Ameneh, ASKARI, Atbin, NAZIFI, Saeed and GHANE, Mohsen. "Evaluation of some antioxidant enzymes in cattle infected with foot and mouth virus", İstanbul Üniversitesi, 2014. 8 words — < 1%
Publications
-
- 19 www.otdjournal.com 8 words — < 1%
Internet
-
- 20 "Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 7 words — < 1%
Crossref

EXCLUDE QUOTES OFF
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE MATCHES OFF