T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HASHİMOTO TİROİDİTLİ HASTALARDA SİSTEMİK İMMUN-İNFLAMASYON İNDEKSİ VE DİĞER SİSTEMİK İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Onur AKKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul, 2024





T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HASHİMOTO TİROİDİTLİ HASTALARDA SİSTEMİK İMMUN-İNFLAMASYON İNDEKSİ VE DİĞER SİSTEMİK İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Onur AKKAYA

Tez Danışmanı: Doktor Öğretim Üyesi Uzm. Dr. Aslıhan ÇALIM

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Abdulkadir ÜNSAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim yolunda desteklerini hiçbir zaman bizden esirgemeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a,

Tez danışmanım olarak beni bu yolda yalnız bırakmayan sayın Dr. Öğretim Üyesi Aslıhan ÇALIM'a,

Bir hekim olma yolunda bize doğru yolu gösteren değerli hocam sayın Uzm. Dr. Fatih BORLU'ya,

Kliniğimiz eğitim sorumlusu sayın Prof. Dr. Abdulkadir ÜNSAL'a,

Bizlere daha iyi bir çalışma ortamı sağlamak için özveri ile çalışan, idari sorumlumuz Uzm. Dr. Çiğdem ERSOY'a

İç Hastalıkları ve tüm Yandal Kliniklerinde üzerimde büyük emeği olan tüm saygıdeğer hocalarım ve uzmanlarıma,

Usta-çırak ilişkisini bize en iyi şekilde gösteren,zor zamanlarımda daima yanımda olan değerli kıdemlilerim Dr.Buket DAĞGÖREN PEHLİVAN'a, Dr.Erhan Davut PEHLİVAN'a, Dr. Samet ADA'ya, Dr. Bekir UCUN'a, Dr.Zeynab HÜSEYİNLİ'ye

Asistanlık boyunca bu yolu beraber yürüdüğümüz ve birçok güzel anı biriktirdiğimiz,meslektaş olmaktan gurur duyduğum sevgili eş kıdemlerim Dr. Ceren YARKUTAY TÜRKKAN, Dr.Hazan ERHAN, Dr. Ece TOPRAKÇI'ya,

Beni bugünlere gelirken her an destekleyen ve emeklerini asla ödeyemeyeceğimi bildiğim sevgili aileme teşekkürü borç bilirim.

Dr. Onur AKKAYA

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **İİ**

KISALTMALAR ..... **İV**

TABLO LİSTESİ ..... **V**

ÖZET ..... **Vİ**

ABSTRACT ..... **Vİİİ**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

1.1.GİRİŞ **1**

1.2. ARAŞTIRMANIN AMACI **2**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. HASHİMOTO TİROİDİTİ **3**
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Etyoloji ve Predispozan Faktörler 4
2.1.4. Hashimoto Tiroiditinde İmmunopatogenez 5
2.1.5. Tiroid Otoantikorları 8
2.1.5.1. Anti tiroid peroksidaz. 9
2.1.5.2. Anti tiroglobulin 9
2.1.6. Klinik 9
2.1.7. Tanı 12
2.1.8. Tedavi 13

2.2. HASHİMOTO TİROİDİTİNDE BAKILABİLECEK İNFLAMASYON MARKERLARI ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2.1. C-REAKTİF PROTEİN 14
2.2.2. MEAN PLATELET VOLUM 15
2.2.3. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI 16
2.2.4. PLATELET/LENFOSİT ORANI 16
2.2.5. SİSTEMİK İMMUN-İNFLAMASYON İNDEKSİ 17

3.GEREÇ VE YÖNTEM **17**

3.1. ÇALIŞMANIN GENEL NİTELİKLERİ **17**

3.2.İSTATİSTİKSEL ANALİZ 19

3.3.ETİK KURUL ONAYI 20

4.BULGULAR 21

5.TARTIŞMA 31

6.SONUÇ 41

7.KAYNAKLAR 42

8. ÖZGEÇMİŞ ..... HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

9.ETİK KURUL ONAYI ..... HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

KISALTMALAR

Anti-TG: Anti-Tiroglobulin Antikoru

Anti-TPO: Anti-Tiroid Peroksidaz Antikoru

CD: Cluster of Differentiation

CRP: C-Reaktif Protein

CTLA-4: Sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4

HLA: Human Lökosit Antigen

IL: İnterlökin

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LT4: Levotiroksin

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

MPV: Mean Platelet Volüm

NF-Kb: Nükleer Faktör Kappa B

NK : Natural Killer

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı

PLO: Platelet/Lenfosit Oranı

Sİİ: Sistemik İmmun-İnflamasyon İndeksİ

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hipotiroidi semptom ve bulguları

Tablo 2: Subklinik hipotiroidide levotiroksin tedavisi başlama lehine değerlendirilebilecek olan faktörler

Tablo 3: Katılımcıların demografik ve laboratuar ölçümü verilene ilişkin tanımlayıcı bulgular

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet ve yaş özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda laboratuar ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 6: Hastaların ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özelliklerinin tedavi alma durumuna göre karşılaştırılması

Tablo 7: Hastaların ve kontrol grubunun laboratuar değerlerinin tedavi alma durumuna göre karşılaştırılması

Tablo 8: Hastaların ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özelliklerinin tiroid fonksiyonuna göre karşılaştırılması

Tablo 9: Hastaların ve kontrol grubunun laboratuar değerlerinin tiroid fonksiyonu durumuna göre karşılaştırılması

Tablo 10: Çalışmaya dahil edilen hasta grupları ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve laboratuar özelliklerine göre karşılaştırılması

Tablo 11: Katılımcıların Sİİ sonuçlarının laboratuar değerleri ile korelasyon ilişkisinin incelenmesi

Tablo 12: Hasta ve kontrol gruplarında ölçülen Sİİ değerlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

Tablo 13: Katılımcıların Sİİ değerlerinin ve diğer laboratuar özelliklerinin tedavi alma durumuna göre lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılması

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda amacımız Hashimoto tiroiditi tanılı hastalarda sistemik immun-inflamasyon indeksi ve diğer sistemik inflamatuar markerları kıyaslayarak, bu hastalardaki otoimmunitenin sistemik inflamasyonun bir parçası olup olmadığı, tiroid bezi ile sınırlı kalıp kalmadığının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvurmuş, tanısı olan veya yeni tanı alan Hashimoto tiroiditli hastalar ile Hashimoto tiroiditi olmayan sağlıklı bireyler karşılaştırılmıştır. Anti tiroid peroksidaz düzeyi yüksek, tipik ultrasonografik bulguları olan; tiroid fonksiyon testlerine göre ötiroid, aşikar ve subklinik hipotiroidisi olan hastalar Hashimoto tiroiditi hasta grubuna dahil edildi. Dışlanma kriterleri; 18 yaş altı hastalar, aktif ve kronik enfeksiyonu bulunan hastalar, gebeler, anti tiroid peroksidaz düzeyi negatif hastalar, kronik inflamatuar hastalığı olan hastalar, tiroid cerrahisi öyküsü olan hastalar, malignite tanısı almış olanlar, özgeçmişinde boyuna radyasyon anamnezi bulunan hastalar, radyoaktif iyot tedavisi almış hastalar, tirotoksikozu olan hastalar, levotiroksin replasman tedavisi dışında tiroid fonksiyon testlerini ve hemogram parametrelerini etkileyecek ilaç kullanımı olan hastalar olarak belirlendi. Her hasta için yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile birlikte TSH, serbest T4, serbest T3, anti tiroid peroksidaz düzeyleri ile C-reaktif protein; hemogram parametreleri ve hemogram parametrelerinden hesaplanan sistemik immun-inflamasyon indeksi, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hastalarda NLO ve Sİİ değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek olarak saptanmıştır. Bununla beraber levotiroksin replasman tedavisi alan hastalarda NLO ve Sİİ levotiroksin replasman tedavisi almayan hastalara göre istatistiksel anlamlı düşük olarak gözlenmiştir. Levotiroksin tedavisi almayan subklinik hipotiroidi hastalarında Sİİ değeri istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. Hashimoto tiroiditli hastalarda, levotiroksin replasman tedavisi alma ve tiroid fonksiyon durumuna göre oluşturulan grup ve subgruplarda kontrol grubuna göre MPV, CRP açısından istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda NLO ve Sİİ'nin Hashimoto tiroiditli hastalarda sağlıklı popülasyona göre daha yüksek, LT4 replasman tedavisi alan Hashimoto tiroiditli hastalarda Sİİ değerinin tedavi almayan hasta grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. LT4 tedavisi almayan subklinik hipotiroidili hastalarda da Sİİ değeri anlamlı yüksek saptanmıştır. Hashimoto tiroiditli hastalarda NLO ve Sİİ'nin tanıda, tedavide, LT4 replasmanına yanıtın takibinde kullanılması; subklinik hipotiroidili hastalarda LT4 tedavi endikasyonları açısından Sİİ ile değerlendirilmesi; ayrıca Sİİ için bir cut-off değeri belirlenmesi amacıyla çok merkezli, prospektif ve daha büyük örneklem ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Anti-TPO, Hashimoto tiroiditi, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı, Sistemik İmmun-İnflamasyon İndeksi

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to evaluate whether autoimmunity in patients diagnosed with Hashimoto's thyroiditis is part of systemic inflammation or limited to the thyroid gland by comparing the systemic immunoinflammatory index and other systemic inflammatory markers.

Material and Methods: Patients diagnosed with Hashimoto's thyroiditis who applied to the Internal Medicine Clinic of Health Sciences University Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital and healthy individuals without Hashimoto's thyroiditis were compared. Patients with high Anti-Thyroid Peroxidase levels, typical ultrasonographic findings, and thyroid function tests indicating euthyroidism, overt, or subclinical hypothyroidism were included in the Hashimoto's thyroiditis patient group. Exclusion criteria were patients under 18 years old, those with active and chronic infections, pregnant women, patients with negative Anti-Thyroid Peroxidase levels, those with chronic inflammatory diseases, a history of thyroid surgery, diagnosed malignancies, a history of neck radiation exposure, patients who had received radioactive iodine treatment, patients with thyrotoxicosis, and those using drugs that could affect thyroid function tests and hemogram parameters other than levothyroxine replacement therapy. Demographic data such as age and gender, as well as TSH, free T4, free T3, Anti-Thyroid Peroxidase levels, C-reactive protein, hemogram parameters, and the Systemic Immunoinflammatory Index derived from hemogram parameters, Neutrophil/Lymphocyte ratio, and Platelet/Lymphocyte ratio were recorded for each patient.

Results: In our study, NLR and SII values in patients with Hashimoto's thyroiditis were found to be statistically significantly higher compared to the control group. However, in patients receiving levothyroxine replacement therapy, NLR and SII were observed to be statistically significantly lower than in those not receiving levothyroxine replacement therapy. In subclinical hypothyroid patients not receiving levothyroxine therapy, SII values were found to be statistically significantly higher. In patients with Hashimoto's thyroiditis, no statistically significant difference was

observed in terms of MPV, and CRP compared to the control group in groups and subgroups created according to levothyroxine replacement therapy and thyroid function status.

Conclusion: In our study, NLR and SII were found to be higher in patients with Hashimoto's thyroiditis than in the healthy population, and SII in patients with Hashimoto's thyroiditis receiving LT4 replacement therapy was found t be lower than in the patient group not receivin treatment. In subclinical hypothyroid patients not receiving LT4 therapy, SII values were significantly higher. The use of NLR and SII in the diagnosis, treatment, and follow-up of Hashimoto's thyroiditis; the evaluation of LT4 treatment indications with SII in subclinical hypothyroid patients; and the need for multicenter, prospective, and larger-sample studies to establish a cut-off value for SII are emphasized.

Keywords: Anti-TPO, Hashimoto's thyroiditis, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio, Systemic Immun-Inflamation Index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1.GİRİŞ

Hashimoto tiroiditi 1912 yılında Doktor Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmış tiroid bezinin kronik otoimmun inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Kronik lenfositik tiroidit olarak da adlandırılan Hashimoto tiroiditi hipotiroidinin en sık sebebidir. Çocukluk çağı dahil herhangi bir yaşta görülmekle beraber en sık 30-50 yaş grubu kişilerde görülür ve hastaların çoğu kadındır(1).

İyot eksikliğinin eliminasyonu ile otoimmun tiroiditlere bağlı guatr prevelansı da artmıştır. Hashimoto tiroiditi yüksek iyot alımı olan ülkelerde hipotiroidinin en sık nedenidir(2).

Hashimoto tiroiditinin genel özelliklerine bakılacak olursa tiroid bezinin lenfositlerle diffüz infiltrasyonu, tiroid bezinin hipertrofisi, tiroid fonksiyon testlerinin anormalliği, ultrasonografide yapısal değişiklikler, tiroid otoantikorları olan anti-tiroglobulin (Anti-Tg) ve anti-tiroit peroksidaz (Anti-TPO) seviyelerinin kanda artışı, tiroid folliküllerinin azalmış olduğu görülür(1).

Hashimoto tiroiditli hastalarda otoantikorlar olan Anti-TPO veya Anti-Tg'den biri %90 ihtimalle bazen her ikisi de yüksek bulunur. Hashimoto tiroiditinin tanısında şart olmamakla birlikte tiroid ultrasonografisinde; parankim heterojen, ekojenite azalmış ve sınırları belirsiz pseudonodüller görülebilir(3).

Hastalar başlangıçta genellikle asemptomatiktir. Hastaların başvuruları asemptomatik ötiroididen subklinik ve aşikar hipotiroidiye kadar değişen yelpazededir. Ötiroid hastalarda tedavi gerekliliği yokken; subklinik hastalar gerektiğinde, aşikar hipotiroidi gelişen hastalar ise mutlaka levotiroksin (LT4) replasmanı ile tedavi edilmelidir(3).

Trombüs oluşumunda önemli bir rol oynayan plateletler aynı zamanda inflamatuar ve otoimmun süreçlerde de rol oynar(4). Mean Platelet Volüme (MPV), kandaki plateletlerin ortalama boyutunu ve ayrıca kemik iliği tarafından üretim hızlarını yansıtır. Aktive plateletler, yapılarındaki psödopodları genişleterek ölçülen hacimlerini genişletirler. Daha genç ve daha aktif plateletler daha büyük bir MPV'ye

sahiptir. Platelet tüketimindeki artış, kemik iliğinin daha fazla platelet üretmesine neden olur. MPV ise kemik iliği tarafından üretilen genç plateletlerin aktivasyonunu ölçmektedir(5).

C-reaktif protein (CRP) inflamatuar süreçlerin ana bileşenlerinden biridir. Doku hasarı, enfeksiyon ve inflamasyon CRP düzeyini artırabilir. Bir çok otoimmun hastalıkta CRP düzeyinin arttığı gösterilmiştir(6).

Günümüzde kullanılan ve son zamanlarda önemi artan diğer inflamatuar markerler ise nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ile sistemik immun-inflamasyon indeksi (Sİİ)'dir. Bu 3 parametre maligniteler, sepsis, endotelyal hasar, kardiyovasküler risk vb. durumlarda inflamatuar parametre olarak çalışılmıştır. En önemli avantajları ise hemogram parametreleri üzerinden hesaplanmaları sebebiyle ucuz ve kolay ulaşılabilir olmalarıdır(7).

Hipotiroidinin en sık sebebi olan Hashimoto tiroiditinden çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin tetiklediği otoimmunitenin bezde neden olduğu inflamatuar harabiyet sorumludur. Tiroid bezindeki bu inflamasyondan hem T lenfositleri hem de B lenfositleri sorumludur(8). Bu inflamasyon yalnızca tiroid bezine sınırlı değildir. Aynı zamanda hafif, subklinik bir sistemik inflamasyondur. Çalışmamız Hashimoto tiroiditli hastalarda, tiroid bezine sınırlı olmayan hafif sistemik inflamasyonun Sİİ, NLO, PLO, CRP ve MPV ile ilişkisini değerlendirmektedir.

1.2. ARAŞTIRMANIN AMACI

Çalışmamızda amacımız Hashimoto tiroiditi tanılı hastalarda sistemik immun-inflamasyon indeksi ve diğer sistemik inflamatuar markerları kıyaslayarak, bu hastalardaki otoimmunitenin sistemik inflamasyonun bir parçası olup olmadığı, tiroid bezi ile sınırlı kalıp kalmadığının değerlendirilmesidir. Çalışmamız mevcut literatür verilerini desteklemek ve mevcut literatür verilerinin üzerine yenilerini eklemek amacıyla tasarlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HASHİMOTO TİROİDİTİ

2.1.1. Tanım

Hashimoto tiroiditi 1912 yılında Japon hekim Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmıştır(9). Otoimmun tiroidit veya kronik lenfositik tiroidit olarak da adlandırılan Hashimoto tiroiditi iyot yeterli bölgelerde hipotiroidinin en sık sebebidir. Genetik faktörler zemininde çevresel faktörlerle tetiklenen otoimmun bir hastalıktır. Genç ve orta yaş kadınlarda daha sık görülmekle birlikte çocukluk çağı dahil her yaşta görülebilir. Yavaş gelişen hipotiroidi (yıllık hastaların %4-5'inde), tiroid bezinin inflamatuar hücrelerle büyümesi ve/veya otoimmüniteye bağlı atrofisiyle karakterizedir. Otoimmun bir hastalık olan Hashimoto tiroiditi bezin lenfositik infiltrasyonu ile karakterizedir. Tiroid bezinde lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz infiltrasyonu ile lenfoid folliküller oluşur. Folliküller zamanla hücre membran hasarına yol açarak tiroid bezinde atrofi meydana getirir. Olgularda, lenfositik infiltrasyon ve serum tiroid otoantikorları olan Anti-TPO ve/veya Anti-Tg yüksekliği saptanır(10).

2.1.2. Epidemiyoloji

Hashimoto tiroiditi iyot yeterli bölgelerde hipotiroidinin en sık sebebi olmakla beraber aynı zamanda en sık görülen otoimmun tiroid hastalığıdır. İnsidansı 1000 kişide 0,3-1,5 olup yaşla birlikte insidansı artsa dahi çocuklarda da görülebilir(10). Hashimoto prevalansının %5 olduğu tahmin edilmektedir. Hashimoto tiroiditinin değişen epidemiyolojisini değerlendiren çalışmalar şunları göstermiştir; kadınlarda erkeklere göre daha yüksek risk bulunur (yaklaşık 4–10/1, kadın/erkek). Hashimoto tiroiditi prevalansı ve insidansında önemli coğrafi farklılıklar vardır. Hashimoto tiroiditi ve tiroid otoantikorlarının prevalansı ırka göre farklılık gösterir(11).

2.1.3. Etyoloji ve Predispozan Faktörler

Hastalığın etyoloji ve patogenezinde duyarlı genlerin ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimi rol oynar(12). Genetik faktörlere bağlı olarak Hashimoto tiroiditi olma riski, ailesinde tiroid hastalık öyküsü olan bireylerde normal popülasyona göre artmıştır. Hastalığın görülme insidansı birinci derece akrabalarında Hashimoto tiroiditi olan bireylerde %18-33 arasındadır. Hastalık aile içinde görülmeye eğilimlidir. Örneğin kardeşlerde ortaya çıkma olasılığı 20 kat artmışken monozigotik ikizlerde aynı hastalığa sahip olma oranı %30-60'tır. Aynı zamanda Down Sendromu ve Turner Sendromlu bireylerde daha sıktır(1). Hashimoto tiroiditi ile ilişkilendirilen genlere örnek verecek olursak Human Lökosit Antijen (HLA) genleri, sitotoksik T lenfosit Antijen-4 (CTLA-4), 10 Protein Tirozin Fosfataz Nonreseptör-Tip 22 geni, Tiroglobulin geni, tiroid stimulan hormon reseptör geni, CD40 geni, Forkhead box P3 geni, IL2A geni, Fc receptor-like protein 3 geni, vitamin D reseptörü geni, sitokin genlerini sayabiliriz (13),(14).

Çevresel faktörlerin başında iyot gelir. Sofra tuzlarının iyot ile zenginleştirilmesi birçok bölgede iyot alımını artırmış, sonuç olarak çeşitli tiroid bozukluklarının görülme sıklığı değişmiştir. Popülasyon bazında, iyot alımındaki küçük değişiklikler bile otoimmün tiroidit oluşumunu önemli ölçüde etkileyebilir, çünkü tiroglobulinin iyotlanmasının artması tiroidit şiddetini artırır. Otoimmun tiroidit gelişiminde rol oynayan bir diğer faktör ise eser element olan selenyumdur. Glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutazın yapısında bulunur. Bu enzimler, hidrojen peroksit ve süperoksit gibi oksijenin toksik türevlerinin nötralizasyonundan sorumludur. Hidrojen peroksit üretimi, tiroid hormon sentezinde hız sınırlayıcı adımdır ve tiroid stimulan hormon (TSH) etkisi ile düzenlenir. Kombine iyot ve selenyum eksiklikleri tiroid dokusunun nekroza duyarlılığı ve sitoplazmik glutatyon peroksidaz seviyelerinin düşmesi, hidrojen peroksit üretimi ve tiroid peroksidazın aktivasyonu ile sonuçlanır(15). Diğer elementer eksikliklerini de ele alacak olursak tiroid hormon üretiminde rol oynayan çinkonun eksikliği tiroid hormon seviyelerinin bozulmasına, tiroid otoantikor titrelerinin artmasına da neden olur. Derin magnezyum eksikliği de Hashimoto tiroiditine yakalanma riskini artırıp semptomları şiddetlendirebilir(16).

Çeşitli çalışmalar D vitamini eksikliği ile tiroid otoimmünitesi arasındaki korelasyonu, bu ilişkinin her yaş için geçerli olduğunu ve kolekalsiferol takviyelerinin,

D vitamini eksikliği olan Hashimoto tiroditi hastalarında Anti-TPO'nu azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Kalsiyum metabolizması üzerine olan etkilerinin yanı sıra, D vitamininin doğal bağışıklık modülatörlerinden biri ve çeşitli immun aracılı süreçlerin düzenleyicisi olduğu kabul edilir. D vitamininin otoimmünite ile bağlantılı olduğu varsayımının altında yatan mekanizmalar açık değildir ancak muhtemelen antiinflamatuar ve immünomodülatör fonksiyonları ile ilişkilidir(17).

Radyasyon maruziyeti de Hashimoto tiroiditi için bir predispozan faktör olarak düşünülmektedir. Çernobil nükleer faciasından 6-8 sene sonra yapılan, kazada radyoaktif serpintiye maruz kalan çocuklarda tiroid otoimmunitesinin ve tiroid otoantikorlarının arttığını gösteren çalışma mevcuttur(18).

Yukarıda bahsi geçen etyolojik ve predispozan faktörlerin yanı sıra viral etkenler (özellikle kronik hepatit C enfeksiyonu), ilaçlar (amiodaron, alfa interferon, IL2), sigara, metaller de Hashimoto tiroiditi etyopatogenezinde rol oynamaktadır(10).

2.1.4. Hashimoto Tiroiditinde İmmunopatogenez

Tiroidit, tiroit bezinin inflamasyonu anlamına gelmektedir. Hashimoto tiroiditi ise immun sistemin disfonksiyonu ile meydana gelen bir çeşit otoimmun tiroidittir. Hashimoto tiroiditli hastalarda immun sistem tiroid hücrelerine saldırır ve uzun süreli bir inflamasyona neden olur(1). Hashimoto tiroiditinde tiroid bezinin lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlarca infiltrasyonu mevcuttur. Dev hücreler (Langerhans) ve lenfoid germinal merkezler meydana gelebilir. Tiroid bezinin folliküler hücreleri hastalığın kronikliğine bağlı olarak değişen ölçülerde hasara uğrayabilir. Bu süreç sırasında geri kalan hücreler hiperplastik hale gelir ve oksifilik metaplaziye uğrar. Bu da Askanazy veya Hurthle hücreleri olarak adlandırılan hücrelerin ortaya çıkmasına neden olur. İntratiroidal lenfositler hem T hem de B lenfositlerdir. Her iki lenfosit tipi de otoreaktivitenin oluşmasından büyük ölçüde sorumludur. Otoimmun tiroiditlerde tiroid bezinin drenajını alan lenf bezi ve kemik iliği gibi organlar da tiroid otoimmun lenfositleri içerebilir(19). Kronik lenfositik tiroiditte tiroid hücrelerinin gerçek tahribatının, otoreaktif T-lenfositler, natural killer (NK) hücreler ile sitokinler dahil olmak üzere farklı ve çoklu mekanizmalardan kaynaklanabileceğini gösteren önemli kanıtlar vardır. Hashimoto tiroiditinde hücre aracılı bağışıklık, otoantikorların ve otoreaktif T hücrelerinin tiroglobuline ve tiroid

peroksidaza karşı indüklenmesini destekler. Bu bağışıklık tepkisinin başlatılması üzerine, tiroide özgü T lenfositleri tiroid bezine göç eder ve interferon gama üretimi yoluyla majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf-II moleküllerinin tirosit ekspresyonunu indükler. Bu, otoreaktif T hücrelerinin daha da artmasına ve aktive edilmiş CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin, B hücrelerinin, plazma hücrelerinin ve makrofajların tiroid bezinde inflamatuar yanıtı başlatmalarına sebep olur(20).

Bir lenfosit çeşidi olan T hücreleri immun sistem için hayatidir. Birçok immun durumda rolü olan T hücreleri immun sistemin aracı hücreleridir. Vücudu istila eden patolojik mikroorganizmaların T hücreleri tarafından tanınmasına, MHC molekülleri aracılık eder. Patolojik mikroorganizmaların moleküler bileşenleri ile karşılaştıklarında MHC molekülleri ivedilikle aktive olup B lenfositlerden sitokin salınımını uyarır. MHC molekülleri aynı zamanda Hashimoto tiroiditinde ve diğer otoimmun tiroid hastalıklarının oluşumunda kritik rol oynamaktadır(1). Aslında literatürdeki kanıtlar şunu öne sürmektedir; Hashimoto tiroiditli ve Gravesli hastaların tiroid epitelyal hücrelerinde HLA sınıf 2 molekül ifadesi artmıştır(21). Hashimoto tiroiditinde T hücreleri tiroid antijenleriyle ve bu antijenlerden üretilen peptidlerle reaksiyona girer. Bu aktive edilmiş T hücreleri, kendileri de çeşitli diğer bağışıklık hücrelerini aktive eden sitokinleri salgılar. T hücrelerinin Hashimoto tiroiditindeki rollerini sayacak olursak; antikor üretiminin artırılması (T helper 2 tipi bir fonksiyon), sitotoksik T hücrelerini artırarak tiroid bezinin apoptotik yıkımı (T helper 1 fonksiyonu), regulatuar T hücreleri ile lokal immun yanıtın düzenlenmesi olarak özetleyebiliriz(22).

Otoimmun olayın tiroid antijenlerine spesifik CD4 (helper) T lenfositlerinin aktivasyonu ile başladığı varsayılır. Bu hücrelerin nasıl aktive olduğu bilinmez fakat bu hususta iki hipotez mevcuttur. Bunlardan birisi ki otoimmun hipotez olarak bilinir tiroid epitelyal hücrelerinin kendilerinin de T helper hücrelerine spesifik hücre içi proteinlerine sahip olduğunu varsayar. Bu hipotez otoimmun tiroiditi olan hastaların tiroid hücrelerinde HLA-DR, HLA-DP ve HLA-DQ moleküllerinin varlığı ile desteklenmektedir. Hashimoto tiroiditinin atrofik varyantının HLA-DR3 geniyle, guatr varyantının ise HLA-DR5 geniyle kalıtıldığı düşünülmektedir. Bu moleküller CD4 T hücrelerine antijen sunumu için gerekmektedir. T hücrelerinden salınan interferon gama'nın MHC sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığı ve T

hücrelerinin yeniden uyarılmasına neden olduğu da gösterilmiştir. Bu hipoteze göre Hashimoto tiroiditli hastalarda T hücrelerinin ilk olarak nasıl aktive oldukları hala net değildir. Süpresör T hücre disfonksiyonunun bu fenomenin patogenezinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca şu da bilinmektedir ki T hücrelerinin aktivasyonu için HLA antijenleri dışında bir çok uyarıcı molekül gereklidir(1).

Hashimoto tiroiditinin gelişiminde sitotoksik T lenfositler başlıca rolü oynar. CTLA-4 geni, literatürde de bildirildiği gibi, T hücre aracılı bağışıklık yanıtını baskılayan ve periferik immünolojik self-toleransın korunmasında kritik rol oynayan ortak uyarıcı bir molekülü kodlar. Öte yandan CTLA-4 geni Hashimoto tiroiditi, Tip 1 Diyabetes Mellitus, Graves hastalığı gibi otoimmun hastalıkların patogenezinde hayati rol oynar(23).

Hashimoto tirotiditindeki antikorların T hücre aracılı tiroid hasarına neden olduğu düşünülmektedir. T helper 1 ve T helper 2 yolakları otoimmun hastalıkların oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir. Hashimoto tiroiditi T helper 1 grubu üyelerinin tiroid bezini hasarından sorumlu CD8+ hücrelerini aktive etmesiyle oluşmaktadır(1). T helper 1 CD4+ lenfositleri, antijen tarafından uyarıldığında IL-2, interferon gama ve tümör nekroz faktörü-beta salgılar. Buna karşılık T helper 2 hücreleri antijenler tarafından uyarıldığında IL-4 ve IL-5 salgılar. Hashimoto tiroiditi olan hastaların tiroid dokusunda her iki tip T hücresi de bulunur, ancak T helper 1 hücreleri baskın olabilir(24, 25).

B lenfositlerin rollerine bakacak olursak; Hashimoto tiroiditi hastalarının tiroid dokusundaki B hücreleri, tiroid antikorları salgılama yetenekleri olduğu gibi in vitro olarak kendiliğinden aktive olurlar. Bu nedenle tiroid bezi, tiroid antikorlarının salgılandığı ana bölgedir. Buna ilişkin ek kanıt, ameliyattan sonra ve bu bozukluğu olan hastalara antitiroid ilaçların uygulanması sırasında serum tiroid antikor konsantrasyonlarında meydana gelen düşüştür(26).

Sitokinler immun ve inflamatuar reaksiyonları düzenleyici fonksiyonu olan sekretuar proteinlerdir. Hücreler arası haberleşmeyi etkinleştiren yüksek biyolojik aktiviteye sahiptirler(1). İmmün yanıtta yer alan lenfoid, hematopoietik ve inflamatuar hücreler arasındaki ilişki de sitokinler tarafından düzenlenir. Sitokinler mitozu, hücre göçünü, hücre farklılaşmasını, hücre sağkalımını ve ölümünü düzenler. Örneğin; IL-6, inflamatuar ve immun reaksiyonların başlamasında gerekli önemli bir pro-

inflamatuar sitokindir(27). Akut faz proteinlerinin üretilmesini, T hücrelerinin aktivasyonunu, antikor oluşturan B lenfositlerin büyümesini ve farklılaşmasını ve de tiroid otoimmunitesini stimüle eder(20).

Çeşitli faktörler Hashimoto tiroiditli hastalarda serumda sitokin salınımının artmasına yol açabilir. Sitokin salgısının miktarı, inflamatuar yanıtın şiddetine bağlı olarak değişebilir. Nükleer Faktör Kappa B (NF-Kb) bu faktörler arasında en önemlisidir. NF-Kb inflamatuar genleri poli adenozin difosfat-riboz polimeraz-1 proteini ile birlikte aktive eden bir transkripsiyon faktörüdür. NF-Kb, Hashimoto tiroiditli hastalarda tek başına çalışmak yerine diğer düzenleyici moleküllerle etkileşerek hareket eder(1).

Hashimoto tiroiditinin patogenezine dahil olan diğer bir mekanizma da apoptozdur. Programlanmış hücre ölümü olan apoptoz masif tiroid hücre hasarında rol oynar. Fas ligandın Fas L reseptörü ile birleşmesi apoptozu başlatır. Hashimoto tiroiditinde tiroid dokusunda apoptotik sürecin artışına sebep olan Fas ve Fas L ligandın fazla üretimi mevcuttur. Sağlıklı popülasyonun tiroid dokusunda Fas molekülü bulunmaz. Fakat Hashimoto tiroiditli kişilerin tiroid bezinde üretilir. Bunlara ek olarak Fas molekülü ekspresyonu IL-1 tarafından kontrol edilir. Fas ligand ise hem Hashimoto tiroiditli hastaların hem de sağlıklı bireylerin tiroid bezinde yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Bu bulgu gösterir ki anormal Fas üretimi tiroid hücrelerinde apoptoza yol açar. Normal tiroid hücrelerinin kültürlerine IL-1 eklendiğinde Fas ekspresyonunun arttığı ve arkasından hücre ölümüyle sonuçlanan apoptozun başladığı bildirilmiştir(28, 29).

2.1.5. Tiroid Otoantikorları

Biyopsi ile kanıtlanmış Hashimoto hastalığı olan hastaların serumunda antitiroid antikorların (Anti-TPO ve Anti-Tg) varlığı 1956 yılında tanımlandığından beri Hashimoto tiroiditi ve diğer otoimmün tiroid hastalıkları için doğrulayıcı bir bulgu olarak yaygın şekilde kullanılmıştır. Anti-TPO ve Anti-Tg Hashimoto tiroiditinde %95-100 oranında pozitif bulunur. Her iki otoantikor da immunglobulin G sınıfındandır. Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için bu otoantikorların ölçümü önerilmemekle birlikte Hashimoto tiroiditi tanısında kullanılabilirler. Tanı amaçlı en sık kullanılan antikor Anti-TPO'dur.(10, 13, 30)

2.1.5.1. Anti tiroid peroksidaz: Hashimoto tiroiditinde önemli bir rolü oynayan antijen olan tiroid peroksidaz, tirositlerin apikal membranında bulunan bir glikoproteindir. Tiroglobulinin iyotlanması ve bazı iyodotirosil kalıntılarının tri-iyodotironin ve tiroksini oluşturmak üzere bağlanmasını katalize ederek tiroid hormon sentezinde kilit bir rol oynar. Tiroid peroksidaza karşı gelişen otoantikor olan Anti TPO'ın serumdaki seviyeleri otoimmun tiroiditlerde yüksek bulunur. Anti TPO, tiroid disfonksiyonunun belirtecidir. Aynı zamanda Anti-TPO'ların kompleman ve öldürücü hücrelerin aracılık ettiği sitotoksik mekanizmalar yoluyla tiroid hücre yıkımına dahil olduğu bilinmektedir(31).

2.1.5.2. Anti tiroglobulin: Tiroglobulin, tiroid hücreleri tarafından sentezlenip folliküler lümene salgılanan bir homodimerik glikoproteindir. Tri-iyodotironin ve tiroksini sentezi tiroglobulinin yapısal bütünlüğüne dayanan metabolik bir yol izler. Tiroglobulin yalnızca tiroid hormonlarının biyosentezi için substrat değil aynı zamanda tiroid fonksiyonlarının düzenleyicisi olarak da rol alır. Tiroglobulin Hashimoto tiroiditi ve diğer otoimmun tiroiditlerde otoantikorlar tarafından tanınan başlıca antijenlerdendir ve bu otoantikorlar (Anti-Tg) serumda yüksek oranda mevcut olabilir. Anti-Tg tercihen doğal tiroglobulini tanır. Anti-Tg komplemanı aktive edemez ve sonuç olarak Hashimoto tiroiditi patogenezinde önemli biyolojik etkiye sahip değildir(31).

2.1.6. Klinik

Hashimoto tiroiditinin klinik prezentasyonları çeşitli olabilir. Klinik prezentasyonların ortak özellikleri ise patolojik olarak tiroid glandının lenfositlerce infiltrasyonu ve serolojik olarak Anti-TPO ve/veya Anti-Tg düzeylerinin yüksekliğidir. Serum Anti-TPO seviyeleri %90 hastada yüksektir. Tiroid otoantikorlarının varlığı glandın lenfositik infiltrasyonu ile iyi bir korelasyon gösterir(8).

Klasik bilgi olarak hastalığın erken döneminde tiroid follikül hasarına bağlı olarak dolaşıma karışan tiroid hormonları nedeni ile tirotoksikoz görülebilir. Bu

tabloya Hashitoksikoz da denir. Hastalar bu dönemi farkında olmadan da geçirebilirler. Hastanın farkındalığını artıran hipotiroidinin gelişme hızı ve şiddetidir(3).

Hashimoto tiroiditinin iki ana fenotipi mevcuttur: Guatrlı tiroidit ve atrofik tiroidit. Guatr hastalarında tiroid büyümesi genellikle semptomsuzdur. Ancak nadiren hastalarda özellikle tiroid glandının hızlı büyüdüğü durumlarda tiroid ağrısı ve hassasiyeti olur(8). Bunun yanında Hashimoto tiroiditi olan hastaların fizik muayenesinde, palpasyonda sert ve düzensiz guatr ele gelir, tiroid bezi lastik kıvamındadır (3).

Bazen hipotiroidi semptom ve bulguları olan hastalarda Anti-TPO düzeyi ve TSH seviyelerine bakıldığında; tiroid fonksiyon testlerinin normal olduğu, bunun yanında otoantikor seviyelerinin yüksek olduğu görülür. Bu hastalarda kronik otoimmun tiroidit (Hashimoto tiroiditi) vardır fakat hipotiroidizm yoktur(8). Hastalığın olağan seyri tiroid fonksiyonlarının zamanla kaybı şeklinde olduğundan otoantikor pozitif bireyler, otoantikorları negatif bireylere göre hipotiroidizm geliştirme olasılığı daha yüksektir(32).

Serumda serbest tiroid hormon seviyeleri normal iken yüksek TSH seviyelerinin tespit edildiği tabloya subklinik hipotiroidi denir. TSH ve Anti-TPO seviyeleri yükseldikçe hastanın aşikar hipotiroidiye progresyon hızı da artar(3). Subklinik hipotiroidili hastalarda yıllık %5 oranında aşikar hipotiroidi geliştiği bildirilmiştir(33). Bir kez aşikar hipotiroidi geliştiğinde bu durumun geçici olabileceği çocuk ve gebeler dışında neredeyse tüm vakalarda kalıcıdır(8).

Hashimoto tiroiditli hastalarda klinik semptom ve bulgular hipotiroidi ve glikozaminoglikanların interstisyumda birikimine bağlı olarak ortaya çıkar. Semptomlar oldukça geniş yelpazede olsa da spesifik değillerdir(3).

Gastrointestinal sisteme olan etkilerine bakacak olursak, kabızlık hipotiroidi hastalarında en sık yakınma olarak bilinir. Peristaltizmin belirgin şekilde azalması nadiren de olsa psödo-obstrüksiyon ve ileusa neden olabilir. Safra kesesi hipotonisi safra yollarında taş oluşumunun artmasına yol açabilir. Hipotiroidili hastaların derileri karakteristik olarak kuru, soğuk, sarımtırak ve kalınlaşmıştır. Bu değişiklikler deride mukoproteinlerin birikmesi, bunun sonucunda gelişen miksödeme ve ter bezi atrofisine bağlıdır. Saçlar kabalaşır ve dökülür. Tırnaklar ince ve kırılgandır.

Elektrokardiyografide bradikardi ve kalp dalgalarının amplitüdünün azalması hipotiroidizmin klasik bulgularıdır. Bradikardi, azalmış ventriküler kontraktilite ve artmış periferal direnç düşük kardiyak outputa sebep olur. Perikardiyal effüzyonun eşlik ettiği kardiyomegali olabilir. Ateroskleroz için iyi bilinen bir risk faktörü olan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolestorel seviyelerinin artması sebebiyle hipotiroidili hastalarda koroner arter hastalığı riski artmıştır. Bağ dokusunun miksödemle infiltrasyonu sebebiyle kaslarda psödohipertrofik görünüm olur. Çizgili kasların kasılma ve gevşeme süreleri uzamıştır. Sık görülen solunumsal anormallikler ise bradipne ve hipoksidir. Üst hava yollarındaki yumuşak dokuda genişlemeye bağlı obstrüksiyon, solunumsal kaslardaki zayıflama, göğüs duvarı ve akciğerlerin kompliyansında azalma, artmış kapiller permeabilite ve plevral effüzyon bahsi geçen anormalliklerin sebebidir. Miksödem komasındaki hastalarda solunum yetmezliği görülebilir. Hashimoto tiroiditli hastalarda konsantre olamama, hafıza kaybı ve depresyona rastlanılabilir. Anemi hipotiroidide sıktır. Eritropoetinin renal salınımında azalmaya bağlı normositer, B12 malabsorbsiyonuna neden olan atrofik gastritin eşlik etmesine bağlı makrositer ve demir emilim kusuruna bağlı hipokrom-mikrositer anemi gözlenebilir. Oligomenore ve/veya menometroraji sıktır. Menstrüel sikluslar sıklıkla anovulatuardır. Gebelik sürecinde hipotiroidizm varlığı düşük riskini artırmaktadır(34).

Hashimoto tiroiditine bazı otoimmun hastalıklar da eşlik edebilir. Bunlar aşağıda verilmiştir;

Romatoid artrit, vitiligo, kronik (atrofik) otoimmün gastrit (pernisiyöz anemi), Addison hastalığı, alopesi areata, kronik otoimmun hepatit, idiopatik hipoparatiroidizm, polimyaljia romatika ve dev hücreli arterit, primer biliyer siroz, primer over yetersizliği veya testiküler yetersizlik, Sjögren sendromu, Sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz (skleroderma), Tip 1 diabetes mellitus (3). Hashimoto tiroiditli hastalarda hipotiroidizme bağlı semptom ve bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

MEKANİZMA	BELİRTİLER	BULGULAR
Metabolik olaylarda yavaşlama	Halsizlik,yorgunluk,kolay üşüme,efor dispnesi,kilo alma,algılama zorluğu,unutkanlık,kabızlık,büyüme gecikmesi,el ve ayak içlerinin portakal rengi görünüm alması	Hareketlerde ve konuşmada yavaşlama,tendon reflekslerinin gevşeme süresinde uzama,bradikardi,karotenemi
İnterstisyel dokuda madde birikimi	Cilt kuruluğu Ses kısıklığı Ödem	Kalın kaba deri,yüzde şişme,kaşlarda dökülme,göz çevresinde ödem,dilde büyüme
Diğerleri	İşitmede azalma,kas ağrıları,kramplar,uyuşmalar,depresyon, menoraji,eklem ağrısı,puberte gecikmesi	Diastolik hipertansiyon,plevral ve perikardiyal effüzyon,assit,galaktore

Tablo 1: Hipotiroidi semptom ve bulguları (10)

2.1.7. Tanı

Günümüzde Hashimoto tiroiditi tanısı klinik özelliklerin, tiroid otoantikorlarının varlığı (esas olarak tiroid peroksidaz ve tiroglobuline karşı) ve tiroid ultrasonografisindeki görünümün kombine edilmesi ile konulmaktadır. Tiroidin radyoaktif iyot alımı ve tiroid aspiratının sitolojik incelemesi daha nadir olarak kullanılmaktadır. Klinik özellikler Hashimoto tiroiditinin hem lokal hem de sistemik belirtilerini içerir. Lokal belirtiler anatomik olarak tiroid bezine yakın olan servikal yapıların sıkışmasından kaynaklanır; disfoni, dispne ve disfajiyi içerir. Sistemik bulgular tiroid bezinin fonksiyon kaybı ve bunu takip eden primer hipotiroidizm kaynaklıdır. Yukarıda da bahsedildiği gibi tiroid hormonlarının çoğu organ ve doku üzerindeki derin ve geniş etkisi göz önüne alındığında, hipotiroidizmin belirti ve semptomları çok sayıda ve değişkendir(34). Hastaların %5'i ise Hashitoksikoz olarak da bilinen geçici tirotoksikoza bağlı semptomlar ile prezente olurlar(35).

Sert ve düzensiz guatr olması, subklinik veya aşikar hipotiroidi Hashimoto tiroiditini düşündürür. Hipotiroidi tanısı alan hastalarda otoimmun kökenli düşünülen olgularda etyolojik nedeni belirlemek için tiroid otoantikorlarına, özellikle Anti-TPO'na bakılmalıdır. Anti-TPO Hashimoto tiroiditi tanısı konulmasında oldukça değerlidir. Anti-TPO veya Anti-Tg'den biri %90 ihtimalle bazen her ikisi yüksek

bulunur. Hashimoto tiroiditi olan ve Anti-TPO pozitif bulunan çoğu hastada Anti-Tg de yüksek bulunacağından bu antikor tanıya pek bir katkı sağlamayacaktır. Anti-TPO düşük olup, Anti Tg düzeyi yüksek olan Hashimoto sıklığı %5 civarındadır. Bu sebeple Hashimoto tiroiditi hastalarında rutin Anti-Tg bakılması önerilmez. Anti-TPO ve Anti-Tg Hashimoto tiroiditinde %95-100 oranında pozitif bulunmakla beraber tanı için Anti-TPO bakılması yeterlidir(3).

Tiroidin ultrasonografik değerlendirmesinde; parankim heterojen ,ekojenite azalmış ve sınırları belirsiz psödonodüller görülebilir. Ultrasonografi parankim heterojenitesini değerlendirmek ve gerçek nodül varlığını tespit etmek için önemlidir fakat Hashimoto tiroiditi tanısı için şart değildir(3).

2.1.8. Tedavi

Ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalarda tedavi gerekmez. Subklinik hipotiroidi hastalarında gerektiğinde, aşikar hipotiroidi gelişen hastalarda ise mutlaka LT4 ile replasman tedavisi yapılmalıdır. Aşikar hipotiroidi biyokimyasal olarak yüksek TSH seviyesi ve düşük serum serbest T4 seviyesi ile tanımlanır. Subklinik hipotiroidi ise yüksek TSH seviyesine rağmen serum serbest tiroid hormon seviyelerinin normal olmasıdır. Çoğu subklinik hipotiroidili hasta asemptomatiktir. Subklinik hipotiroidili hastalar için LT4 replasman tedavisi düşülmesi gereken durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Selenyum kullanımı otoantikorları düşürse de hipotiroidiye gidişi engellediğine dair veri yoktur ve rutin kullanımı önerilmez. Hashimoto tiroiditi bulunan kadınlarda gebelik planlanması halinde, öncesinde TSH mutlaka bakılmalıdır. Gebeler için trimestere göre hedeflenen TSH seviyelerine göre LT4 replasmanı planlanmalıdır (3, 36).

Subklinik Hipotiroidide LT4 Tedavisi Başlama Lehine Değerlendirilebilecek Olan Faktörler
TSH değeri 1-3 ay arayla 2 kez >8 mU/L
Progresif TSH artışı
Evre 2 guatr varlığı
Yüksek titrelerde antitiroid otoantikor varlığı
Klinik semptomların varlığı
Çocuk ve adölesan yaş
Bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı(Ilımlı dozlarda ve kontrollü)
Sigara
Dislipidemi
Bipolar bozukluk,depresyon
Gebelik veya gebelik planı
İnfertilite,ovulutuar disfonskiyon

Tablo 2: Subklinik Hipotiroidide LT4 Tedavisi Başlama Lehine Değerlendirilebilecek Olan Faktörler(3)

2.2. HASHİMOTO TİROİDİTİNDE BAKILABİLECEK İNFLAMASYON MARKERLARI

2.2.1. C-REAKTİF PROTEİN

C-reaktif Protein insanlardaki prototip akut faz reaktanıdır. Tillet ve Francis, CRP'yi 90 yıldan fazla bir süre önce Streptococcus Pneumoniae enfeksiyonu olan hastaların kanında, pnömokokun hücre duvarındaki "C" polisakkaritini çökelten bir madde olarak keşfettiler ve buna C-reaktif madde adını verdiler. Bu adlandırma zamanla C-reaktif proteine dönüştü. Klinik olarak CRP, akut enfeksiyonları tespit etmek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılmıştır. Aynı zamanda vaskülit ve romatoid artrit gibi kronik hastalıklarda inflamatuar yanıtı değerlendirmek için de kullanılmıştır. Ayrıca normalin biraz üzerindeki CRP düzeylerinin aterosklerotik damar hastalığına bağlı hafif inflamasyonun bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür(37). C-reaktif protein her biri 206 amino asitten oluşan beş özdeş

polipeptit alt biriminden oluşmuştur. Plazmadaki CRP konsantrasyonu, ağırlıklı olarak makrofajlar ve adipositler tarafından üretilen plazmadaki sitokinlere (IL-1b ve IL-6) verilen yanıt nedeniyle yükselir. CRP, kompleman bağlanmasında, yabancı ve hasarlı hücrelerin makrofajlar tarafından fagositozunda (opsonin aracılı fagositoz) rol oynayan mikroplar üzerindeki fosfokoline bağlanır. Aynı zamanda doğuştan gelen bağışıklık yoluyla enfeksiyonlara karşı gelişen erken bağışıklık savunmasında da önemli bir rol oynar. CRP, doku hasarının ve inflamasyonun derecesine bağlı olarak 6 saat içinde başlayıp iki gün içinde zirveye ulaşarak normal değerin 50 000 katına kadar artabilir. Plazmada sabit bir yarı ömre sahip olduğundan konsantrasyonu sentez hızına bağlıdır. Hashimoto tiroiditinde yüksek CRP düzeyleri IL-6, IL-1 ve tümör nekroz faktör-alfa ile ilişkilendirilmiştir(38).

2.2.2. MEAN PLATELET VOLÜM

Gelişmiş ülkelerde çoğu hematoloji laboratuvarında, tam kan sayımının bir parçası olarak trombosit sayımı sağlayan otomatik kan hücresi sayıcıları bulunur. Trombositler bu makineler tarafından bir dizi farklı teknik kullanılarak sayılır ve ayrıca trombositlerin boyutuna ilişkin türetilmiş indeksler sağlar. En yaygın olarak elde edilen türetilmiş parametre, trombositkritinin toplam trombosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan mean platelet volümdür (MPV)(39).

MPV, femtolitre (fL) cinsinden ortalama platelet boyutudur. Kırmızı kan hücreleri için ‘mean corpuscular volum’e benzer şekilde, fL cinsinden dolaşımdaki trombositlerin hacmine göre belirlenir. Vücut, trombositlerin sayısı veya büyüklüğünden ziyade toplam trombosit kütlesini düzenlediği için MPV, trombosit sayısıyla ters orantılıdır(40).

MPV, platelet boyutunun doğru ölçümüdür ve platelet fonksiyonunun bir belirtecidir. Daha büyük plateletler muhtemelen daha genç, daha reaktif, daha fonksiyonel ve daha fazla tromboza eğilimli olup MPV değerleri daha yüksektir(39, 41).

Hipotiroidizm, vücutta mikro seviyede bir inflamasyona neden olmaktadır. Sistemik inflamasyona yanıtlardan biri de platelet sayısında artıştır ve kronik inflamasyon sıklıkla reaktif trombositoz ile ilişkilidir(42). Kemik iliğini uyaran

inflamatuar durumlarda trombosit üretimi artar. Dolaşıma salınan genç trombositlerin hacmi daha büyüktür. Bu nedenle inflamasyonun akut döneminde MPV'nin arttığı, kronik süreçte inflamasyon bölgesindeki yıkıma bağlı MPV'nin düştüğü bildirilmiştir (43, 44).

2.2.3. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI

C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimantasyon hızı ve beyaz kan hücre sayısı gibi belirteçler, sistemik inflamasyonun düzeyini belirlemek için yaygın olarak kullanılır. Son zamanlarda hematolojik indekslerin inflamasyon göstergesi olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Tam kan sayımının bileşenleri (nötrofiller, lenfositler ve trombositler) bağışıklık sisteminin bir parçası olarak inflamasyonda önemli bir rol oynar ve inflamasyonu değerlendirmek için uzun süredir kullanılmaktadır. Son zamanlarda nötrofil-lenfosit oranı (NLO) inflamatuar patolojileri olan hastalarda öngörü markerı olarak giderek daha kullanışlı hale gelmiştir. NLO tam kan sayımından elde edildiği için ulaşılması kolay ve uygun maliyetlidir. NLO'nın ayrıca bazı hastalık türlerinde prognostik bir gösterge olduğu da gösterilmiştir. Örnek vermek gerekirse; mezotelyoma, pankreas kanseri, kolorektal kanser, renal hücreli karsinom ve papiller tiroid karsinomu gibi maligniteler (45, 46).

2.2.4. PLATELET/LENFOSİT ORANI

Trombositoz reaktif ve otonom süreçlerden kaynaklanabilir. Reaktif trombositozun mekanizmaları altta yatan nedene göre değişir. Enfeksiyonlarda ve inflamatuar süreçlerde, sitokinlerin artan üretimi megakaryosit proliferasyonunu, olgunlaşmasını ve/veya hızlandırılmış trombosit salınımını uyarır(47).

İnflamatuar olaylarda platelet sayısı artıp lenfosit sayısı azalır. Bu durumda Platelet/Lenfosit Oranı(PLO) artar. Tıpkı NLO gibi PLO da hemogram paramterelerinde kolay ve ucuz şekilde bakılabilen, kolay ulaşılan, son zamanlarda kullanım sıklığı artmış bir parametredir(44).

2.2.5. SİSTEMİK İMMUN-İNFLAMASYON İNDEKSİ

Sistemik İmmun-inflamasyon İndeksi (Sİİ), daha önce bahsettiğimiz NLO, PLO gibi son yıllarda dikkati çeken, araştırılan, üzerine çalışılan, hemogram parametrelerinden hesaplanabilen kolay erişilebilir, ucuz bir markerdır. Hemogramda bulunan nötrofil, platelet ve lenfosit sayıları üzerinden (Nötrofil x Platelet)/Lenfosit formülasyonu ile hesaplanır. Birçok sistemik inflamatuar süreçte tanı, takip ve survey belirlemede kullanışlıdır(48, 49).

Sİİ, ilk olarak 2014 yılında Bo Hu ve çalışma arkadaşları tarafından postoperatif hepatosellüler karsinom hastalarının prognoz tayini için bağımsız bir öngörücü faktör olarak bulunmuştur(50).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN GENEL NİTELİKLERİ

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine Temmuz 2021 ve Ekim 2023 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle başvuru yapmış 18 yaş üstü kadın ve erkek olgularda bakılmış biyokimya, hemogram, klinik bilgiler, ilaç kullanımı ve radyolojik bulgulardan oluşan verilerin hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında retrospektif olarak değerlendirilmesi planlandı. Her iki grup yaş ve cinsiyet açısından benzer olarak seçildi.

Başvuran bireylerden 18 yaş ve üzeri, Anti-TPO düzeyi pozitif, tiroid fonksiyon testlerine bakılmış olan, Hashimoto tiroiditi açısından tipik tiroid ultrasonografik bulguları tespit edilenler Hashimoto tiroiditli hasta grubuna dahil edildi. Hastalar arasından 18 yaşın altında, aktif ve kronik enfeksiyöz patolojisi olan, malignitesi bulunan, gebelik durumu olan, tirotoksikozlu hastalar, LT4 dışında tiroid fonksiyon testlerine ve/veya hemogram parametrelerine etki edecek ilaç kullanımı olan, tiroid cerrahisi ve/veya boyuna radyasyon özgeçmişi bilinen, kronik inflamatuar hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubuna alınan sağlıklı bireyler 18 yaş üzeri, tiroid hastalığı olmayan, kronik inflamatuar hastalığı bulunmayan, aktif ve kronik enfeksiyonu olmayan, tiroid fonksiyon testleriyle hemogram parametrelerini etkileyecek ilaç kullanmayan, gebelik durumu bulunmayan, malignite tanısı almamış bireyler arasından seçildi.

Çalışmaya 88'i kontrol, 102'si Hashimoto tiroiditi tanılı vaka olmak üzere toplam 190 hasta dahil edildi. Hashimoto tiroiditli hastalar LT4 replasman tedavisi alan ve LT4 replasman tedavisi almayan olarak 2 gruba; tiroid fonksiyon testlerine göre ötiroid, aşikar hipotiroidi, subklinik hipotiroidi olarak 3 gruba ayrıldı. LT4 replasman tedavisi alıp almama ve tiroid fonksiyon testlerine göre tedavi altında ötiroid, tedavi altında aşikar hipotiroidi, tedavi altında subklinik hipotiroidi, tedavi almayan subklinik hipotiroidi, tedavi almayan aşikar hipotiroidi olmak üzere 5 subgruba ayrıldı. Tüm katılımcıların demografik özellikleri, sT4, sT3, TSH, Anti-TPO değerleri, LT4 tedavisi alıp almadığı, CRP seviyeleri, hemogram parametrelerinden olan lökosit sayısı, nötrofil sayısı, platelet sayısı, lenfosit sayısı ve MPV değerleri hastanemiz bilgi-işletim sistemi ve e-nabız uygulanmasından geriye doğru taranarak kaydedildi. Hemogram parametreleri üzerinden NLO, PLO ve (Nötrofil sayısı x Platelet sayısı)/Lenfosit sayısı formülü üzerinden hesaplanan Sİİ hesaplanıp kaydedildi.

Çalışmaya alınan Hashimoto tiroiditi tanılı hastalar, Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği'nin Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi 2022 Kılavuzu'nda belirtilen Hashimoto tiroiditi tanı kriterlerini karşılayanlardan seçildi.

Retrospektif taranan başvurular arasından Anti-TPO düzeyinin 34 kU/L'nin üzerinde olan, tiroid ultrasonografisinde Hashimoto tiroiditi ile uyumlu bulguları olan ve tiroid fonksiyon testlerine göre ötiroid, aşikar hipotiroidi, subklinik hipotiroidisi olan hastalar Hashimoto tiroiditli vaka grubuna dahil edildi.

Ötiroid olarak TSH düzeyinin (0,27-4,2 mU/L); sT4 düzeyinin (8.9-17.1 ng/L) ve sT3 düzeyinin (2,0-4,4 ng/L) normal aralıkta olması kabul edildi.

Subklinik hipotiroidi olarak TSH değerinin 4,2 mU/L'nin üzerinde olup sT4 düzeyinin normal aralıkta (8,9-17,1 ng/L) ve sT3 düzeyinin normal aralıkta (2,0-4,4 ng/L) olması kabul edildi.

Aşikar hipotiroidi olarak TSH değerinin 4,2 mU/L'nin üzerinde olup sT4 düzeyinin 8,9 ng/L'nin altında ve/veya sT3 düzeyinin 2,0 ng/L altında olması kabul

edildi.

Tiroid ultrasonografisinde bez boyutunda artış, yaygın fibröz bantlar, lobüler görünüm, bozulmuş tiroid mimarisi, psödonodüllerin varlığı, heterojen ekojenite bulguları Hashimoto tiroiditi ile uyumlu kabul edildi.

CRP'in normal aralığı 0-5 mg/L; Hemogram parametrelerinden nötrofil sayısının normal aralığı 1,56-6,13 10^9/L; lenfosit sayısının normal aralığı 1,18-3,74 10^9/L ; platelet sayısının normal aralığı 150-400 10^9/L; MPV değerinin normal aralığı 7,8-13 fL olarak alınıp bahsi geçen değer aralıkları dışında değeri olan hastalar kontrol grubuna dahil edilmedi.Normal aralıklar hastanemiz biyokimya laboratuarına göre alınmıştır.

Anti-TPO, TSH, sT3, sT4 seviyeleri Cobas 8000 c702 cihazı ile immunoenzimatik metod kullanılarak ölçülmüştür. CRP düzeyi , Cobas 8000 c702 cihazı kullanılarak immunoturbidometrik metod kullanılarak ölçülmüştür. Tam kan parametreleri Mindray BC 6800 Plus cihazı kullanılarak Optik İmpedans metodu kullanılarak hesaplanmıştır.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Science) programı ile incelendi. Parametrik veriler ortalama ± standart sapma, parametrik olmayan veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler ise yüzde olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak ikili gruplar arası karşılaştırmalar Student t testi ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Üç gruplu karşılaştırmalar için ise One-way ANOVA ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Üç gruplu karşılaştırmalarda anlamlılık saptanması durumunda, alt grup karşılaştırmalarına yönelik Post Hoc testler için Bonferroni testi kullanıldı. Non parametrik veya ordinal değişkenler arası korelasyon Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Bağımsız ve bağımlı değişkenlerin her ikisinin kategorik veriler olması durumunda, karşılaştırmalar için Pearson Ki Kare testi kullanıldı. Sİİ düzeyi ile ilişkili faktörlerin saptanması amacı ile tek değişkenli ve çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. İstatistik testlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$

olarak kabul edildi.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 4169 onay numarası ile onaylanmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 102'si Hashimoto tiroiditi tanılı hasta (%53,7) ve 88'i kontrol (%46,3) olmak üzere toplam 190 kişi dahil edildi. Tüm katılımcıların 37'si (%19,5) erkek ve 153'ü (%80,5) kadındı. Ayrıca, Hashimoto tiroiditli hastaların yaş ortalaması 46,63±14,26 yıl olarak saptandı. Tüm katılımcılarda ölçülen ortalama Sİİ değeri ise 488,7±193,56 olarak saptandı. Katılımcıların demografik verileri ve laboratuar ölçümü verilerine ilişkin tanımlayıcı bulgular Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Katılımcıların demografik ve laboratuar ölçümü verilerine ilişkin tanımlayıcı bulgular

Değişken		**Sayı**	**Yüzde (%)**
Cinsiyet	Kadın	153	80,5
	Erkek	37	19,5
Grup	Hashimoto tiroiditi	102	53,7
	Kontrol	88	46,3
		Ortalama±SS	**Medyan (min.-maks.)**
Yaş		46,63±14,26	45 (18-82)
TSH		10,11±35,66	2,83 (0,27-311)
sT3		2,86±0,7	2,87 (0,39-8,32)
sT4		11,44±2,7	11,5 (0,39-17,7)
Anti-TPO		116,11±135,01	59,3 (4,5-597)
CRP		2,26±2,04	1,59 (0,22-12,17)
Lökosit		7,09±1,78	6,91 (3,47-12,96)
Nötrofil		4,08±1,22	3,96 (1,74-8,48)
Lenfosit		2,34±0,73	2,22 (1-4,94)
Platelet		266,59±56,89	260,5 (142-495)
MPV		10,08±1,06	10 (7,9-13)

NLO	1,84±0,62	1,78 (0,65-4,14)
PLO	122,67±41,46	114,83 (52,19-317,31)
Sİİ	488,7±193,56	448,5 (162,15-1256,54)

Pearson Ki-kare testinde Hashimoto tiroiditi bulunan hastalar ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadığı saptandı (p=0,960). Bunun yanında, her iki grup arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmadığı görüldü (p=0,269). Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet ve yaş özellikleri karşılaştırılarak Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet ve yaş özelliklerinin karşılaştırılması

		Hashimoto tiroiditi		**Kontrol**		**p değeri**
		Sayı	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	
Cinsiyet	**Kadın**	82	53,6	71	46,4	0,960[a]
	Erkek	20	54,1	17	45,9	
Yaş (yıl)	*Min-Mak (Medyan)*	44,00 (25,00-79,00)		46,00 (18,00-82,00)		0,269[b]
	Ort±Ss	45,55±13,15		47,88±15,43		

[a]Pearson Ki-kare, [b]Student t testi

İstatistik analizde, Hashimoto tiroiditi bulunan hastalarda serum TSH (**p<0,001**), sT3 (**p<0,001**), Anti TPO (**p<0,001**), lökosit (**p=0,002**), nötrofil (**p=0,001**) ve platelet (**p=0,027**) düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Bununla birlikte, hemogram parametrelerinden hesaplanan NLO (**p=0,045**) ve Sİİ (**p=0,024**) değerlerinin de hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlendi. Hasta ve kontrol grubunda yapılan laboratuar ölçümleri karşılaştırılarak Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

Değişken	**Hashimoto tiroiditi**	**Kontrol**	**p değeri**
	Ortalama±SS	**Ortalama±SS**	
TSH	17,11±47,66	2±0,96	**<0,001[d]**

Değişken	Hashimoto tiroiditi	Kontrol	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
sT3	2,72±0,83	3,02±0,45	**<0,001**[d]
sT4	10,99±3,29	11,96±1,65	0,113[d]
Anti TPO	204,05±131,21	14,18±6,15	**<0,001**[d]
CRP	2,66±2,5	1,8±1,19	0,216[d]
Lökosit	7,44±2,05	6,68±1,29	**0,002**[b]
Nötrofil	4,35±1,36	3,77±0,94	**0,001**[b]
Lenfosit	2,41±0,85	2,27±0,56	0,557 [d]
Platelet	274,76±60,5	257,11±51,12	**0,027**[d]
MPV	10,05±1,05	10,11±1,09	0,614[d]
NLO	1,93±0,66	1,74±0,56	**0,045**[d]
PLO	126,3±48,1	118,45±31,86	0,531[d]
Sİİ	528,11±220,22	443,02±145,47	**0,024**[d]

[b]Student t testi, [d]Mann Whitney U testi

Pearson Ki-kare testinde LT4 tedavisi alan ve tedavi almayan hastalar ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadığı saptandı (p=0,078). Bunun yanında, her üç grup arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmadığı görüldü (p=0,467). Hastaların ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri tedavi alma durumuna göre karşılaştırılarak Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Hastaların ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özelliklerinin tedavi alma durumuna göre karşılaştırılması

		Tedavi Alan		Tedavi Almayan		Kontrol		p değeri
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet	**Kadın**	62	40,5	20	13,1	71	46,4	0,078[a]
	Erkek	10	27,0	10	27,0	17	45,9	
Yaş (yıl)	*Min-Mak (Medyan)*	44,00 (25,00-79,00)		39,00 (25,00-67,00)		46,00 (18,00-82,00)		0,467[c]

	Tedavi Alan		Tedavi Almayan		Kontrol		p değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Ort±Ss	46,03±12,74		44,40±14,24		47,88±15,43		

[a]Pearson Ki-kare, [c]One-way ANOVA

İstatistiksel analizde, gruplar arasında TSH (**p<0,001**), sT3 (**p=0,001**), sT4 (**p<0,001**), Anti TPO (**p<0,001**), Lökosit (**p=0,004**), Nötrofil (**p=0,002**), Platelet (**p=0,025**), NLO (**p=0,006**) ve Sİİ (**p=0,009**) değerleri açısından anlamlı fark bulunduğu saptandı. Buna karşın, gruplar arasında CRP (p=0,465), lenfosit (p=0,805), MPV (p=0,443) ve PLO (p=0,544) değerleri açısından anlamlı fark bulunmadığı belirlendi. Bonferroni testi ile yapılan post-hoc analizde, LT4 tedavisi almayan hastaların NLO değerinin kontrol grubuna (**p=0,004**) ve tedavi alanlara (**p=0,044**) göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanırken tedavi alanlar ve kontrol grubu arasında NLO açısından (p=0,951) anlamlı fark bulunmadığı görüldü. Ayrıca, Sİİ değerleri için yapılan post-hoc analizde, LT4 tedavisi altında olmayanlar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunduğu saptandı (**p=0,006**). Hastaların ve kontrol grubunun laboratuar değerleri tedavi alma durumuna göre karşılaştırılarak Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Hastaların ve kontrol grubunun laboratuar değerlerinin tedavi alma durumuna göre karşılaştırılması

Değişken	Tedavi Alan	Tedavi Almayan	Kontrol	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
TSH	7,44±12,65	40,32±82,04	2±0,96	**<0,001**[e]
sT3	2,73±0,47	2,7±1,36	3,02±0,45	**0,001**[e]
sT4	11,92±2,7	8,76±3,56	11,96±1,65	**<0,001**[e]
Anti TPO	212,4±137,18	184,01±115,3	14,18±6,15	**<0,001**[e]
CRP	2,63±2,43	2,71±2,7	1,8±1,19	0,465[e]
Lökosit	7,33±2,04	7,73±2,07	6,68±1,29	**0,004**[c]
Nötrofil	4,2±1,31	4,72±1,43	3,77±0,94	**0,002**[c]

Lenfosit	2,45±0,89	2,31±0,76	2,27±0,56	0,805[e]
Platelet	270,42±53,71	285,2±74,34	257,11±51,12	**0,025**[e]
MPV	10,13±1,06	9,85±1,01	10,11±1,09	0,443[c]
NLO	1,84±0,62	2,16±0,72	1,74±0,56	**0,006**[c]
PLO	123,13±45,18	133,9±54,54	118,45±31,86	0,544[e]
Sİİ	493,52±190,63	611,14±264,24	443,02±145,47	**0,009**[e]

[c]One-way ANOVA, [e]Kruskal Wallis testi

Pearson Ki-kare testinde aşikâr hipotiroidili, subklinik hipotiroidili ve ötiroid hasta grupları ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadığı saptandı (p=0,198). Bunun yanında, her dört grup arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmadığı görüldü (p=0,527). Hastaların ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri tiroid fonksiyonuna göre karşılaştırılarak Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. Hastaların ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özelliklerinin tiroit fonksiyonuna göre karşılaştırılması

		Aşikâr hipotiroidi		**Subklinik hipotiroidi**		**Ötiroidi**		**Kontrol**		**p değeri**
		Sayı	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	
Cinsiyet	**Kadın**	15	9,8	34	22,2	33	21,6	15	9,8	0,198[a]
	Erkek	6	16,2	11	29,7	3	8,1	6	16,2	
Yaş (yıl)	*Min-Mak (Medyan)*	47,0 (25,0-79,0)		4,5 (25,0-67,0)		46,0 (27,0-74,0)		46,0 (18,0-82,0)		0,527[c]
	Ort±Ss	46,48±15,89		44,22±12,70		46,67±12,16		47,88±15,43		

[a]Pearson Ki-kare, [c]One-way ANOVA

İstatistiksel analizde, tiroid fonksiyon testlerine göre oluşturulan gruplar arasında TSH (**p<0,001**), sT3 (**p<0,001**), sT4 (**p<0,001**), Anti TPO (**p<0,001**), lökosit (**p<0,001**), nötrofil (**p<0,001**), lenfosit (**p=0,012**), platelet (**p=0,025**) ve PLO (**p=0,025**) değerleri açısından anlamlı fark bulunduğu saptandı. Buna karşın, gruplar arasında CRP (p=0,588), MPV (p=0,487) ve Sİİ (p=0,095) değerleri açısından anlamlı fark bulunmadığı belirlendi. Hastaların ve kontrol grubunun laboratuar değerleri tiroid

fonksiyonu durumuna göre karşılaştırılarak Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Hastaların ve kontrol grubunun laboratuar değerlerinin tiroid fonksiyonu durumuna göre karşılaştırılması

Değişken	Aşikâr hipotiroidi	Subklinik hipotiroidi	Ötiroidi	Kontrol	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
TSH	61,38±93,71	8,37±5,09	2,2±1,13	2±0,96	**<0,001**[e]
sT3	2,32±1,64	2,83±0,41	2,82±0,35	3,02±0,45	**<0,001**[e]
sT4	6,3±3,23	11,49±1,63	13,1±1,97	11,96±1,65	**<0,001**[e]
Anti TPO	179,3±113,99	214,63±121,71	205,27±152,05	14,18±6,15	**<0,001**[e]
CRP	2,41±1,92	2,83±2,66	2,59±2,64	1,8±1,19	0,588[e]
Lökosit	6,83±1,76	8,09±1,99	7±2,1	6,68±1,29	**<0,001**[c]
Nötrofil	3,98±0,9	4,72±1,46	4,11±1,39	3,77±0,94	**<0,001**[c]
Lenfosit	2,23±0,87	2,62±0,84	2,24±0,82	2,27±0,56	**0,012**[e]
Platelet	289,33±86,86	282,53±55,19	256,56±43,3	257,11±51,12	**0,014**[e]
MPV	9,88±1,07	9,96±1,02	10,26±1,06	10,11±1,09	0,487[c]
NLO	1,99±0,79	1,91±0,64	1,92±0,63	1,74±0,56	0,297[e]
PLO	147,52±69,46	117,64±41,69	124,75±36,96	118,45±31,86	**0,025**[c]
Sİİ	561,15±262,22	542,71±229,85	490,59±178,49	443,02±145,47	0,095[e]

[c]One-way ANOVA, [e]Kruskal Wallis testi

Pearson Ki-kare testinde LT4 replasman tedavisi alıp almama ve tiroid fonksiyon testlerine göre ayrılan beş hasta subgrubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadığı saptandı (p=0,204). Bunun yanında, her altı grup arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmadığı görüldü (p=0,139).

Bonferroni testi ile Sİİ değerleri için yapılan post-hoc analizde, anlamlı farkın

kontrol grubu ve **tedavisiz subklinik hipotiroidili hasta grubu** arasındaki farktan kaynaklandığı saptandı (**p=0,013**). Diğer alt gruplar arasında yapılan post-hoc analizlerde bu gruplar arasında herhangi bir fark bulunmadığı görüldü (p>0,005). Çalışmaya dahil edilen beş hasta subgrubunun ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve laboratuar özellikleri karşılaştırılarak Tablo 10'da sunulmuştur.

Katılımcıların sistemik immun inflamasyon indeksi ölçümü sonuçlarının laboratuar değerleri ile korelasyon ilişkisi incelenerek sonuçlar Tablo 11'de sunulmuştur. Korelasyon analizinde, nötrofil, platelet, NLO ve PLO değerleri ile Sİİ değeri arasındaki orta-güçlü pozitif yönlü korelasyonun, Sİİ formülünde bu değerlerin kullanılmasına bağlı olduğu görüldü.Aynı zamanda Sİİ ile lenfosit sayısı arasında orta-güçlü düzeyde negatif yönlü korelasyon görüldü. Buna karşın, diğer ölçümler ile Sİİ değeri arasında orta-güçlü düzeyde korelasyon bulunmuyordu (p>0,05).

Çok değişkenli analizlerin yürütülmesi için sağlıklı kontrol grubunun persantil değerleri kullanıldı. Kontrol grubu ile yapılan analizde, yüksek Sİİ değeri için cut-off değeri (90 persantil) 627,53 hücre/litre olarak saptandı. 627,53 hücre/litre olarak değerinin üzerindeki değerler ***yüksek*** olarak kategorize edildi. Katılımcıların 34'ünün (%17,9) Sİİ değeri yüksek olarak saptandı. Tek değişkenli analizde, Hashimoto tiroiditi varlığının Sİİ değerinde artış ile ilişkili olduğu saptandı (**p=0,002**). Çok değişkenli analizde, Hashimoto tiroiditi varlığında Sİİ değerinin yüksek saptanma olasılığının 4,758 kat (GA: 1,516-14,936) fazla olduğu görüldü (**p=0,008**). Çok değişkenli analizde, Anti TPO değeri ile Sİİ değeri yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,339). Hasta ve kontrol gruplarında ölçülen Sİİ değerleri lineer regresyon analizi ile incelenerek sonuçları Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen hasta grupları ile kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve laboratuvar özelliklerine göre karşılaştırılması

Değişken		**Tedavi altında Ötiroidi**	**Tedavi altında subklinik**	**Tedavi altında aşikâr**	**Tedavisiz aşikâr**	**Tedavisiz subklinik**	**Kontrol**	**p değeri[a]**
Cinsiyet (Sayı, %)	Kadın	33 (21,6)	22 (14,4)	7 (4,6)	8 (5,2)	12 (7,8)	71 (46,4)	0,204
	Erkek	3 (8,1)	6 (16,2)	1 (2,7)	5 (13,5)	5 (13,5)	17 (45,9)	
		Ortalama±SS	**Ortalama±SS**	**Ortalama±SS**	**Ortalama±SS**	**Ortalama±SS**	**Ortalama±SS**	**p değeri[e]**
Yaş		46,67±12,16	42,46±11,21	55,63±16,28	40,85±13,26	47,12±14,75	47,88±15,43	0,139
TSH		2,2±1,13	8,09±4,92	28,71±29,39	81,49±113,94	8,83±5,48	2±0,96	**<0,001**
ST3		2,82±0,35	2,82±0,34	2,04±0,72	2,5±2,02	2,85±0,52	3,02±0,45	**<0,001**
ST4		13,1±1,97	11,81±1,55	7,02±3,22	5,86±3,29	10,98±1,68	11,96±1,65	**<0,001**
Anti TPO		205,27±152,05	243,53±125,48	135,56±60,6	206,22±132,11	167,03±101,47	14,18±6,15	**<0,001**
CRP		2,59±2,64	2,65±2,3	2,78±2,16	2,18±1,81	3,12±3,22	1,8±1,19	0,726
Lökosit		7±2,1	7,9±1,99	6,8±1,64	6,85±1,9	8,4±2	6,68±1,29	**0,003**
Nötrofil		4,11±1,39	4,39±1,32	3,93±0,97	4,02±0,89	5,26±1,56	3,77±0,94	**0,003**
Lenfosit		2,24±0,82	2,76±0,95	2,28±0,77	2,19±0,96	2,4±0,58	2,27±0,56	0,052
Platelet		256,56±43,3	277,11±59,07	309,38±59,34	277±100,44	291,47±48,51	257,11±51,12	**0,017**
MPV		10,26±1,06	10,07±1,13	9,74±0,67	9,97±1,28	9,76±0,79	10,11±1,09	0,611
NLO		1,92±0,63	1,71±0,55	1,87±0,8	2,07±0,81	2,22±0,66	1,74±0,56	0,056
PLO		124,75±36,96	112,31±46,19	153,76±63,97	143,68±74,91	126,42±32,35	118,45±31,86	0,211
Sİİ		490,59±178,49	476,37±201,65	566,7±212,41	557,73±297,06	651,98±237,23	443,02±145,47	**0,013**

[a]Pearson Ki-kare, [e]Kruskal Wallis testi

Tablo 11. Katılımcıların Sİİ sonuçlarının laboratuar değerleri ile korelasyon ilişkisinin incelenmesi

	Tüm katılımcılar		Hashimoto tiroiditi		Kontrol	
Değişken	**Korelasyon katsayısı**	**p değeri**	**Korelasyon katsayısı**	**p değeri**	**Korelasyon katsayısı**	**p değeri**
TSH	0,150	0,040	,095	,342	,010	,928
sT3	0,027	0,715	,066	,513	,092	,394
sT4	-0,107	0,142	-,159	,111	,026	,812
Anti TPO	0,086	0,238	-,131	,189	-,090	,403
CRP	0,172	0,018	,206	,038	,086	,426
Lökosit	0,240	0,001	,145	,147	,321	,002
Nötrofil	0,534	<0,001	,442	,000	,623	,000
Lenfosit	-0,335	<0,001	-,320	,001	-,395	,000
Platelet	0,468	<0,001	,481	,000	,455	,000
MPV	-0,179	0,014	-,254	,010	-,078	,469
NLO	0,824	<0,001	,799	,000	,826	,000
PLO	0,650	<0,001	,614	,000	,720	,000

Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarında ölçülen Sİİ değerlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz*	
	Odds ratio (%95 GA)	**p değeri**	**Odds ratio* (%95 GA)**	**p değeri**
Hastalık varlığı				
Kontrol	1		1	
Hashimoto tiroiditi	3,421 (1,459-8,023)	**0,005**	4,758 (1,516-14,936)	**0,008**
TSH	0,997 (0,983-1,011)	0,645		
ST3	1,014 (0,596-1,726)	0,959		
ST4	0,936 (0,822-1,066)	0,316		

Anti TPO	1,002 (0,999-1,005)	0,119	0,998 (0,994-1,002)	0,339
CRP	0,970 (0,803-1,172)	0,751		

*Lojistik regresyon analizi, Nagelkerke R^2: 0,200, Yaş ve cinsiyet için düzeltme yapıldı.

Tek değişkenli analizde, Hashimoto tiroiditi varlığının Sİİ değerinde artış ile ilişkili olduğu saptandı (**p=0,015 ve p=0,007**). Çok değişkenli analizde, tedavi alanlarda Sİİ değerinin yüksek saptanma olasılığının kontrol grubuna göre 4,758 kat (GA: 1,516-14,936; p=0,015) ve tedavi almayanlarda kontrol grubuna göre 5,193 kat (GA: 1,395-19,329; p=0,014) fazla olduğu saptandı. Çok değişkenli analizde, Anti TPO değeri ile Sİİ değeri yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,358). Katılımcıların Sİİ değerleri ve diğer laboratuar özellikleri tedavi alma durumuna göre lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılarak sonuçlar Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. Katılımcıların Sİİ değerlerinin ve diğer laboratuvar özelliklerinin tedavi alma durumuna göre lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılması

	Tek değişkenli analiz		**Çok değişkenli analiz***	
	Odds ratio (%95 GA)	**p değeri**	**Odds ratio* (%95 GA)**	**p değeri**
Tedavi durumu				
Kontrol	1		1	
Tedavi alan	3,091 (1,247-7,662)	**0,015**	4,509 (1,340-15,170)	**0,015**
Tedavi almayan	4,286 (1,475-12,454)	**0,007**	5,193 (1,395-19,329)	**0,014**
TSH	0,997 (0,983-1,011)	0,645		
ST3	1,014 (0,596-1,726)	0,959		
ST4	0,936 (0,822-1,066)	0,316		
Anti TP	1,002 (0,999-1,005)	0,119	0,998 (0,994-1,002)	0,358
CRP	0,970 (0,803-1,172)	0,751		

*Lojistik regresyon analizi, Nagelkerke R^2: 0,201, Yaş ve cinsiyet için düzeltme yapıldı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza alınan tüm katılımcıların yaş ortalaması 46,63±14,26 yıl olarak, Hashimoto tiroiditi hastalarının yaş ortalaması 45,55±13,15 yıl olarak saptandı. Çalışmamıza benzer olarak Önalan ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada Hashimoto tiroiditli hasta grubunun yaş ortalaması 44,5±14,5; Resber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hashimoto tiroiditli hasta grubunun yaş ortalaması 47,68±12,11olarak saptanmıştır(46, 51).

Çalışmamıza alınan tüm katılımcıların 153'ü kadın (%80,5), 37'si erkektir (%19,5). Hashimoto tiroiditi olan hasta grubunda ise 82'si (%78,4) kadın, 20'si (%21,6) erkektir. Yapılan çeşitli çalışmalarda Hashimoto tiroiditinin kadınlarda 4-10 kat daha fazla görüldüğü gösterilmiştir(52, 53, 54, 55). Çalışmamızda da Hashimoto tiroiditli hastalarda kadın oranının erkek hastalara göre daha fazla olması literatür bulgularını destekler niteliktedir.

Birçok hastalıkta CRP'nin kan seviyesi yükselmekte ve sistemik inflamasyonu göstermek için kullanılmaktadır. Fakat tiroid hastalıklarında tanı ve takipte rutin olarak kullanılmamaktadır. Çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hasta grubu ve kontrol grubu arasında CRP düzeyi açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ek olarak LT4 tedavisi alan, LT4 tedavisi almayan hasta gruplarında ve tiroid fonksiyon testlerine göre yapılan subgruplandırmada da kontrol grubuna göre CRP değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda CRP değerleri bakımından hasta grupları ve subgruplar ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark çıkmaması; enfektif ve sistemik hastalıkların aktivasyonu sırasında kolaylıkla yükselme eğiliminde olan CRP'nin tüm gruplarda yüksek olmayışı, çalışmaya katılımcı seçimindeki güvenilirliğini destekler nitelikte olarak değerlendirilmiştir. Literatürde ise CRP'nin tiroid hastalıklarında sistemik inflamasyonu göstermedeki yeri çelişkilidir. Gupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidili hasta grubunda kontrol grubuna göre CRP düzeyleri istatistiksel anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir($p<0,05$)(56). Crain ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aşikar hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili gruplarda CRP seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır($p=0,022$; $p=0,016$) (57). Erden ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada Hashimoto tiroiditli hasta grubundaki CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla beraber istatistiksel anlamlı bir fark gösterilememiştir(p=0,052) (58). Toruner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidili hasta grubu ile kontrol grubu arasında CRP düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır(p>0,05) (59). Pearce ve arkadaşlarının tiroid hastalarında CRP düzeyi ile ilgili yaptığı araştırmada Hashimoto tiroiditli hasta grubu ile kontrol grubu arasında CRP seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(60). Çalışmamızda da Hashimoto tiroiditli hasta grubu ile kontrol grubu arasında CRP seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,216). Tiroid fonksiyon testlerine göre yapılan gruplandırmada ötiroidi, aşikar hipotiroidi, subklinik hipotiroididen oluşan 3 grup ve kontrol grubu arasında da CRP düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,588). Çalışmamız bu bulguları ile literatürdeki CRP düzeyinin bir sistemik inflamasyon markerı olarak Hashimoto tiroiditli hastalarda kullanımının kısıtlı olduğunu bildiren çalışmalarla benzer bulgulara sahiptir.

Sİİ, son yıllarda dikkati çeken, üzerine çalışmalar yapılan yeni bir inflamasyon belirtecidir. En önemli avantajları hemogram parametrelerinden hesaplanması sebebiyle kolay ulaşılabilir, tekrarlanılabilir ve maliyetinin ucuz olmasıdır. En önemli dezavantajı ise popülasyondan popülasyona değişim gösterdiği için cut-off değeri elde edilmesine olan ihtiyaçtır(48). Çalışmamızda yüksek Sİİ değeri için cut-off değeri (90 persantil) 627,53 hücre/litre olarak saptandı. 627,53 hücre/litre olan değerinin üzerindeki değerler ***yüksek*** olarak kategorize edildi. Katılımcıların 34'ünün (%17,9) Sİİ değeri yüksek olarak saptandı.

Kanın şekilli elemanları vücuttaki stresör faktörlere karşı çeşitli cevaplar verirler. Örnek olarak inflamatuar süreçlerde nötrofillerin ve plateletlerin sayılarının artışı, lenfositlerin sayılarında azalma olması gösterilebilir. Kan hücrelerinin inflamasyona bu yanıtlarından yola çıkılarak inflamasyonun şiddetini ve seviyesini tayin etmek amacıyla NLO, PLO ve Sİİ geliştirilmiştir. Sİİ de (Nötrofil sayısı x Platelet sayısı)/Lenfosit sayısı formülü ile elde edilir(61). Çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hastalarda kontrol grubuna göre nötrofil ve platelet sayısı, NLO ve Sİİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Sİİ düzeyini artıranlar, nötrofil ve platelet sayısının artması ve/veya lenfosit sayısının azalmasıdır.

Sİİ'nin önemi ve kullanılabileceği durumlar çeşitli hastalıklarda araştırılmıştır. Sİİ ilk olarak 2014 yılında Bo Hu ve çalışma arkadaşları tarafından postoperatif hepatosellüler karsinom hastalarının prognoz tayini için bağımsız bir öngörücü faktör olarak bulunmuştur(50). Sİİ'nin kanser hastaları üzerindeki incelemelerinden bir diğeri olan Bittoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pankreas kanseri olan hastalarda yüksek Sİİ değerinin güçlü bir negatif prognostik değer olduğu bildirilmiştir(62). Koroner arter hastalığı ve aterosklerozdaki yeri açısından çalışmalar mevcuttur. Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner arter hastalarında yüksek Sİİ değerlerinin gelecekteki kardiyak ölüm, ölümcül olmayan myokard infarktüsü, ölümcül olmayan inme veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye kaldırılma riskinin daha yüksek olmasıyla bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir(63). Ma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da daha yüksek Sİİ değerlerinin, daha yüksek koroner arter hastalığı insidansı ile ilişkili olabileceği; Sİİ'nin koroner arter hastalığını saptamak için uygun maliyetli ve kullanışlı bir yöntem olabileceği bildirilmiştir(64). Bunun yanında Sİİ'nin otoimmun hastalıklarda da incelendiği çalışmalar mevcuttur(65, 66). Vural ve arkadaşlarının tiroid hastalıklarında yaptığı çalışmada 241 hasta multinoduler guatr, lenfositik tiroidit ve papiller tiroid kanseri olarak sınıflandırılmıştır. Sİİ düzeyi, papiller tiroid kanseri olan hastalarda multinoduler guatr ve lenfositik tiroiditi olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu yüzden Sİİ düzeyini malign ve benign tiroid hastalıklarında kullanılabileceği değerlendirilmiştir(67).

Sİİ, farklı tiroid hastalıklarında da incelenmiştir. Çiftel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada subakut tiroiditli hastalarda kontrol grubuna göre Sİİ anlamlı yüksek bulunmuş olup subakut tiroiditli hastalarda hipotiroidizme gidişi ve rekürrensi öngörmede ilişkili bulunmamıştır ($p=0,261$; $p=0,568$). Özellikle metilprednizolon tedavisi alan hastalarda Sİİ ile subakut tiroidit iyileşme süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir(61). Bizim çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hastalar ötiroid, subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidi grubu olarak ayrıldığında LT4 tedavisi alan ve almayan alt gruplar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Sİİ, tedavisiz subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Kars ve arkadaşlarının diferansiye tiroid karsinomlarında Sİİ'ni değerlendirdiği çalışmada hasta grubunda Sİİ

değerlerinin sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğu, Sİİ değerlerinin diferansiye tiroid kanserli hastaları sağlıklı bireylerden ayırmada kullanılabileceği bildirilmiştir(68). Hu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Sİİ ile sT3 ve sT3/sT4 arasında anlamlı negatif korelasyon, Sİİ ile total T4 arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir(69). Çalışmamızda ise Sİİ ile TSH, sT3, sT4, Anti-TPO arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca lineer regresyon tek değişkenli analizde, Hashimoto tiroiditi varlığının Sİİ değerinde artış ile ilişkili olduğu saptandı(**p=0,002**).

Hashimoto tiroiditi, diğer ismiyle kronik lenfositik tiroidit, tiroid bezinin otoimmun olarak harabiyeti ve lenfositlerce infiltrasyonu ile karakterizedir. Daha önce de bahsettiğimiz gibi otoimmun bir hastalık olan, çeşitli sitokin ve inflamatuar yolakların aktivasyonu ile oluşan Hashimoto tiroiditinde sistemik inflamatuar yanıtı değerlendirmek için Sİİ'ni inceledik. Hashimoto tiroiditli hasta grubunda ölçülen ortalama Sİİ değeri, kontrol grubunda ölçülen ortalama Sİİ değeri ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görüldü(**p=0,024**). Bunun yanında Sİİ'ni oluşturan hemogram parametrelerini ele aldığımızda; Hashimoto tiroiditli hasta grubunun nötrofil sayısının kontrol grubunun nötrofil sayısına göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu belirlendi(**p=0,001**). Hashimoto tiroiditli hasta grubunda platelet sayısının da kontrol grubunun platelet sayısından istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görüldü(**p=0,027**). Buna karşın Hashimoto tiroiditli hasta grubunun lenfosit sayısı ile kontrol grubunun lenfosit sayısı arasında istatistiksel anlamlı bir farka rastlanılmadı(p=0,557). Sİİ'nin Hashimoto tiroiditli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek sonuçlanması Sİİ'nin pay değerini oluşturan nötrofil ve platelet sayılarının kontrol grubuna göre anlamlı yüksek gelmesi ve payda değerini oluşturan lenfosit sayısında anlamlı bir farklılık olmaması ile ilişkilendirilmiştir.

Literatürü taradığımızda tiroid hastalıklarında Sİİ değerlendirilmesi olmakla beraber tek başına Hashimoto tiroiditinde Sİİ'nin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamıza benzeyen bir çalışma olan Vural ve arkadaşlarının yaptığı Sİİ'nin çeşitli tiroid hastalıklarında incelendiği çalışmada lenfositik tiroiditli hastaların ortalama Sİİ değeri 512,69±251,09 olarak bulunmuştur(67). Çalışmamızda ise Hashimoto tiroiditli hastaların ortalama Sİİ değeri 528,11±220,22 olup literatürdeki bu çalışmaya benzer sonuçlanmıştır.

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hastalar LT4 tedavisi alıp almama durumuna göre 2 gruba ayrılmıştır. LT4 tedavisi alan Hashimoto tiroiditli hastaların Sİİ değeri, tedavi almayan Hashimoto tiroiditli hasta grubundaki Sİİ değerine göre düşük olarak sonuçlanmış olup LT4 tedavisi alan Hashimoto Tiroiditli hastalarda almayanlara göre istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır(**p=0,009**). Tedavi alan ve tedavi almayan şeklinde ayrılan bu iki grup arasında LT4 tedavisi almayan gruptaki hastaların nötrofil ve platelet sayılarının tedavi alan gruptakilere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi (**p=0,002 ; p=0,025**). Bununla beraber tedaviye göre oluşturulan bu iki grup arasında lenfosit sayısı açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi(p=0,805). Tedavi alan Hashimoto tiroiditi hastalarında tedavi almayan hastalara göre Sİİ değerlerinde anlamlı fark çıkması; indeksin pay kısmını oluşturan nötrofil ve platelet sayılarının tedavi alan grupta anlamlı daha az olması, indeksin payda kısmını oluşturan lenfosit sayısında her iki grup arasında anlamlı fark olmamasıyla ilişkilendirilmiştir. Literatürde LT4 tedavisinin Sİİ üzerine etkisini inceleyen çalışmaya rastlanılmadı. Fakat çalışmamıza benzer şekilde ilaç kullanımının Sİİ ile ilişkisine bakacak olursa Çiftel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada metiprednizolon tedavisi alan hastalarda Sİİ ile subakut tiroidit iyileşme süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir(p=0,002)(61). Çalışmamız bu konu üzerinde tek çalışma olduğu için Hashimoto tiroiditli hastalarda LT4 tedavisinin inflamasyonu baskılayıcı, azaltıcı etkisinin değerlendirilebilmesi; Hashimoto tiroiditi tedavi takibinde Sİİ değerinin kullanılabilmesi için daha fazla hastanın dahil edildiği, daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda ötiroid, subklinik hipotiroidili ve aşikar hipotiroidili Hashimoto tiroiditli hastalar kıyaslandığında gruplar arasında Sİİ değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Hemogram parametrelerini inceleyecek olursak; nötrofil(**p<0,001**), platelet (**p=0,025**) ve lenfosit (**p=0,012**) sayısı açısından her 3 grupta da kontrol grubuna göre anlamlı fark saptandı. Tiroid fonksiyon testlerine göre ayrılan 3 grupta da Sİİ açısından anlamlı fark olmamasının sebebi indeksin pay kısmındaki nötrofil ve platelet sayısındaki değişimin yanında payda kısmındaki lenfosit sayısındaki anlamlı farkın da olması sebebiyle Sİİ'nde anlamlı bir fark çıkmaması ile ilişkilendirildi.

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hastalar hem LT4 tedavisi alıp almaması hem de tiroid fonksiyon durumuna göre 5 ayrı subgruba ayrıldı. Tedavi altında ötiroidi, tedavi altında aşikar hipotiroidi, tedavi altında subklinik hipotiroidi, tedavisiz aşikar hipotiroidi, tedavisiz subklinik hipotiroidi olarak ayrılan gruplardan tedavisiz subklinik hipotiroidi grubunun ortalama Sİİ değeri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır(**p=0,013**). Diğer subgruplar ve kontrol grubu arasında Sİİ değeri açısından istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi. LT4 tedavisi almayan Hashimoto tiroiditli hastalar, LT4 tedavisi alan Hashimoto tiroiditli hastalar ile Sİİ düzeyi açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (**p=0,009**). Bilindiği üzere subklinik hipotiroidide her hastaya tedavi verilmemektedir. Fakat subklinik hipotiroidili hastaları uzun süreli kronik subklinik inflamasyondan korumak adına yüksek Sİİ değerli hastalara LT4 tedavisinin her subklinik hipotiroidili veya seçilmiş subklinik hipotiroidili hastaya önerilebilmesi için daha kapsamlı ve daha fazla örneklemli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

İnflamatuar süreçlerde vücudun reaksiyonlarından biri nötrofil sayısının artıp, lenfosit sayısının azalmasıdır. NLO, son yıllarda önemi artan, hemogram parametrelerinden hesaplanan kolay ulaşılabilir ve maliyeti düşük bir inflamatuar parametredir. NLO daha önce birçok hastalıktaki yeri ve önemi araştırılmıştır(70, 71, 72).

Önalan ve arkadaşları ile Aktaş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda Hashimoto tiroiditli hastalar ile kontrol grubu kıyaslandığında NLO istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ($p<0.05$; $p=0.04$) (51, 73). Keskin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ötiroid Hashimoto tiroiditi hasta grubunun NLO'nın kontrol grubunun NLO'na göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir ($p=0,01$) (74). Çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hasta grubunda NLO kontrol grubundaki NLO'na göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek sonuçlanmıştır (**p=0,045**). Bu yönden çalışmamız mevcut literatür bulgularına benzer ve literatürü destekler niteliktedir.

Resber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan değerlendirmede NLO'nın hasta grubunda daha yüksek olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır($p=0,427$). Ayrıca LT4 ile tedavi edilen ve edilmeyen hastalar arasında da NLO'larında anlamlı

bir fark saptanmamıştır(p=0,191) (46). Bilge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ötiroid Hashimoto tiroiditli hasta grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre NLO'ları istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır($p < 0.001$). Bununla beraber LT4 tedavisi alan grupta NLO'nın istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir(p= 0,038) (45). Bunlara ek olarak hipotiroidili hastalarda LT4 replasman tedavisinin, proinflamatuar sitokinleri azaltarak ve antiinflamatuar sitokinleri artırarak oksidatif stresi ve sistemik inflamasyonu azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur(75, 76).

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hasta grubunun LT4 tedavisi alıp almamasına göre ayrılan 2 grup arasında yapılan NLO karşılaştırmasında; LT4 tedavisi alan hasta grubunda, LT4 tedavisi almayan hasta grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük olarak saptanmıştır(**p=0,006**). Çalışmamız Bilge ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer sonuçlar vermekle beraber Resber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı sonuçlara ulaşmıştır. LT4 tedavisinin Hashimoto tiroiditli hastalarda NLO üzerine olan etkisini, sistemik inflamasyonu baskılamadaki rolünü, baskılamadaki değişimin NLO ile takibini daha iyi değerlendirmek için daha fazla hasta sayılı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki bir diğer inflamatuar marker da PLO'dır. İnflamatuar süreçlerde nötrofillerin sayısının artışı ve lenfosit sayısının azalmasına platelet sayısının artışı da eşlik eder. Bu sebepten dolayı PLO da çeşitli hastalıklarda sistemik inflamasyon göstergesi olarak araştırılmıştır(49, 77, 78). Literatürde Hashimoto tiroiditli hastalarda yapılan PLO ile ilgili çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Erge ve arkadaşlarının çalışmasında Hashimoto tiroiditli hastalarda kontrol grubuna göre PLO istatistiksel anlamlı yüksek bildirilmiştir (p<0,001)(1). Önalan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hashimoto tiroiditli hastalarda PLO kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda düşük olarak bildirilmiştir (p<0,05) (51). Arpacı ve arkadaşlarının Hashimoto tiroiditli hastalarda hemogram parametrelerini incelediği çalışmada vaka grubunun PLO'nın kontrol grubundakine göre istatistiksel açıdan anlamlı düşük olduğu bildirilmiştir (p=0,011)(79). Kutlutürk ve arkadaşlarının papiller tiroid karsinomlu hastalarda yaptığı bir çalışmada ötiroidi, aşikar hipotiroidi ve subklinik hipertiroidik evrelerde bakılan PLO'nın kontrol grubununkiyle arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,081) (80).

Pekgör ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipotiroidik hasta grubunda kontrol grubuna göre PLO'nda istatistiksel anlamlı fark saptanmamış olup (p=0,664); Resber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da Hashimoto tiroiditli hastalarda kontrol grubuna göre PLO'nında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (p=0,089) (44, 46). Çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hastalarda kontrol grubuna göre PLO'nda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,531). Çalışmamız bu bulgularla Resber ve arkadaşlarının, Pekgör ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaları destekler niteliktedir.

Resber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LT4 tedavisi alan ve almayan ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalar kıyaslandığında PLO açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0.668) (46). Bizim çalışmamızda da LT4 tedavisi alan ve almayan Hashimoto tiroiditli hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında PLO açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0,544). Çalışmamız bu yönüyle Resber ve arkadaşlarının bulguları ile uyumluluk göstermektedir.

Önalan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidisi olan hasta grubunun PLO ile aşikar hipotiroidisi olan hasta grubunun PLO arasında istatistiksel anlamlı fark gösterilememiştir (p=0,2)(51). Erge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipotiroidik-tirotoksik grubun PLO ile kontrol ve ötiroid gruptaki PLO'na göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir (p<0.001) (p = 0.02)(1). Arpacı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hashimoto tiroiditli hastaların tiroid fonksiyon testlerine göre ayrılan 3 grupta ötiroidi, aşikar ve subklinik hipotiroidi gruplarında kontrol gruplarına göre PLO istatistiksel anlamlı düşük olarak bildirilmiştir (p=0.011)(79). Çalışmamızda ise tiroid fonksiyonlarına göre 3 gruba ayrılan hastalarımızdan aşikar hipotiroidili hastaların PLO'ları subklinik hipotiroidli grup ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır(**p=0,025**). Aşikar hipotiroidili grubun hemogram parametreleri incelendiğinde, kontrol grubuna göre platelet sayısı istatistiksel anlamlı yüksek; lenfosit sayısı istatistiksel anlamlı düşük olduğu görülmüştür (**p=0,014**) (**p=0,012**). Erge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hashimoto tiroiditli hastaların tiroid fonksiyon testlerine göre ayrıldığı gruplarda hipotiroidi-tirotoksik gruptaki PLO kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır (p<0.001). Aynı çalışmada hipotiroidi-tirotoksik grubun platelet sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek, lenfosit sayısı ise istatistiksel

anlamlı düşük olarak sonuçlanmıştır (p<0,001) (p<0,001) (1). Çalışmamız bu bulguları ile Erge ve arkadaşlarının çalışmasına benzer ve destekler niteliktedir. Aşikar hipotiroidi grubunda PLO'nın kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek sonuçlanması bu grubun platelet sayısının kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek olması, lenfosit sayısının ise istatistiksel anlamlı daha düşük olması ile ilişkilendirilmiştir. Literatürdeki çalışmalar da Hashimoto tiroiditli hastalarda PLO'nın yüksek olmasını platelet sayısının artması ve lenfosit sayısının düşmesi ile ilişkilendirmiştir(1,45). Fakat sadece aşikar hipotiroidli hasta grubunda PLO'nın istatistiksel anlamlı yüksek olmasının klinik öneminin ve kullanılabilirliğinin daha iyi anlaşılması için çok merkezli, daha fazla sayıda katılımcıları olan prospektif çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Resber ve arkadaşlarının ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalarda yaptığı çalışmaya yeniden bakacak olursak, tedavi alan ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalar ile kontrol grubu arasında PLO açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,668)(46). Çalışmamızda ötiroid Hashimoto tiroiditli grup da tamamen tedavi alan hastalardan oluşmakta ve kontrol grubu ile arasında PLO değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. Bu açıdan çalışmamızın bulguları Resber ve arkadaşlarının çalışmasına benzer ve destekler niteliktedir.

Kanın şekilli elemanlarının sistemik inflamasyona verdiği yanıttan plateletleri tekrar ele alacak olursak, plateletlerin stresör faktör varlığında sayılarında artış gözlenmektedir. Aynı zamanda daha genç ve aktif plateletler görev yapmaya başlar. Ayrıca genç ve aktif plateletler boyut olarak daha büyüktür. Plateletlerin bu yanıtlarından inflamasyonun göstergesi olarak geliştirilmiş çeşitli indeksler mevcuttur. Bunlardan biri de MPV'dür.

MPV, tiroid hastalıklarında da çalışılmıştır. Arpacı ve arkadaşlarının Hashimoto tiroiditli hastalarda hematolojik parametreleri incelediği çalışmasında vaka ve kontrol gruplarının MPV değeri açısından anlamlı fark saptanmamıştır(p=0.547). Aynı çalışmada tiroid fonskiyon testlerine göre yapılan gruplamada aşikar hipotiroidi, subklinik hipotiroidi, ötiroidi gruplarının MPV değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (p=0.615) (79). Ren ve arkadaşlarının Çin'deki hastalarda MPV ve tiroid fonksiyonu arasındaki

ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yaptığı çalışmada tiroid fonksiyon testlerine göre tüm alt gruplarda MPV değeri açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır(81). Torun ve arkadaşlarının subklinik ve aşikar hipotiroidili premenapozal kadınlarda yaptıkları çalışmada MPV değeri subklinik hipotiroidili grup ve kontrol grubu arasında benzer sonuçlanmış, aşikar hipotiroidide MPV değerleri yüksek sonuçlanmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(82). Çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hasta grubu ile kontrol grubu arasında MPV değerleri açısından anlamlı fark gösterilememiştir(p=0,614). Tiroid fonksiyon testlerine göre ötiroidi, aşikar hipotiroidi, subklinik hipotiroidi olarak ayrılan 3 grupta da MPV açısından istatiksel anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamız bu bulguları ile literatürdeki çalışmaların bulgularını destekler niteliktedir.

Subklinik hipotiroidinin subklinik inflamasyona neden olduğu düşünülmekte ve aynı zamanda aterosklerotik kalp hastalığı açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir. Subklinik hipotiroidide subklinik inflamasyonun göstergesi olarak MPV'nin rolünün incelendiği Erikçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidili hasta grubunun MPV düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir(p<0,001) (83). Çalışmamızda ise subklinik hipotiroidili Hashimoto tiroiditli hasta grubu ve kontrol grubu arasında MPV ölçümlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,487).

6. SONUÇ

Daha çok organa spesifik otoimmun hastalık olarak bilinen Hashimoto tiroiditi ile ilgili çeşitli çalışmalardan elde edilen bulgular otoimmunitenin oluşturduğu inflamasyonun yalnızca tiroid dokusu ile sınırlı kalmayıp hafif, subklinik bir sistemik inflamasyonun da eşlik ettiği düşüncesini oluşturmuştur. Bu hafif, subklinik sistemik inflamasyonu değerlendirebilmek için CRP, MPV, Sİİ, NLO, PLO gibi markerların Hashimoto tiroiditi ile ilişkisi çalışılmıştır. Bu çalışmalardan biri olan çalışmamızdaki bulgularımız NLO ve Sİİ'nin Hashimoto tiroiditli hastalarda sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğu, LT4 replasman tedavisi ile Sİİ değerlerinin tedavi almayan hasta grubuna göre daha düşük olduğu yönündedir. LT4 tedavisi almayan subklinik hipotiroidili hastalarda da Sİİ anlamlı yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda Sİİ ile TSH, sT3, sT4, Anti-TPO düzeyleri ile korelasyon gösterilememiştir. Çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hastalarda ve LT4 replasmanı ile tiroid fonksiyonlarına göre oluşturulan grup ve subgruplarda CRP ve MPV değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hashimoto tiroiditli hastalarda NLO ve Sİİ'nin tanıda, tedavide, LT4 replasmanına yanıtın takibinde kullanılması; subklinik hipotiroidili hastaların LT4 tedavi endikasyonları açısından Sİİ ile değerlendirilmesi; ayrıca Sİİ'nin bir cut-off değeri belirlenebilmesi için çok merkezli, prospektif ve daha büyük örneklem ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Erge E, Kiziltunc C, Balci SB, Atak Tel BM, Bilgin S, Duman TT, et al. A Novel Inflammatory Marker for the Diagnosis of Hashimoto's Thyroiditis: Platelet-Count-to-Lymphocyte-Count Ratio. Diseases. 2023;11(1).
2. Fountoulakis S, Philippou G, Tsatsoulis A. The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. Hormones (Athens). 2007;6(1):25–35.
3. TEMD. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği [Internet]. 2020. Available from: http://www.temd.org.tr
4. Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, Modjeski KL. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. Blood. 2014;123(18):2759–67.
5. Machin SJ, Briggs C. Mean platelet volume: A quick, easy determinant of thrombotic risk? J Thromb Haemost. 2010;8(1):146–7.
6. Keskin H, Kaya Y, Cadirci K, Kucur C, Ziypak E, Simsek E, Gozcu H, Arikan S, Carlioglu A. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio in patients with euthyroid chronic autoimmune thyreotidis. Endocr Regul. 2016 Jul;50(3):148-53. doi: 10.1515/enr-2016-0017. PMID.
7. Carpio-Orantes LD, García-Méndez S, Hernández-Hernández SN. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia. Gac Med Mex. 2020;156(6):527-531.
8. Terry F Davies, MD, FRCP F. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis). 2023;1–29. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-hashimotos-thyroiditis-chronic-autoimmune-thyroiditis?source=search_result&search=Pathogenesis of Hashimoto%27s thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis)&selectedTitle=1~150
9. Chahardoli R, Saboor-Yaraghi AA, Amouzegar A, Khalili D, Vakili AZ, Azizi F. Can Supplementation with Vitamin D Modify Thyroid Autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and Thyroid Profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial. Horm Metab Res. 2019;51(5):296–301.
10. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği,Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu,2023.
11. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. Autoimmun Rev. 2015 Feb;14(2):174-80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016. Epub 2014 Oct 25. PMID: 25461470.
12. 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;84(12):4656–64.
13. Zaletel K, Gaberscek S. Hashimotos Thyroiditis: From Genes to the Disease. Curr Genomics. 2011;12(8):576–88.
14. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: Autoimmune thyroid disease: Old and new players. Eur J Endocrinol. 2014;170(6).
15. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4(8):454–60.
16. Ihnatowicz P, Drywien M, Wator P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of hashimoto's thyroiditis. Ann Agric Environ Med. 2020;27(2):184–93.
17. Liontiris MI, Mazokopakis EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, Vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients.Points that need more investigation. Hell J Nucl Med. 2017;20(1):51–6.
18. Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, Shavrova E, Agate L, Kuchinskaya E, et al. Thyroid

consequences of the Chernobyl nuclear accident. Acta Paediatr Int J Paediatr Suppl. 1999;88(433):23–7.

19. Ghali H, Drissi M, Citerne J, Fouad Hanna V. Numerical simulation of a virtual matched load for the characterization of planar discontinuities. IEEE MTT-S Int Microw Symp Dig. 1992;2(1):1119–22.
20. Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. J Interf Cytokine Res. 2011;31(10):721–31.
21. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. J Autoimmune Dis. 2005;2:1–21.
22. Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. Immunol Today. 1995;16(1):34–8.
23. Buzsaki G. Ctla-4 t. 2000;1039(October):3–6.
24. Fisfalen ME, Palmer EM, Van Seventer GA, Soltani K, Sawai Y, Kaplan E, et al. Thyrotropin-receptor and thyroid peroxidase-specific T cell clones and their cytokine profile in autoimmune thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(11):3655–63.
25. Grubeck-Loebenstein B, Buchan G, Chantry D, Kassal H, Londei M, Pirich K, et al. Analysis of intrathyroidal cytokine production in thyroid autoimmune disease: thyroid follicular cells produce interleukin-1 alpha and interleukin-6. Clin Exp Immunol [Internet]. 1989;77(3):324–30. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2680182%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1542067
26. Mcgregor AM, Ibbertson HK, Smith BR, Hall R. Carbim azole and autoantibody synthes ' is in IHashimoto ' s thyroiditis Thyroxine replacement therapy : prescribing patterns and problems in 2710 patients. 1980;281(October):968–9.
27. Camporeale A, Poli V. Molecular Biotechnology Center, University of Turin, 10126 Turin, Italy. Front Biosci. 2012;17(4):2306–26.
28. Lumachi F, Basso S. Apoptosis: Life through planned cellular death regulating mechanisms, control systems, and relations with thyroid diseases. Thyroid. 2002;12(1):27–34.
29. Lin J der. Clinical review The role of apoptosis in autoimmune thyroid disorders and thyroid cancer. BMJ [Internet]. 2001;322(7301):1525–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420275%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1120572
30. Nordyke RA. The Superiority of Antimicrosomal Over Antithyroglobulin Antibodies for Detecting Hashimoto's Thyroiditis. Arch Intern Med. 1993;153(7):862.
31. Hadj-Kacem H, Rebuffat S, Mnif-Féki M, Belguith-Maalej S, Ayadi H, Péraldi-Roux S. Autoimmune thyroid diseases: Genetic susceptibility of thyroid-specific genes and thyroid autoantigens contributions: Review Article. Int J Immunogenet. 2009;36(2):85–96.
32. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: A 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(3):1095–104.
33. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: Prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(7):3221–6.
34. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev. 2014;13(4–5):391–7.
35. Gan T, Randle RW. The Role of Surgery in Autoimmune Conditions of the Thyroid. Surg Clin North Am. 2019;99(4):633–48.
36. Ross D. Treatment of primary hypothyroidism in adults - UpToDate. UpToDate Clin [Internet]. 2021;1–25. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-primary-hypothyroidism-in-adults?search=hashimoto thyroiditis&source=search_result&selectedTitle=4~117&usage_type=default&display_rank

=4#H2

37. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. Clin Immunol. 2005;117(2):104–11.
38. Czarnywojtek A, Owecki M, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Woliński K, Szczepanek-Parulska E, Budny B, et al. The Role of Serum C-Reactive Protein Measured by High-Sensitive Method in Thyroid Disease. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2014;62(6):501–9.
39. Machin SJ, Briggs C. Mean platelet volume: A quick, easy determinant of thrombotic risk? J Thromb Haemost [Internet]. 2010;8(1):146–7. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03673.x
40. Reserved AR, Uhl L. Automated complete blood count (CBC). 2023;1–44.
41. Yilmaz H, Ertugrul Ö, Ertugrul B, Ertugrul D. Mean platelet volume in patients with subclinical hypothyroidism. Platelets. 2011;22(2):143–7.
42. Klinger MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. J Interferon Cytokine Res. 2002 Sep;22(9):913-22.
43. Yuri Gasparyan A, Ayvazyan L, P. Mikhailidis D, D. Kitas G. Mean Platelet Volume: A Link Between Thrombosis and Inflammation? Curr Pharm Des. 2011;17(1):47–58.
44. Pekgör S, Eryılmaz MA, Kaya İFK. Evaluation of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Patients with Hypothyroidism. Eurasian J Fam Med. 2020;9(3):139–46.
45. Bilge M, Yesilova A, Adas M, Helvaci A. Neutrophil- and Platelet- to Lymphocyte Ratio in Patients with Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019;127(8):545–9.
46. Resber HN, TAKIR M, TORUN C. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio in the Patients with Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis. Medeni Med J. 2023;(August):204–9.
47. Tefferi A. Approach to the patient with thrombocytosis. UpToDate [Internet]. 2020;1–30. Available from: https://www-uptodate-com.ezproxyegre.uniandes.edu.co:8843/contents/approach-to-the-patient-with-thrombocytosis?search=Thrombocytosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
48. Carpio-Orantes L Del, García-Méndez S, Hernández-Hernández SN. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia. Gac Med Mex. 2020;156(6):527–31.
49. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, Tulgar YK, Cakiroglu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: A retrospective study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(7):1300–6.
50. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 2014;20(23):6212–22.
51. Önalan E, Dönder E. Neutrophil and platelet to lymphocyte ratio in patients with hypothyroid hashimoto's thyroiditis. Acta Biomed. 2020;91(2):310–4.
52. Dündar B, Boyaci A, Sangün Ö, Dündar N. Hashimoto thyroiditis in children and adolescents: Evaluation of clinical and laboratory findings. Turk Pediatr Ars. 2011;46(4):309–13.
53. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2019;33(6):101367. Available from: https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367
54. McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. Endocrine. 2012;42(2):252–65.
55. Nalbant A, Aydin A, Tİlla H, Cİnemre H, Nalbant A, Aydin A, et al. Hashimoto Tiroiditli Olgularımızın Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2015;8–20.

56. Gupta G, Sharma P, Kumar P, Itagappa M. Study on subclinical hypothyroidism and its association with various inflammatory markers. J Clin Diagnostic Res. 2015;9(11):BC04–6.
57. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: Cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. Atherosclerosis. 2003;166(2):379–86.
58. Erden S, Buyukozturk S, Vural P, Değirmencioğlu S. Acute-phase reactans in Hashimoto thyroiditis. Int Immunopharmacol. 2008;8(13–14):1863–5.
59. Toruner F, Altinova AE, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. Adv Ther. 2008;25(5):430–7.
60. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E, Brogioni S, Pardini E, Pellegrini G, et al. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. Thyroid. 2003;13(7):643–8.
61. Çiftel S, Tüzün Z. Could the Systemic Immune Inflammation Index Predict Diagnosis, Recovery Time, Hypothyroidism, and Recurrence Rates in Subacute Thyroiditis? Int J Gen Med. 2023;16(April):1375–82.
62. Bittoni A, Pecci F, Mentrasti G, Crocetti S, Lupi A, Lanese A, et al. Systemic immune-inflammation index: a prognostic tiebreaker among all in advanced pancreatic cancer. Ann Transl Med. 2021;9(3):251–251.
63. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. Eur J Clin Invest. 2020;50(5):1–11.
64. Ma J, Li K. Systemic immune-inflammation index is associated with coronary heart disease: a cross-sectional study of NHANES 2009–2018. Front Cardiovasc Med. 2023;10(July):1–8.
65. Liu B, Wang J, Li Y yan, Li K peng, Zhang Q. The association between systemic immune-inflammation index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 1999–2018. Arthritis Res Ther [Internet]. 2023;25(1):1–10. Available from: https://doi.org/10.1186/s13075-023-03018-6
66. Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. J Clin Lab Anal. 2021;35(9).
67. Vural S, Muhtaroğlu A GM. Systemic immune-inflammation index. Med 2023, 10231 e34596. 2023;31(April):1–5.
68. Kars A, Sahin A, Kılıc K, Sakat MS, Bilen A. Systemic immune inflammation index in differentiated thyroid cancers. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2022;42(2):150–4.
69. Hu XY, Liang YC, Zhang HH, Li HL, Liu DL. Association between the Systemic Immune-Inflammation Index and Thyroid Function in U.S. Adults. Mediators Inflamm. 2023;2023:1–12.
70. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, Birati EY, Revivo M, Zuzut M, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. Atherosclerosis [Internet]. 2012;225(2):456–60. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.009
71. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102(1):5–14.
72. ÖNMEZ A, BİLİR E, TORUN S. Akut Pankreatit Şiddeti ile Trombosit Lenfosit Oranı, Nötrofil Lenfosit Oranı, Eritrosit Dağılım Genişliği ve Ortalama Platelet Volümü Arasındaki İlişki. Konuralp Tıp Derg. 2019;11(1):24–9.
73. Aktas G, Sit M, Dikbas O, Erkol H, Altinordu R, Erkus E, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. Rev Assoc Med Bras. 2017;63(12):1065–8.
74. Keskin H, Kaya Y, Cadirci K, Kucur C, Ziypak E, Simsek E, et al. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio in patients with euthyroid chronic autoimmune thyreotidis. Endocr Regul. 2016;50(3):148–53.

75. Marchiori RC, Pereira LAF, Naujorks AA, Rovaris DL, Meinerz DF, Duarte MMMF, et al. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. BMC Endocr Disord. 2015;15(1):1–9.

76. Guclu F, Ozmen B, Kirmaz C, Kafesciler SO, Degirmenci PB, Taneli F, 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(1):27–32.

77. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. J Gynecol Oncol. 2012;23(4):265–73.

78. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis. 2012;34(3):326–34.

79. Arpaci D, Gürol G, Ergenc H, Yazar H, Tocoglu AG, Ciftci IH, et al. A controversial new approach to address hematological parameters in Hashimoto's thyroiditis. Clin Lab. 2016;62(7):1225–31.

80. Kutluturk F, Gul SS, Sahin S, Tasliyurt T. Comparison of Mean Platelet Volume, Platelet Count, Neutrophil/ Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio in the Euthyroid, Overt Hypothyroid and Subclinical Hyperthyroid Phases of Papillary Thyroid Carcinoma. Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets. 2019;19(6):859–65.

81. Ren X, Meng Z, Liu M, Zhu M, He Q, Zhang Q, et al. No associations exist between mean platelet volume or platelet distribution width and thyroid function in Chinese. Med (United States). 2016;95(40):1–8.

82. Torun AN, Uzum AK, Aksoy N. Overt and mild subclinical hypothyroidism do not influence mean platelet volume in premenopausal women having low cardiac risk. Clin Appl Thromb. 2012;18(3):312–5.

83. Erikci AA, Karagoz B, Ozturk A, Caglayan S, Ozisik G, Kaygusuz I, et al. The effect of subclinical hypothyroidism on platelet parameters. Hematology. 2009;14(2):115–7.