



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÖTİROİD HASHİMOTO HASTALARINDA ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ (RDW), ORTALAMA PLATELET HACMİ (MPV), PLATELET DAĞILIM GENİŞLİĞİ (PDW), PLATELET LENFOSİT ORANI (PLO) VE NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ (NLO) İNFLAMASYON BELİRTECİ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Aylin Esra Kasbulat

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020





T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÖTİROİD HASHİMOTO HASTALARINDA ERİTOSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ(RDW), ORTALAMA PLATELET HACMİ (MPV), PLATELET DAĞILIM GENİŞLİĞİ(PDW), PLATELET LENFOSİT ORANI (PLO) VE NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ (NLO) İNFLAMASYON BELİRTECİ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aylin Esra Kasbulat

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Kadir Kayataş

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim süresince iyi bir insan ve hekim olarak yetişmemde,her zaman desteğini hissettiğim ve tezimin yapım aşamasında bana yardımlarını esirgemeyen,çok değer verdiğim hocam Doç.Dr.Kadir KAYATAŞ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca klinik bilgi, tecrübeleriyle bir hekim olarak yetişmeme katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ ve Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN'e,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, dört yıl boyunca bir ekibin üyesi olmaktan ziyade bir aile üyesi olarak hissettiğim Dahiliye A servisindeki asistan arkadaşlarıma, birbirimize katabildiğimiz her şey için birlikte çalıştığım Dahiliye B ve Dahiliye C servislerindeki asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmaktan keyif aldığım ve her zaman desteklerini hissettiğim servisimizin çok değerli hemşire ve personellerine,

Hatıralarımda gülümseyerek hatırladığım ve sevgisini her zaman hissettiğim Dr.Mahir Orhan BERKER'e,

Rotasyonlarım süresince bilgi birikimlerinden yararlandığım, birlikte çalıştığım hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman bana olan sevgilerini,güvenlerini ve desteklerini hissetiğim sevgili annem Meryem KASBULAT, babam Ali KASBULAT, kız kardeşim Beyza Nur KASBULAT ve abim Ahmet Tayfun KASBULAT'a tüm içtenliğim ve sevgimle teşekkür ederim.

Dr.Aylin Esra Kasbulat

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……i

İÇİNDEKİLER…….....ii-iii

KISALTMALAR …….....iv-v

TABLOLAR LİSTESİ……vi

ŞEKİLLER LİSTESİ……..vii

ÖZET……...viii

ABSTRACT…….....ix

1.GİRİŞ……...1

2.GENEL BİLGİLER…….....2

2.1. TİROİD BEZİ…….2

2.1.1. Tarihçe……...2

2.1.2. Embriyoloji……2

2.1.3. Tiroid hormon fizyolojisi……..2

2.1.4. Tİroid hormonlarının vücuttaki etkileri…….....3

2.2. TİROİD BEZİ FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....5

2.2.1. Tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi……...5

2.2.2. Tiroid görüntülemesi……6

2.2.3. Tiroid otoantikorları…….8

2.2.4. Tiroid biyopsisi……..9

2.3.HİPOTİROİDİZM……...9

2.3.1. Tanım……...9

2.3.2. Hipotiroidizm nedenleri…….9

2.3.3. Epidemiyoloji …….10

2.3.4. Hipotiroidi klinik bulguları ……..10

2.4. KRONİK OTOİMMÜN (HASHİMOTO)TİROİDİT……..11

2.4.1. Hashimato tiroiditi immünpatogenezi…….13

2.4.2. Hashimoto tiroiditinde değerlendirilebilecek belirteçler……16

3. GEREÇ VE YÖNTEM……..……...17

3.1. Olgular……..17

3.1.1. Çalışma grubunun seçimi…….17

3.1.2. Araştırmaya dahil olma kriterleri……...17

3.1.3. Araştırmaya dahil olmama kriterleri……..17

3.1.4. Tiroid fonksiyon testleri ve hemogram parametrelerinin ölçüm yöntemi……..18

3.2. İstatistiksel Analiz……...18

4.BULGULAR…….19

5.TARTIŞMA..…….21

6.SONUÇ..…….25

7.KAYNAKLAR.……..26

8.ÖZGEÇMİŞ……...33

9.EKLER……...36

KISALTMALAR

APC : Antigen presenting cell

Anti-TG : Anti-tiroglobulin antikoru

Anti-TPO : Anti-tiroperoksidaz antikoru

ATP : Adenosine Triphosphate

CRP : C reaktif protein

CMIA : Kemilüminesan Mikropartikül Enzim İmmünolojik Tetkiki

DIT : Diiyodotirozin

ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı

FM : Fizik muayene

FMF : Familial Mediterrian Fever

HPT : Hipotalamo-pitüiter-tiroid

IgG : İmmünglobulin G

IL-1b : İnterlökin 1 beta

İE : İyot eksikliği

İEH : İyot eksikliği hastalıkları

KKH : Koroner arter hastalığı

LT4 : Levotiroksin

MHC : Major Histocompatibility Complex

MIT : Monoiyodotrozin

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

OİTH : Otoimmün tiroid hastalığı

ÖHS : Ötiroid hasta sendromu

PTK : Papiller tiroid karsinomu

rT_3 : Reverse T3

SAT : Subakut tiroidit

sT_3 : Serbest T3

sT_4 : Serbest T4

T_3 : Triiyodotronin

T_4 : Tetraiyodotronin

TBG : Tiroksin bağlayan globulin

TEMD : Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği

TFT : Tiroit fonksiyon testleri

Th1 : T helper 1 hücreleri

Th2 : T helper 2 hücreleri

TNF- a : Tümör nekrotizan faktör alfa

TG : Tiroglobulin

TİİAB : Tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisi

TRAIL : TNF related apopotosis induced ligand

TSH : Tiroit stimülan hormon

RDW : Eritrosit dağılım genişliği

NLO : Nötrofil lenfosit oranı

PLO : Platelet lenfosit oranı

MPV : Ortalama trombosit hacmi

PDW : Platelet dağılım genişliği

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Tiroksin bağlayan globulin düzeyini etkileyen durumlar

Tablo 2: TSH, sT_4 ve sT_3 düzeylerinin hastalıklarla ilişkisi

Tablo 3: Hipotiroidizm nedenleri

Tablo 4: Gruplar arasında yaş ve cinsiyetin değerlendirilmesi

Tablo 5: Gruplar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Tiroid hormon sentezi

Şekil 2: Hashimoto immünpatogenezi

ÖZET

Amaç: Hashimoto tiroiditi (HT) otoimmün bir hastalıktır. Otoimmün hastalıklarla sistemik inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar son yıllarda önem kazanmıştır. Çalışmamızda sistemik inflamasyonla giden hastalıklarda inflamasyon belirteci olarak birçok çalışmaya konu olan eritrosit dağılım aralığı (RDW), ortalama platelet hacmi (MPV), platelet dağılım aralığı (PDW), platelet lenfosit oranı (PLO) ve nötrofil lenfosit oranını (NLO) ötiroid HT hastalarında inceledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 01.07.2014-01.01.2019 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrin ve Metabolizma polikliniklerinde HT tanısı ile takipli olan 18-50 yaş aralığındaki erkek ve kadın hastalar dahil edildi. Bu hastaların biyokimya, hemogram, radyolojik tetkikleri ve klinik parametreleri değerlendirilerek sağlıklı grupla karşılaştırılması planlandı. Veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22(IBM SPSS 22,Türkiye) programı kullanılmış olup anlamlılık p <0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya yaşları 18 ile 50 arasında değişmekte olan toplam 196 olgu alındı. Olguların 23'ü erkek ve 173'ü kadındı. Olgular 120'si HT grubu; 76'sı sağlıklı grup olmak üzere 2 grup altında incelendi. Gruplar arasında NLO, PLO, PDW ve MPV parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. RDW, TSH, sT_4 , eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) istatistiksel olarak sağlıklı gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Sonuç: HT hastaları ile sağlıklı grup arasında NLO, PLO, PDW ve MPV parametreleri arasında anlamlı fark saptanmamasına rağmen, RDW parametresi HT grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto tiroiditi, hemogram parametreleri, sistemik inflamasyon

ABSTRACT

Aim: Hashimoto's thyroiditis (HT) is an autoimmune disease. Studies which investigate the relationship between autoimmune diseases and systemic inflammation have gained prominence in recent years. In our study, we evaluated in euthyroid patients erythrocyte distribution range (RDW), mean platelet volume (MPV) and platelet distribution range (PDW), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) that these parameters were showed as systemic inflamation marker in many studies.

Materials and Methods: Our study included male and female patients in 18-50 age range who were followed by HT diagnosis in Haydarpasa Numune Hospital Internal Medicine and Endocrine and Metabolism outpatient clinics; between 01.07.2014 – 01.01.2019. It was planned to compare these patients with healthy group by evaluating biochemistry, hemogram, radiological tests and clinical parameters. The data has been evaluated retrospectively. IBM SPSS Statistiss 22 (IBM SPSS 22, Turkey) program was used for statistical analysis while evaluating the results of the study. Significance was evaluated at p <0.05 level.

Results: The study included 196 patients whose total ages ranged from 18 to 50. Of the cases, 23 were male and 173 were female. The study examined 120 HT groups under 2 groups, 76 of which were healthy groups. Among the groups NLR, PLR, PDW and MPV parameters were not statistically significant. RDW, TSH, sT_4, sedimentation (ESR) and C reactive protein (CRP) were statistically significantly higher than healthy group.

Conclusion: Even there was no significant difference between NLR, PLR, PDW and MPV parameters amaong the groups, RDW parameter was found significantly higher in the euthyroid HT group.

Key Words: Hashimoto thyroiditis, hemogram parameters, systemic inflammation

1.GİRİŞ ve AMAÇ

HT tiroid bezinin lenfomonositik infiltrasyonu ile karakterize dünyada en sık görülen otoimmün tiroidittir. Dünyada görülme oranı %10 olup prevelansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Kadınlarda daha sık oranda (5-20 kat) görülmektedir. HT hastalığının patogenezinde tiroit bezinin lenfosit ve plazma hücrelerince diffüz infiltrasyonu rol alır. Zamanla oluşan lenfoid foliküller tiroid hücre membranında hasara yol açarak tiroid bezinde atrofiye sebep olur. Tiroid bezindeki atrofi sonucu hastalar subklinik hipotiroididen aşikar hipotiroidiye kadar birçok klinik tablo ile karşımıza gelebilir.

T hücrelerinin aktivasyonu ve hücre apoptozisinin başlaması tiroid bezi atrofisinden sorumlu tutulmaktadır. Sitokinlerin ve immün yanıtta rol oynayan hücrelerin verdiği yanıt sonucunda oluşan tam kan parametrelerindeki değişiklikler ve HT'de oluşan inflamasyon yanıtı açısından birçok çalışma yapılmıştır ve bu yöndeki çalışmalar devam etmektedir.

Tiroid hormon düzeyleri ve bu hormon düzeylerine olan inflamatuar yanıt değişkendir. HT hastalarındaki tiroid hormon yetersizliği inflamasyonun tetiklediği otoimmünite sonucunda oluşmaktadır.

Tam kan parametreleri kolay ulaşılır ve ucuz tetkiklerdendir. Son yıllarda NLO, PLO, MPV, RDW ve MPV parametreleri ve inflamasyon arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmektedir.

Bu çalışmada sağlıklı grup ve ötiroid HT hastaları karşılaştırılmış olup tam kan parametreleri, ötiroid HT hastalarındaki inflamasyonu ortaya koymak için değerlendirilmiştir. Tam kan parametrelerinden NLO, PLO, MPV ve RDW'nin HT hastalarında devam eden inflamasyonu göstermesi açısından; hastalığın takibi ve tedaviye yanıtı için kullanılabilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TİROİD BEZİ

2.1.1.Tarihçe:

Tiroid bezi Mısır uygarlığındaki birçok resimde ve yazıtta gösterilmiştir. Fakat tarihte gerçek anlamda tiroid bezine Rönesans dönemi İtalya'sındaki tıbbi metinlerde rastlanmıştır. Tiroid terimi Yunanca'da kalkan anlamına gelen 'thyroides' kelimesinden köken alır. Tıpta bu bezi ilk olarak Galenos (M.S.129-198) tarif etmiştir (1).

Hashimoto, De Quervain ve Riedel 20. yüzyıl başlarında, bugün de geçerli olan klasik 'tiroidit' tariflerini yapmışlardır.

2.1.2 Embriyoloji:

Tiroid bezi farinksin tabanından çıkan bir keseden köken alır, aşağıya doğru trakeanın önüne göç etmeye başlar, ikiye ayrılır ve hücresel kordlar oluşturur. Kordlar folikül toplarını oluşturarak ince bir istmusla birbirine bağlı olan iki lateral lob olarak gelişir (2).

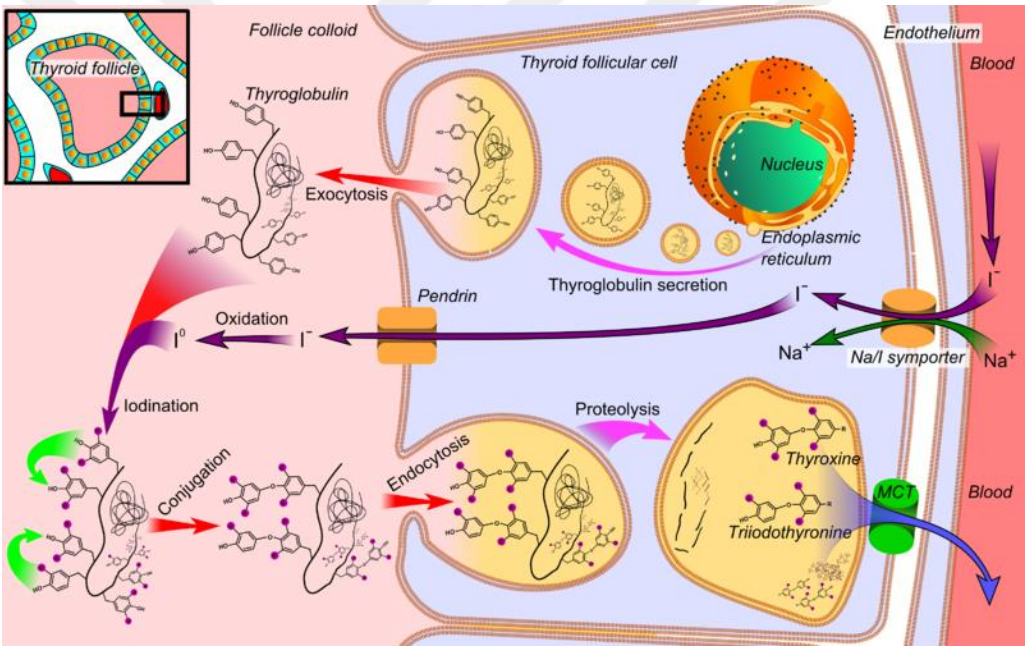
2.1.3 Anatomi ve Histoloji:

Tiroid bezi, boynun önünde olan iki yan lobu olan ve bunları birleştiren istmusu bulunan bir iç salgı bezidir. İstmus, krikoid kıkırdağının altında, tiroid kıkırdağı zirvesi (Adem Elması) ile jugulum ortasında yer alır (3). Loblar genellikle eşit büyüklükte olup her lob yaklaşık 2-2.5 cm kalınlığında ve genişliğinde ve 4-5 cm uzunluğundadır. Tiroid bezinde aksesuar tiroid lobları bulunabilir. Bunlar tiroglossal duktus kalıntısından kaynaklanır. Arteryal kan akımını eksternal karotid arterden köken alan superior tiroid arter ve trunkus tiroservikalis veya subklavian arterden çıkan inferior tiroid arterden sağlar. Venöz dönüşü internal juguler vene dökülen superior ve median tiroidal venler ile brakiosefalik vene dökülen inferior tiroidal ven tarafından sağlanır (4).

2.1.4 Tiroid hormon fizyolojisi:

Tiroid hormon sentezi için diyetle alınan iyot gereklidir. İyot midede iyodide dönüştükten sonra gastrointestinal sistemden emilir. İyot dolaşımdan aktif transportla foliküler hücrelerin bazal membranından geçtikten sonra, tiroid peroksidaz ile enzimatik olarak okside olur, ayrıca tiroid peroksidaz tiroglobulindeki (TG) tirozin kalıntılarının, monoiyodotirozin ve diiyodotirozin formlarına iyonidasyonunu sağlar. İyodotirozin molekülleri birleşerek T_4

(3,5,3',5- tetraiyodotronin) ya da T_3 (3,3,3'-triiyodotronin) oluşturur. İyodinize olduktan sonra TG içeren yeni oluşmuş T_4 ve T_3 dolaşıma salınır. Monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) iyodotrozin deiyonidaz ile deiyonidasyon sonucu açığa çıkan iyot, tiroid iyot havuzuna tekrar geri döner. T_4 ve T_3 tiroksin bağlayıcı globulin (TGB), prealbumin ve albümin gibi serum taşıyıcı proteinlerine sıkıca bağlanır. Bağlı olmayan serbest formlar biyolojik olarak aktiftir, total T_4'ün % 0.04'ünü, T_3'ün ise % 0.4'ünü oluşturmaktadır. Normal tiroit dokusu T_4, T_3 ve biyolojik olarak inaktif form olan reverse T_3 salgılar. Dolaşımdaki T_3'ün büyük bir kısmı periferik dokularda, dolaşımdaki T_4'ün deiyonidasyonu ile oluşur. T_4'ün iyonidasyonu dış halkada olursa T_3 iç halkada olursa reverse T_3 (3,3,5'- triiyodotironin) oluşur.



Şekil 1: Tiroid hormon sentezi – Medical Physiology kitabından (5)

Hipotalamik tirotropin releasing hormon (TRH) hipotalamo-hipofizer portal sistemden,ön hipofiz bezindeki tirotrop hücrelere doğru taşınır. Tiroid stimülan hormonun (TSH) sentez ve salınımını uyarır. TSH tiroidal iyot alımı ve TG iyodinasyonunu arttırır. Tiroid bezinde TG'nin hidrolizini arttırarak T_3 ve T_4 salgılanmasını sağlar. Tiroid hücrelerinin büyümesini uyarır. Dolaşımdaki T_3, TRH ve TSH üzerinde negatif geri besleme etkisine sahiptir (6).

2.1.5 Tiroid hormonlarının vücuttaki etkileri:

Kalorijenik etkileri: Tiroid hormonları, beyin, dalak ve testisler hariç bütün dokularda Na-K-ATPaz uyarısı ile oksijen kullanımını artırırlar (7).

Sempatik sinir sistemine üzerine etkileri: Tiroid hormonları bazı dokuların (kalp ve iskelet kası, yağ dokusu vs.) katekolaminlere olan duyarlılığını ve etkilerini arttırmaktadırlar. Tiroid hormonları bir kısım etkilerini miyokard hücrelerindeki katekolamin reseptörlerini arttırarak gerçekleştirir. Tiroid hormonlarının kalp üzerinde kronotropi ve inotropi etkileri mevcuttur (7).

Büyüme, olgunlaşma, fetus, gebelik ve yaşa ait özellikler: Tiroid hormonunun iskelet ve beynin normal gelişmesindeki rolü çok önemlidir. Fetüsün gelişme sürecinde santral sinir sistemi üzerindeki morfolojik etkileri beynin ve iskeletin normal gelişmesinde önemli role sahiptir (7).

Pulmoner sisteme etkileri: Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar, ciddi hipotiroidilerde mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon oluşur (8).

Hematopoetik etkileri: Yüksek tiroid hormon konsantrasyonlarında artmış O2 ihtiyacını karşılamak amacıyla eritropoez artar. Ayrıca tiroid hormonları eritrosit 2-3 difosfogliserat düzeylerini artırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırır (8).

Gastrointestinal sistem etkileri: Gastroinstestinal sistem motilitesini artırırlar, bunun sonucunda hipertiroidide ishal olur. Hipotiroidide ise motilite azalır ve konstipasyon olur (8)

Kemik üzerine etkileri: Kemik rezorbsiyonunu ve az miktarda formasyonunu artırarak kemik turnoverını artırırlar. Bu etkilerle uzun süreli hipertiroidililerde osteopeni, hafif hiperkalsemi ve hiperkalsiüri olur. İdrarda hidroksiprolin ve piridinolin artar (8).

Karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerine etkileri: Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glikoz absorbsiyonu artar. Kolestrol sentez ve degradasyonu artar, lipolizde de artış olur (8).

Nöromuskuler etkiler: Hipertiroidide protein turnoverı artar ve kas dokusundan kayıp olur. Miyopati gelişebilir. Özellikle merkezi sinir sisteminin gelişmesinde etkin olan tiroid hormonlarının fetusta ve çocukta yetersizliği kretinizme neden olur (7).

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Tiroid hormonu kalp ve damar sistemi üzerinde birçok etkiye sahiptir (9). Kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterir. Hipotiroidide kardiyak debi ve kalp hızı azalır (10). Kan volumünü artırır (11). Sistemik vasküler direncin azalmasının sonucu olarak renin salınımında artmaya ve anjiyotensin aldesteron sisteminin uyarılmasına neden olur. Böylece renal sodyum reabsorbsiyonu uyarılarak plazma volumünün artması sağlanmış olur. Tiroid hormonu eritropoetin sekresyonunu da uyarır. Bu iki etkinin kombine sonucu olarak kan volumü, preload ve kardiyak output artar (12).

2.2 TİROİD FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ:

2.2.1. Tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi:

Toplumda tiroid fonksiyon bozukluklarına çok sık rastlanmaktadır. Bir hastanın tiroid durumu hakkında karar vermek için şikayetlerini, fizik muayene (FM) bulgularını ve tiroid fonksiyon testlerini (TFT) birlikte değerlendirmek gerekir. Sistemik bir hastalık bulunmadıkça normal bir TSH konsantrasyonu, primer hipotroidi ve hipertroidiyi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir. Serum tiroid hormonları ile TSH arasında, ters bir ilişki vardır; yani serum tiroid hormonlarındaki çok küçük değişiklikler bile TSH'de büyük oynamalara yol açar. Bu sebeple, hassas immünometrik yöntem ile yapılan TSH ölçümleri, tiroid fonksiyonunu değerlendirmede tarama testi olarak kullanılabilir (13).

Günümüzde TSH ölçümleri 3. jenerasyon immünoradyometrik (IRMA) yöntem veya immünokemiluminisans (ICMA) yöntemleri ile yapılmaktadır. Bu yöntemlerin analitik ve fonksiyonel hassasiyetleri 0.01 mU/mL'den daha azdır. Sabahın erken saatlerinde TSH değeri en yüksek bulunurken, gece TSH konsantrasyonu düşme eğilimi gösterir. TSH'nin gün içindeki değişkenliği 2 ila 0,95 mU/mL arasında olabilir. TSH'nin normal değerlerinin ne olması gerektiği konusundaki tartışma bitmemiştir. Genel olarak laboratuvarlar TSH için normal değerlerin sınırlarını 0.35-4.5 mU/mL arasında vermektedir. Fakat genç yetişkin, orta yaş birey için normal TSH sınırları 0.5-2.5 mU/mL arasındadır. Yaşla TSH fizyolojik olarak yükselir. TSH'nin normal laboratuvar sınırları kavramı ile, hipotiroidi tanısı konulup replasman tedavisi başlama sınırı farklıdır (gebelik hariç). Yaş gruplarına göre TSH'nin üst sınırları bilinmelidir. NHANES-III

verilerine göre 20-29 yaş arasında TSH üst sınırı (97.5'uncu persantil) 3.5 mU/mL, 50-70 yaş arası 4.5 mU/mL, 80 yaş üzeri 7.5 mU/mL'dir.

Yaşla birlikte TSH artışının adaptif bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür (14) Her laboratuvarda, immünometrik yöntemlerle tiroid hormonlarının doğru ölçümleri yapılabilmelidir.

Tiroid bağlayıcı globulin (TBG) değişiklikleri, heterofil antikorların mevcudiyeti, serbest yağ asitlerinin konsantrasyonu, kullanılan ilaçlar metoda bağımlı olarak tiroid hormon ölçümlerinde değişikliklere yol açabilir. Gebelik, böbrek yetmezliği, tiroid dışı hastalıklar, genetik kusurlar sonucunda bağlayıcı proteinlerde değişiklikler meydana gelerek tiroid hormon düzeylerinde beklenmedik sapmalar görülebilir. Bu durumlarda 'kütle spektrofotometrik' yöntemlere başvurulması önerilir .TBG'nin düzeyi birçok durumdan etkilenebilir. Bu düzeyler değiştiğinde veya T_4 ve T_3'ün proteinlere bağlanma afiniteleri azaldığında veya arttığında, total T_4 ve total T_3 ölçümleri yanıltıcı olabilir. Bu durumlara örnekler tablo 1'de gösterilmiştir.Yoğun bakımda yatan kritik hastalarda, açlıkta, heparin, furosemid gibi ilaçlar kullananlarda, gebelikte özellikle ilerleyen dönemlerde sT_4 ölçümü tiroidin gerçek durumunu yansıtamayabilir. (15).

Tablo 1: TBG düzeyini etkileyen durumlar

TBG azalmasına bağlı ötiroid hipotiroksinemi	**TBG artmasına bağlı ötiroid hipertiroksinemi**
Konjenital	Herediter (X-linked)
Androjenler	Östrojen, gebelik, tamoksifen, raloksifen
İlaçlar (fenitoin, L-asparaginaz, nikotinik asit)	Klofibrat, fenotiyazin, 5-florourasil
Glukokortikoidler	Eroin

Hipoproteinemi, malnutrisyon, nefrotik sendrom, protein kaybettirici enteropati,ağır kronik hastalıklar	Östrojen salgılayan tümörler,hepatit (akut, kronik, aktif)
Diyaliz, siroz	HIV

Tablo 2: TSH, sT_4 ve sT_3 düzeylerinin hastalıklarla illişkisi

	Yüksek sT_4 ve sT_3	**Normal sT_4 ve sT_3**	**Düşük sT_4 ve sT_3**
Düşük TSH	Graves hastalığı, TMNG,TA, tiroiditler, aşırı LT4 alımı, amiodarona bağlı toksikoz , struma ovarii, Jod-Basedow hastalığı,gestasyon el irotoksikoz	Subklinik hipertiroidi, LT4 süpresyon tedavisi steroid tedavisi, dopamin, dobutamin, ötiroid hasta sendromu (ÖHS), Cushing sendromu	ÖHS hipertiroidi tedavisi sırasında ilaç alanda, hipofiz hastalığı (sekonder hipotiroidi) izole TSH/TRH eksikliği
Yüksek TSH	Anti -T4 ve anti -T3 antikor, FDH (T3 normal), amiodaron etkisi	Subklinik hipotiroidi,heterofil antikor varlığı	Primer hipotiroidi, sessiz tiroiditlerin geçici hipotroidi fazı
		Replasman sırasında hasta uyum eksikliği	IF, IL-2, GM-CSF etkisi, amiodaron veya lityum, ilaçlar, İnfiltratif tiroid hastalıkları
	Yüksek doz LT4 alımı sonrası ölçüm (T3 normal	Malabsorbsiyon	Ciddi iyot eksikliği ciddi iyot

			fazlalığı,tiroid disgenezisi
	Akut psikiyatrik hastalık	ÖHS nekahat dönemi	Tiroid peroksidaz enzim mutasyonları, konjenital TG sentez defektleri
	TSH salgılayan adenom	Hipofizer tiroid hormon direnci	TSH rezistansı
	Tiroid hormon direnci	TSH reseptör defektleri	Pendred sendromu

TSH, sT_4 ve sT_3 değerleri çeşitli hastalıklarda değişiklik göstermektedir. Bu değerlerin hastalıklarla ilişkisi tablo 2'de gösterilmiştir.

Tiroid hastalıklarının tanısı anamnez,fizik muayene,endokrin ve biyokimyasal testlerle konulur. Tiroid hastalıklarının tanısı koyulurken tiroid otoantikorları ve TİİAB da kullanılabilir.

2.2.2. Tiroid Görüntüleme:

Tiroidin boyutu şekli ve fonksiyonel aktivitesini gösteren tiroid sintigrafisinde kullanılan teknisyum- 99m pertechnetate tiroid bezinde konsantre olur ve gama kamera ile görüntülenebilir. Tiroid sintigrafisi genellikle tiroidin radyoaktif iyot tutulumunu gösteren radyoaktif iyot uptake ile birlikte kullanılır. Fonksiyonel nodüller ılık veya sıcak olarak adlandırılırken malignite genellikle soğuk nodüller ile ilişkilidir. Tiroid ultrasonografisi ise solid nodülü kistik nodülden ayırt etmek için faydalıdır. Ayrıca klinisyene tiroit ince iğne aspirasyonu (TİİAB) için yol gösterebilir. Nodüllerin karakteristik özellikleri malign olanları ayırt etmede yol gösterici olarak kullanılmaktadır (16).

2.2.3. Tiroid otoantikorları:

Tiroidin değişik antijenik bileşenlerine karşı oluşan antikorlar, tiroglobulin (TG Ab), tiroid peroksidaz (daha önce antimikrozomal antikor olarak adlandırılan TPO Ab) ve TSH reseptör antikorları serumda ölçülebilir (16).

Serum anti-TPO ölçülmesi otoimmün tiroid hastalıklarının (OİTH) araştırılmasında sıklıkla kullanılır. Anti TPO, HT tanısının konulmasında değerli

olmakla beraber, postpartum tiroidit ve Graves hastalığında da saptanmaktadır. OİTH olan ve anti-TPO pozitifliği bulunan çoğu hastada anti-TG de yüksek bulunacağından bu antikor tanıya fazla bir katkı sağlamamaktadır. Düşük derecede anti-TG titrelerine yaşlılarda ve başka otoimmün hastalıkları olanlarda rastlanabilir. Anti-TPO düşük olup, anti-TG düzeyi yüksek olan OİTH sıklığı %5 civarındadır. Otoimmün tiroid hastalıklarında rutin anti-TG bakılması önerilmez. Anti-TPO ve anti-TG, kronik tiroiditte (HT) %95-100 oranında, graves hastalığında %60-90 oranında pozitiftir. Gebelik öncesi veya gebelikte riskli vakalarda (Tip1 diyabet, ailevi otoimmün hastalıklar vs) anti-TPO bakılması, gebelikte ötiroidi sağlanmasına yardımcı olacaktır (17).

2.2.4. Tiroid Biyopsisi:

Tiroid hücrelerinin sitolojik değerlendirilmesi için nodülden yapılan TİİAB, malign hastalığı benign olandan ayırt etmede en iyi yöntemdir. TİİAB için yeterli örnek alınması ve deneyimli sitolog gerekmektedir (17).

2.3 HİPOTİROİDİZM:

2.3.1 Tanım:

Hipotiroidi tiroid hormon eksikliği ile giden klinik bir durumdur. Çocuk ve infantlarda büyüme ve gelişme geriliğine neden olur. Kalıcı motor ve mental hasarlara neden olabilir. Erişkin başlangıçlı hipotiroidizm metabolik proçeslerin yavaşlaması ile sonuçlanır ve tedavi ile geri dönüşümlüdür. Hipotiroidi primer, sekonder ve tersiyer nedenlere bağlı olabilir. Erişkinlerde OİTH, hipotiroidinin en sık sebebidir. Bu durum tek başına olabileceği gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte bulunabilir. İnsülin bağımlı diyabet, pernisyöz anemi, çölyak, hipofizitis, vitiligo, yetmezlik, miyastenia gravis, poliglandüler yetmezlik sendromu tip 2 (Schmidt's sendromu) hastalıklarıyla birlikte görülebilir. Radyoaktif iyot tedavisi, tiroidektomi ve lityum veya amiodaron tedavisi iyatrojenik hipotiroidi nedenlerindendir. İyot yetmezliği veya fazlalığı hipotiroidiye neden olabilir (17).

Primer hipotiroidi tiroid bezi yetmezliğinden kaynaklı durumlarda, sekonder hipotiroidi TSH yetersizliğine bağlı ve tersiyer hipotiroidi ise TRH yetersizliğine bağlı ortaya çıkar. Sekonder ve tersiyer hipotiroidilere santral sinir sisteminden kaynaklı olduklarından dolayı santral hipotiroidi de denilmektedir.

Primer aşikâr hipotiroidi de serum sT_4 düzeyi düşük, serum TSH yüksektir. Serum sT_4 düzeyinin normal, serum TSH düzeyinin yüksek olduğu durumlar subklinik hipotiroidi olarak tanımlanır. Santral (sekonder, tersiyer) hipotiroidi de ise serum sT_4 düzeyinin düşük olmasına karşın,serum TSH düzeyi buna uygun olarak yükselmemiştir (18).

2.3.2 Hipotiroidizm nedenleri:

Hipotiroidi, nadiren HPT eksenindeki herhangi bir bozukluktan kaynaklanabileceği gibi olguların yaklaşık %99'u tiroid bezinden kaynaklanan primer hipotiroididir. Hipotiroidi nedenleri tablo 3'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir (18).

Tablo 3: Hipotiroidizm Nedenleri
Primer Hipotiroidi Nedenleri
Kronik otoimmün tiroidit/Hashimato Tiroiditi
Tiroid cerrahisi
RAI veya boyna radyasyon tedavisi sonrası
Ciddi iyot eksikliği veya iyot fazlalığı
Tiyonamidler,lityum,amiodaron,IF-a,IL-2,perklorat
Riedel tiroiditi,fibröz tiroidit,hemokromatozis,sarkoidozis
Postpartum tiroidit
Sessiz ağrısız tiroidit
Subakut granülomatöz tiroidit, Doğumsal tiroid agenezisi,disgenezisi,hormon sentez kusuru
Santral Hipotiroidi Nedenleri
Hipotalamus bölgesi tümörleri (kraniyofarengioma vb.)
İnflamatuar hastalıklar (lenfosittik granülomatöz)
İnfiltratif hastalıklar
Hemorajik nekroz/Shehan Sendromu
Hipofiz veya hipotalamus cerrahisi veya ışınlanması
Tiroid hormon direnci

2.3.3 Epidemiyoloji:

Hipotiroidi görülme sıklığı popülasyona ve tanı kriterlerine göre değişmektedir. ABD'de yapılan "NHANES III" çalışmasına göre; 12 yaş üzerinde hipotiroidi prevalansı aşikâr hipotiroidi için %0,3, subklinik hipotiroidi de %4,3'tür. Hipotiroidi insidansı yıllık; kadınlarda 1000'de 3,5, erkeklerde 0,6 olarak verilmektedir. Hipotirodi, kadınlarda erkeklere oranla 5-8 kat daha fazla görülmektedir (19).

2.3.4 Hipotiroidi klinik bulgular:

Hipotiroidide belirti ve bulgular, tiroid hormon eksikliğinin neden olduğu metabolik olaylarda yavaşlama ve dokularda glukozaminoglikanların intertisiyel dokuda birikimi sonucu ortaya çıkar. Açığa çıkan belirtiler, tiroid hormon eksikliğinin derecesi ve tiroid hormon eksikliğinin çıkış hızına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hipotiroidili hastalarda cilt kuruluğu, kolay üşüme, yorgunluk, kramplar, seste değişiklik ve kabızlık, bradikardi, yavaş konuşma, gözaltlarında ve yüzde şişme, kilo alma, terlemede azalma, saç dökülmesi, solukluk, unutkanlık, konsantrasyonda azalma, iştahsızlık, depresyon, sinirlilik, dilde büyüme, iştahsızlık, çarpıntı, işitmede azalma, âdet düzensizlikleri, kas ağrıları ve kramplardır. Ciddi hipotiroidili olgularda, perikardiyal ve plevral effüzyonlar tabloya eşlik edebilir. Daha nadir olarak ciddi hipotiroidili hastalarda; karpal tünel sendromu, uyku apnesi, galaktore veya galaktore olmaksızın hiperprolaktinemi ve hiponatremi görülebilir (20).

2.4 KRONİK OTOİMMÜN (HASHİMOTO) TİROİDİT:

HT ilk kez 1912 yılında otopsiden elde edilen tiroit dokularında yapılan inceleme sonucunda Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmıştır (21). HT, histopatolojik bir tanıdır. Tiroid bezinde lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz infiltrasyonu ile lenfoid folliküller oluşur. Folliküller zamanla hücre membranında hasara yol açarak tiroid parankiminde atrofi gelişir (22).

Hashimoto, diffüz guatrı olan ve histolojik karakter olarak dört farklı özellik gösteren (diffüz lenfositik infiltrasyon, lenfoid folliküllerin oluşması, epitel hücrelerinin yıkımı, fibroz doku proliferasyonu) 4 hastayı tanımlamıştır. HT, tiroidin otoimmün bir hastalığıdır ve dünyanın iyot yeterli bölgelerinde hipotiroidizmin en

yaygın nedenidir. Tiroid yetmezliği nüfusun yüzde 10'u kadarında görülür ve prevalansı yaşla birlikte artar.

Poliglanduler otoimmün hastalıklar içinde bulunan HT diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir. Bu nedenle bu hastaların pernisiyöz anemi, adrenal yetmezlik, çölyak hastalığı ve tip 1 diabetes mellitus gibi diğer otoimmün hastalıklar yönünden izlenmeleri gereklidir (23).

HT'de başvuru sırasındaki yakınmalar oldukça değişkenlik gösterebilmektedir. Klinik tablosu; ötiroid durumdan aşikar hipotiroidi ve hipertiroidiye kadar geniş bir yelpazede olabilir. Hastaların çoğu yakınmasız guatr ile doktora başvurmaktadır ve başvuru sırasında ötiroidizm, hipotiroidizm veya nadiren hipertiroidizm tabloları görülebilmektedir (24).

Hastalığın erken döneminde tiroid follikül hasarı ile dolaşıma karışan tiroid hormonları nedeni ile geçici tirotoksikoz (hashitoksikoz) görülebilir. Hastalar bu dönemi genellikle farkında olmadan geçirebilirler. Hastalığın farkındalığını hipotiroidinin gelişme hızı ve şiddeti belirler. HT, tiroid fonksiyonunun genellikle yavaş bir şekilde kaybına neden olur. Aşikâr hipotiroidi geliştikten sonra hipotiroidi kalıcı hâle gelir. Hastalar tanı konduğunda semptomatik olmayabilir ve rutin tetkikler sırasında tanı konulabilir. TSH hafif yüksek olma eğilimindedir (>2,5mU/L). Hastaların bir kısmı belirgin hipotiroidi belirtilerine sahiptir. FM bulguları da hipotiroidinin süresi ve hastanın yaşına göre değişkendir (22).

HT tanısında tiroid ultrasonu, tiroid otoantikorları, TSH ve tiroit hormon düzeyleri ve tiroid bezi palpasyonundan yararlanılır (24).

Sert ve düzensiz guatr olması, subklinik veya aşikâr hipotiroidi HT düşündürür. Tiroid bezinde nodüler yapılar palpe edilebilir. Anti-TPO veya anti Tg'den biri %90 ihtimalle bazen her ikisi yüksek bulunur. TSH yüksekliği ve ciddi otoantikor pozitifliğinde aşikâr hipotiroidiye ilerleme oranı her yıl için %5'tir. Normal TSH ve otoantikor varlığında, 6-12 ay aralıklarla takip önerilir. Tiroid US değerlendirmesinde; parankim heterojen, ekojenite azalmış ve sınırları belirsiz psödonodüller görülebilir. Ultrason görüntüleme HT tanısında şart olmamakla birlikte, parankimdeki heterojenitenin derecesinin değerlendirilmesi ve gerçek nodül

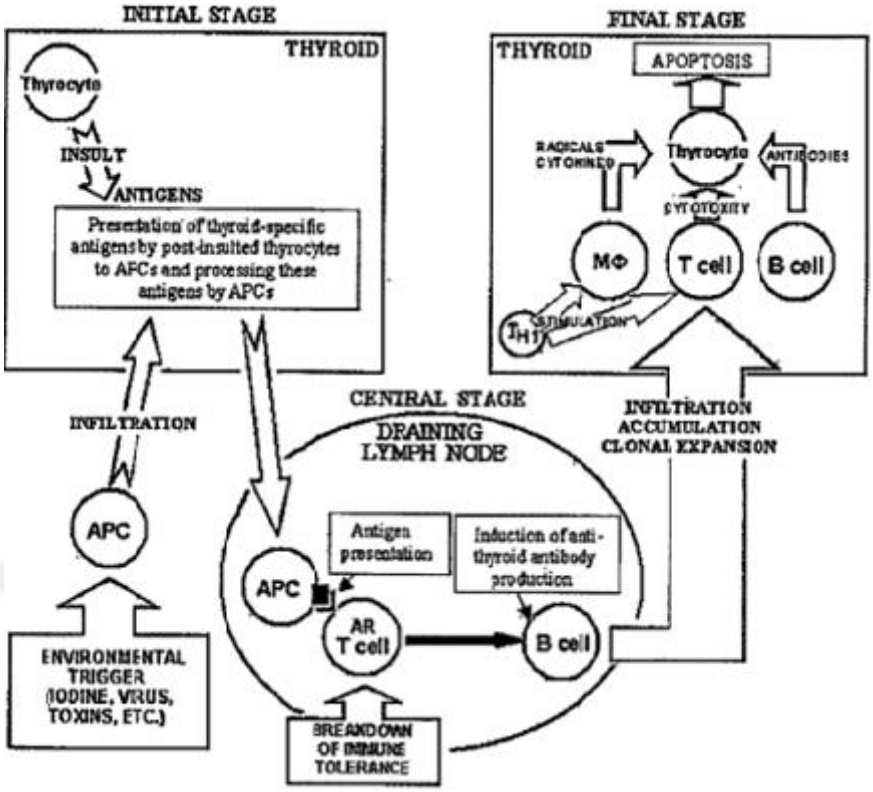
varlığını tespit etmek için önemlidir. Ötiroid hastalarda tedavi gerekmez. Subklinik hipotiroidi hastalarda gerektiğinde, aşikâr hipotiroidi gelişen hastalarda ise mutlaka LT_4 (levotiroksin) ile replasman tedavisi yapılmalıdır. Bu hastaların tiroid bezinde ani asimetrik büyümeler lenfomayı düşündürmelidir . HT ile papiller tiroid karsinomu (PTK) arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar bulunsa da tersine yayınlar da mevcuttur. Selenyum kullanımı otoantikorları düşürse de hipotiroidiye gidişi engellediğine dair veri yoktur ve rutin kullanılması önerilmez. HT bulunan kadınlarda gebelik planlanması hâlinde, öncesinde TSH mutlaka bakılmalıdır. Gebeler için hedeflenen TSH düzeylerine uygun LT_4 replasmanı yapılmalıdır (22).

Hastanemizde sT_4: 0,7-1,48 ng/dl ve sT_3: 1,71-3,71 pg/ml referans değerleri arasındadır.TSH 0,35-4,94 uIU/ml; Anti TPO: < 5.60 IU/ml ve Anti TG: < 4.10 IU/ml referans aralığındadır. Hastalar klinik bulgularına, gebelik durumlarına ve referans aralığı dikkate alınarak TFT değerlerine bakılarak değerlendirilmektedir.

2.4.1. HT immunopatogenezi:

Tiroid bezinin otoimmün yetmezliğinin gelişimi, hastalık gelişmeden önce birkaç genetik ve çevresel anormalliğin birleşmesini gerektiren çok aşamalı bir süreçtir. Hastalığın başlangıcında majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II-pozitif antijen sunan hücreler (APC), özellikle dendritik hücreler ve farklı makrofaj alt sınıfları tiroid içinde birikir (24). APC, naif T hücrelerine tiroid spesifik otoantijenleri sunar ve bu da T hücrelerinin aktivasyonuna ve klonal çoğalmasına yol açar. Bu nedenle, hastalığın ilk aşamasını, drene olan lenf düğümlerinde klonal çoğalma fazı ve otoreaktif T ve B lenfositlerinin olgunlaşması oluşturur. Bu durum şekil 25'te gösterilmiştir.

Otoimmün tiroditin hayvan modelleri, genetik olarak belirlenmiş bağışıklık defektleri, konakçı otoantijenlerin sunumu ve otooreaktif lenfosit klonlarının gelişmesine neden olan immünolojik kendi kendine toleransın bozulması ile bağlantılıdır. Bu bağışıklık kusurları, bazı MHC sınıf II haplotiplerinin varlığı ile ilişkilidir, ancak bağışıklık düzenleyici genler (yani, CTLA - 4 ve diğerleri) de toleransın bozulmasında rol oynar.



Şekil 2: Hashimoto tiroiditi immünopatogenezi – Chistiakov'dan (25)

Bağışıklık toleransının bozulması, merkezi toleransın bozulması (Örneğin, timustaki otoreaktif T hücrelerinin eliminasyonu), periferik toleransın korunmasındaki kusurlar (Örneğin, aktivasyona bağlı T hücresi ölümü ve düzenleyici T lenfositlerinin aktivitesinin bastırılması) ve anerji (Örneğin, MHC sınıf II moleküllerinin profesyonel olmayan APC üzerindeki ifadesi) dahil olmak üzere çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. Genetik olarak otoimmün bir hastalık geliştirmeye yatkın olan hayvan modellerinde ve otoimmün tiroiditi olan hastalarda, baskılayıcı fonksiyona sahip düzenleyici T hücrelerinin alt popülasyonunda eksiklik gösterilmiştir (27).

Otoreaktif T hücrelerinin eliminasyonu, anerjiden kaçması ve aktif hale gelmesi mekanizmaları hala belirsizliğini korumaktadır. Tiroid hücresinin, MHC moleküllerini anormal bir şekilde ifade ederek, "profesyonel olmayan" APC'lerin rolünü oynayabileceğine ve doğrudan T hücrelerinde hastalık başlatan antijene sahip olabileceğine dair kanıtlar vardır (27). Anormal MHC sınıf II ifadesi kavramı farelerde yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Farelere MHC sınıf II ve

TSH reseptörü ekspresе eden fibroblastlar enjekte edildikten sonra bir tür graves hastalığı geliştirdikleri görülmüştür. Aynı zamanda TPO antikor üretiminin, MHC sınıf II moleküllerini ve tiroid peroksidazı ekspre eden fibroblastlarla enjeksiyondan sonra indüklendiği görülmüştür.

İyot, antitiroid bağışıklığı çeşitli şekillerde teşvik edebilir. Bazı çalışmalar, TG'nin iyodinasyonunun TG reaktif T hücreleri tarafından tanınması için çok önemli olduğunu göstermektedir. İyot fazlalığı TG molekülünü doğrudan etkileyebilir, yeni epitoplar oluşturabilir veya "şifreli" epitopları açığa çıkarabilir. Oldukça iyotlu bir tiroglobulin molekülünün düşük iyot içeriğine sahip TG'den daha iyi bir immünojen olduğu gösterilmiştir (28). Bu nedenle, yüksek iyotlu Tg, APC tarafından antijen alımını ve işlenmesini kolaylaştırabilir. Ek olarak, yüksek dozda iyotun makrofajları, dendritik hücreleri, B ve T lenfositlerini doğrudan etkilediği, makrofaj miyeloperoksidaz aktivitesinin uyarılmasına, dendritik hücrelerin olgunlaşmasının hızlanmasına, dolaşımdaki T hücrelerinin sayısının arttırılmasına ve B hücre immünoglobülin üretiminin uyarılmasına neden olduğu gösterilmiştir (29). Aşırı miktarda iyodür iyonu tiroperoksidaz tarafından hızla oksitlenir, böylece hipoiyodöz asit ve oksijen radikalleri gibi aşırı miktarda reaktif ara ürün üretir. Bu oksidatif türler, tirosit nekrozuna neden olan membran lipidlerinin ve proteinlerin oksidasyonu ile tirosit hücre zarına zarar verir (30). Şiddetli iyot eksikliğinin durumunun otoimmün eğilimli sıçanlarda tiroid otoimmünitesine ve immün yetmezliğin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir.

HT'nin merkezi fazı, lenfositler tarafından sunulan otoantijenlerin tanınması, ardından otoreaktif CD4+ T hücrelerinin ve CD8+ sitotoksik T hücrelerinin aktive olması ve bunu takip eden immünoglobulin G (IgG) otoantikorlarının kontrolsüz üretimi ile karakterizedir. Başlangıçta, reaktif hücrelerin ve otoantikorların üretimi drene olan lenf düğümlerinde gerçekleşir. Daha sonra, lenfoid doku genellikle doğrudan tiroid bezinin içinde gelişir. Bu doku genellikle çok iyi organize edilmiş, Anti-Tg antikor üreten plazma hücrelerinin çevre kordonları ile çevrilidir.

HT'de son aşama dekstrüktif aşamadır. Çok sayıda otoreaktif T hücreleri tiroid parankimini infiltre eder. Tirositlerin tahrip edilmesinde IL-12, tümör

nekroz faktörü-α (TNF-α) ve interferon-γ üretimini içeren T yardımcı tip 1 (Th1) aracılı mekanizmalar, IL-4 ve IL-10 tarafından yönlendirilen T yardımcı tip 2 (Th2) tipi mekanizmalarından daha önemli rol oynamaktadır. Aktive edilmiş makrofajların tiroid foliküllerine sızması, ve burda tiroid hücrelerini yok etmesi, Th1 aracılı mekanizmalarla uyumludur (31).

Th1 hücreler, hem bağışıklık hem de hedef hücreleri çeşitli seviyelerde etkileyen sitokinler üretir. Th1 veya Th2 sitokinlerinin baskınlığı, pro-apoptotik ve anti-apoptotik proteinlerin indüksiyonu yoluyla tirosit sağkalımını düzenleyebilir. Th1 aracılı mekanizmalar, ölüm reseptörlerinin ve sitokin düzenlenmiş apoptotik yolakların tutulumu yoluyla HT'de tirosit tükenmesine yol açar.

Normal tiroid epitel hücreleri, Fas da dahil olmak üzere çeşitli ölüm reseptörlerini bulundurur. Fas ligand-Fas sinyalizasyon sisteminin aktivasyonu HT'de foliküler hücre yıkımına katkıda bulunarak, apoptozise neden olur. Bir çalışmada, Fas veya Fas'ın IL-1b tarafından indüklendiğinde tiroid hücrelerinde apoptoza yol açtığı gösterildi. Bu nedenle, IL-1b'nin lokal üretimine yol açan herhangi bir olay, tiroid hücresi apoptozunu başlatabilir. Bununla birlikte, Fas ligandı etkileyen birikmiş ve aktive edilmiş T hücreleri, hücreler üzerinde Fas ile etkileşerek doğrudan tirositlerin apoptozunu indükleyebilir. Bu, otoimmün hücre ölümüne aracılık etmenin önemli bir yoludur (31).

FasL ve TRAIL (TNF-related apoptosis-induced ligand) gibi moleküller tarafından başlatılan çeşitli apoptoz sinyal yollarının tirositlerde aktif olduğu gösterilmiştir ve yıkıcı tiroiditte yer aldığı gösterilmiştir (31). Fas aracılı apoptoz, otoimmün tiroiditte hücre yıkımının genel bir mekanizması gibi görünmektedir. Graves hastalarında, Fas/FasL seviyelerinin azalması ve artmış anti-apoptotik molekül Bcl-2 seviyeleri, tiroid hücresinin sağkalımını ve infiltre lenfositlerin apoptozunu desteklemektedir. Buna karşılık, HT'de Fas/FasL/Bcl-2 ekspresyonunun düzenlenmesi ve homofilik Fas-FasL etkileşimleri hipotiroidizme yol açarak tirosit sayılarında kademeli bir azalma yoluyla tirosit apoptozunu teşvik edebilir. Bu nedenle, tirosit apoptoz oranı tiroid otoimmünitesinin klinik sonucunu belirler. Normal tiroid dokusunda bu oran çok az olmasına rağmen, HT

sırasında bu oran artar, ancak graves hastalığında azalır. Bu nedenle, tirosit sağkalımının düzenlenmesi çok önemli bir patojenik belirleyicidir.

2.4.2. Hashimoto tiroiditinde değerlendirilebilecek belirteçler:

2010 yılından bu yana çeşitli hastalıklarda inflamasyon belirteci ve klinik prognozu ön görmede çeşitli hematolojik parametreler ve oranlar kullanılmıştır ki bunlardan biri de NLO'dur (33). CRP birçok enfeksiyon ve infalamasyonla giden klinik durumlarda marker olarak kullanılmaktadır. Birçok çalışmada CRP ve NLO korele olarak bulunmuştur (34).

HT endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Aterosklerozun erken dönemlerinde endotel disfonksiyonu mevcut olup NLO iskemik kalp hastalıklarında mortalitede bağımsız bir belirleyici olarak gösterilmişti (35). HT'nin endotel disfonksiyonu ve dolayısıyla ateroskleroz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (36). Bu nedenle NLO'nın HT ile bağlantısını inceleyen çalışmalar yapılmıştır.

RDW birçok çalışmada inflamasyon belirleyiciliği yönünden değerlendirilmiştir (37). Bremmer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RDW'nin TSH ile korele olduğu gösterilmişken sT_4 ile negatif korelasyonu gösterilmiştir (38). Hipotiroidizmin protrombotik proçeslerle birlikteliği ve RDW değerinin pulmoner emboli ve serebral sinüs trombozuyla ilişkisi gösterilmiş olup RDW'nin bu iki klinik durumda artışı bildirilmiştir (39). Aynı zamanda hematolojik parametrelerden MPV ve PDW'nin subklinik hipotiroidizmde arttığı, tiroid malignitelerinde belirleyici olabileceği,trombotik proçeslerle ilgisi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (40,41). Bu parametreler birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi HT'de de inflamasyon belirteci olarak çalışmalarda yerini almaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. OLGULAR:

3.1.1 Çalışma grubunun seçimi:

Çalışmamızda hastanemiz İç Hastalıkları ve Endokrin ve Metabolizma polikliniklerinde 01.07.2014-01.01.2019 tarihleri arasında HT tanısı ile takipli olan 18-50 yaş aralığındaki kadın ve erkek olgularda bakılmış olan hemogram, biyokimya, klinik parametreler ve radyolojik bulgularının taranması ve bu

bulguların sağlıklı grupla karşılaştırılması planlandı. Veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalardan sT_4 normal, TSH normal, anti-TPO ve/veya anti-TG pozitifliği ve ultrasonda tiroidit ile uyumlu ve klinik bulguları olanlar ötiroid HT olarak kabul edildi. Hastalar arasında kronik inflamatuar hastalık, maliginite, hematolojik hastalık, hemogram parametrelerini bozan ilaç kullanımı (steroid, nonsteroid anti inflamatuar ilaçlar vb.) ve anemisi olanlar çalışma grubuna dahil edilmedi. Kontrol grubu tiroid hastalığı bulunmayan, kronik inflamatuar hastalık, malignite, anemi ve ilaç kullanımı olmayan sağlıklı kişilerden seçildi.

3.1.2 Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- Hastanemiz İç Hastalıkları ve Endokrin ve Metabolizma polikliniklerinde muayene olmuş Türkiye'de yaşayan hastalar
- Ötiroid HT hasta grubu
- Anti-TPO veya Anti -TG antikor pozitifliği
- Takip edildiği süre içinde tiroid usg,sintigrafi veya patoloji raporu sonuçlarının bulunması
- 18 ve 50 yaş aralığında olma

3.1.3. Araştırmaya dahil olmama kriterleri:

- Gebe hastalar
- Anemisi bulunan hastalar
- Hematolojik hastalığı olanlar
- Kronik hastalığı bulunanlar
- Malignite hastaları
- Enfeksiyonu olan hastalar
- Sistemik inflamasyonla karakterize hastalığı olanlar
- Hemogram parametrelerini etkileyecek ilaç kullanımı olan hastalar
- 18 yaş altında ve 50 yaş üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Haydarpaşa Numune Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları bölümünde takip edilmiş HT tanılı hastalar ve sağlıklı bireyler arasında RDW , MPV , PDW, PLO ve NLO değerleri karşılaştırıldı.

3.1.4 Tiroit fonksiyon testleri ve hemogram parametrelerinin ölçüm yöntemi:

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında TFT ve otoantikorlar aynı yöntemle çalışılmakta olup; Abbott Architect Systems 1200 model cihazlarda Chemiluminescent Microparticle Immunassay (CMIA) yöntemiyle çalışılmıştır. Hemogram parametreleri mikrobiyoloji labaratuarında Mindray bc-6800 cihazında, CRP Abbott Architecht ve ESH Medium Alifax cihazlarında çalışılmıştır. Tiroid ultrasonu olarak ise Toshiba Aplio 500 cihazı kullanılmaktadır.

3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

G*Power programı kullanılarak yapılan Power analizi sonucunda NLO parametresi için effect size d (etki boyutu):0.502 ve SD:1.46 alındığında Power:0.80 ve α:0.05 için tespit edilen örneklem sayısı her grup için n=64 total 128 olarak saptandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışma 01.07.2014 ve 01.01.2019 tarihleri arasında yaşları 18 ile 50 arasında değişmekte olan, 23'ü (%11.7) erkek ve 173'ü (%88.3) kadın olmak üzere toplam 196 olgu ile yapıldı. Olguların yaşları ortalaması 34.43±8.19'dur. Çalışma 120'si (%61.2) HT grubu ve 76'sı (%38.8) normal grup olmak üzere 2 grup altında incelendi.

Tablo 4: Gruplar arasında yaş ve cinsiyetin değerlendirilmesi

	HT grubu	**Normal grup**	**Total**	***p***
Yaş(yıl)ort ± ss	35,06 ± 7,32	33,45 ± 9,36	34,43 ± 8,19	**[1]0,205**
Cinsiyet n(%)				
Erkek	10 (%8,3)	13 (%17,1)	23 (%11,7)	**[2]0,103**
Kadın	110 (%91,7)	63 (%82,9)	173 (%88,3)	

[1]Student t test [2]Continuity (vates) test

Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p >0.05).

Gruplar arasında cinsiyet dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p >0.05).

HT grubunun TSH değerleri, normal gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

HT grubunun sT_3 değerleri, normal gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.028; p <0.05).

HT grubunun sT_4 değerleri, normal gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.040; p <0.05).

HT grubunun anti-TPO değerleri, normal gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

Tablo 5: Gruplar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Çalışmada bakılan parametreler	**HT grubu** Ort ± SS	**Normal grup** Ort±SS	**Total** Ort±SS	***p***
TSH uIU/ml	2,54±1,05	1,84±0,95	2,27±1,07	**[1]0.000***
sT_3pg/ml	2,77±0,35	2,89±0,36	2,82±0,35	**[1]0.028***
sT ng/dl **(medyan)**	1,07±0,83(1)	1,05± 0,17 (1)	1,06±0,65(1)	**[2]0.040***

AntiTG IU/ml**(medyan)**	99,21±192,45(19,6)	1,53±1,65(1,2)	61,34±157,74 (7,2)	**²0.000***
AntiTPO IU/ml **(medyan)**	338,55±356,99(197,9)	0,81±1,46(0,5)	207,59±324,0 3(19,5)	**²0.000***
Nötrofil 10^3 /uL	4,39 ±1,49	4,1±1,35	4,28±1,44	**¹0.171**
Platelet 10^3 /uL	256,29± 52,25	257,64 ±66,43	256,82±58	**¹0.881**
Lenfosit 10^3 /uL	2,4 ±0,6	2,44± 0,59	2,42± 0,6	**¹0.626**
NLO(medyan)	1,95± 0,94(1,7)	1,76 ±0,71(1,7)	1,88±0,86(1,7)	**²0.150**
PLO	112,68 ±33,25	109,24± 30,58	11,35±32,2	**¹0.467**
RDW %	14,4 ±1,4	13,66 ±0,85	14,12±1,27	**¹0.000***
MPV fL	9,33±1,53	9,35±1,63	9,34±1,57	**¹0.917**
PDW	16,66±1,87	16,25±1,61	16,5±1,78	**¹0.119**
ESH mm/saat	11,34±4,76	9,59±3,55	10,66±4,41	**¹0.004***
CRP mg/dl**(medyan)**	0,34± 0,15(0,3)	0,27±0,13(0,2)	0,31±0,15(0,3)	**²0.003***

¹Student t test ²Mann whitney U test *$P < 0.05$

HT grubunun RDW değerleri, normal gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

HT grubunun ESH değerleri, normal gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.004; p <0.05).

HT grubunun CRP değerleri, normal gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p: 0.003; p <0.05).

Gruplar arasında NLO, PLO, MPV ve PDW parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p >0.05).

5.TARTIŞMA

Tam kan ile ilişkili parametreler ve bunların inflamasyonla ilişkisi son yıllarda yapılan çalışmalarda otoimmün hastalıklarda değerlendirilmiştir (42).

Artmış nötrofil sayısı devam eden inflamasyonu gösterirken, azalmış lenfosit sayısı inflamasyonla giden hastalıklarda kötü prognozu göstermektedir. Ananzas ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı çalışmada nötrofil, lenfosit ve

platelet ölçümü ile oluşturulan parametrelerin inflamasyonla giden hastalıklarda önemi vurgulanmıştır (43).

Nötrofiller ve trombositler, kendi aktivasyonlarına katkıda bulunan sitokinlerin üretiminde rol oynar ve nötrofil aktivasyonunda ya da lenfosit apoptozisinde bulunan herhangi bir sorun otoimmüniteye ve doku hasarına yol açar (44). Sen ve arkadaşları NLO'nun psöriaziste inflamasyon ile ilişkisini incelemişken, Qin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise PLO'nun sistemik lupus eritematozustaki inflamasyon (SLE) ile ilişkisi incelenmiştir (45,46). Ahsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FMF atakta, Fu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise romatoid artirit atakları sırasında NLO yüksekliği gösterilmiştir (47,48).

Birçok hastalığın aksine NLO ve PLO değerlerinin tiroid hastalıkları ile ilişkisine dair bilgiler daha azdır. Fakat son yıllarda NLO birçok tiroid hastalığında çalışılan bir parametre olmuştur. Keskin ve arkadaşlarının 2014 yılında ötiroid HT hastaları ile yaptığı çalışmada NLO ve PLO sağlıklı gruptan yüksek bulunmuştur (49). Yine Bilge ve arkadaşlarının ötiroid HT hastaları ile yaptığı bir çalışmada NLO ve PLO sağlıklı gruptan yüksek bulunmuştur. Bilge ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada ötiroid HT grubunu LT_4 replasmanı alan ve almayan HT hastaları oluşturmuştur. HT hastaları iki sub grup altında incelenmiştir. LT_4 replasmanı alan HT hastalarındaki PLO ve NLO kontrol grubundan düşük bulunmuştur (50). Bizim çalışmamızda ise NLO ve PLO sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı bir farka sahip değildir. Bunun nedeni seçtiğimiz ötiroid hasta grubunda replasman alan HT hastalarının da olmasıyla açıklanabilir.

Tiroid hormon düzeylerinin lenfositler üzerine etkisi belirgindir. HT inflamatuar stresle karakterize bir durumdur ve lenfositlerde T_3 konsantrasyonu stres altında kalınan durumlarda azalmış olarak bulunur (51). 2009 yılında Csaba ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TSH'ın eksternal uygulanması lenfositlerde T_3 üretimine sebep olmuştur ve artmış intraselüler T_3 lenfosit üretimini stimüle ederek tam kan sayımında lenfositoz ile sonuçlanmıştır (52). Bizim çalışmamızda TSH normal gruptan daha yüksek bulunmuştur. Artmış TSH'ın lenfositozu

tetiklemesine bağlı olarak çalışmamızda NLO'da kontrol grubuna göre belirgin bir fark olmamış olabilir. Aynı zamanda ötiroid HT'li hastaların arasında LT_4 alan hastalar da bulunduğu için bu indirekt olarak artmış T_3 konsantrasyonuna neden olarak lenfositoza yol açmış olabilir. Bu da oranın lenfosit lehine dönmesine bağlı olarak, çalışmamızda NLO'nun kontrol grubundan anlamlı farkının olmamasını açıklayabilir.

HT'nin immünopatogenezinde foliküler hücreler ve inflamatuar hücreler bulunur ve bu hücreler inflamatuar stokinleri üretirler. Bu durum otoimmün hadiseden ve inflamatuar proçeslerden sorumludur (46). İnflamasyon ve enfeksiyon ile giden durumlara CRP yanıtı belirgindir. Kao ve arkadaşlarının sistemik tedavi alan malign mezotelyamalı hastalarda prognozu ön görmek için yaptıkları çalışmada NLO, CRP ile korele bulunmuştur (34). NLO ve PLO'nun CRP ve ESH ile korelasyonu ise Sen'in psöriazisli, Qin'nin SLE'li, Ahsen'in FMF'li ve Fu'nun romatoid artiritli hastalarla ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda gösterilmişken bazı çalışmalarda da özellikle düşük seviyede inflamasyonla karakterize olan hastalıklarda bu oranların korele olmadığı gösterilmiştir (46-48). Uslu ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada ise FMF atak döneminde NLO'nun sağlıklı gruptan anlamlı derecede yüksek olduğu fakat CRP'nin normal olduğu ve bu iki değerin korele olmadığı gösterilmiştir (53). Bizim çalışmamızda da NLO, PLO ve bu değerlerin CRP ve ESH ile korelasyonu gösterilemedi. Çalışma sonucunda HT grubunda CRP ve ESH sağlıklı gruptan yüksek bulunmuşken NLO ve PLO değerleri HT'li grup ve sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

HT tanısında TG ve tiroid peroksidaza karşı oluşmuş olan antikorlar çok önemlidir. Devam eden otoimmüniteyi göstermektedirler. Antikor titrelerinin inflamasyonun ciddiyeti üzerine etkisi güncel bir araştırma konusudur. Karanikas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anti-TPO titresinin sitokin üretiminde, lenfosit infiltrasyonu ve inflamasyonun ciddiyeti ile korelasyonu gösterilmiştir (54). Akif ve arkadaşlarının HT'li hastalarla yaptığı çalışmada NLO ve anti-TPO arasında korelasyon bulunmamıştır (55). Keskin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise anti-TPO ve NLO arasında korelasyon bulunmuşken, PLO ve anti-TPO titreleri arasında korelasyon bulunmamıştır (49). Bilge ve arkadaşlarını ötiroid HT

hastaları ile yaptığı bir çalışmada ise NLO, PLO ve anti-TPO arasında korelasyon bulunamamıştır (50). Bizim çalışmamızda da Bilge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer bir sonuç bulundu. NLO, PLO ve otoantikor titreleri arasında korelasyon bulunmadı.

RDW eritrosit anizositozunu ölçen bir parametredir ve yapılan birçok çalışma, RDW'nin miyokard infarktüsü, romatoid artirit, inflamatuar barsak hastalıkları, kalp yetmezliği ve pnömoni gibi hastalıklarda aşikar ve subklinik inflamasyonla ilişkisini göstermiştir (56-61). İnflamatuar durumlarda RDW artışı TNF-a ve hepsidin gibi birçok inflamatuar molekülün artışını yansıtır. Marsh ve arkadaşlarının 1987'de yaptığı çalışmasında RDW'nin belirli koşullarda tanısal veya prognostik bir rolü olabileceği kanıtlamıştır (62).

Çalışmalar RDW ve TSH'ın birbiriyle ilişkisini göstermiştir. Vaya ve arkadaşlarının yaptığı kardiyovasküler hastalıklarda artmış risk ve RDW ilişkisini araştırdıkları çalışmada artmış TSH artmış RDW ile ilişkili bulunmuştur (63). Aktaş ve arkadaşlarının HT'li hastalarla yaptığı çalışmada da RDW ve TSH'ın korele olduğu gösterilmiştir (58). Bremmer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise RDW ve sT_4 parametreleri arasındaki ilişkinin negatif korelasyonu gösterilmiştir (38). Bizim çalışmamızda RDW değeri sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur. HT'de RDW neden artar? Çünkü HT'li hastalar hipotiroidiye yatkındır ve hipotiroidi ile RDW koreledir. Bizim çalışmamızda ise RDW ve sT_4 arasında negatif korelasyon bulunmadı. Bunun nedeni HT grubunda replasman alan hastaların da varlığıyla açıklanabilir. Ötiroid HT hastalarında RDW'nin artışının gözlenmesi replasman altındaki hastalarda ve ötiroid HT hastalarında devam eden subklinik inflamasyonu düşündürebilir.

Tiroid hormonlarının plateletler üzerindeki etkisi bilinmektedir. Tiroid hormonlarındaki düzensizlik primer ve sekonder hemostaz üzerinden etkileriyle hemoraji veya tromboza yol açabilir (64,65). Alçelik ve arkadaşları tiroidektomili ötiroid hastalarda platelet fonksiyonunu değerlendirmişlerdir. Tiroidektominin değil tiroit hormon durumunun MPV değerlerini etkilediğini göstermişlerdir (66). Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda artmış MPV seviyelerinin artmış kardiyovasküler risk açısından anlamlı olduğu

bildirilmiştir. Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma aynı zamanda levotiroksin replasmanı sonrasında MPV değerlerinin hala yüksek kaldığını göstermiştir (67). Carlıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tüm hastalar ötiroit olup replasman tedavisi altında değilken MPV değerleri incelenmiş; MPV kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (68). Bilge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ötiorid HT hastalarındaki MPV ve PDW değerleri sağlıklı grupla karşılaştırılmıştır. Çalışmada 145 tane ötiroid kadın HT hastası, 60 tane sağlıklı kadın hasta ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada MPV, PDW ve platelet kütlesi ötiroid HT grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmada sub gruplara bakılmıştır. Ötiroid hastalar replasman tedavisi altında olsun veya olmasın MPV, PDW ve platelet kütlesi sağlıklı gruptan yüksek bulunmuştur (50). Bizim çalışmamızda ise hasta ve sağlıklı grup arasında MPV açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. Çalışmamızda Bilge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak çalışmaya sadece kadınlar değil erkekler de alındı. Aynı zamanda ötiroid hastalar sub gruplara ayrılmadı. Çalışmamızda HT ve sağlıklı grupta hem kadın hem erkekler bulunmaktadır. Bu ötiroid HT ve sağlıklı grup arasında MPV yönünden anlamlı fark olmamasına neden olmuş olabilir.

PDW'nin TSH ile korele olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bilge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ötiroid HT hastalarında MPV ve PDW değerlendirilmiştir. TSH, MPV ve PDW korele bulunmuştur (47). Bizim çalışmamızda ise HT grubu ve sağlıklı grup arasında bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

NLO ve PLO immün sistemin doğal ve adaptif bileşenleri olan nötrofil ve lenfositleri içerir. Levotiroksin replasman tedavisinin, hipotiroidizm hastalarında oksidatif stres ve sistemik inflamasyon üzerine etkisi üzerine yapılan prospektif çalışmalar, proinflamatuar sitokinlerin azalması ve antiinflamatuar sitokinlerin artması ile enflamatuar profilde önemli değişiklikler olduğunu göstermiştir (69,70). Çalışmamızda inflamasyonla giden otoiimün bir hastalık olan HT'de ötiroid hasta grubunda sistemik inflamasyonun takibine ve devam eden subklinik inflamasyona kan parametrelerinin katkısı incelendi. HT'deki inflamatuar yanıtın ve bunun kan parametreleri ile ilişkisinin incelenebilmesi için daha fazla hasta

grubuna ihtiyaç duyulmaktadır. Literatür incelenmiş olup çalışmalara HT'li hastalarından oluşan grubun homojen olmadığı görülmüştür. HT ile ilgili yapılan çalışmalarda ötiroid HT'li hastalar sub gruplara bölünerek LT_4alan ve almayan ötiroid HT'li hastalar olarak iki ayrı grup olarak seçilmesi daha aydınlatıcı bilgiler edinilmesine neden olacaktır.

6.SONUÇ

Çalışmamızda ötiroid HT hastaları ile sağlıklı grup arasında sistemik inflamasyon belirteci olarak NLO, PLO, MPV ve PDW parametreleri incelendi ve bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Anti-TPO, anti-TG, RDW, TSH, sT_4 parametreleri ötiroid HT grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Hastaların replasman alan ve almayan ötiroid HT grubu olarak ayrılması, HT'li hastalardaki replasman tedavisinin inflamasyonu azaltmaya etkisini anlamamıza yardımcı olabilir. Aynı zamanda tedavi alan hastalarda devam eden subklinik inflamasyonu gösterebilir. HT'de sistemik inflamasyonu araştırmak için hastaların replasman tedavisi alan ve almayan ve HT'nin ötiroidi, hipotiroidi, hipertiroidi fazları da göz önüne alınarak sub gruplarla ayrı ayrı değerlendirilebileceği geniş çaplı çalışmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Sadler G.P., Clark O.H. 1999. Thyroid and parathyroid. Schwartz S.l, Shires G.T, Spencer F.C (ed). Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill;; 1661-87.

2. Hay I.D. 1985. Thyroiditis:a elinical update. Mayo Clinic Proceedings;60:836- 43.

3. Erdoğan G, Kologlu, 2005. Endokrinoloji, Temel ve Klinik. ikinci Baskı. Nobel Kitapevi,istanbul;157

4. 15. Çetin M. 2000. Tiroid hastalikiannda u/trasonografik tan1. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.; 7(2):25-9.

5. Chapter 49, ‘’Syntesis of Thyroid Hormones’’ in: Walter F. Boron; Emilie L. Boulpaep (2012). Medical Physiology (2nd ed.). Elsevier/Saunders. ISBN

6.Andreoli and Carpenter’s CECIL ESSENTIALS OF MEDICINE 9.baskı,bölüm 63,sayfa 633

7. Zhang J, Lazar MA. The mechanisma of action of thiroid hormones. Annu Rev physial 62:439,2000

8. Greenspan FS. The thyroid gland. Basic & Clinical Endocrinology. Editors:Greenspan, Strewler. Fifth Edition. Appleton & Lange. 1997

9. Graves RS. Newly observed affectation of the thyroid gland in female. Lond Med. Surp. J. 1835. 7:515-517.

10. Irwın Kleın, Kaıe Ojamaa. Thyroid hormone and the cardıovascular system. N Engl J Med. 2001, 7: 501-508.

11. Klein I, Levey GS. The cardiovaskülar system in thyrotoxicosis. In: Braverman LE; Utiger RD, eds. Werner & Ingbar’s the thyroid: a fundamental and clinical text. 8 th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000 ;596-604

12. Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. Life Sci 1982, 30:585-6.

13. TEMD Tiroit Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu 2019,Bölüm 1,Sayfa 1

14. TEMD Tiroit Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu 2019,Bölüm 1,Sayfa 3

15. TEMD Tiroit Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu 2019,Bölüm 1,Sayfa 5

16. Andreoli and Carpenter’s CECIL ESSENTIALS OF MEDICINE 9.baskı,bölüm 63,sayfa 634

17. TEMD Tiroit Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu 2019,Bölüm 1,sayfa 8

18. TEMD Tiroit Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu 2019,Bölüm 6,sayfa 40

19. http://data.nber.org/nhanes/nhanes-III/docs/nchs/manuals/mecint.pdf

20. TEMD Tiroit Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu 2019,Bölüm 6,sayfa 41

21. Setian N.S. 2007. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. J Pediatr (Rio J). ;83.20916.

22. TEMD Tiroit Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu 2019,Bölüm 12,sayfa 99

23. Lerini R., Gastaldi R., Traggiai C., Perucchin P.P. 2003. Hashimoto's thyroiditis. Clinical Pediatric Endocrinology Review; 1 :205-11.

24. Dilek E., işcan B., Ekuklu G., Tütüncüler F. 2011. Hashimoto tiroiditi tan1s1 alan vaka/ann dönük değerlendirilmesi. Çocuk Dergisi.;11 (2):73-7.

25. Kabel PJ, Voorbij HA, de Haan M, van der Gaag RD, Drexhage HA: Intarthyroidal dendritic cells. J Clin Endocrinol Metab. 1988, 66: 199-207.

26. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis Dimitry A Chistiakov* Address: Laboratory of Aquatic Ecology, Katholieke Universiteit Leuven, Ch. De Beriotstraat 32, B-3000 Leuven, Belgium Email: Dimitry A Chistiakov*

27. Bottazzo GF, Pujol-Borell R, Hanafusa T, Feldmann M: Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. Lancet. 1983, 2: 1115-1118. 10.1016/S0140-6736(83)90629-3.

28. Champion BR, Page KR, Parish N, Rayner DC, Dawe K, Biswas-Hughes G, Cooke A, Geysen M, Roitt IM: Identification of a thyroxine-containing self-epitope of thyroglobulin which triggers thyroid autoreactive T cells. J Exp Med. 1991, 174: 363-370. 10.1084/jem.174.2.363.

29. Allen EM, Appel MC, Braverman LE: The effect of iodide ingestion on the development of spontaneous lympholytic thyroiditis in the diabetesprone BB/W rat. Endocrinology. 1986, 118: 1977-81.Return

30. Chardes T, Chapal N, Bresson D, Bes C, Giudicelli V, Lefranc MP, Peraldi-Roux S: The human anti-thyroid peroxidase autoantibody repertoire in Graves' and Hashimoto's autoimmune thyroid diseases. Immunogenetics. 2002, 54: 141-157. 10.1007/s00251-002-0453-9.Return

31. Blucher H, Krohn K, Wallaschofski H, Braverman LE, Paschke R: Cytokine gene expression in autoimmune thyroiditis in BioBreeding/Worcester rats. Thyroid. 1999, 9: 1049-1055.

32. Salmaso C, Bagnasco M, Pesce G, Montagna P, Brizzolara R, Altrinetti V, Richiusa P, Galluzzo A, Giordano C: Regulation of apoptosis in endocrine autoimmunity: insights from Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. Ann N Y Acad Sci. 2002, 966: 496-501.

33. Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ. Inflammation and cancer: causes and consequences. Clin Pharmacol Ther. 2010; 87(4):504-8

34. Kao SC, Pavlakis 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 therapy. Clin Cancer Res. 2010; 16(23):5805-13.

35. 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. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(12):5076-82.

36. Xiang GD, He YS, Zhao LS, Hou J, Yue L, Xiang HJ. Impairment of endothelium-dependent arterial dilation in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism. Clin Endocrinol. 2006; 64(6):698-702

37. Hu Z-D , Chen Y , Zhang L et al. Red blood cell distribution width is a potential index to assess the disease activity of systemic lupus erythematosus . Clin Chim Acta 2013 ; 425 : 202 – 205

38. Bremner AP , Feddema P , Joske DJ et al. Signifi cant association between thyroid hormones and erythrocyte indices in euthyroid subjects . Clin Endocrinol 2012 ; 76 : 304 – 311

39. Ozsu S , Abul Y , Gunaydin S et al. Prognostic Value of Red Cell Distribution Width in Patients With Pulmonary Embolism . Clinical and applied thrombosis/hemostasis: offi cial journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2012

40. Yilmaz H, Ertugrul O, Ertugrul B, et al. Mean platelet volume in patients with subclinical hypothyroidism. Platelets 22 (2011): 143-147

41. Van Doormaal JJ, Van der Meer J, Oosten HR, et Hypothyroidism leads to more small-sized platelets in circulation. Thrombosis and haemostasis 58 (1987): 964-965.

42. 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. Int Arch Med. 2012; 5(1):2.

43. Avanzas P, Quiles J, López de Sá E, Sánchez A, Rubio R, García E, et al. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. Int J Cardiol. 2004; 97(1):155-6

44. Kaplan MJ. Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases. Arthritis Res Ther 2013; 15: 219–228

45. Sen BB, Rifaioglu EN, Ekiz O et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. CutanOculToxicol 2014; 33: 223–227

46. Qin B, Ma N, Tang Q et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. Mod Rheumatol. 2016; 26: 372–376

47. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S et al. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: Neutrophil-to-lymphocyte ratio. Inflammation 2013; 36: 1357–1362

48. Fu H, Qin B, Hu Z et al. Neutrophil- and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. Clin Lab. 2015; 61: 269–273

49. Keskin H, Kaya Y, Cadirci K et al. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio in patients with euthyroid chronic autoimmune thyrotidis. EndocrRegul 2016; 50: 148–153

50. Endocrine Abstracts (2016) 41 EP968 | DOI: 10.1530/endoabs.41.EP968, Mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) in euthyroid woman with Hashimoto's Thyroiditis, Muge Bilge[1], Mine Adas[2], Aylia Yesilova[1] & Aysen Helvaci[1]

51. Li H, Zhou Y, Ma Y et al. The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Kardiol Pol. 2017; 75: 666–673

52. Csaba G, Kovács P, Tóthfalusi L, Pállinger E. Prolonged effect of stress (water and food deprivation) at weaning or in adult age on the triiodothyronine and histamine content of immune cells. Horm Metab Res. 2005; 37(11):711-5.

53. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? Biomed Res Int 2013; 2013: 185317

54. Karanikas G, Schuetz M, Wahl K et al. Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. ClinEndocrinol (Oxf) 2005; 63: 191–196

55. Assessment of the relationship between function, autoimmunity and sonographic features of thyroid and neutrophil lymphocyte ratio in patients with hashimoto thyroiditis Akif Acay1, Ahmet Ahsen1, İlker Polat2, Memnune Sena Ulu1, Salim Susuz2, Mehtap Beker Acay3, Ufuk Özuğuz4

56. Lee WS , Kim TY . Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Infl ammatory Biomarkers in Rheumatoid Arthritis . Arch Pathol Lab Med 2010 ; 134 : 505 – 506

57. Nishizaki Y , Yamagami S , Suzuki H et al. Red Blood Cell Distribution Width as an Eff ective Tool for Detecting Fatal Heart Failure in Superelderly Patients . Internal Med 2012 ; 51 : 2271 – 2276

58. Aktas G , Alcelik A , Tekce BK et al. Mean Platelet Volume and Red Cell distribution width in Hepatosteatosis . National Journal of Medical Research 2013 ; 3 : 264 – 266

59. Karabulut A , Uzunlar B . Correlation Between Red Cell Distribution Width and Coronary Ectasia in the Acute Myocardial Infarction . Clin Appl Thromb-Hem 2012 ; 18 : 551 – 552

60. Yesil A , Senates E , Bayoglu IV et al. Red Cell Distribution Width: A Novel Marker of Activity in Infl ammatory Bowel Disease . Gut Liver 2011 ; 5 : 460 – 467

61. Braun E , Domany E , Kenig Y et al. Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired pneumonia . Crit Care 2011 ; 15

62. Marsh W Jr , Bishop J , Darcy T . Evaluation of red cell volume distribution width (RDW) . Hematologic pathology 1987 ; 1 : 117

63. Vaya A , Hernandez JL , Zorio E et al. Association between red blood cell distribution width and the risk of future cardiovascular events . Clin Hemorheol Micro 2012 ; 50 : 221 – 225

64. Van Doormaal JJ, van der Meer J, Oosten HR, Halie MR, Doorenbos H. Hypothyroidism leads to more small-sized platelets in circulation. Thromb Haemost 1987; 58:964–965.

65. Ford HC, Carter JM. Moderate, chronic hypothyroidism does not lead to more small-sized platelets in the circulation. Thromb Haemost 1988; 60:524

66. Alcelik A, Aktas G, Eroglu M, Tosun M, Savlı H, Dikbas O, et al. Platelet function in euthyroid patients undergoing thyroidectomy in women. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17:2350–2353

67. Yilmaz H, Ertugrul O, Ertugrul B, Ertugrul D. Mean platelet volume in patients with subclinical hypothyroidism. Platelets 2011; 22:143–147.

68. Carlioglu, A., Timur, O., Durmaz, S. A., & Ayhan, M. E. (2015). Mean platelet volume in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. Blood Coagulation & Fibrinolysis, 26(3), 282–284

69. Marchiori RC, Pereira LA, Naujorks AA et al. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with Hypothyroidism under levothyroxine treatment. BMC EndocrDisord 2015; 15: 32

70. Guclu F, Ozmen B, Kirmaz C et al. Down-regulation of the auto-aggressive processes in patients with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis following substitutive treatment with L-thyroxine. Eur Cytokine Netw 2009; 20: 27–32

8.ÖZGEÇMİŞ

I.Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Aylin Esra KASBULAT

Doğum yeri ve tarihi: DÜZCE 20.02.1990

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durum: Bekar

İletişim Adresi ve Telefonu**:** Nuhkuyusu caddesi, Valide-i Atik mahallesi, emek apartmanı no:83 daire no 13,Üsküdar ,İstanbul 0554 732 38 42

II. Eğitim:

- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune İç Hastalıkları Anabilim Dalı (18.03.2016 - Halen)
- Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009-2015
- Düzce Anadolu Öğretmen Lisesi 2004-2008
- Düzce Uzunmustafa İlköğretim Okulu 1997-2004

III. Ünvanları:

- Pratisyen doktor
- Asistan doktor

IV. Mesleki Deneyim:

- Gölyaka İlçe Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim (2015)

- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune İç Hastalıkları Anabilim Dalı (18.03.2016 - Halen)

V.Yabancı Dil:

- İngilizce, Almanca

VI. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk İç Hastalıkları Derneği

VII. Poster Sunumları

1. Saksagliptine bağlı akut pankreatit, **Aylin Esra Kasbulat**, Şeyma Betül Özkan, Mahmut Sami Yıldız, Elifnur Yazıcı, Mukaddes Ayaz, Kadir Kayataş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Kongresi 27-30 Haziran 2018 İstanbul

2. Rivaroksaban ilişkili lökositoklastik vaskülit, Mustafa Bektaş, **Aylin Esra Kasbulat,** Şeyma Betül Özkan, Nilüfer Nakışoğlu, Polen Balin Kahraman, Muharrem Yıldırım, Kadir Kayataş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Kongresi 27-30 Haziran 2018 İstanbul

3. Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu ile prezente olan mide malign neoplazmı, Polen Balin Kahraman, Şeyma Betül Özkan, **Aylin Esra Kasbulat**, Mustafa Bektaş, Selin Yılmaz, İlker Karaduman, Kadir Kayataş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Kongresi 27-30 Haziran 2018 İstanbul

4. Dissemine intravasküler koagülasyon ile prezente olan gastrointestinal sistem maligniteleri, **Aylin Esra Kasbulat**, Ahmet Eren Kurban, Şeyma Betül Özkan, Polen Balin Kahraman, Feyza Şahan Gürpınar, Kadir Kayataş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Kongresi 27-30 Haziran 2018 İstanbul

5. Klopidogrele bağlı toksik hepatit olgusu, Muharrem Yıldırım, Feyza Şahan Gürpınar, Nilüfer Nakışoğlu, Ezgi Yarcı, Emine Alev Yalın, **Aylin Esra Kasbulat**, Kadir Kayataş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Kongresi 27-30 Haziran 2018 İstanbul

6.Tetkikten tanıya metil alkol intoksikasyonu, **Aylin Esra Kasbulat**, Mustafa Bektaş, Şeyma Betül Özkan, Ogün Taydaş, İlker Karaduman, Emine Alev Yalın, Kadir Kayataş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Kongresi 27-30 Haziran 2018 İstanbul

7. Erişkin Still Hastalığı, Şeyma Betül Özkan, **Aylin Esra Kasbulat**, Mustafa Bektaş, Emine Alev Yalın, Mustafa Hüseyin Temel, Ezgi Yarcı, Kadir Kayataş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Kongresi 27-30 Haziran 2018 İstanbul

8. Nefropati ile prezente olan multiple miyelom olgusu, Elmas Gizem Parlakbolat, Ayşe Albayrak, **Aylin Esra Kasbulat**, Duygu Yeşilyurt, Halil Eralp, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Kongresi 19-22 Haziran 2019 İstanbul

9. Valproik asit kullanımına bağlı trombositopeni, Elmas Gizem Parlakbolat, Ayşe Albayrak, Aylin Esra Kasbulat, Duygu Yeşilyurt, Halil Eralp, Kadir Kayataş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Kongresi 19-22 Haziran 2019 İstanbul

10. Pulmoner emboli gelişen akut miyelomonositik lösemi olgusu, Ayşe Albayrak, Elmas Gizem Parlakbolat, Polen Balin Kahraman, **Aylin Esra Kasbulat**, Halil Eralp,

Duygu Yeşilyurt, Kadir Kayataş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Kongresi 19-22 Haziran 2019 İstanbul

11. Nedeni bilinmeyen ateş ön tanılı böbrek hücreli karsinom nedeniyle yapılan parsiyel nefrektomi sonrası geç dönemde gelişen perinefritik abse, Ayşe Albayrak, Elmas Gizem Parlakbolat, **Aylin Esra Kasbulat**, Duygu Yeşilyurt, Halil Eralp, Kadir Kayataş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Kongresi 19-22 Haziran 2019 İstanbul

12. Karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu ile prezente olan çölyak olgusu, Polen Balin Kahraman, **Aylin Esra Kasbulat**, Kadir Kayataş, 21. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 9-13 Ekim 2019 Antalya

13. Obsesif kompulsif bozukluk tanılı hastada iyatrojenik D hipervitaminozu, Ayşe Albayrak, **Aylin Esra Kasbulat,** Polen Balin Kahraman, Halil Eralp, Duygu Yeşilyurt, Zeynel Tolga Kayan, Münevver Burcu Can, Kadir Kayataş, 21. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 9-13 Ekim 2019 Antalya

14. Hiperkalsemi ile prezente olan non- Hodgkin Lenfoma, Elmas Gizem Parlakbolat, **Aylin Esra Kasbulat**, Ayşe Albayrak, Polen Balin Kahraman, Halil Eralp, Duygu Yeşilyurt, Zeynel Tolga Kayan, Kadir Kayataş, 21. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 9-13 Ekim 2019 Antalya

VIII. Kongre Katılımı:

- 21 Ocak 2017 Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar Kursu, İstanbul

- 11- 15 Ekim 19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Antalya

- 19-21 Nisan 17. Ulusal Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Hastalıkları Kongresi

- 1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Kongresi, İstanbul

- 9-13 Ekim 21. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Antalya

IX. Sertifika:

- Hipertansiyon Uzmanı Sertifikası (2019 Mart)