



T.C.

AMASYA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

**HASHİMATO HASTALIĞI İLE HUMANİN PEPTİT DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

UĞUR BİÇER

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. BURAK YAZGAN

AMASYA

ŞUBAT 2025

T.C.
AMASYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

**HASHİMATO HASTALIĞI İLE HUMANİN PEPTİT DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uğur BİÇER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Burak YAZGAN

AMASYA
ŞUBAT 2025

Uğur BİÇER tarafından hazırlanan “**HASHİMATO HASTALIĞI İLE HUMANİN PEPTİT DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Moleküler Tıp** Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Burak YAZGAN

Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Başkan: Prof. Dr. Tuba YILDIRIM

Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Doç. Dr. Gülsün MEMİ

Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 06/02/2025

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Doç. Dr. Gonca ÜSTÜN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Sevgili aileme...

ETİK BEYAN

Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Uğur BİÇER

25/12/2024

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ders aşaması, tez konumun belirlenmesi, yürütülmesi ve tezimin yazımı sırasında bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan kıymetli danışman hocam sayın Doç. Dr. Burak YAZGAN'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam sayın Prof. Dr. Akın TEKCAN'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Tuba YILDIRIM'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan Moleküler Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Çalışma sırasında hastalardan kan örneklerinin toplanması için gerekli izinleri esirgemeyen Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi idari personellerine,

Çalışmam sırasında hastalardan kan örneklerinin toplanmasındaki katkı ve desteklerinden dolayı Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan Dilara DEMİR'e ve Tıbbi Sekreter sayın Hülya Gül BALCI'ya,

Çalışma sırasında hasta kan örneklerinin toplanmasındaki katkı ve desteklerinden dolayı Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

Sağladıkları olanaklardan dolayı Amasya Üniversitesi Merkezi Araştırma Uygulama Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne (AUMAULAB), merkez müdürü sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali GÜL'e ve tüm merkez çalışanlarına,

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen ve bilgilerini benimle paylaşan değerli arkadaşlarım Sema TAHTALIOĞLU ve Rumeysa KURŞUN'a

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen aileme ve çalışmalarım sırasında kağıtlarımın kenarlarını yiyen sevimli minik dostum Bıcırık'a sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması FMB- BAP 22-0545 numaralı proje ile Amasya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları.....	4
2.1.1. Tiroid bezi anatomisi	4
2.1.2. Tiroid bezi embriyolojisi	4
2.1.3. Tiroid bezi histolojisi.....	5
2.1.4. Tiroid bezi hormonlarının sentezi.....	6
2.1.5. Tiroid bezi hormonlarının etki mekanizmaları	7
2.1.6. Tiroid bezi hormonlarının fonksiyonları	8
2.2. Tiroid Hastalıkları.....	9
2.2.1. Hipotiroidi	9
2.2.2. Hipertiroidi	10
2.2.3. Hashimoto tiroidi	11
2.2.4. Guatr	12
2.2.5. Graves hastalığı	13
2.2.6. Tiroid kanseri.....	14
2.3. Hashimoto Tiroiditine Ayrıntılı Bakış	15
2.3.1. Tanımı ve prevalansı	15
2.3.2. Gelişimi	17
2.3.3. Klinik belirtileri	18

2.3.4. Tedavi	19
2.4. Tiroid Bezi Hastalıklarının Tanı Yöntemleri.....	19
2.4.1. Biyokimyasal yöntemler	19
2.4.2. Radyolojik yöntemler	19
2.4.3. İnce İğne aspirasyon biyopsisi (İİAB).....	20
2.5. Mitokondriyal Türevli Peptitler.....	20
2.6. Humanin	23
2.7. Humanin ve Hastalıklarla İlişkisi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Gereçler	30
3.1.1. Çalışmada kullanılan ekipmanlar	30
3.1.2. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve sarf malzemeler	30
3.2. Yöntem	31
3.2.1. Kontrol ve hashimato klinik tablosuna sahip hasta profilinin oluşturulması	31
3.2.2. Rutin testlerinin ölçülmesi.....	32
3.2.3. Humanin peptit miktarlarının ELISA ile belirlenmesi	33
3.2.4. İstatistiksel analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1. Bireylerin Sosyodemografik Bulgularının Değerlendirilmesi.....	35
4.2. Hashimato Hastalığında Tiroid Fonksiyon Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi....	36
4.3. Hashimato Hastalığında Rutin Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	43
4.4. Hashimato Hastalığında Rutin Tam Kansayım Sonuçlarının Değerlendirilmesi	45
4.5. Hashimato Hastalığında Humanin Peptit Sonuçlarının Değerlendirilmesi	48
4.6. Humanin Peptit Düzeyleri ile Tiroid Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi.....	50
4.7. Humanin Peptit Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Testleri Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi.....	50
4.8. Humanin Peptit Düzeyleri ile Rutin Tam Kansayım Değerleri Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi	51
4.9. Humanin Peptit Düzeyleri ile FT3, FT4, TSH, A-TPO ve A-TG Arasındaki Regresyon	53
4.10. Humanin Peptit Düzeyleri ile Lenfosit/Monosit ve Nötrofil/Lenfosit Oranları Arasındaki Regresyon.....	54

5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR.....	61
EKLER	77
EK-1. Hastane Onay Raporu	78
EK-2. Etik Kurul Raporu	79
ÖZGEÇMİŞ	80



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. Kullanılan Ekipmanların Marka ve Kullanım Amaçları	30
Tablo 3.2. Deney Grupları ve Özellikleri	31
Tablo 4.1. Hashimoto Gelişimine Cinsiyetin Etkisi	35
Tablo 4.2. Hashimoto Gelişimine Yaşın Etkisi	35
Tablo 4.3. Hashimoto Hastalığı Gelişiminin Rutin Biyokimya Sonuçlarına Etkisi	43
Tablo 4.4. Hashimoto Hastalığı Gelişiminin Rutin Tam Kan Sayım Sonuçlarına Etkisi	45
Tablo 4.5. Serum Humanin Peptit Düzeyleri ile Tiroid Fonksiyon Testleri Arasındaki. İlişki	50
Tablo 4.6. Serum Humanin Peptit Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Testleri Arasındaki İlişki	51
Tablo 4.7. Serum Humanin Peptit Düzeyleri ile Rutin Tam Kan Sayım Testleri Arasındaki İlişki	52
Tablo 4.8. Serum Humanin Peptit Düzeyleri ile FT3, FT4, TSH, A-TPO ve A-TG Arasındaki Regresyon	54
Tablo 4.9. Serum Humanin Peptit Düzeyleri ile Lenfosit/Monosit ve Nötrofil/Lenfosit Oranları Arasındaki Regresyon	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Tiroid Bezinin Anatomik Görünümü	4
Şekil 2.2. Folikül Epiteli ve Koloidin İzlendiği Tiroid Bezinin Histopatolojik Görünümü	5
Şekil 2.3. Tiroid hormonu sentezi	6
Şekil 2.4. Tiroid Hormonu Salgılanmasının ve Sentezinin Hipotalamus, Hipofiz ve Tiroid Bezi Eksen (HPT Eksen) Tarafından Düzenlenmesi.	7
Şekil 2.5. Graves Hastalığının Klinik Görünümleri	14
Şekil 2.6. Hashimoto Hastalığının Patogenezi	16
Şekil 2.7. Tiroid Hormonu Eksikliğinin Belirtileri ve Semptomları	17
Şekil 2.8. Hashimoto Tiroiditinin Sonografik Görünümü	18
Şekil 2.9. Mitokondri Kaynaklı Peptitler	21
Şekil 2.10. Humanin ve Küçük Humanin Benzeri Peptitler'in (SHLP'ler) İnsan Mitokondriyal DNA'sındaki Açık Okuma Çerçevelerine (ORF'ler) ait lokalizasyonu	23
Şekil 2.11. Humanin Peptid Dizi Analizi 1	24
Şekil 2.12. Humanin Peptid Dizi Analizi 2	25
Şekil 4.1. Hashimoto Hastalığı Gelişiminde FT3 Düzeyleri	36
Şekil 4.2. Hashimoto Hastalığı Gelişiminde FT4 Düzeyleri	37
Şekil 4.3. Hashimoto Hastalığı Gelişiminde TSH Düzeyleri	37
Şekil 4.4. Hashimoto Hastalığı Gelişiminde FT3/FT4 Düzeyleri	38
Şekil 4.5. Hashimoto Hastalığı Gelişiminde FT3 İndeksi Düzeyleri	38
Şekil 4.6. Hashimoto Hastalığı Gelişiminde FT4 İndeksi Düzeyleri	39
Şekil 4.7. Hashimoto Hastalığı Gelişiminde TSH İndeksi Düzeyleri	40
Şekil 4.8. Hashimoto Hastalığı Gelişiminde FT3I/TSHI Düzeyleri	40
Şekil 4.9. Hashimoto Hastalığı Gelişiminde FTHI Düzeyleri	41
Şekil 4.10. Hashimoto Hastalığı Gelişiminde A-TPO Düzeyleri	42
Şekil 4.11. Hashimoto Hastalığı Gelişiminde A-TG Düzeyleri	42
Şekil 4.12. Humanin Peptiti Standart Grafiği	49
Şekil 4.13. Hashimoto Hastalığı Gelişiminde Humanin Peptit Düzeyleri	49

RESİMLER DİZİNİ

Resim 3.1. Humanin Peptit Miktarlarının ELISA Yöntemiyle Ölçülmesi	34
---	----



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
°C	Santigrat Derece
%	Yüzde
>	Büyük
<	Küçük
≥	Büyük veya eşit
≤	Küçük veya eşit
µg	Mikrogram
α	Alfa
β	Beta
Ca	Kalsiyum
cm	Santimetre
dL	Desilitre
fL	Femtolitre
gr	Gram
L	Litre
mL	Mililitre
mmol	Milimol
mg	Miligram
mIU	mili-uluslararası birim
ng	Nanogram
pg	Pikogram
rpm	Dakikada devir

Kısaltmalar**Açıklama**

Ala	Alanin
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMD	Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu
APP	Amiloid Öncül Protein
Arg	Arjinin
Asp	Aspartik Asit
AST	Aspartat Aminotransferaz
A-TG	Anti-tiroglobulin
A-TPO	Anti-tiroid peroksidaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cDNA	Tamamlayıcı DNA
Cys	Sistein
D1	Deiyodinaz 1
D2	Deiyodinaz 2
D3	Deiyodinaz 3
Da	Dalton
DNA	Deoksiriboz Nükleik Asit
DIT	Diiyodotirozin
DUOX1	İkili Oksidaz 1
DUOX2	İkili Oksidaz 2
ED	Endotel Disfonksiyonu
ECL	Elektrokemiluminesans
ELİSA	Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Test
FAD	Ailesel Alzheimer Hastalığı
FT3	Serbest T3
FT4	Serbest T4
GD	Graves Hastalığı
Glu	Glutamin
Gly	Glisin
GSH	Glutatyon
HbA1c	Hemoglobin A1c

HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HPT	Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid
HN	Humanin
HNG	Humanin G
HT	Hashimoto Tiroiditi
IL	İnterlökin
Ile	İzolösin
IT	İyodür Taşıyıcısı
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
K	Potasyum
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KH	Konjenital Hipotiroidizm
LAT	L Tipi Taşıyıcılar
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Leu	Lösin
Lys	Lizin
MCT	Monokarboksilat Taşıyıcı
MDP	Mitokondriyal Türevli Peptit
Met	Metiyonin
MIT	Monoiodotirozin
MNG	Multinodüler Guatr
MOTS-c	12S rRNA-c'nin Mitokondriyal Açık Okuma Çerçevesi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	Mesajcı RNA
mtDNA	Mitokondriyal DNA
Na	Sodyum
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NF	Nekroz Faktörü
NIS	Na ⁺ /I ⁻ Simporter
NOX	NADPH Oksidaz
OATP	Organik Anyon Taşıyıcıları
ORF	Açık Okuma Çerçevesi
Phe	Phenylalanine

PLC	Fosfolipaz C
Pro	Prolin
PS1	Presenilin 1
PS2	Presenilin 2
RAI	Radyoaktif İyot
RNA	Ribonükleik Asit
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RPE	Retina Pigment Epiteli
rRNA	Ribozomal RNA
RXR	Retinoik Asit Reseptörü
Ser	Serin
SHLP	Küçük Humanin Benzeri Peptit
SMCT1	Sodyum Bağlı Monokarboksilat Taşıyıcısı 1
sORF	Mitokondriyal DNA Kısa Açık Okuma Çerçevesi
T2D	Tip 2 Diyabet
TA	Toksik Adenom
TH	Tiroid Hücreleri
Thr	Treonin
TMNG	Toksik Multinodüler Guatr
TPO	Tiroid Peroksidaz
TR	Tiroid Reseptörleri
TRAb	Tirotropin Reseptör Antikorları
TRE	Tiroid Hormonu Yanıt Elemanları
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TR α	Tiroid Hormon Reseptörü α
TR β	Tiroid Hormon Reseptörü β
tRNA	Taşıyıcı RNA
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
USG	Ultrasonografi
Val	Valin
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

HASHİMOTO HASTALIĞI İLE HUMANİN PEPTİT DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI Uğur BİÇER

Amasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Yüksek Lisans, Şubat/2025
Danışman: Doç. Dr. Burak YAZGAN

Hashimoto hastalığı en sık görülen otoimmün tiroid fonksiyon bozukluğudur. Hashimoto tiroiditi kazanılmış hipotiroidizmin en sık görülen nedeni olup histopatolojik olarak tiroid parankiminde diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrotik gelişim ve parankimal atrofi ile karakterizedir. Hashimoto hastalığında düzeyleri yükselen Anti- Tiroid peroksidaz (A-TPO) ve anti-tiroglobulin (A-TG) otoantikörleri tiroid bezine hasar vererek tiroid bezinin kademeli olarak yıkımına yol açmaktadır. Enerji homeostazı, canlı organizmalarda enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengedir. Mitokondri türevli peptitler yeni bir biyoaktif peptit sınıfıdır. Humanin, mitokondriyal genomda 16S ribozomal RNA (rRNA) geni MT-RNR2 tarafından kodlanan ve MTRNR2L olarak adlandırılan mitokondriyal türevli bir peptittir. Bu peptit özellikle metabolik dengenin devamlılığı, enerji homeostazı ve oksidatif reaksiyonları regüle etmektedir. Ayrıca bu peptitin osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus ve nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu bir rolü olduğu belirtilmektedir. Ancak humanin peptiti ve hashimoto hastalığı arasındaki ilişki bilinmemektedir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı, hashimoto hastalarında humanin peptit düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri araştırmaktır. Bu amaçla hashimoto tanısı olmayan bireyler kontrol grubuna ve hashimoto tanısı olan bireyler ise hashimoto grubuna dahil edilmiştir. Hastalardan alınan kan örneklerinden tiroid fonksiyon testleri (FT3, FT4, TSH, A-TPO ve A-TG), tam kan sayım testleri ve biyokimya parametreleri otoanalizör ile belirlenmiştir. FT3/FT4, FT3 indeksi, FT4 indeksi, TSH indeksi, FTHI ve FT3I/TSHI oranları hesaplanmıştır. Ayrıca serum humanin peptit seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Hashimoto grubundaki kadın cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanında TSH, A-TG ve A-TPO değerleri Hashimoto hastalarında yüksek bulunmuştur. Ancak diğer tiroid fonksiyon testleri, rutin biyokimya değerleri, hematoloji parametreleri ve indekslerde anlamlı bir değişim bulunamamıştır. Hashimoto grubundaki bireylerin humanin peptid düzeylerinin kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun yanında humanin ile A-TPO arasında pozitif yönlü ($r: 0,241$; $p: 0,024$) ve potasyum arasında negatif yönlü ($r: -0,251$; $p: 0,018$) bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Ancak diğer parametreler ile anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bu bulgular hashimoto hastalığı gelişiminde humanin peptidinin bir rolü olabileceğini ve potansiyel bir biyobelirteç adayı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: A-TPO, Hashimoto Hastalığı, Humanin, Mitokondriyal Türevli Peptitler, Tiroid Fonksiyon Bozukluğu.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN HASHIMOTO DISEASE AND HUMANIN PEPTIDE LEVELS

Uğur BİÇER

Amasya University, Institute of Health Sciences
Department of Molecular Medicine, MSc, February/2025
Supervisor: Assoc. Prof. Burak YAZGAN

Hashimoto's disease is the most common autoimmune thyroid dysfunction. Hashimoto's thyroiditis is the most common cause of acquired hypothyroidism and is histopathologically characterized by diffuse mononuclear cell infiltration in the thyroid parenchyma, fibrotic development, and parenchymal atrophy. Anti-Thyroid peroxidase (A-TPO) and anti-thyroglobulin (A-TG) autoantibodies, which are elevated in Hashimoto's disease, damage the thyroid gland and lead to its gradual destruction. Energy homeostasis is the balance between energy intake and energy expenditure in living organisms. Mitochondria-derived peptides are a new class of bioactive peptides. Humanin is a mitochondrial-derived peptide called MTRNR2L, encoded by the 16S ribosomal RNA (rRNA) gene MT-RNR2 in the mitochondrial genome. This peptide regulates the maintenance of metabolic balance, energy homeostasis and oxidative reactions. It is also stated that this peptide has a protective role in osteoporosis, cardiovascular diseases, diabetes mellitus and neurodegenerative diseases. However, the relationship between humanin peptide and Hashimoto's disease is unknown. In light of this information, the aim of our study is to investigate changes in humanin peptide levels in Hashimoto patients. For this purpose, individuals without Hashimoto's diagnosis were included in the control group and individuals with Hashimoto's diagnosis were included in the Hashimoto group. Thyroid function tests (FT3, FT4, TSH, A-TPO and A-TG), hematology and biochemistry parameters were determined from routine blood samples taken from the patients with an autoanalyzer. FT3/FT4, FT3 index, FT4 index, TSH index, FTHI and FT3I/TSHI ratios were calculated. In addition, serum humanin peptide levels were measured by ELISA. The female gender distribution and mean age in the Hashimoto group were found to be higher compared to the control group. In addition, TSH, A-TG and A-TPO values were found to be high in Hashimoto patients. However, no significant change was found in other thyroid function tests, routine biochemistry values, hematology parameters and indices. Humanin peptide levels were found to be significantly higher in the Hashimoto's group than in the control group. In addition, a positive correlation was found between humanin and A-TPO ($r: 0.241$; $p: 0.024$) and a negative correlation was found between potassium ($r: -0.251$; $p: 0.018$). However, no significant correlation was found with other parameters. These findings suggest that Humanin peptide may have a role in the development of Hashimoto's disease and may be a potential biomarker candidate.

Keywords: A-TPO, Hashimoto's Disease, Humanin. Mitochondrial Derived Peptides, Thyroid Dysfunction.

1. GİRİŞ

Tiroid hastalıkları dünya çapında gözlenen en önemli halk sağlığı problemlerinden birisidir [1-2]. Tiroid hastalıklarının küresel insidansı %5 ile %10 arasında değişmektedir [3]. Amerika'da nüfusun %4,6'sında hipotiroidizm, %1,3'ünde ise hipertiroidizm tespit edilmiştir. Ancak Avrupa ülkelerinde bu rakamlar sırasıyla %3,05 ve %0,75'tir [4]. Pakistan'da hipotiroidizm ve hipertiroidizm prevalansı sırasıyla %4,1 ve %5,1 iken, subklinik hipertiroidizm ve subklinik hipotiroidizm prevalansı sırasıyla %5,8 ve %5,4'tür [3,4,5]. Hipotiroidizm ve hipertiroidizmin prevalansı kadınlarda erkeklere göre ve yaşlı bireylerde genç nüfusa göre daha yüksek gözlenmektedir [6,7].

Tiroid bozukluklarının görülme sıklığı cinsiyet, yaş, ırk ve coğrafi olarak farklılık göstermektedir [8]. Dünya nüfusunun neredeyse üçte biri iyot eksikliği olan bölgede yaşamaktadır ve iyot eksikliğinin dünya çapında tiroid disfonksiyonunun önde gelen nedenlerinden biri olduğu belirtilmektedir [9].

İyot, tiroid hormonlarının yani Triiyodotironin (T3) ve Tiroksin (T4)'in önemli bir doğal bileşenidir. Tiroid hormonlarının normal miktarlarda üretimi için yeterli iyot alımı gereklidir. Günlük önerilen iyot dozu erişkinler için 150 µg, çocuklar için 90-120 µg ve gebeler için 250 µg'dır [10].

Tiroid bezi insan vücudundaki en büyük endokrin bezlerden birisidir [11]. Tiroid bezi soluk borusunun ön kısmında yer alır ve 2 lobdan oluşmaktadır. Tiroid bezleri, hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) eksenini tarafından kontrol edilen T3 ve T4 gibi tiroid hormonlarını salgılar. Bu hormonlar karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının kontrolünü sıkı şekilde sağlamaktadır [3].

Tiroid hastalıkları hipertiroidizm ve hipotiroidizm olarak sınıflandırılmaktadır. Hipertiroidizm T3 ve T4 konsantrasyonlarının yüksek olduğu, hipotiroidizm ise serumda bu hormonların konsantrasyonlarının düşük olduğu durumları tanımlamaktadır [12].

Tiroid disfonksiyonu birçok problemde beraberinde getirmektedir [13]. Tedavi edilmezse veya göz ardı edilirse ciddi morbidite ile ilişkilidir. Hipotiroidizm hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler ve serebral olaylar ile bağlantılıdır. Tedavi edilmezse miksödem komasına neden olabilir. Hashimoto hastalığı en sık görülen otoimmün tiroid fonksiyon bozukluğudur. Hashimoto tiroiditi kazanılmış hipotiroidizmin en sık görülen nedeni olup histopatolojik olarak tiroid parankiminde diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrotik gelişim ve parankimal atrofi ile karakterizedir. Hashimoto

hastalığında düzeyleri yükselen A-TPO ve A-TG otoantikörleri tiroid bezine hasar vererek tiroid bezinin kademeli olarak hasarlanmasına yol açmaktadır.

Mitokondri, enerji üretimi ve metabolizmasındaki rolünün yanı sıra apoptoz, oksidatif stres ve kalsiyum homeostazisinde de önemli bir rol oynar. Mitokondri disfonksiyonunun yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıklarla ilişkilendirilmesi, bu organelin hücre homeostazisinin korunmasındaki önemini göstermektedir. Mitokondri, çekirdeğe translokasyon ve DNA ile etkileşim yoluyla transkripsiyonel stres tepkisine aracılık eden bazı spesifik peptitler üretir. Bu peptitler mitokondriyal türevli peptitler (MDP'ler) olarak adlandırılmaktadır ve metabolizmanın düzenleyicileridir. Çalışmalar, MDP'lerin anti-oksidatif stres, anti-inflamatuvar yanıtlar ve anti-apoptoz yoluyla sitoprotektif etkilerinin olduğunu göstermektedir [14, 15].

Mitokondriyal DNA (mtDNA) molekülleri dairesel ve çift sarmallıdır. İnsanlarda bu yapı 16.569 nükleotidden oluşmaktadır [16]. MtDNA fonksiyonel MDP'leri kodlamaktadır. Bu peptit sınıfı humanin (HN), 12S rRNA-c'nin mitokondriyal açık okuma çerçevesini (MOTS-c) ve mitokondriyal proteomun ekspresyonunu genişleten küçük HN benzeri peptitleri (SHLP'ler) içerir [17].

Enerji homeostazı, canlı organizmalarda enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengedir. Humanin, mitokondriyal genomda 16S ribozomal RNA geni MT-RNR2 tarafından kodlanan ve MTRNR2L olarak adlandırılan mitokondriyal türevli bir peptittir. Mitokondri türevli peptitler yeni bir biyoaktif peptit sınıfıdır. Bu peptit özellikle metabolik dengenin devamlılığı, enerji homeostazı ve oksidatif reaksiyonları regüle etmektedir. Ayrıca bu peptitin osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus ve nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu bir rolü olduğu belirtilmektedir. Ancak humanin peptiti ve hashimato hastalığı arasındaki ilişki bilinmemektedir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı, hashimato hastalarında humanin peptit düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri araştırmaktır. Bunun yanında araştırmanın problemleri;

- 1) Hashimato hastalığında humanin sonuçları sağlıklı bireylere oranla nasıl değişmektedir?
- 2) Humanin peptidi ile tiroid fonksiyon testleri arasında bir korelasyon var mıdır?
- 3) Humanin peptidi ile rutin biyokimya testleri arasında bir korelasyon var mıdır?
- 4) Humanin peptidi ile rutin tam kan sayım testleri arasında bir korelasyon var mıdır?

Sonuçlara bakıldığında TSH, A-TPO ve A-TG miktarları hashimato hastalığı ile birlikte anlamlı miktarda artmıştır. Ayrıca benzer olarak humanin miktarında hashimato hastalığında kontrol grubuna kıyasla arttığı gözlenmiştir. Bunu yanında A-TPO ile humanin arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmaktadır. Elde ettiğimiz bu sonuçlar hashimato hastalığı seyrinde humanin peptit seviyelerinde bir artış olduğunu göstermektedir. Bu çalışma tiroid disfonksiyonunu gösteren yeni bir belirteç olabilme ya da tedavi sürecini takip etmede kullanılabilme potansiyeline sahip bu peptidin klinik değerlendirmesi açısından önemlidir.

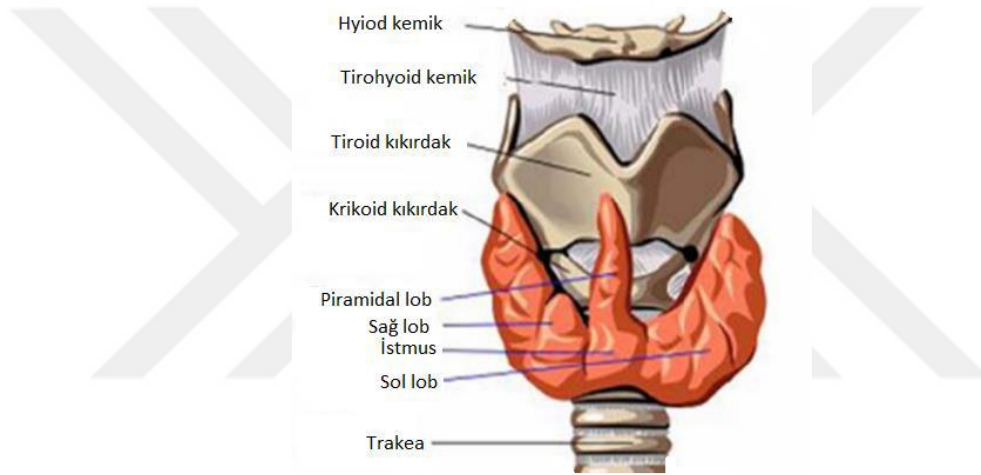


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları

2.1.1. Tiroid bezi anatomisi

Tiroid bezi boynun ön tarafında, soluk borusunun hemen önünde yer alan endokrin bir organdır. Bu bez tarafından salgılanan hormonlar; vücudun büyümesi, enerji metabolizması ve organların gelişimi gibi temel fizyolojik mekanizmaların homeostatik kontrolünü sağlamaktadır. Tiroid bezi ortada isthmus ile birleşen sağ ve sol lobdan oluşan kelebek şeklinde bir bezdir. Tiroid bezinin anatomik görünümü Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Tiroid bezinin anatomik görünümü [18]

Tiroid bezi erişkin bir bireyde açık kahverengi renkte olup sert bir yapıya sahiptir. Tiroid bezinin yaklaşık 15-20 gram ağırlığında olduğu bildirilmiştir. Loblar ortalama olarak 4 cm uzunluğunda, 2 cm eninde ve 2 cm kalınlığındadır. Tiroid bezi larinkse asılı halde bulunur ve trakeaya tutunur. Yutkunma sırasında tiroid bezi de aşağı yukarı doğru hareket etmektedir [19].

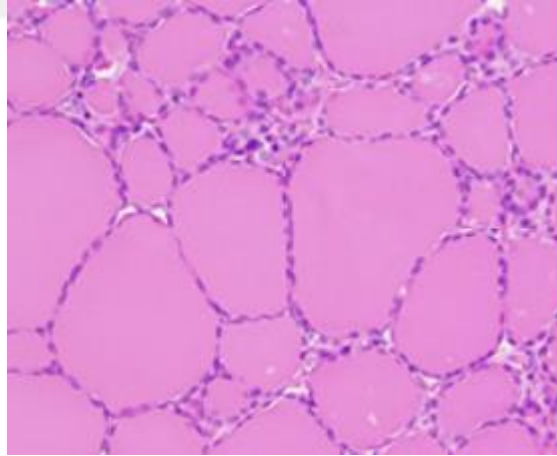
2.1.2. Tiroid bezi embriyolojisi

Embriyonik dönemde ilk oluşan endokrin bez tiroid bezi olarak tanımlanmıştır [20, 21]. Birinci ve ikinci faringeal cebin orta hattında endodermal tabakanın gelişmesiyle gebeliğin dördüncü haftasında oluşmaya başlar [22, 23]. Gebeliğin 7. haftasına kadar bu embriyonal yapının hyoid kemiği altında ikinci, üçüncü ve dördüncü laringeal kıkırdakların önünde yerini almaktadır [22, 24]. Ektodermal bir organ olan tiroid bezi

gelişimini 8. ve 9. haftalarda tamamlar. İyot alımını gerektiren tiroksin sentezini ise 10. haftalarda gerçekleştirdiği belirtilmiştir [25]. 10. haftanın sonunda tiroid bezinde foliküllerin oluştuğu, tiroidin iyot tutmasının ve kolloid sentezlenmesinin başladığı tespit edilmiştir. TSH'nın gebeliğin 13. haftasından itibaren hipofiz ve serumda bulunabileceği, 18. haftadan itibaren de TSH ve T4'ün de paralel olarak artmaya başladığı ve tiroid dokusundaki iyot konsantrasyonlarının yüksek düzeylere çıktığı belirtilmiştir [26, 27]. 30-35. haftalardan itibaren de hipotalamus, hipofiz ve tiroid ekseninin fonksiyonel olarak olgunlaştığı ve TSH, T3 ve T4 düzeylerinin doğumdan sonraki birkaç hafta içinde erişkindeki normal seviyeye ulaştığı bildirilmiştir [26, 28].

2.1.3. Tiroid bezi histolojisi

Tiroid bezi foliküler yapıdadır. Tiroid folikülleri tiroid bezinin yapısal ve fonksiyonel birimleridir. Foliküllerin birleşimi ile lobüller ve lobüllerin biraraya gelmesiyle de tiroid bezi loblarının oluştuğu görülmektedir. Yaklaşık olarak 30-40 kadar folikülün bir araya gelmesi sonucu lobüller oluşmaktadır. Foliküller genellikle tek katlıdır. Foliküllerin içerisinde jelatinimsi kolloid madde bulunmaktadır (Şekil 2.2) [29, 30].



Şekil 2.2. Folikül epiteli ve koloidin izlendiği tiroid bezinin histopatolojik görünümü [31]

Hücrelerin şekilleri fonksiyonel uyarı sonucunda değişmektedir. Uyarılmamış folikül hücreleri daha yassılaşmış, hücre yüksekliği az ve lümende kolloid miktarı artmış durumdadır. Buna karşın uyarılmış folikül hücrelerinde hücre yüksekliği artar ve lümende kolloid miktarı azalmış durumdadır.

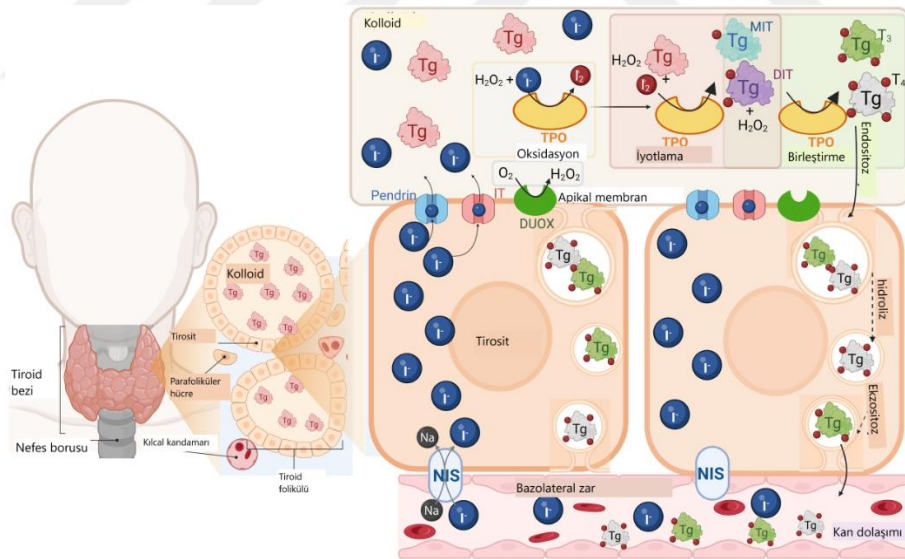
Folikül hücrelerine tiroisit adıda verilmektedir. Bir tiroid folikülü esas olarak üç tip hücreden oluşmaktadır. Bunlar follikül hücresi, oksifilik hücreler ve parafolliküler hücrelerdir. Bu hücrelere A, B ve C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi tiroid

hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur. A hücresi TSH hormonunun etkisi altındadır. B hücresi TSH reseptörü içerir. B hücresi tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın görevi tam olarak bilinmemektedir. C hücresi kalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve A hücrelerinin aksine TSH'nin etkisi altında değildir [32].

2.1.4. Tiroid bezi hormonlarının sentezi

Tiroid hormonları (TH) tiroid bezindeki foliküler hücreler tarafından sentezlenir ve salgılanır [33, 34].

TH sentezinden sorumlu tirositler, foliküllerin bazolateral tarafında yer alan Na^+/I^- simporteri (NIS) aracılığıyla aktif taşınmayla inorganik iyodidi (I^-) alırlar [35]. Daha sonra I^- , sitozolden apikal membrana doğru difüze olur. Pendrin ve insan apikal iyodür taşıyıcısı (IT) dahil olmak üzere çeşitli moleküller pasif taşınma yoluyla plazma membranının apikal tarafına geçer [36, 37]. Plazma zarının apikal tarafında nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz (NOX), ikili oksidaz 1 (DUOX1) ve ikili oksidaz 2 (DUOX2) bulunur (Şekil 2.3) [38, 39].



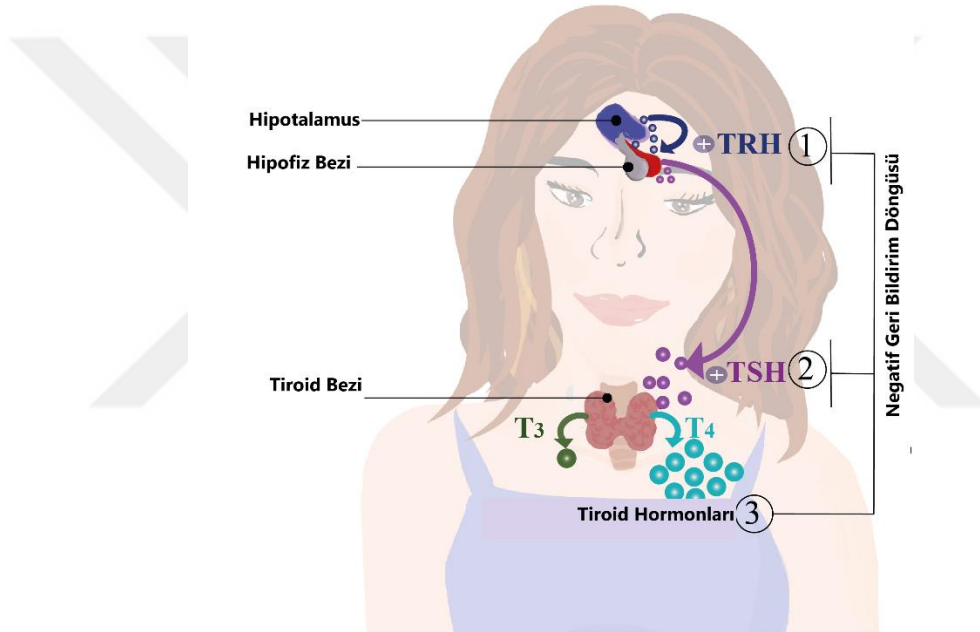
Şekil 2.3. Tiroid hormonu sentezi [40]

Bu enzimlerin temel amacı, tirositleri oksidatif strese korumaktır [41, 42]. I^- kolloid içine taşındığında, tiroperoksidaz (TPO) enzimi (H_2O_2 varlığında) onun oksidasyonunu (I_2 oluşumu) ve ardından Tg'deki bir tirozin kalıntısına kovalent birleşmesini katalize eder [42, 43]. Bu reaksiyonun ürünleri 3-iyodotirozin veya monoiyodotironin (MIT) ve 3,5-diiyodotirozin veya diiyodotirozindir (DIT). TPO enzimi

iki DIT'ı birleştirerek T4 oluşturur. Bir DIT ve bir MIT birleşerek T3 oluşturur. Her iki reaksiyon da oksitleyici ajan olarak H_2O_2 varlığında meydana gelir [42]. Tiroid bezi TSH tarafından uyarıldığında, Tg'ler tiroositler tarafından endositozla alınır. Lizozomlarla birleşerek Tg kalıntılarının T4 ve T3'e hidrolizinin gerçekleşmesinden sonra bu hormonların tiroid bezine salınması sağlanır [40].

2.1.5. Tiroid bezi hormonlarının etki mekanizmaları

T4, üretilen TH'lerin çoğunluğunu oluştururken T3 daha az üretilmektedir. Ancak aktivite bakımından T3 ana aktif biyolojik formdur [33, 44, 45]. TH'lerin üretimi ve dolaşıma salınması, HPT eksenini tarafından düzenlenir [46].



Şekil 2.4. Tiroid hormonu salgılanmasının ve sentezinin hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezi eksenini (HPT eksenini) tarafından düzenlenmesi [40]

Burada, hipotalamik paraventricüler çekirdekteki nöronlar tirotropin salgılatıcı hormonu (TRH) üreterek salgılarlar ve bu da hipofizinin TSH salgılamasını teşvik eder [46]. TSH, tiroid bezinde bulunan reseptörlerine bağlanarak, TH'lerin salgılanmasına aracılık eder ve bunun yanında NIS, Tg ve TPO gen ekspresyonunu uyararak T4 ve T3'ün dolaşıma salınmasını teşvik eder (Şekil 2.4) [46, 47].

Kan dolaşımında TH'lerin artışı, HPT ekseninde negatif geri bildirimi tetikleyerek TSH üretimini azaltır [48]. T4 hormonunun TSH mRNA transkripsiyonunu azaltarak bu düzenlemeyi yaptığı belirtilmiştir [33, 49, 50].

T4'ün T3'e dönüşümü, iyodotironin deiyodinaz kapasitesine sahip selenoproteinler olan deiyodinazlar 1, 2 ve 3 (sırasıyla D1, D2 ve D3) aracılığıyla gerçekleşir [51]. Genel olarak D1 ve D2, T4'ü T3'e dönüştürür ve T3'ü (rT3; 3,3',5'-triiodotironin) T2'ye (3,3'-diiodotironin) çevirir. D3, T4'ü rT3 veya T2'ye dönüştürerek pasif hale getirir [51].

TH'ler lipofilik moleküller olmalarına rağmen pasif taşıma yoluyla kan dolaşımından alınırlar [44, 52]. Ayrıca monokarboksilat taşıyıcıları (MCT), özellikle MCT 1, 4, 8 ve 10 ve sodyum bağlı monokarboksilat taşıyıcısı 1 (SMCT1) gibi çeşitli taşıyıcılar aracılığıyla hücrelere girebilirler [44, 52]. Ek olarak, organik anyon taşıyıcıları (OATP1A2 ve OATP1C1) ve L tipi taşıyıcılar 1 ve 2 (LAT1/2) da TH'lerin aktif taşıyıcıları olarak tanımlanmıştır [44, 52].

TH'ler, hedef hücrelerde Tiroid Hormon Reseptörü α (TR α) ve Tiroid Hormon Reseptörü β (TR β) olarak bilinen nükleer proteinler aracılığıyla genomik bir etki oluşturmaktadır [53, 54]. TR'ler, tiroid hormonu yanıt elemanları (TRE) ile DNA üzerindeki hedef gen bölgelerini tanır [53, 54]. Bu reseptörlerin, retinoik asit reseptörü (RXR) gibi diğer proteinlerle karmaşık yapılar oluşturduğu bilinmektedir [53, 54]. Gen düzenlemesi üzerindeki etkilerine ek olarak, TH'ler, hücre dışı matriks proteinleriyle etkileşime giren [55] transmembran protein α Vb3 integrinine bağlanarak genomik olmayan etki mekanizmaları, fosfolipaz C (PLC) yolu ve hücre dışı sinyallerle düzenlenen MAPK proteinlerini aktive ederek hücreSEL sinyal kaskadını başlatabilir [55]. MAPK aktivasyonu sonrasında TR β a reseptör fosforilasyonu üzerinden gen ifadesi düzenlenmektedir [56].

2.1.6. Tiroid bezi hormonlarının fonksiyonları

Tiroid hormonlarının enerji metabolizmasını düzenlemede önemli görevleri bulunmaktadır. Bazal metabolizma hızının düzenlenmesi, bunun yanında besin alımını ve iştahı etkilediğinden vücut ağırlığının korunmasında da etki göstermektedir. Tiroid hormonunun fazla miktarda salgılanması sonucunda bazal metabolik hız artmaktadır. Bu durumun aksine tiroid hormonu hiç üretilmediğinde ya da az üretildiğinde ise bazal metabolik hız düşmektedir. Tiroid hormonundaki artış vücut ağırlığında azalmaya, tiroid hormonundaki azalma ise vücut ağırlığında artışa sebep olmaktadır.

Tiroid bezinden salgılanan hormonlar büyüme, gelişme ve mental fonksiyonların oluşumu gibi olayları da düzenlemektedir. Erişkin dönemde ise sadece metabolizma üzerindeki fonksiyonları devam etmektedir.

Dinlenme halinde de tiroid hormonları enerji tüketimi ile ilgili birçok metabolik yolu düzenlemektedir. Ayrıca tiroid hormonları hepatik mitokondriyal metabolizmanın düzenlenmesinde de etki göstermektedir.

2.2.Tiroid Hastalıkları

Tiroid hastalıkları en sık görülen endokrin bozukluklardır. Tiroid hastalıklarının prevalansı cinsiyet, yaş ve ırk farklılığına göre değişmektedir [57, 58]. Tiroid hastalıkları sıklıkla görülen fakat teşhisi ve tedavisi kolay, ancak teşhis ve tedavi edilmezse çok ciddi etkileri olabilen bir hastalık grubudur. Tiroid metabolizması hastalıkları genel olarak; Hipotiroidi, Hipertiroidi, Hashimoto Tiroidi, Guatr, Graves Hastalığı ve Tiroid Kanseridir.

2.2.1. Hipotiroidi

Tiroid hormonlarının çeşitli sebeplerle yetersiz üretimi ya da salgılanması sonucu ortaya çıkan düşük tiroid hormonu seviyeleri hipotiroidi olarak tanımlanmaktadır.

Hipotalamus, TSH üretmesi için hipofiz bezini uyaran TRH salgılamaktadır. TSH, tiroid bezini esas olarak T4 ve daha düşük miktarlarda T3 üretmesi ve salgılaması için uyarır. T4'ün yarı ömrü 7-10 gündür. T4 5'-deiyodinasyon yoluyla T3'e dönüştürülür. Büyük ölçüde T3 ve T4 seviyeleri, TRH ve TSH üretimi üzerinde geri bildirimde bulunur. Bunların herhangi birinin yapısında ve işlevindeki değişiklik hipotiroidizme neden olabilir [8-10].

TSH yetersizliği metabolizma hızının yavaşlamasına neden olmaktadır. Hipotiroidi primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç farklı şekilde görülmektedir. Primer hipotiroidide serumda T4 düzeyi düşük, TSH düzeyi yüksektir. Sekonder ve tersiyer hipotiroidide ise serumda T4 düşük, fakat TSH düzeyi normaldir. Kadınlarda erkeklere oranla hipotiroidi beş kat daha fazla görülmektedir [8-10].

Konjenital hipotiroidizm (KH) en sık görülen konjenital endokrin bozukluktur. Sıklığı 1:2000-4000 olup kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (oran 2:1) [59]. Doğumda klinik özellikler hafiftir veya yoktur, ancak birkaç ay sonra belirginleşir. Klinik belirtileri fiziksel aktivitede yavaşlama, artan uyku süreleri, beslenme güçlükleri, kabızlık, sarılık, göbek fıtığı ile birlikte karın şişliği ve hipotoni ile karakterizedir. Gelişim ve büyümede gecikme, doğumdan 4-6 ay sonra belirgin hale gelir. Tedavi edilmediği takdirde zihinsel engelliliğe ve boy kısalığına neden olmaktadır [59].

KH'ye, tiroid disgenezisi (vakaların %85'i) veya tiroid hormonu biyosentezindeki kusurlar (%10-15) neden olabilir [60]. İkincil konjenital hipotiroidizm, kronik düşük TSH düzeylerinden kaynaklanır ve konjenital hipotiroidizme bağlı olabilir. Periferik konjenital hipotiroidizm, tiroid hormonlarının taşınması, metabolizması ve etkisindeki kusurlardan veya tiroid hormonlarına karşı periferik dirençten kaynaklanır [61]. KH de sendromik olabilir.

Şu anda, yenidoğan taraması temel olarak tiroid hormonundaki azalmaya yanıt olarak artan TSH düzeylerini tespit etmektedir. Bu tarama KH vakalarının %90'ını tanılar. Çoğu hastada tiroksin tedavisinden sonra normal gelişim görülür. TSH, T3 ve T4 testinin yanı sıra, diğer teşhis testleri arasında radyoaktif iyotla tiroid taraması, tiroid ekografisi ve serum tiroglobulin ölçümleri yer almaktadır. Bu incelemeler hastalığın etiyolojisini belirlemekle birlikte kalıcı ve geçici vakaları ayırt etmeye yardımcı olabilir [59, 62]. Ayırıcı tanıda kronik yorgunluk sendromu, depresyon, demans ve kalp yetmezliği göz önünde bulundurulmalıdır [63]. Farklı hastalarda farklı semptomlar görülmektedir. Başlıca görülen semptomlar arasında kuru cilt, saç dökülmesi, ses değişiklikleri, yorgunluk, kas krampları, kabızlık, adet döngüsü anomalileri, kilo alımı, soğuk intoleransları ve uyku bozuklukları hastalarda izlenebilmektedir.

KH tanısı alan yenidoğanlar, normal nörobilişsel gelişimin sağlanması için levotiroksin ile tedavi edilmelidir. Serum TSH, T4 ve T3 düzeyleri sık sık ölçülmelidir. Bebekler doğumdan hemen sonra tedavi edildiğinde prognozları mükemmeldir ve IQ'ları normaldir [59]. Konjenital hipotiroidi genellikle sporadiktir ancak vakaların %10'unda kalıtsaldır [64].

Hipotiroidizm esas olarak levotiroksin monoterapisi ile tedavi edilmektedir [65]. Tedavi olmayan hipotiroidizm yüksek morbiditeye ve mortaliteye sahip olabilir. Sonunda koma ve hatta ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Çocuklarda tedavi edilmemesi zekâ geriliğine neden olmaktadır. Yetişkinlerde ise önde gelen ölüm nedeni kalp yetmezliğidir. Tedavi sonucunda hastalar genellikle birkaç hafta veya ay içinde düzelmektedirler.

2.2.2. Hipertiroidi

Hipertiroidizm, tiroid bezinden tiroid hormonlarının fazla sentezlenmesi ve/veya salgılanması olarak tanımlanmaktadır. Tirotoksikoz, aşırı tiroid hormonunun dokular üzerindeki etkisinin sistemik klinik bulgulara yol açtığı bir klinik durumdur [66]. Amerika

Birleşik Devletleri'nde hipertiroidizm prevalansı %1,2 olup, açık hipertiroidizm %0,5 ve subklinik hipertiroidizm ise %0,7'dir [66, 67].

Hipertiroidizmin en yaygını Graves hastalığıdır (GD). Bunu toksik multinodüler guatr (TMNG) ve toksik adenomlar (TA) takip etmektedir. GD, tirotropin reseptör antikörlerinin (TRAb) TSH reseptörlerini aktive etmesine neden olan immüntolerans kaybıyla ortaya çıkan bir otoimmün hastalık durumudur. Bu durum tiroid hormonu sentezinin ve salgısının artmasına neden olmaktadır [68]. Toksik olmayan nodüler guatrlar sporadik olarak gelişebilir ve zamanla otonom hale gelerek hipertiroidizme neden olabilir [69]. TA ve TMNG'lerin görülme sıklığı yaş ve iyot eksikliği ile birlikte artmaktadır [66].

Hipertiroidizmin diğer nedenleri arasında iyot kaynaklı, TSH üreten hipofiz tümörleri, trofoblastik ve germ hücreli tümörler, tiroid kanseri, hamilelikten kaynaklanan sessiz tiroidit, lityum ve tirozin kinaz inhibitörleri gibi ilaçlar, enfeksiyonlardan kaynaklanan tiroidit ve ekzojen tiroid hormonu alımı sıralanabilir [66,68,70,71]. Gebelikte hipertiroidizm, çoğunlukla GD'den [68] kaynaklanan açık hipertiroidizm veya doğum sonrası dönemde subakut tiroidit olabilir. Bu tip tirotoksikoz genellikle kendi kendini sınırlar ve ardından bir hipotiroidizm dönemi gelerek tiroid fonksiyonları düzelir [72]. Bu nedenle antitiroid ilaçlar ve radyoaktif iyot (RAI) tedavisi önerilmemektedir. Ağrısız veya doğum sonrası tiroidit sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir, bu nedenle bu hastaların izlemeye devam edilmesi gerekmektedir. Ağrılı tiroidit tipik olarak bir enfeksiyondan kaynaklanır ve kendi kendini sınırlar. Tedavi, herhangi bir tirotoksikoz ile ilişkili semptomlar için beta blokerleri, steroid olmayan anti inflamatuvarları ve ciddi vakalar için steroidleri içerebilmektedir.

Amiodaron kaynaklı tiroidit tip I veya tip II olarak ortaya çıkabilir [68]. Tip I, aşırı tiroid hormonu üretimine neden olan amiodaron kaynaklı yüksek iyot içeriğine maruz kalan altta yatan TMNG veya GD'den oluşur. Tedavi anti-tiroid ilaçları ve potasyum perklorat içerir. Tip II, amiodaronun tiroid hücreleri üzerindeki toksisitesinden kaynaklanan yıkıcı bir tiroidittir. Genellikle kendi kendini sınırlar, amiodaronun kesilmesini gerektirmeyebilir. Tedavi modalitesi steroidleri veya dirençli hastalık için ameliyatı içermektedir.

2.2.3. Hashimoto tiroidi

Hashimoto tiroiditi ilk kez Japonya'da 1912 yılında Dr. Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmıştır [73]. Hakaru Hashimoto bu durumu ilk olarak “Struma Lymphomatosa”

olarak adlandırmıştır. Hashimoto ilk olarak dört hastada diffüz guatr, lenfoid folikül formasyonu, parankimde fibrozis ve tiroid dokusunun plazma hücreleri ve lenfositlerce infiltrasyonu ile giden bu klinik durumu hashimoto tiroiditi olarak tanımlamıştır [73].

Hashimoto tiroiditi iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde hipotiroidinin en yaygın sebebidir. Tiroid bezinin otoimmün destriksyonu sonucu gelişir. Hashimoto tiroidi birincil olarak ortaya çıkabileceği gibi kullanılmış olan ilaçlar ya da otoimmün hastalıklar sonucunda da ortaya çıkabilmektedir. Temeldeki asıl neden otoimmün kaynaklı olarak epitel hücrelerde meydana gelen hücre ölümleri sonucu tiroid bezinin fonksiyon kaybına uğramasıdır [74, 75, 76].

Hashimoto hastalarında doktora başvurma ana nedeni çoğunlukla guatrdır. Tiroid bezinin yapısı çoğunlukla simetrik ve diffüz olarak büyümüş durumdadır. Yavaş gelişen bir guatr ile birlikte zaman içerisinde belirgin bir hipotiroidiye dönüşmesiyle klinik ve biyokimyasal tabloyu oluşturmaktadır. Nadir olarak hipertiroidi de gelişebilmektedir [72].

%2 gibi bir görülme oranı ile yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Görülme sıklığının her geçen gün giderek arttığı tespit edilmektedir. Çoğunlukla 30-50 yaş arası kadınlarda daha sık görülmektedir. Hastaların %95 popülasyonunu kadınlar oluşturmaktadır. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere oranla 8-10 kat daha fazladır. TPO ve TG otoantikörlerinin her ikisinde pozitif olduğu ve TSH'nin yüksek olduğu kadınlarda her yıl %5 oranında gerçekleşir [77, 78].

Down sendromu, Klinefelter ve Turner gibi kromozomal bozukluklarda görülme sıklığı yüksektir [79, 80].

2.2.4. Guatr

Guatr, tiroid dokusunda fonksiyonel ve yapısal değişikliklerden kaynaklanır. Bunlar hastanın sağlık kalitesini etkilemeyen küçük yapısal değişikliklerden, sağlık kalitesini ciddi şekilde etkileyebilecek büyük fonksiyonel ve yapısal değişikliklere kadar uzanabilir. Guatr bu hastalıklar arasında en sık görülenidir [81].

Guatr, İngilizce'ye "boğaz" olarak çevrilebilen Latince "guttur" kelimesinden türetilen klinik bir terimdir ve tiroid bezinin büyümesi anlamına gelir [82].

Guatr hemen hemen her ülkede yaygındır. Ciddi iyot eksikliği, küçükten büyüğe kadar geniş bir yelpazede hipotiroidizm semptomlarına neden olur. Guatr bu nedenlerden dolayı ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmelidir [81].

Guatr morfolojik olarak yaygın veya nodüler olabilir [83]. Guatr genellikle yaygın formda başlar ve birkaç faktörün etkisiyle nodüler form oluşturur [82]. Cerrahi tedavi multinodüler guatr (MNG) için en sık görülen seçeneklerden biridir. Geçmiş yıllardan günümüze MNG tedavisi için birçok cerrahi prosedür bulunmaktadır. Nodülün boyutu ve yeri, sitolojik sonuçlar MNG için en iyi cerrahi prosedürü seçmede önemli faktörlerdir.

Guatrla ilişkili semptomlar, tiroid bezinin büyüklüğü ve yerleşimine bağlı lokal semptomlar veya bezin büyüklüğünden bağımsız sistemik semptomlar olarak sınıflandırılabilir.

MNG hastalarının detaylı fizik muayenesinden sonra benzer semptomlarla ortaya çıkabilecek diğer hastalıklar dışlanmalıdır. Ses kısıklığı, disfaji ve stridor gibi basınçla ilişkili bulgular varsa değerlendirilmelidir. Genel olarak stridor veya disfaji, ciddi şekilde büyümüş guatlarda trakeal daralma ve özofageal kompresyona işaret eder. Hastanın tiroid fonksiyonları değerlendirilmeli ve fonksiyonel bir bozukluk olup olmadığı belirlenmelidir. Hastanın öyküsünün ve aile öyküsünün detaylı incelenmesi önemlidir. Geçmişte boyun bölgesine radyasyon öyküsü veya aile bireylerinde tiroid kanseri varlığı hekim için önemli ipuçlarıdır. Malignitenin araştırılması klinik değerlendirmenin en önemli adımlarından biridir. MNG'deki nodüllerin çoğu iyi huylu olsa da MNG tiroid kanseri ile ilişkili olabilir. Yapılan çalışmalarda MNG'de malignite oranlarının %7,5-15 arasında olduğu, endemik bölgelerde ise %20'ye kadar çıktığı bildirilmektedir [84, 85].

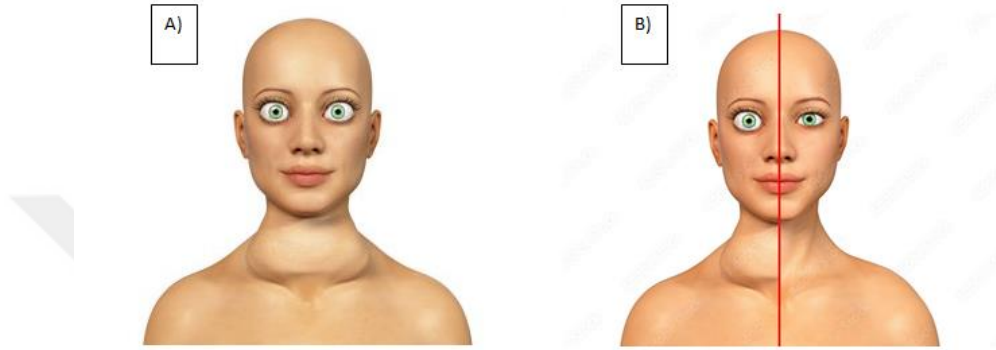
Kötü huylu veya iyi huylu hastalık tanısı konulduktan sonra, tıbbi takip veya cerrahi tedavi gibi tedavi/takip yöntemi belirlenmelidir. Hasta için gerekli görülürse, en doğru ve yeterli cerrahi işlem doğru zamanda yapılmalıdır.

2.2.5. Graves hastalığı

GD, 100 000 kişide 20 ila 50 vakalık yıllık insidansla hipertiroidizmin en yaygın nedenidir [86]. İnsidans 30 ila 50 yaşları arasında zirveye ulaşır, ancak insanlar her yaşta etkilenebilir.

GD'nin belirtileri, hastanın hipertiroidizmin başlangıcındaki yaşına, hipertiroidizmin şiddetine ve süresine bağlıdır [87]. Belirtiler ve bulgular hipertiroidizmden (bazı durumlarda guatr) kaynaklanır veya altta yatan otoimmünitenin bir sonucudur. Kilo kaybı, yorgunluk, ısı intoleransı, titreme ve çarpıntı en yaygın belirtilerdir ve hastaların %50'sinden fazlasında görülür. Kilo kaybı, iştahsızlık ve kardiyak belirtiler hipertiroidizmi olan yaşlı kişilerde gençlere göre daha yaygındır. Hipertiroidizme bağlı atriyal fibrilasyon

60 yaşından küçük hastalarda nadir görülürken 60 yaş ve üzeri hastaların %10'undan fazlasında görülür. Elle muayene edilebilen guatr, 60 yaşından küçük hipertiroidili hastaların çoğunda gelişir, yaşlı hastaların ise %50'sinden daha azında görülür [88]. Diffüz tiroid büyümesi en sık görülenidir, ancak iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan GD olan birçok hastada eş zamanlı nodüler guatr vardır (Şekil 2.5) [89].



Şekil 2.5. Graves hastalığının klinik görünimleri. Panel A, Graves hipertiroidizmi olan bir kadında yaygın, orta derecede büyümüş bir guatrı göstermektedir. Panel B, bilateral proptozis, periorbital ödem, skleral enjeksiyon ve kapak retraksiyonu ile karakterize orta ila şiddetli, tiroid ilişkili oftalmopatiyi göstermektedir [90]

Komplikasyonsuz vakalarda, antitiroid ilaçlar Avrupa'da birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir [91, 92] ve Kuzey Amerika'da radyoiyottan giderek daha fazla tercih edilmektedir [91]. Radyoaktif iyot veya cerrahi tiroidektomiden kaynaklanan hipotiroidizme yol açan ablatif tedavi, yaşam boyu tiroid hormonu replasmanını gerektirir. Bu nedenle, her tedavi yaklaşımının avantajları ve dezavantajları vardır. Hastanın yeterli danışmanlık aldıktan sonraki tercihi, tedavi kararlarında kritik bir faktör olmaya devam etmektedir.

2.2.6. Tiroid kanseri

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın GLOBOCAN 2020 kanser insidansı ve ölüm oranı veri tabanına göre, tiroid kanseri dünya çapında dokuzuncu en yüksek kanser insidansına sahiptir [93, 94]. Tiroid kanseri olan hastaların yaklaşık %75'ini kadınlar oluşturmaktadır [94, 95]. Tiroid kanseri ayrıca çeşitli yaşlarda da görülebilir, ancak ortalama tanı yaşı 50'li yaşların başıdır. Tiroid kanseri, 16-33 yaş aralığındaki ergenlerde ve yetişkinlerde de en sık görülen malignitedir [96, 97].

Tiroid kanseri üç geniş histolojik kategoriye ayrılır:

(1) Papiller, foliküler ve onkositik tiroid karsinomunu içeren farklılaşmış tiroid kanseri,

(2) Bazen çoklu endokrin neoplazi tip 2 sendromlarıyla ilişkili olan medüller tiroid kanseri,

(3) Sıklıkla farklılaşmış tiroid kanserinden kaynaklanan ve yüksek ölüm oranına sahip olan anaplastik tiroid kanseri.

Tiroid kanserleri geleneksel olarak elle muayene edilebilen bir tiroid nodülü ile ortaya çıkar. Günümüzde, elle muayene ile tespit tiroid kanseri teşhislerinin yaklaşık %30-40'ını oluşturur [98, 99, 100]. Teşhise yönelik ek yaygın yollar arasında tiroidle ilgisi olmayan görüntüleme (örneğin, karotis ultrasonları ve boyun, omurga ve göğsün kesitsel görüntülemesi), elle muayene edilebilen tiroid nodülleri olmayan hipertiroidi veya hipotiroidi hastalarda tiroid ultrasonları, bilinen tiroid nodülleri olan hastalarda seri ultrasonlar ve iyi huylu olduğu düşünülen hastalık için ameliyattan sonra tiroid dokusunun histopatolojik incelemesinde gizli tiroid kanserinin beklenmedik bir bulgusu olarak yer alır [99].

Tüm hastalar için, farklılaşmış tiroid kanserinin ilk yönetimi, fiziksel muayene, ultrason değerlendirmesi ve sitolojik yorumlamayı içeren tedavi öncesi risk değerlendirmesi tarafından yönlendirilmelidir. Gereksiz veya çok invaziv tedaviden kaçınılmalıdır. En az invazivden en invazivine doğru ilk yönetim seçenekleri arasında aktif gözetim, minimal invaziv müdahaleler ve cerrahi yer alır. Bazı hastalarda radyoaktif iyot, tiroid hormonu baskılanması ve sistemik tedavilerle ek tedavi uygun olabilir.

2.3. Hashimoto Tiroiditine Ayrıntılı Bakış

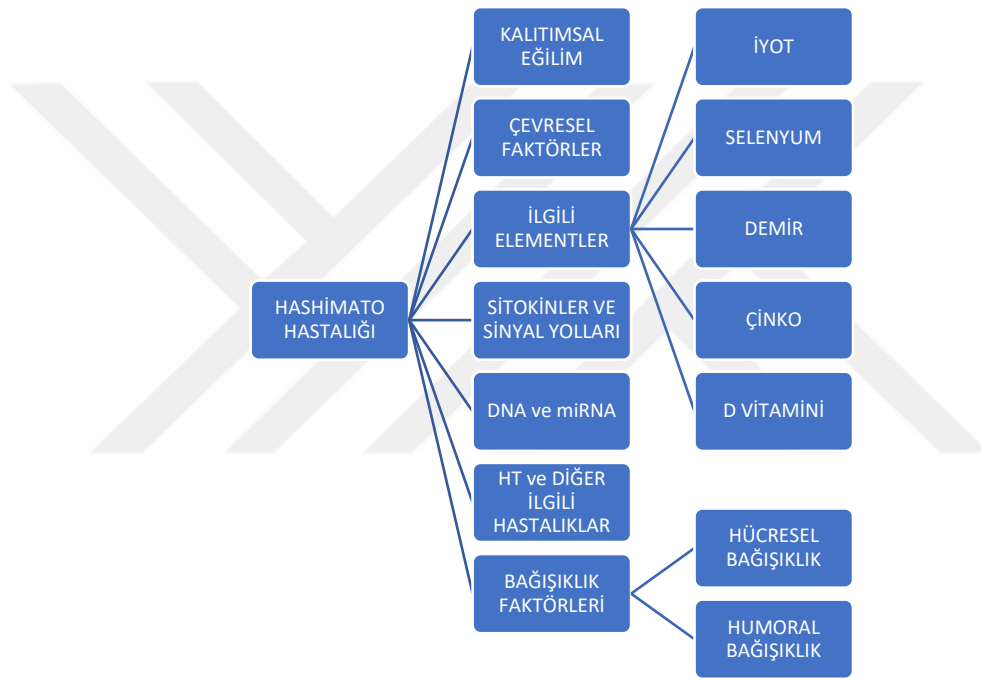
2.3.1. Tanımı ve prevalansı

Hashimoto tiroiditi (HT), Haraku Hashimoto'nun 1912 tarihli tanımına dayanan bir hastalıktır [101]. HT, lenfositik tiroidit ve kronik otoimmün tiroidit olarak da bilinir [101]. HT, tiroid dokularında lenfositlerin infiltrasyonu ve yıkımı ile karakterize bir hastalıktır [102] ve dünya çapında yaygın olarak gözlenen otoimmün bir hastalıktır [103].

HT'li hastalar bir dizi bağışıklık süreci yoluyla tiroid dokusuna karşı oto antikorlar geliştirmektedir. Sonuç olarak tiroid dokuları bu antikorlar tarafından saldırıya uğrar ve fibrozis meydana gelir. Bu durum tiroid fonksiyonunun kademeli olarak kaybına neden olmaktadır.

HT'nin ana klinik belirtisi, tiroid bezindeki hasardan kaynaklanan primer hipotiroidizmdir [104] ve buna kilo alımı, kabızlık, soğuğa karşı artan hassasiyet ve kuru cilt eşlik etmektedir [105]. HT, koroner kalp hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklara neden olabilir. HT aynı zamanda tiroid kanseri gelişimi için de bir risk faktörü olarak belirtilmiştir [106].

Genetik yatkınlığın, çevresel faktörlerin, immün faktörlerin, sitokinlerin ve D vitamininin HT patogeneziinde önemli rol oynadığı bilinmektedir [107, 108]. Bu faktörler Şekil 2.6. da özetlenmiştir.



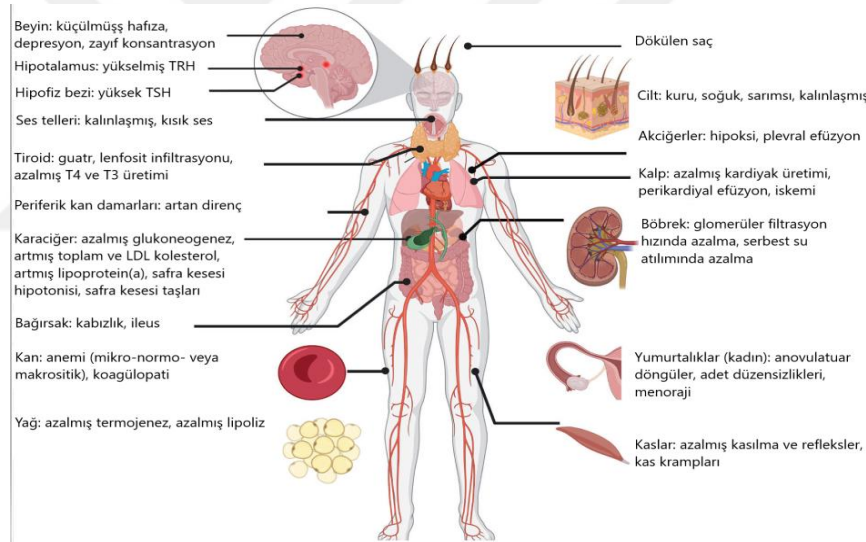
Şekil 2.6. Hashimoto hastalığının patogenezi [109]

Hashimoto tiroiditi çocukluk dönemi tiroid hastalıklarının en sık görülen formudur. Çocukluk dönemindeki prevalansı %1-3 arasındadır. Erişkin dönemdeki insidansı %0,03-0,15 olmakla birlikte erişkinlerde tiroid bezinin gözlenen en sık otoimmün hastalığıdır. İnsidans ırka göre değişiklik gösterir ve beyaz ırkta siyah ırka göre daha yüksek bir insidansa sahiptir. Coğrafi farklılıkların da etkisi bulunmaktadır ve iyot bakımından zengin bölgelerde insidans yüksektir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekle birlikte hastalık prevalansı yaşla birlikte artış gösterir.

2.3.2. Gelişimi

Başlangıç aşamasında özellikle belirgin tiroid yıkımı olan bazı hastalarda, tahrip olmuş foliküllerden dolaşıma önceden üretilmiş tiroid hormonlarının salınması sonucu Haşitoksikoz mevcut olabilir. Primer hipotiroidizm genellikle TSH düzeyi yüksek ve FT4 düzeyi düşük olduğunda kabul edilir. Subklinik hipotiroidizm, biyokimyasal olarak TSH'nin yükselmesi, buna normal FT4 ve FT3 konsantrasyonlarının eşlik etmesi olarak tanımlanmaktadır [110, 111].

HT'de semptomların varlığı, hipotiroidizm görülmesiyle bağlantılıdır. Hipotiroidizmin belirti ve semptomları, hedef dokulardaki tiroid hormonu eksikliğinin sonuçlarıdır. Soğuk ve kuru cilt, sert saçlar, vücut kıllarının dökülmesi, ses kısıklığı, sert yüz hatları, yüz ödemi, yaygın ödem, bradikardi ve derin tendon reflekslerinin gecikmiş gevşeme fazı dahil olmak üzere geniş bir etki yelpazesi gösterir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Tiroid hormonu eksikliğinin belirtileri ve semptomları [112]

Sistemik olarak gastrointestinal sistem peristaltizmin azalmasıyla etkilenerek kabızlık hatta ileusa yol açabilir. Cilt genellikle hyaluronik asit birikimi nedeniyle kuru, soğuk, sarımsı ve kalınlaşmış, ter bezlerinin atrofi si nedeniyle ise kurudur [112].

Hipotiroidizmin hematopoiyetik sistemdeki belirtileri arasında, azalmış renal eritropoietin sentezine bağlı normositer anemi, demir emilimindeki kusurlara bağlı mikrositer anemi veya B12 vitamini eksikliğine yol açan otoimmün ilişkili gastrite bağlı megaloblastik anemi bulunur [112].

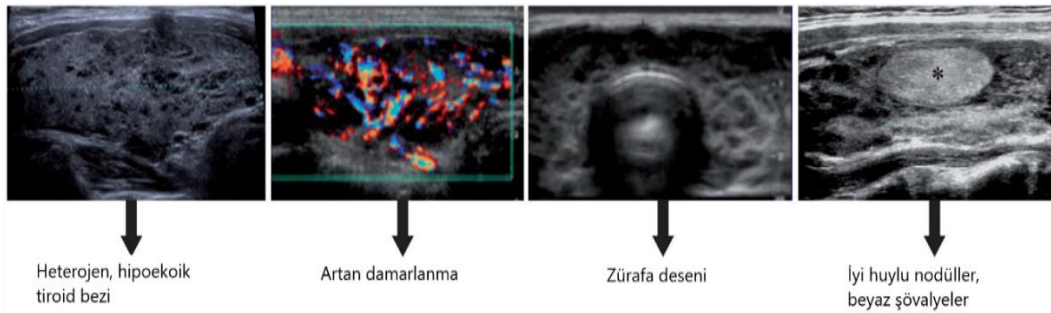
Son olarak, merkezi sinir sistemi üzerindeki etkiler genellikle yorgunluk, depresyon, hafıza kaybı ve konsantrasyon olamazdır. Hipotiroidizmin en uç noktası ise miksödem koması olarak adlandırılır [113].

2.3.3. Klinik belirtileri

HT'nin klinik tanısı, sitolojik incelemede diffüz guatr, antitiroid peroksidaz antikorları, anti-Tg antikorları veya lenfositik infiltrasyonunun varlığına dayanmaktadır. Ancak guatr ile birlikte ötiroidizm, subklinik hipotiroidizm, hipotiroidizm, ergenlik guatrı, ağrısız tiroidit (sessiz tiroidit), doğum sonrası ağrısız tiroidit, dönüşümlü hipotiroidizm ve eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar gibi çeşitli klinik seyirlerin görülebileceği bildirilmektedir.

Ağrısız tiroidit, ön boyun ağrısı veya hassasiyeti olmadan geçici tirotoksik faz ile karakterizedir. Bu durum ötiroidizmden hipotiroidizme geçer ve en sonunda ötiroidizm tekrarlamaktadır [114].

HT tanısı hipotiroidizmin klinik semptomlarına ve TPOAb'lerin varlığına dayanmakla birlikte vakaların %5-10'unda seronegatif HT görülebilir. Tiroid bezinin ultrason görünümü, özellikle TPOAbs negatif HT hastalarında ayırıcı tanıya yardımcı olabilir [110]. HT'nin ultrason özellikleri arasında ekojenitede azalma, heterojenite, hipervaskülarite ve küçük kistlerin varlığı yer alır (Şekil 2.8) [115].



Şekil 2.8. Hashimoto tiroiditinin sonografik görünümü [112]

Serum anti-TPOAb'ler hastaların yaklaşık %95'inde mevcuttur ve anti-TgAb'ler %60-80'inde pozitifdir [116, 117]. TPOAb'ler, genel popülasyonda ve ayrıca amiodaron, lityum veya interferon- α 'ya maruz kaldıktan sonra hipotiroidizm gelişen hastalarda zaman içinde aşikâr hipotiroidizme ilerleme için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

TPOAb'ler hamilelik sırasında hipotiroidizm riski, düşük yapma olasılığının artması ve in vitro fertilizasyonun başarısızlığı ile ilişkilidir [118].

2.3.4. Tedavi

HT'yi kontrol etmenin en yaygın yolu, hastalığı kontrol altına almak için levotiroksin (L-T4) almaktır [119]. Vücutta normal tirotropin seviyelerine ulaşmak için kg başına 1,6-1,8 mg'ın uzun süreli kullanımı gerekmektedir [120]. Hamile kadınlar ve bebekler, tabletlerden çok daha biyoeşdeğer olan sıvı L-T4 ile tedavi edilmelidir [121]. Durum daha acil olduğunda şok tedavisi için prednizon da kullanılabilir [122].

2.4. Tiroid Bezi Hastalıklarının Tanı Yöntemleri

Tiroid hastalıklarının tanılanması için kullanılmakta olan yöntemler 3 grup altında değerlendirilmektedir. Bunlar; biyokimyasal yöntemler, radyolojik yöntemler ve ince iğne aspirasyon biyopsisidir.

2.4.1. Biyokimyasal yöntemler

Biyokimyasal yöntemlerde tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikorları tespit edilmektedir. Serumda tiroid hormonları ile TSH arasında ters ilişki bulunmaktadır. Tiroid hormonlarında çok küçük değişiklikler bile TSH'de büyük oynamalara yol açar. Sensitif immunometrik assay yöntemi kullanılarak yapılan TSH ölçümünün tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde bir tarama testi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir [123].

Tiroidin kendi antijenine karşı antikor oluşturması durumu, ilk kez 1954 yılında Hashimoto tiroidinde antitiroglobulin antikorları gözlenerek tanımlanmıştır. Bu yöntem ile tiroid hastalarında serumda tiroid antikorlarının varlığı gösterilebilmektedir. Otoimmün durumun değerlendirilmesinde en sık kullanılan antikorlar antitiroperoksidaz, antimikrozomal, antiTSH reseptörü ve antitiroglobulin antikorlarıdır [124, 125].

2.4.2. Radyolojik yöntemler

Tiroid bezi hastalıklarının tanımlanmasında kullanılan yöntemlerden biri olan radyolojik yöntemler 6 gruba ayrılır. Bunlar Direkt Grafi, tiroid ultrasonografi (USG), Renkli Doppler USG, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Tiroid sintigrafisi'dir

Direk Grafi yöntemi tiroid hastalıkları ve nodüllerinin değerlendirilmesinde fazla bir tanı değeri olmamakla birlikte, indirekt bulgular için yol gösterici olabileceği bildirilmektedir [126, 127, 128].

Tiroid Ultrasonografisi (USG) yöntemi yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanılması ile oluşturulan bir görüntüleme yöntemidir. Sesin farklı dokularda farklı hızda yayılabilmesi özelliğinden faydalanılmaktadır. Tiroid USG'si en fazla bilgi veren radyolojik yöntemdir [126, 127, 128].

Renkli Doppler USG ses dalgalarını kullanarak görüntüleme yapar. Damar akım hızını ve damar direnci gibi kriterleride belirleyebilir. Renkli Doppler USG'nin yalancı nodüllerin ayırımında da yardımcı olduğu belirtilmektedir [126, 127, 128].

BT özellikle tiroidin bebeklerde doğum sırasında gözlenen anormallikleri ortaya koymada avantajlı bir tekniktir. Ayrıca tiroid kanserlerinin çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde de kullanılmaktadır [126, 127, 128].

MRG'nin de kullanım alanları BT'ye benzerdir ve geniş görüntüleme sağlaması büyük avantajdır [126, 127, 128].

Sintigrafik görüntüleme tekniği ise radyoaktif maddelerden yayılan ışınların özel tarayıcılar tarafından algılanıp, çeşitli sistemlerden geçirildikten sonra özel bir yazıcı ile film ya da kağıt üzerinde çizilen noktacıklar halinde görüntülenmesi ya da bilgisayar ekranında gösterilmesidir. Tiroid sintigrafisi tiroidin hem morfolojik özelliklerini hem de fonksiyonel durumunun belirlenmesinde kullanılan bir tanı yöntemidir [126, 127, 128].

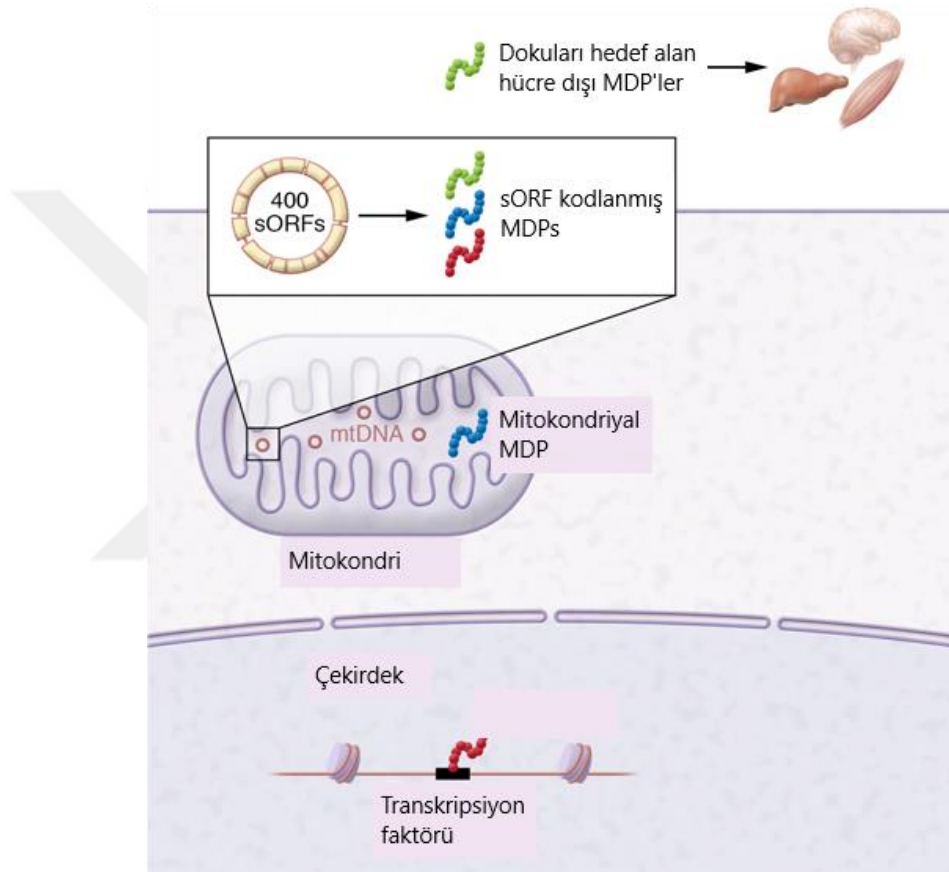
2.4.3. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)

Tiroid hastalıklarının tanısında diğer tanı yöntemleri ile daha çok tiroidin fonksiyonel ve morfolojik özellikleri belirlenirken, İİAB ile %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllükle doku üzerinden tanılama yapılabilmektedir. Böylece cerrahi oranı %25 oranında azaltılabilmektedir. Bu yöntemle malign lezyonlar içinde kesin tanı konabilen patolojiler; papiller, meduller, anaplastik karsinomlar, metastatik tümörler ve lenfomalardır. Bunlar içinde en sık görüleni papiller karsinomlar olup, İİAB ile tanı konma oranı yaklaşık olarak %70'tir [126, 127, 128].

2.5. Mitokondriyal Türevli Peptitler

Yaklaşık 20 yıl önce İnsan Genomu Projesi, 20 000 ila 25 000 genin fonksiyonel proteinleri kodladığını tahmin ediyordu [129]. Günümüzde bu proteinlerin 18 000'den

fazlası İnsan Proteom Projesi tarafından doğrulanmıştır [130]. Ancak bunun yanında birçok küçük yapıli mikropotein bulunduğu düşünölmektedir. “Mikropotein” terimi, 100 amino asitten kısa biyolojik olarak aktif peptitleri ifade etmektedir [131]. İnsan genomundaki olası tüm açık okuma çerçevelerinin biyoinformatik analizi ile milyonlarca teorik mikropoteinin olabileceğini ve ribozom profillemeye deneylerine dayalı olarak ise yaklaşık 10 000 mikropotein olabileceğı belirtilmiştir [132].



Şekil 2.9. Mitokondri kaynaklı peptitler [133]

Şu anda mtDNA'nın, 13 büyük mRNA, 22 tRNA ve 2 rRNA kodladığı bildirilmektedir. Ancak MDP'lerin, uzun kodlamayan RNA'ların ve küçük RNA'ların ortaya çıkmasından bu yana, mitokondriyal genomik düzenleme çok daha karmaşık görünmektedir. Mercer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada daha önce karakterize edilmemiş düzinelerce bölünme bölgeleri ve işlevi bilinmeyen tRNA'lardan türetilmiş küçük RNA'ların olduğunu göstermişlerdir [134].

İnsan mtDNA'sı, elektron taşıma zincirinin yalnızca 13 temel bileşenini ve bunların translasyonu için gerekli 24 yapısal RNA'yı kodlayan kompakt bir yapıya sahiptir.

Mitokondriyal genom, kodlama dizileri arasında intronların bulunmadığı ve çok az sayıda kodlamayan nükleotidlerin bulunduğu bir organizasyona sahiptir [135].

Genel olarak, mitokondriyal ribozom profillemesi ve küçük peptit zenginleştirme, kütle spektrometrisindeki teknik ilerlemeler yeni MDP'lerin keşfine olanak sağlamaktadır. İnsan mtDNA'sı, MDP'ler adı verilen mikroproteinleri kodlayan yüzlerce Mitokondriyal DNA Kısa Açık Okuma Çerçevesi (sORF) içerir. Bunlardan bazıları hücre içine etki ederken, diğerleri sistemik dolaşımda bulunur ve çeşitli dokuları hedef alır (Şekil 2.9) [136].

Keşfedilen ilk MDP humanindir. Humanin, mtDNA'nın 16S rRNA bölgesinden kodlanan 24 amino asitli bir peptittir [137]. Hashimoto ve diğerleri, ilk olarak Alzheimer hastası bir hastanın beyninin dayanıklı oksipital lobundan humanini klonladılar ve peptidin nöronal hücrelerde amiloid- β toksisitesine karşı koruma sağladığını bulmuşlardır [138]. Aynı sıralarda iki laboratuvar daha proapoptotik moleküller IGFBP3 ve BAX'a bağlanan sitoprotektif bir peptit olarak humanini keşfetmiştir [139, 140]. O zamandan beri humanin, kardiyovasküler, metabolik ve nörolojik bağlamlarda sitoprotektif bir faktör olarak tanımlanmaktadır. Humanin bu etkilerini gp130, WSX1 ve CNTF reseptörünü içeren üçlü reseptör kompleksi ve formil peptit reseptörü 2 üzerinden gösterdiği bildirilmiştir [141]. Bunun yanında humanin hücre sinyalizasyonunda AKT/ERK1/2 ve STAT3 yollarının aktivasyonunu sağlamaktadır [142].

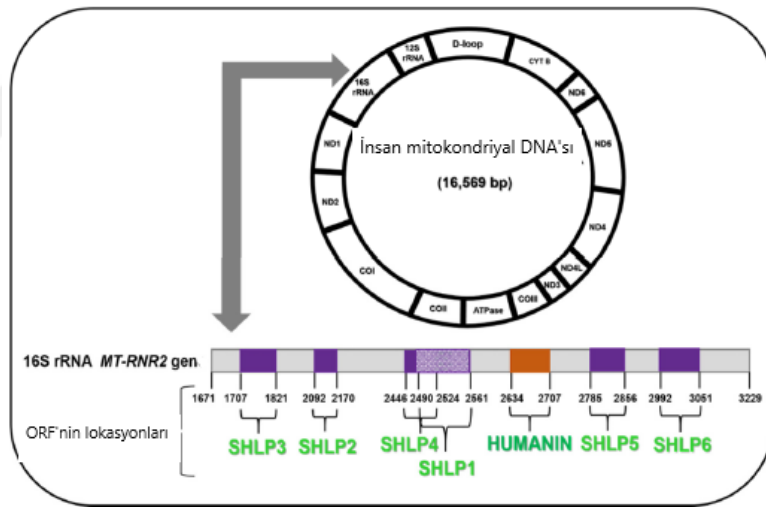
Humaninin keşfinden sonra yedi adet daha mitokondriyal mikroprotein tanımlanmıştır. Bunlardan altısı, küçük humanin benzeri peptitler 1 ila 6 (SHLP'ler 1–6) olarak adlandırılır ve 16S rRNA bölgesinden kodlanır ve humanin ile bazı biyolojik özellikleri paylaşmaktadırlar [16].

Son birkaç yıldır derinlemesine incelenen bir diğer MDP, 12S rRNA içindeki bir mitokondriyal sORF tarafından kodlanan 16 amino asitli bir peptit olan MOTS-c'dir [143]. MOTS-c, ilk olarak yüksek yağlı diyetle indüklenen obeziteye sahip farelerde kilo alımını önlediği, insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve hem obez hem de yaşlı farelerde egzersiz kapasitesini artırdığı için bir egzersiz taklitçisi peptit olarak tanımlanmıştır [144, 145]. Ek olarak MOTS-c, mitokondriden çekirdeğe taşınarak ve metabolizmayı düzenleyen Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör (NRF) gibi transkripsiyon faktörlerine bağlanarak geriye dönük bir sinyal molekülü olarak görev yapar [146]. Bunun yanında MOTS-c'nin glikoz alımını artırdığı ve glikolizi uyardığı gösterilmiştir [147]. MOTS-c'nin glikolizle uyarılan bu etkileri, AMPK ve SIRT1 devre dışı bırakıldığında belirgin şekilde azalmış ve

bu durum da AMP-Aktive Edici Protein Kinaz (AMPK) ve Sirtuin 1 (SIRT1)'in MOTS-c'nin etkisinin bir parçası olabileceğini [143] ve uzun ömürle ilgili yolları düzenleyebileceğini göstermektedir.

2.6. Humanin

Humanin, memeli mitokondriyal genomunda keşfedilen ilk MDP'dir ve mtDNA'nın 16S rRNA kodlama bölgesinden kodlanır (Şekil 2.10). Humanin cDNA'sı ilk olarak 2001 yılında bir Alzheimer hastasının beyninin oksipital korteksinden alınan bir cDNA kütüphanesi preparatının işlevsel ifade taramasıyla keşfedildi [137]. Çalışmada nörotoksik amiloid-peptitler ve Ailesel Alzheimer Hastalığı (FAD) genlerinin mutantları tarafından indüklenen nöronal hücre ölümüne karşı koruma sağlayan klonlar belirlendi (Amiloid Öncül Protein, Presenilin 1 ve Presenilin 2). 24 kalıntılı bir peptiti kodlayan 75 bp'lik bir açık okuma çerçevesi belirlenerek bu dizinin bir insan cDNA'sına benzer ve mtDNA dizisiyle %99 aynı olduğu bulundu. Bu nedenle de Humanin olarak adlandırıldı.

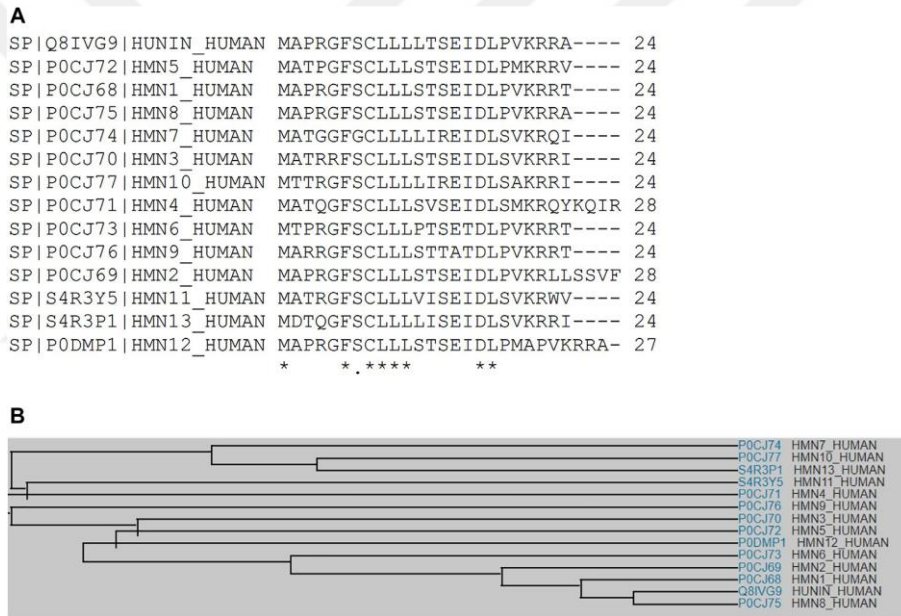


Şekil 2.10. Humanin ve küçük humanin benzeri peptitler'in (SHLP'ler) insan mitokondriyal DNA'sındaki açık okuma çerçevelerine (ORF'ler) ait lokalizasyon (148)

Humanin, sitoplazmik ve mitokondriyal translasyona bağlı olarak salgılanan, 24 veya 21 amino asitten türetilmiş küçük bir peptittir. Eğer humanin mitokondri içinde ifade edilirse peptit 21 amino asit büyüklüğünde olmaktadır. Eğer peptit sitoplazmada ifade edilirse 24 amino asitlik bir peptit oluşmaktadır [149]. Humanin, mitokondriyal genom içindeki 16S ribozomal alt birimine ait gen içindeki bir humanin açık okuma çerçevesi (ORF) tarafından kodlanır [150]. Moleküler genetikte ORF, bir okuma çerçevesinin

çevrilme yeteneğine sahip kısmıdır. Bir ORF, bir başlangıç kodonuyla (genellikle AUG) başlayan ve bir durdurma kodonunda (genellikle UAA, UAG veya UGA) biten sürekli bir kodon dizisidir. Kanıtlar, ORF'lerin genomlarımızın önemli bir bölümünü oluşturduğunu ve bunların kodlanmış peptitlerinin çeşitli önemli hücresel işlevlere sahip olabileceğini göstermektedir. Şu anda sekiz farklı MDP tanımlanmış olup, biyoaktif peptitler üreten binlerce nükleer kodlu ORF mevcuttur [151].

24 amino asitlik bir peptid olan humanin 2687,26 Da moleküler ağırlığa sahiptir. Bu peptidin insandaki amino asit dizisi sırasıyla 4H-Met-Ala-Pro-Arg-Gly-Phe-Ser-Cys-Leu-Leu-Leu-Leu-Thr-Ser-Glu-Ile-Asp-Leu-Pro-Val-Lys-Arg-Arg-Ala-OH (H-MAPRGFSCLLLLLTSEIDL PVKRRRA-OH) şeklindedir (Şekil 2.11). Keşfedilmesinin ardından humanin'in yapısı ve biyolojik işlevleri çok iyi karakterize edilmiştir.

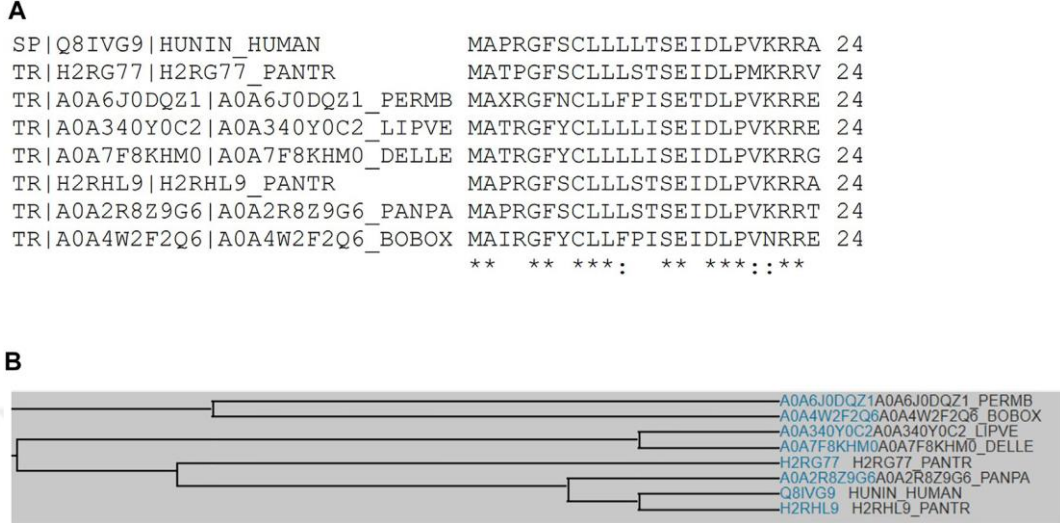


Şekil 2.11. Humanin peptid dizi analizi 1 (A) Çoklu dizi hizalama analizleri, HN'nin diğer HN benzeri proteinler (MTRNR2L1 ila MTRNR2L13) ile amino asit dizisi özdeşliğini ve benzerliğini paylaştığını göstermektedir. (B) HN proteinleri ve HN benzeri proteinlerin bir aile ağacı gösterilmektedir [152]

Humaninin dizi analizi Şekil 2.11'de, çoklu dizi hizalaması ile on dört insan HN izoformunun amino asit benzerliğini göstermektedir.

Humaninin dizi analizi sonuçları Şekil 2.12'de insan ile *pan troglodytes* (Şempanze), *peromyscus maniculatus bairdii* (Kır geyiği faresi), *lipotes vexillifer* (Yangtze nehri yunusu), *delphinapterus leucas* (Beluga balinası), *pan paniscus* (Bonobo) ve *bos indicus* *X* *bos taurus* (Melez sığır) türleri arasında önemli dizi benzerliği olduğunu göstermektedir.

Bu veriler HN'nin türler arasında korunmuş bir yapıya ve ortak işlevlere sahip olduğunu işaret etmektedir.



Şekil 2.12. Humanin peptid dizi analizi 2 (A) Çoklu dizi hizalama analizleri, insan HN'nin Şempanze, Çayır geyiği faresi, Yangtze nehri yunusu, Beluga balinası, Bonobo ve melez sığırlarla dizi özdeşliğini veya benzerliğini paylaştığını göstermektedir. (B) Bu türler arasında HN'nin bir aile ağacı sunulmaktadır [152]

Yamagishi ve arkadaşları oligonükleotid sentezi, dimerizasyon deneyleri ve biyoinformatiğin bir kombinasyonunu kullanarak humanin salgılanması ve nöroprotektif işlevi için gerekli amino asitlerin tanımlanmasına yol açan kapsamlı bir araştırma yürütmüştür [149]. Bu çalışma, humanin'in bir sinyal peptiti olduğunu ve Humanin'in çekirdek alanının Leu9-Leu10-Leu11 kalıntıları tarafından oluşturulduğunu ve Leu10'un anahtar rolü olduğunu ortaya koymuştur. Leu9-Leu10-Leu11 ve Pro19-Val20, tam uzunluktaki humanin'in hücre dışı salgılanması için kesinlikle gereklidir. Humanin'in nöroprotektif etkisi Pro19, Ser14, Thr13, Leu12, Leu9, Cys8, Ser7 ve Pro3'ü gerektirir. Ser7 ve Leu9 kalıntıları, nöroprotektif işlevi için gerekli olan humanin'in kendi kendine dimerizasyonu için gereklidir. Humanin'in amino asit gereksinimlerine ilişkin kritik içgörüler sağlamak, belirli bir biyolojik işlevi yerine getirmek üzere tasarlanmış peptitlerin sentezinde ve belirli hücrel işlevlerin hedeflenen iyileştirilmesinde faydalı olacaktır.

Humanin peptidindeki 24 amino asidin her biri belirli bir işleve sahiptir. Humanin'deki amino asit ikameleri, endojen humanin'den daha güçlü olan sentetik humanin analoglarının geliştirilmesine yol açmıştır [153]. 14. pozisyonundaki serin

nöroproteksiyon sağlar [149], ancak glisinle değiştirilmesi, ana analogu humanin'den 1000 kat daha güçlü olan humanin G/HNG adı verilen bir varyant üretir [154]. HNG'nin mitokondriyal işlev bozukluğunu önleyerek hücre ölümüne karşı koruma sağladığı bilinmektedir [155].

Humanin, redoks dengesizliğine ve oksidatif stres kaynaklı DNA hasarına karşı koruma sağlayarak, mitokondriyal membran potansiyelini artırarak ve mitokondriyal süksinat dehidrogenaz aktivitesini güçlendirerek ve gümüş nanopartiküller tarafından düzenlenen ER stres yollarının deaktivasyonunu sağlayarak insan nöroblastoma hücrelerinde gümüş nanopartiküllerin neden olduğu hücre ölümünü potansiyel olarak engeller [156]. Amiloid- AMD (Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu) retinalarında oluşan drusen birikintilerinin temel bir bileşenidir. Humanin G'nin uygulanması, kalsiyum homeostazında amiloid kaynaklı düşüşü geri kazandırdığı, amiloid kaynaklı membran akışkanlığı değişikliklerini engellediği, mitokondriyal membran potansiyelini geri kazandırdığı ve hücre içi reaktif oksijen türlerini azaltarak amiloid-birikimini ve amiloid kaynaklı hücre apoptozunu engellediği belirtilmiştir [157]. Bu bulgu, Humanin G'nin amiloid kaynaklı sitotoksisteyi azaltma yeteneğinin AMD'nin ilerlemesini geciktirmek için terapötik bir yaklaşım olarak kullanılabilmesi açısından önemlidir.

Humanin peptidi çok sayıda hücrel süreçte antagonistik etkiler göstererek hücreleri sitotoksisteye karşı korumaktadır. Humanin ile tedavi, bir ER stres belirteci olan CHOP'un (C/EBP Homolog Protein) ifadesini azaltır, Reaktif Oksijen Türleri'nin (ROS) üretimini engeller ve hücre içi kalsiyum girişini düzenleyerek Retina Pigment Epiteli (RPE) hücrelerinin apoptozunu önler [158,159]. Ayrıca bu peptidin mitokondriyal hasara karşı korunmayı da sağladığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, humanin ile ön tedavi, tükenen mitokondriyal glutatyon (GSH) seviyelerini normale döndürerek mitokondriyal süperoksit oluşumunu ve kaspaz 3 aktivasyonunu azaltarak sitoprotektif etkiler göstermektedir [160].

Oh ve diğerleri, humanin G'nin (humanin'in daha güçlü bir analogu) ApoE-nakavt farelere sürekli uygulanmasının aterosklerotik plakların ilerlemesini engellediğini ve endotel disfonksiyona karşı koruyucu özelliğinin olduğunu göstermiştir [161]. Ekzojen olarak verilen humanin, ApoE eksikliği olan farelerde oluşturulan ateroskleroz modelinde anjiyogenezi, inflamasyonu, apoptozu ve mikrovasküler yeniden şekillenmeyi azaltarak koruyucu etki göstermiştir [162]. Bachar ve diğerleri, humanin'in insan kan damarlarının endotel hücre tabakasında ifade edildiğini göstermiştir. İnsan endotel hücrelerinde, humanin'in ekzojen takviyesi, oksitlenmiş (Ox)-LDL'nin neden olduğu ROS oluşumunu ve

apoptotik hücre ölümünü %50 oranında zayıflatmış ve apoptotik sinyalleme kaskadlarını başlatan bir lipid ikinci habercisi olan hücrel seramid seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu nedenle humanin, Ox-LDL aracılı oksidatif strese karşı koruma sağlayarak insan damar sisteminde sitoprotektif etkilere aracılık etmektedir [163]. Jia ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışma, humanin'in germ hücre homeostazını korumadaki rolüne dair kanıtlar sağlamıştır. Hem *in vivo* hem de *ex vivo* olarak kemoterapi kaynaklı erkek germ hücre apoptozuna karşı humanin koruyucu etkiler göstermiştir. Bu anti-apoptotik etkinin STAT3 ve BAX sinyalleme aracılığıyla olduğunu göstermişlerdir [164]. Lue ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir başka çalışma, humanin G'nin siklofosfamid kaynaklı toksisiteyi ve erkek germ hücreleri ile lökositlerin ölümünü önlediğini göstermiştir [165]. Ek olarak, humanin'in karotis aterosklerotik plaklarında semptomatik hastalarda asemptomatik hastalara kıyasla daha yüksek ekspresyona sahip olduğu, bunun hastalığın ilerlemesini geciktirmek için bir stres tepkisi olabileceği bildirilmiştir [166].

2.7.Humanin ve Hastalıklarla İlişkisi

Yapılan çalışmalar humanin'in anti-oksidan, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkileriyle sitoprotektif etkiler gösterdiği bulunmuştur.

Hücrel ROS çoğunluğu mitokondriyal enerji metabolizmasından kaynaklanmaktadır. Mitokondri tarafından tüketilen O_2 'nin ~%0,2-2'sinin süperoksit dönüştürüldüğü tahmin edilmektedir.

Koroner arter hastalarında oksidatif stresin humanin tedavisi ile GSH'yi arttırdığı ve kaspaz aktivitesini inhibe ederek hem antioksidan kapasiteyi arttırdığı hem de hücre ölümünü azaltarak sitoprotektif etki gösterdiği belirtilmiştir [167].

Bunun yanında humaninin mitokondriyal kompleks 1 aktivitesini inhibe ettiği ve izole kardiyak mitokondride H_2O_2 'nin neden olduğu mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu ve oksidatif stresini önlediği gösterilmiştir [168]. Yapılan başka bir çalışmada sıçan miyoblastlarında (H9C2) humaninin hücre içi antioksidan kapasiteyi arttırdığı ve mitokondriyal membran potansiyelini düzenleyerek mitokondriyal bütünlüğün korunmasına katkı sağladığı bulunmuştur [169].

Ayrıca humaninin mitokondri membranına bağlı Bcl2 ailesinin bir proapoptotik üyesi olan Bax ile etkileşime girerek oligomerleşmesini önleyebileceği ve apoptozu engelleyebileceği gösterilmiştir [170]. Hücre ölümüne katkıda bulunan önemli faktörlerden

biri olan oksidatif stresin artması, aterosklerotik süreçte önemli bir rol oynamaktadır. İnsan amniyotik epitel hücrelerinin kullanıldığı bir hücre kültürü modelinde, humanin ile ön tedavinin Ox-LDL kaynaklı ROS oluşumunu ve apoptozu azalttığı gösterilmiştir [163].

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, ileri dönem kronik böbrek hastalığı (KBH) hastaları ile böbrek fonksiyonları normal olan kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada dolaşımdaki humanin düzeylerinin KBH'de arttığı ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur [171].

Humanin anti-inflamatuar özellikleri ile hiperglisemi ile ilişkili endotel disfonksiyonunun tedavisi için terapötik potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir. Humanin tedavisinin, deneysel çalışmalarda TNF- α , IL-1 β , vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ve E-selektin gibi proteinlerin ekspresyonunun azalmasını sağladığı gösterilmiştir [172].

Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres diyabetin patogeneğinde rol oynamaktadır [173]. MDP'lerin Tip 2 Diyabet (T2D) patogeneğinde koruyucu rolünün olabileceği belirtilmektedir [143]. Normal, prediyabetli ve diyabetli bireylerde MDP düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada humanin seviyelerinin T2D'de azaldığı ve HbA1c ile ters korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Ve bu peptidin T2D'de potansiyel bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmektedir [169]. Ayrıca humaninin pankreas hücrelerinde mitokondriyal biyogenezi desteklediği, insülin duyarlılaştırıcısı gibi davrandığı ve amino asit plazma konsantrasyonunu ve lipid metabolizmasını değiştirdiği gösterilmiştir [174].

Humanin kalpte endojen olarak eksprese edilir ve en yüksek düzeyde kardiyomiyositlerde bulunmaktadır. Humanin ekspresyonu, şiddetli strese yanıt olarak sol ventrikülde artış göstermektedir [175]. Humaninin potansiyel kardiyoprotektif mekanizmalarının hem hücre dışı hem de hücre içi sinyal yollarını içerdiği belirtilmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklarla ilgili olarak humaninin, meme atardamarı, aterosklerotik koroner atardamarı ve büyük safen atardamarı dahil olmak üzere insan kan damarlarının endotel tabakasında eksprese edildiği gösterilmiştir. Plazma humanin düzeyinin yaşlı sağlıklı gönüllülerde genç sağlıklı gönüllülere kıyasla önemli ölçüde düşük bulunduğu ve bu nedenle yaşlı hastalarda aterosklerotik ilerlemenin artan riski ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [163]. Koroner endotel fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, dolaşımdaki humanin düzeyinin daha düşük olduğu tanımlanmıştır [176]. Aterosklerotik koroner hastalığın gelişim alanında; plak örneklerindeki endojen humanin düzeylerinin semptomatik hastalarda asemptomatik

hastalara göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bu farklılığın olası bir nedeni vasküler ve metabolik hastalıkların farklılığından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Koroner arter hastalığı olan hastalardaki bu klinik koşullarda humanin düzeylerinin kronik stres koşullarına karşı adaptif bir yanıt olabileceği ileri sürülmektedir [166].

Bunun yanında humaninin gelişmekte olan plaktaki oksidatif stresi ve apoptozu düzenleyerek endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun ilerlemesi üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir. 16 hafta boyunca humanin analogu HNGF6A'nın günlük intraperitoneal enjeksiyonu ile yüksek kolesterol diyetiyle beslenen ApoE eksikliği olan farelerin proksimal aortunda endotelial disfonksiyonu önlediği ve aterosklerotik plak boyutunu azalttığı gösterilmiştir. Ancak doğrudan vazoaaktif etkiler veya kolesterol düşürücü etkiler göstermemiştir. Ayrıca humanin tedavisi, sistemik sitokin profilini etkilemeden aort plaklarındaki apoptozu ve nitrotirozinimmüno reaktivitesini azalttığı bulunmuştur [161].

Yaşlanmayla birlikte miyokardiyal yapı ve fonksiyonda ilerleyici değişiklikler meydana gelmektedir. Yaşla birlikte miyositlerin ilerleyici kaybından apoptotik veya nekrotik yollar sorumlu olabilir. Gevşeme bozukluğu ve dolayısıyla diyastolik fonksiyon bozukluğu yaşlı kalbin ortak bir özelliğidir ve miyokardiyal fibrozis bu duruma katkıda bulunmaktadır [177]. Ekzojen HNG tedavisinin yaşlanan farelerde miyokardiyal fibrozis ve apoptozu azalttığı bildirilmiştir. Humaninin bu kardiyoprotektif etkisini, Akt/GSK-3 β sinyalinin aktivasyonu ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir [178].

Çeşitli çalışmalarda, HN'nin kardiyak mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu azaltarak ve iskemik alanı küçülterek miyokardiyal iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarına karşı kardiyoprotektif etkileri gösterilmiştir. I/R hasarının başlatıcı faktörü, reperfüzyon sırasında mitokondriyal solunum zincirinden gelen ROS süperoksit patlamasıdır ve bu da bir doku hasarı başlatır [179]. I/R hasar modelinde HNG ile ön tedavi uygulamasının enfarktüs boyutunu azalttığı gözlenmiştir. Bunun yanında I/R sonunda, iskemi sırasında ve reperfüzyonun başlangıcında HN düzeyinin (HNG ile tedavi edilen gruplarda) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. Aynı çalışmanın in vitro testlerinde ise HNG ön tedavisinin, ROS üretimini ve mitokondriyal membran depolarizasyonunu azaltarak kardiyak mitokondriyal disfonksiyonu azalttığı gösterilmiştir [180].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Çalışmada kullanılan ekipmanlar

Çalışmada kullanılan ekipmanların model ve kullanım amaçları Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Kullanılan ekipmanların marka ve kullanım amaçları

Ekipman Türü	Marka	Kullanım Amacı
Buz makinesi	Hoshizaki	Moleküler çalışmalarda soğuk ortamın oluşturulması
ELISA okuyucu	Thermo Scientific Multiscan Go	ELISA ölçümlerinin yapılması
Pipet takımı	Thermo Scientific pipet/10-200-1000 µl	Örneklerin ve kimyasal maddelerin pipetlenmesi
Çok kanallı pipet	Thermo Scientific pipet/300 µl	ELISA yıkamalarının yapılması
Buzdolabı (+4 °C)	Arçelik	Kimyasal malzemelerin saklanması
Santrifüj cihazı	Hermle/Z216MK	Kan örneklerinden serum ayrılması
Vortex IKA	Vortex 4 digital rpmx3000	Karıştırma işlemleri
Derin dondurucu (-20 °C)	Arçelik	Malzemelerin saklanması
Derin dondurucu (-80 °C)	Thermo Scientific	Serum örneklerinin saklanması
Saf su cihazı	Millipore Direct Q8 UV	Saf su eldesi
Çalkalayıcı	IKA KS 260 Basic	Çalkalama işlemleri
Blok ısıtıcı	Techne	İnkübasyon işlemlerinin yapılması
Otoklav	HMC Hırayama	Sterilizasyon işlemleri
Biyokimya otoanalizörü	Beckman Coulter AU5800	Biyokimyasal testlerin ölçümleri
Hemogram otoanalizörü	Sysmex XN1000	Hemoglobin ölçülmesi
Hormon otoanalizörü	SIEMENS ADVIA Centaur XPT	Hormon testlerin ölçümleri

3.1.2. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve sarf malzemeler

1. Jelli serum tüp (BD)
2. EDTA'lı tüp (BD)
3. 15 ml Falcon tüp (İSOLAB)
4. 50 ml Falcon tüp (İSOLAB)

5. 1,5 ml santrifüj tüpü (İSOLAB)
6. Beyaz, sarı ve mavi filtreli pipet ucu (İSOLAB)
7. Nitril Eldiven (Eco)
8. Parafilm (İSOLAB)
9. Etanol (Merck)
10. 96'lık mikropate (Thermo)
11. Human (MT-RNR2) ELISA kiti (Sunred, Katalog No: SRB-T-88647)

3.2. Yöntem

3.2.1. Kontrol ve hashimato klinik tablosuna sahip hasta profilinin oluşturulması

Bu çalışma kapsamında örneklem grubunu Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniğine başvuran hastalar oluşturmuştur. Çalışma kapsamında yapılacak analizlerin etik kurallara uygunluğu Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02/06/2022 tarihi ve 2022/59 numarası ile onaylanmıştır. Ayrıca Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 14/06/2022 tarihli ve E-62949364-929-5452 sayılı kurum izni alınmıştır.

Çalışmanın örneklemini hashimato tanısı olmayan bireylerin oluşturduğu kontrol grubu ile hashimato tanısı olan bireylerin oluşturduğu hashimato grubu oluşturmaktadır. Bu kapsamda kontrol grubunda 44 ve hashimato grubunda 44 olmak üzere toplamda 88 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan örneklem grubunu 18-65 yaş arasındaki erkekler ve kadınlar oluşturmaktadır (Tablo 3.2). Araştırmanın örnekleri 01.07.2022-06.12.2022 tarihleri arasında toplanmıştır.

Tablo 3.2. Deney grupları ve özellikleri

Deney Grubu	n	Özellik
Kontrol Grubu	44	Hashimato hastalığı tanısı olmayan bireyler dahil edilmiştir.
Hashimato Grubu	44	Hashimato hastalığı tanısı olan bireyler dahil edilmiştir.

Hastalardan alınan kan örneklerinde FT3, FT4, TSH, A-TPO, A-TG, açlık kan glukozu, üre, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, AST,

ALT, sodyum (NA), potasyum (K) ve tam kan hemogram değerleri otoanalizör ile belirlenmiştir. Hastaların otoanalizör ile ölçülen değerleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Jelli tüpe alınan kan örnekleri pıhtılaşma sonrası oda sıcaklığında 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Hermle) edilerek serum kısmının ayrılması sağlanmıştır. Rutin testler sonrasında atılacak olan serum örnekleri ependorf tüplere ayrılarak -80 °C derin dondurucuya (Thermo) kaldırılmıştır. Enerji homeostazını düzenleyen Humanin peptit düzeyi ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

3.2.2. Rutin testlerin ölçülmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden rutin biyokimya, rutin hormon ve tam kan sayım testleri ölçümü Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Hastaların otoanalizör ile ölçülen rutin test değerleri hastane kayıt sisteminden alınarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Jelli tüpe alınan kan örneklerinin oda sıcaklığında pıhtılaşması sonrası oda sıcaklığında 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Nüve) edilerek serum kısmının ayrılması sağlanmıştır. Biyokimya testleri olan açlık kan glukozu, üre, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, AST, ALT, sodyum (NA) ve potasyum (K) ölçümü spektrofotometrik olarak Beckman Coulter AU 5800 biyokimya otoanalizörü ile ölçülmüştür. Hormon testleri olan FT3, FT4, TSH, A-TPO ve A-TG değerlerinin ölçümü elektrokemiluminesans (ECL) teknolojisini kullanan tam otomatik bir hormon otoanalizörü olan SIEMENS ADVIA Centaur XPT ile ölçülmüştür. EDTA'lı tüpe alınan kan örneklerinden lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin sayısı, hematokrit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, eritrosit hücre dağılım genişliği, eritrosit hücre dağılım genişliği CV, trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit –büyük hücre oranı, plateletcrit, çekirdekli eritrosit sayısı, çekirdekli % eritrosit sayısı , nötrofil, nötrofil %, lenfosit, lenfosit %, monosit, monosit %, eozinofil, eozinofil%, bazofil, bazofil %, immatür granülosit ve immatür granülosit % parametrelerin ölçümü Sysmex XN1000 hemogram cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Bunun yanında FT3/FT4, FT3 indeksi, FT4 indeksi, TSH indeksi, FTHI ve FT3I/TSHI oranları hesaplanmıştır. FT3 indeksi için bu hesaplamalarda hasta FT3 değeri ile normal üst limit değeri olan 4 pg/ml oranlanmıştır (FT3 indeksi: FT3/4 pg/ml). FT4 indeksi için bu hesaplamalarda hasta FT4 değeri ile normal üst limit değeri olan 1,23 mg/dL oranlanmıştır (FT4 indeksi: FT3/1,23 mg/dL).

TSH indeksi için bu hesaplamalarda hasta TSH değeri ile normal alt limit değeri olan 0,38 mIU/L oranlanmıştır (TSH indeksi: TSH/0,38 mIU/L). Serbest tiroid hormon indeksi ise FT3I/FT4I oranlanarak hesaplanmıştır. Bunun yanında hem metabolik hem de inflamatuvar durumun değerlendirilmesi adına BUN/Kreatin, Kolesterol/HDL, LDL/HDL, Trigliserit/HDL, Lenfosit/Monosit ve Nötrofil/Lenfosit gibi oranlar hesaplanmıştır.

3.2.3. Humanin peptit miktarlarının ELISA ile belirlenmesi

Serum örneklerinden humanin (MT-RNR2) peptit düzeylerinin ölçümü SunRed (Katalog No: SRB-T-88647) ELISA kiti ile protokole uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Kit ve serum örnekleri çalışma öncesinde soğuk zincirden çıkarılmış ve oda sıcaklığına gelene kadar 30-60 dakika beklenilmiştir.

Çalışma için öncelikle kit içerisinde bulunan standart ana stoktan 1/2 oranında seri sulandırma yapılarak çalışmada kullanılacak standartlar hazırlandı. Sulandırma işlemi standart dilüent solüsyonu ile gerçekleştirildi. Hazırlanan standartların konsantrasyon değerleri sırasıyla 1200 pg/ml, 600 pg/ml, 300 pg/ml, 150 pg/ml ve 75 pg/ml'dir. Blank olarak standart dilüent solüsyonu kullanılmıştır.

Blank ve standartlardan 50 µl kuyucuklara pipetlendi.

Serum örneklerinden ise kuyucuklara 40 µl pipetlendi ve üzerine 10 µl Human MT - RNR2 antikoru eklendi.

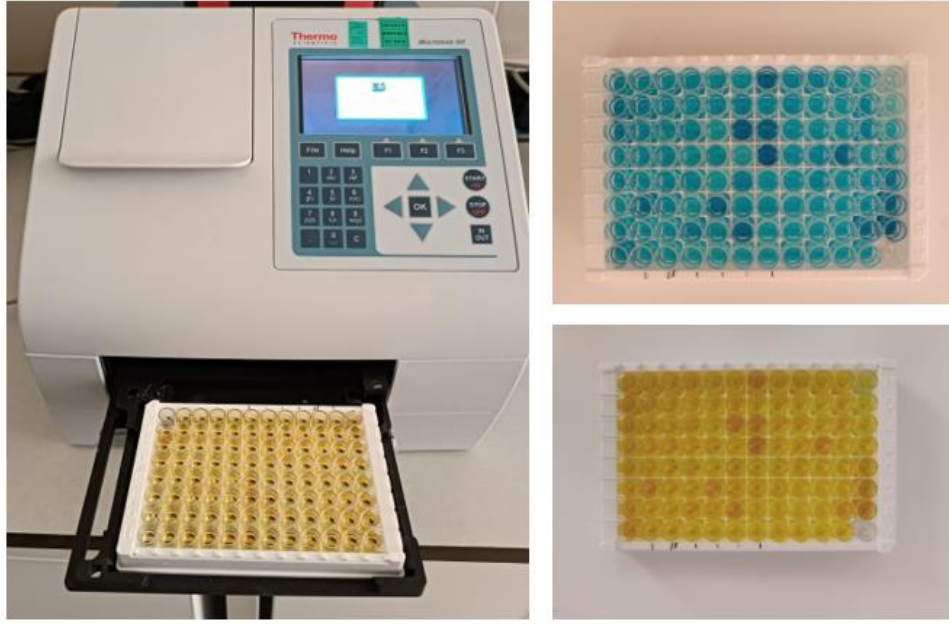
Plate üzerindeki tüm kuyucuklara 50 µl Streptavidin-HRP solüsyonundan eklendi ve sealer ile üzeri kapatıldı. Çalkalayıcı üzerinde 1 saat 37 °C'de inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrasında üst sıvı plate ters çevrilerek döküldü.

Plate üzerindeki kuyucuklara 250 µl wash buffer eklendi 1-2 dakika çalkalayıcı üzerinde bekletildikten sonra sıvı kısım plate ters çevrilerek döküldü. Bu işlem 6 kez tekrarlandı.

Plate üzerindeki kuyucuklara 50 µl kromojen A solüsyonundan ve 50 µl kromojen B solüsyonundan eklenerek 37 °C'de karanlık ortamda 10 dakika inkübasyona bırakıldı.

Plate üzerindeki her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonundan eklendi ve 10 dakika içerisinde okumalar gerçekleştirildi.

Örnek, standart ve blank'in absorbens değerleri 450 nm'de spektrofotometrede (Thermo Multiscan Go) okunarak (Resim 3.1) standart grafiğe karşı humanin peptit ekspresyonu her bir örnek için hesaplandı.



Resim 3.1. Humanin peptit miktarlarının ELISA yöntemiyle ölçülmesi

3.2.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizlerin yapılmasında Graphpad Prism 8 programı kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel yöntemler olarak sayı, yüzde (%), ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımlarının kontrolünde Shapiro-Wilk ve Skewness-Kurtosis testleri kullanılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler için “t” testi normal dağılım göstermeyen parametreler için ise “Mann Whitney U testi” kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak ikili grup karşılaştırılmasında $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Bunun yanında toplanan verilerin birbirleri arasındaki ilişkisini tespit etmek için “Spearman’s” ve “Pearson” Korelasyon analizleri yapılmıştır. Ayrıca rutin biyokimya testlerinin humanin üzerine olan etkisi multiple lineer regresyon analizi ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Sosyodemografik Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda bireylerin sosyodemografik durumlarının değerlendirilmesi için cinsiyet dağılımları incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin cinsiyet dağılımlarına bakıldığında kontrol grubunun 29'u (%65,9) kadın, 15'i (%34,1) erkek, hashimato grubunun 37'si (%84,1) kadın, 7'si (%15,9) erkektir (Tablo 4.1). Cinsiyet dağılımları açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ve hashimato grubu arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,049$). Hashimato grubu olgularda kadın yüzdesinin kontrol grubu olgulara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4.1. Hashimato gelişimine cinsiyetin etkisi

Veriler		Kontrol (n=44)		Hashimato (n=44)		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	29	%65,9	37	%84,1	0,049*
	Erkek	15	%34,1	7	%15,9	

Kontrol grubu ile hashimato grubu karşılaştırıldığında * $p<0,05$. Bağımsız gruplar t testi ve Pearson ki-kare testi

Bireylerin yaş dağılımları incelendiğinde tüm olguların yaşları 18 ile 68 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması $36,73 \pm 13,27$ yıldır. Kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalamaları $31,98 \pm 11,82$ yıl, hashimato grubundaki bireylerin yaş ortalamaları ise $41,48 \pm 13,06$ yıl olarak bulunmuştur (Tablo 4.2). Yaş dağılımları açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile hashimato grubu ($p=0,0006$) arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir. Hashimato grubundaki bireylerin yaşlarının kontrol grubundaki bireylerin yaşlarına göre daha büyük olduğu saptanmıştır. Bu durum yaş ilerledikçe hashimato gelişiminin arttığını göstermektedir.

Tablo 4.2. Hashimato gelişimine yaşın etkisi

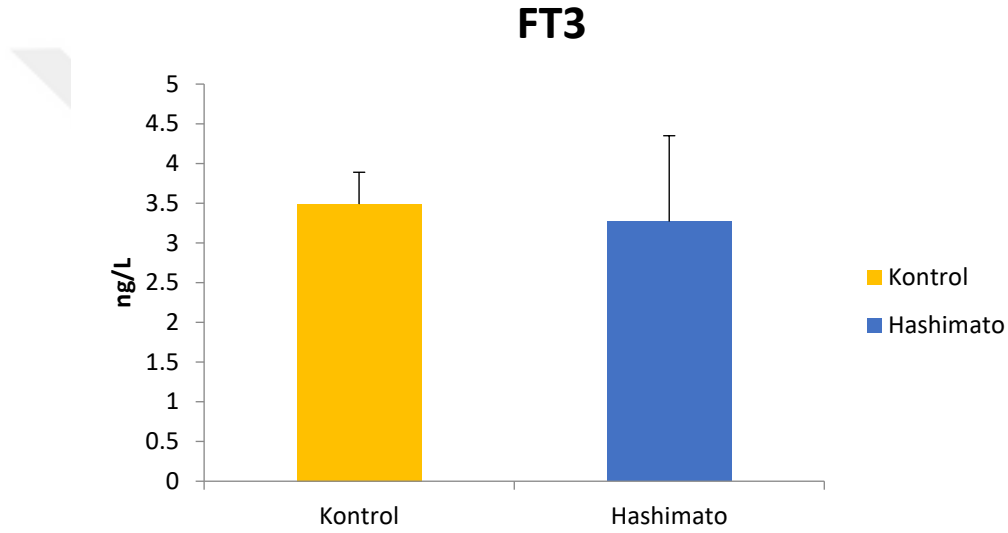
Veriler	Grup	N	Ort	SS	p
Yaş	Kontrol	44	31,98	11,82	*** $p<0,001$
	Hashimato	44	41,48	13,06***	

Kontrol grubu ile hashimato grubu karşılaştırıldığında *** $p<0,001$, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma. Bağımsız gruplar t testi

4.2. Hashimato Hastalığında Tiroid Fonksiyon Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

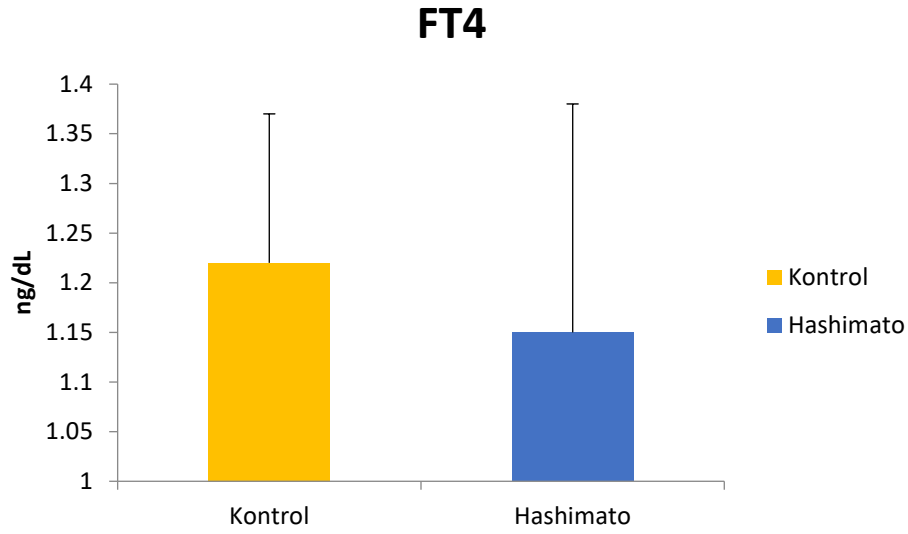
Hastalardan alınan kan örneklerinden FT3, FT4, TSH, A-TPO ve A-TG değerleri elektrokemilüminesans (ECL) teknolojisini kullanan tam otomatik bir hormon otoanalizörü ile ölçülerek sonuçları değerlendirilmiştir. Bunun yanında FT3/FT4, FT3 indeksi, FT4 indeksi, TSH indeksi, FTHI ve FT3I/TSHI oranları hesaplanmıştır.

Serum FT3 sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda FT3 $3,49 \pm 0,4$ ng/L iken hashimato hastalarında FT3 miktarının $3,27 \pm 1,08$ ng/L olduğu bulunmuştur. Hashimato grubunda FT3 miktarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir değişim göstermediği bulunmuştur ($p = 0,988$) (Şekil 4.1).



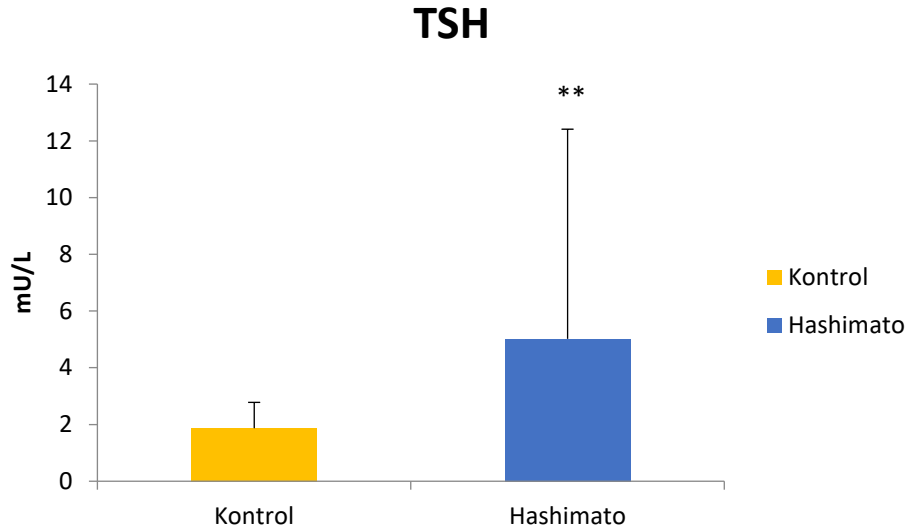
Şekil 4.1. Hashimato hastalığı gelişiminde FT3 düzeyleri. Kontrol grubu ve Hashimato grubu karşılaştırıldığında $p > 0,05$, Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=44$, Mann Whitney U testi

Serum FT4 sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda FT4 $1,22 \pm 0,15$ ng/dL iken hashimato hastalarında FT4 miktarının $1,15 \pm 0,23$ ng/dL olduğu bulunmuştur. Hashimato grubu FT4 miktarında kontrol grubuna kıyasla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p = 0,0895$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hashimoto hastalığı gelişiminde FT4 düzeyleri. Kontrol grubu ve Hashimoto grubu karşılaştırıldığında $p>0,05$, Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=44$, Bağımsız gruplar t testi

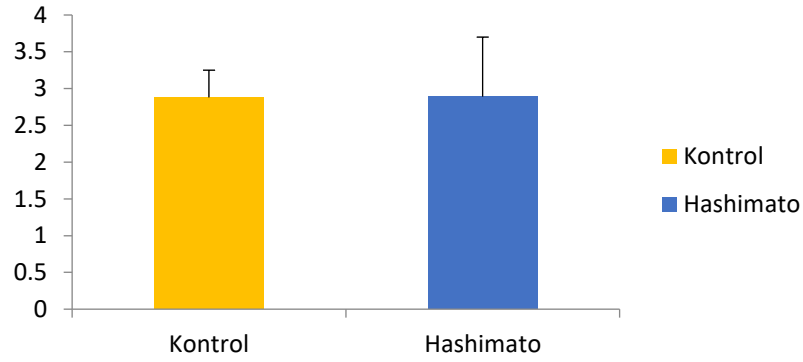
Serum TSH sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda TSH $1,87\pm0,91$ mU/L iken hashimoto hastalarında TSH miktarının $5,02\pm7,39$ mU/L olduğu bulunmuştur. Hashimoto grubunda TSH miktarının kontrol grubuna kıyasla önemli derecede arttığı bulunmuştur ($p=0,0019$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Hashimoto hastalığı gelişiminde TSH düzeyleri. Kontrol grubu ve Hashimoto grubu karşılaştırıldığında $**p<0,01$, Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=44$, Mann Whitney U testi

Serum FT3/FT4 oranı sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda FT3/FT4 $2,88 \pm 0,37$ iken hashimato hastalarında FT3/FT4 miktarının $2,89 \pm 0,81$ olduğu bulunmuştur. Hashimato grubu FT3/FT4 miktarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,7825$) (Şekil 4.4).

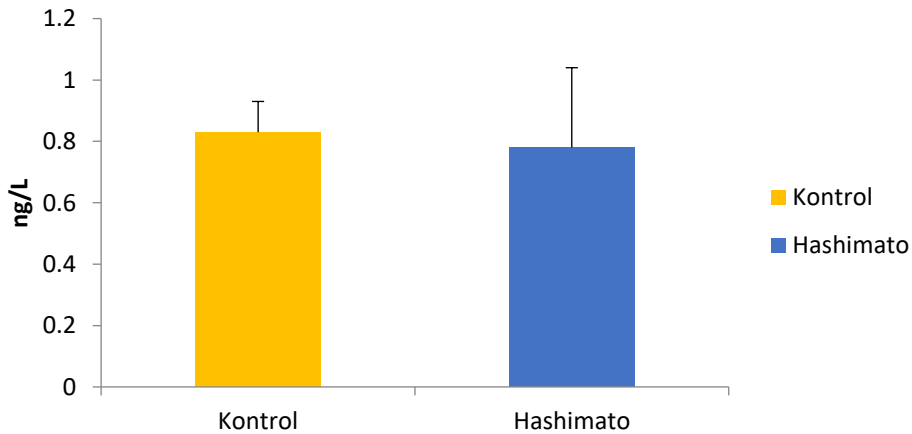
FT3 / FT4



Şekil 4.4. Hashimato hastalığı gelişiminde FT3/FT4 düzeyleri. Kontrol grubu ve Hashimato grubu karşılaştırıldığında $p>0,05$, Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=44$, Mann Whitney U testi

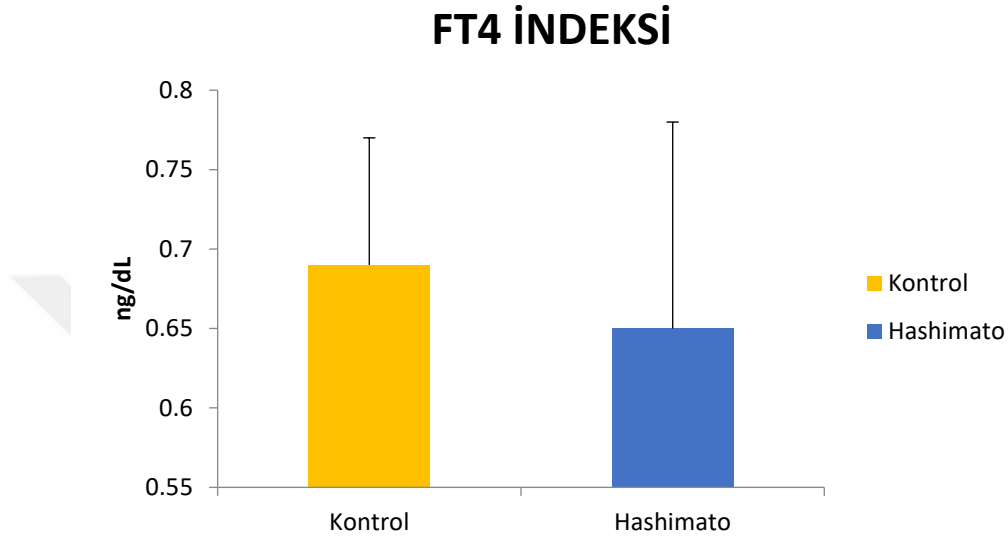
Serum FT3 indeksi sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda FT3 indeksi $0,83 \pm 0,1$ ng/L iken Hashimato hastalarında FT3 indeksi miktarının $0,78 \pm 0,26$ ng/L olduğu bulunmuştur. Hashimato hastalığının FT3 indeks değerlerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlemlenmiştir ($p=0,2127$) (Şekil 4.5).

FT3 İNDEKSİ



Şekil 4.5. Hashimato hastalığı gelişiminde FT3 indeksi düzeyleri. Kontrol grubu ve Hashimato grubu karşılaştırıldığında $p>0,05$, Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=44$, Mann Whitney U testi

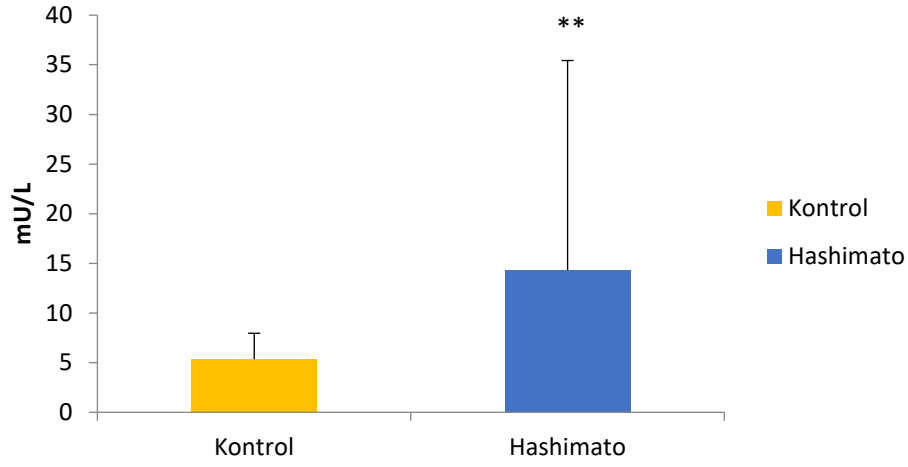
Serum FT4 indeksi sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda FT4 indeksi $0,69 \pm 0,08$ ng/dL iken Hashimoto hastalarında FT4 indeksi miktarının $0,65 \pm 0,13$ ng/dL olduğu bulunmuştur. FT3 indeksine benzer olarak Hashimoto grubunda FT4 indeksinde de kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık oluşmadığı gözlemlenmiştir ($p=0,0902$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Hashimoto hastalığı gelişiminde FT4 indeksi düzeyleri. Kontrol grubu ve Hashimoto grubu karşılaştırıldığında $p>0,05$, Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=44$, Bağımsız gruplar t testi

Serum TSH indeksi sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda TSH indeksi $5,35 \pm 2,61$ mU/L iken hashimoto hastalarında TSH indeksi miktarının $14,33 \pm 21,1$ mU/L olduğu bulunmuştur. Özellikle hashimoto hastalığında TSH indeksi miktarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede arttığı bulunmuştur ($p=0,0063$) (Şekil 4.7).

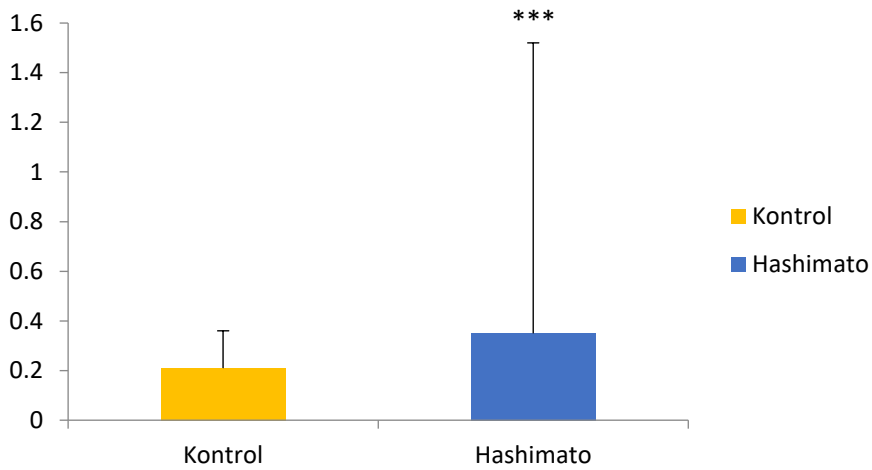
TSH İNDEKSİ



Şekil 4.7. Hashimato hastalığı gelişiminde TSH indeksi düzeyleri. Kontrol grubu ve Hashimato grubu karşılaştırıldığında $**p<0,01$, Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=44$, Bağımsız gruplar t testi

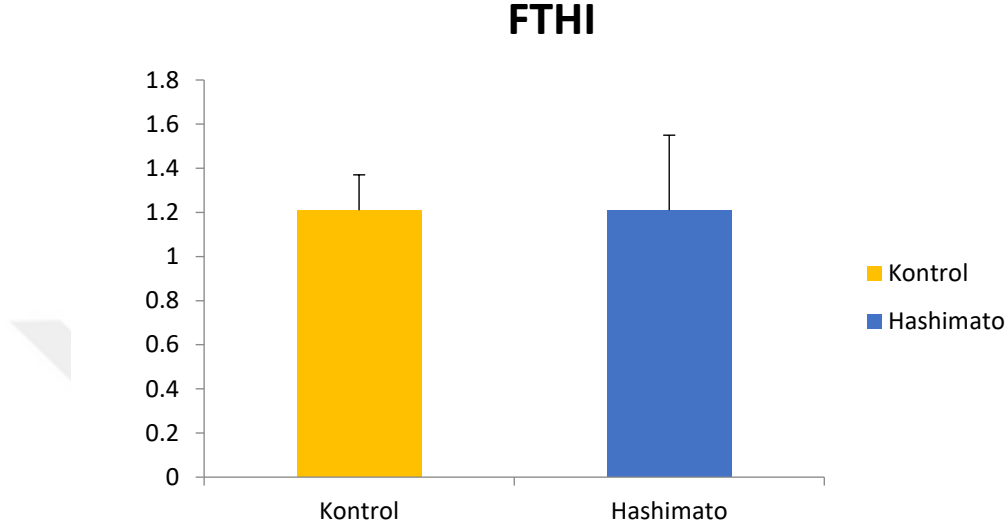
Serum FT3I/TSHI sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda FT3I/TSHI $0,21\pm0,15$ iken hashimato hastalarında FT3I/TSHI miktarının $0,35\pm1,17$ olduğu bulunmuştur. Hashimato hastalığında FT3I/TSHI miktarının kontrol grubuna kıyasla önemli derecede arttığı bulunmuştur ($p=0,0003$) (Şekil 4.8).

FT3I / TSHI



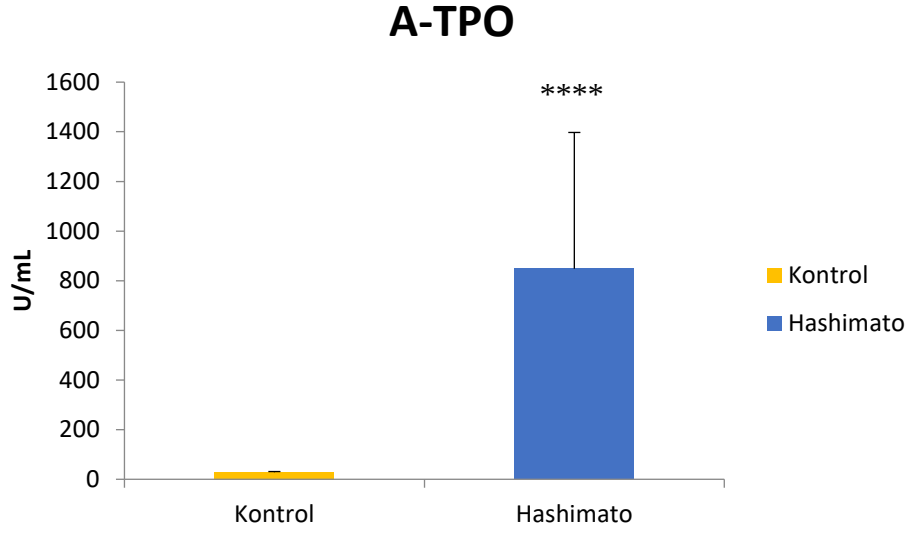
Şekil 4.8. Hashimato hastalığı gelişiminde FT3I/TSHI düzeyleri. Kontrol grubu ve Hashimato grubu karşılaştırıldığında $***p<0,001$, Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=44$, Mann Whitney U testi

Serum FTHI sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda FTHI $1,21 \pm 0,16$ iken hashimato hastalarında FTHI değerinin $1,21 \pm 0,34$ olduğu bulunmuştur. Hashimato hastalığında FTHI miktarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir değişime uğramadığı bulunmuştur ($p=0,7824$) (Şekil 4.9).



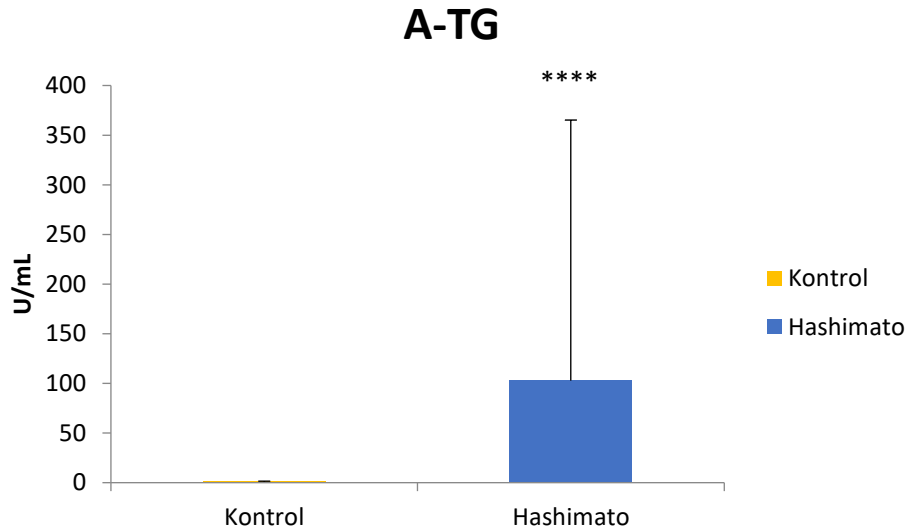
Şekil 4.9. Hashimato hastalığı gelişiminde FTHI düzeyleri. Kontrol grubu ve Hashimato grubu karşılaştırıldığında $p>0,05$, Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=44$, Mann Whitney U testi

Serum A-TPO sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda A-TPO $28,94 \pm 2,17$ U/mL iken hashimato hastalarında A-TPO miktarının $848,2 \pm 549,1$ U/mL olduğu bulunmuştur. Hashimato hastalığıyla birlikte A-TPO otoantikor miktarının kontrol grubuna kıyasla önemli derecede arttığı bulunmuştur ($p=0,0001$) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Hashimato hastalığı gelişiminde A-TPO düzeyleri. Kontrol grubu ve Hashimato grubu karşılaştırıldığında **** $p < 0,0001$, Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=44$, Mann Whitney U testi

Serum A-TG sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda A-TG $1,33 \pm 0,18$ U/mL iken hashimato hastalarında A-TG miktarının $102,78 \pm 262,47$ U/mL olduğu bulunmuştur. Hashimato grubunda A-TG otoantikor miktarının kontrol grubuna kıyasla ileri düzeyde arttığı bulunmuştur ($p=0,0001$) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Hashimato hastalığı gelişiminde A-TG düzeyleri. Kontrol grubu ve Hashimato grubu karşılaştırıldığında **** $p < 0,0001$, Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=44$, Mann Whitney U testi

4.3. Hashimato Hastalığında Rutin Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden açlık kan glukozu, BUN, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, AST, ALT, sodyum ve potasyum değerleri biyokimya otoanalizörü ile ölçülerek metabolik açıdan rutin biyokimya sonuçları değerlendirilmiştir. Bunun yanında BUN/kreatin, kolesterol/HDL, trigliserit/HDL ve LDL/HDL gibi oranlar hesaplanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hashimato hastalığı gelişiminin rutin biyokimya sonuçlarına etkisi

	Kontrol Ort±ss	Hashimato Ort±ss	p
Glukoz (mg/dL)	95,98±9,35	96,93±26,18	0,1068
BUN (mg/dL)	23,98±5,59	24,8±6,96	0,5449
Kreatin (mg/dL)	0,7±0,17	0,66±0,11	0,1939
BUN/Kreatin	35,41±10,7	37,72±10,08	0,2299
Trigliserid (mg/dL)	114,93±76,12	121,91±63,14	0,1875
Kolesterol (mg/dL)	184,05±40,74	184,55±44,14	0,9561
HDL (mg/dL)	52,39±13,33	52,61±11,73	0,9325
Kolesterol/HDL	3,66±0,98	3,57±0,82	0,6388
LDL (mg/dL)	123,68±31,07	127,02±38,14	0,6535
LDL/HDL	2,49±0,81	2,45±0,7	0,8245
Trigliserit/HDL	2,47±2,08	2,45±1,49	0,3838
AST (U/L)	19,09±6,47	20,07±7,02	0,8433
ALT (U/L)	19,75±14,25	19,86±13,47	0,7439
Sodyum (mmol/L)	139,05±2,01	136,07±19,42	0,8438
Potasyum (mmol/L)	4,46±0,4	4,37±0,96	0,5360

Kontrol grubu ve Hashimato grubu karşılaştırıldığında $p>0,05$, Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=44$, Mann Whitney U ve Bağımsız gruplar t testi

Serum açlık glukoz sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda açlık kan glukozu 95,98±9,35 mg/dL iken hashimato hastalarında açlık kan glukozunun 96,93±26,18 mg/dL olduğu bulunmuştur. Hashimato ve kontrol grubu arasında glukoz düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p= 0,1068$). Serum BUN sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda BUN değerleri 23,98±5,59 mg/dL iken hashimato hastalarında BUN miktarının 24,8±6,96 mg/dL olduğu bulunmuştur. Hashimato ve kontrol grubu BUN miktarları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p= 0,5449$). Serum

kreatin sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda kreatin $0,7\pm0,17$ mg/dL iken hashimato hastalarında kreatin miktarının $0,66\pm0,11$ mg/dL olduğu bulunmuştur. Hashimato ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p= 0,1939$). BUN/Kreatinin oranına bakıldığında kontrol grubunda BUN/Kreatinin oranı $35,41\pm10,7$ iken hashimato hastalarında BUN/Kreatinin oranı $37,72\pm10,08$ olarak bulunmuştur. BUN/Kreatinin oranları açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,2299$).

Serum trigliserid sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda trigliserid $114,93\pm76,12$ mg/dL iken hashimato hastalarında trigliserid miktarının $121,91\pm63,14$ mg/dL olduğu bulunmuştur. Gruplar arasında trigliserit değerleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p= 0,1875$). Serum kolesterol sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda total kolesterol $184,05\pm40,74$ mg/dL iken hashimato hastalarında total kolesterol miktarının $184,55\pm44,14$ mg/dL olduğu bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel açıdan bir anlamlılık gözlenmemiştir ($p= 0,9561$). Serum HDL sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda HDL $52,39\pm13,33$ mg/dL iken hashimato hastalarında HDL miktarının $52,61\pm11,73$ mg/dL olduğu bulunmuştur ve gruplar arasında HDL değerlerinin benzer olduğu görülmüştür ($p= 0,9325$). Serum kolesterol/HDL oranlarına bakıldığında kontrol grubunda kolesterol/HDL $3,66\pm0,98$ iken hashimato hastalarında kolesterol/HDL oranının $3,57\pm0,82$ olduğu gözlenmiş ve gruplar arası oranların benzer olduğu bulunmuştur ($p=0,6388$). Serum LDL sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda LDL $123,68\pm31,07$ mg/dL iken hashimato hastalarında LDL miktarının $127,02\pm38,14$ mg/dL olduğu bulunmuştur. Hashimato ve kontrol grubunda LDL miktarının birbirine yakın olduğu görülmüştür ($p= 0,6535$). Serum LDL/HDL oranlarına bakıldığında kontrol grubunda LDL/HDL $2,49\pm0,81$ iken hashimato hastalarında LDL/HDL miktarının $2,45\pm0,7$ olduğu bulunmuştur ve gruplar arasında bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,8245$). Serum trigliserit/HDL sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda trigliserit/HDL $2,47\pm2,08$ iken hashimato hastalarında trigliserit/HDL miktarının $2,45\pm1,49$ olduğu bulunmuştur ve gruplar arasında bir anlamlılık gözlenmemiştir ($p=0,3838$).

Serum AST sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda AST $19,09\pm6,47$ U/L iken hashimato hastalarında AST miktarının $20,07\pm7,02$ U/L olduğu bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık gözlenmemiştir ($p= 0,8433$). AST sonuçlarına benzer olarak, serum ALT sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda ALT $19,75\pm14,25$ U/L iken hashimato hastalarında ALT miktarı $19,86\pm13,47$ U/L olarak

ölçülmüştür. ALT miktarları hashimato ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur ($p=0,7439$).

Serum sodyum ve potasyum iyonlarına bakıldığında kontrol grubunda sırasıyla sodyum $139,05 \pm 2,01$ mmol/L ve potasyum $4,46 \pm 0,4$ mmol/L iken hashimato hastalarında sodyum $136,07 \pm 19,42$ mmol/L ve potasyum $4,37 \pm 0,96$ mmol/L olarak bulunmuştur. Gruplar arasında sodyum ($p=0,8438$) ve potasyum ($p=0,5360$) sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

4.4. Hashimato Hastalığında Rutin Tam Kan Sayım Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin sayısı, hematokrit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, eritrosit hücre dağılım genişliği, eritrosit hücre dağılım genişliği, trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit –büyük hücre oranı, plateletcrit, çekirdekli eritrosit sayısı, çekirdekli % eritrosit sayısı, nötrofil, nötrofil %, lenfosit, lenfosit %, monosit, monosit %, eozinofil, eozinofil %, bazofil, bazofil %, immatür granülosit ve immatür granülosit % değerleri hemogram otoanalizörü ile ölçülmüştür. Bunun yanında lenfosit/monosit, %lenfosit/%monosit, nötrofil/lenfosit ve %nötrofil/%lenfosit oranları hesaplanmıştır.

Tablo 4.4. Hashimato hastalığı gelişiminin rutin tam kan sayım sonuçlarına etkisi

	Kontrol	Hashimato	p
	Ort±ss	Ort±ss	
Lökosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	7,33±1,45	6,86±1,81	0,1795
Eritrosit sayısı ($10^6/\mu\text{L}$)	4,98±0,71	4,68±0,4	0,0940
Hemoglobin sayısı (g/dL)	13,67±2	13,28±1,48	0,2946
Hematokrit sayısı (%)	41,59±4,99	40,34±3,71	0,1852
Ortalama eritrosit hacmi (fL)	84,2±8,16	86,14±5,51	0,3748
Ortalama eritrosit hemoglobini (pg)	27,67±3,4	28,35±2,47	0,2854
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (g/dL)	32,79±1,5	32,88±1,23	0,9420
Trombosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	277,23±68,23	260,39±60,72	0,2246
Eritrosit hücre dağılım genişliği (fL)	41,13±3,67	42,16±2,7	0,1204
Eritrosit hücre dağılım genişliği CV (%)	13,9±2,32	13,57±1,29	0,6224

Tablo 4.4'ün devamı

Trombosit dağılım genişliği (fL)	11,71±1,77	12,19±1,94	0,2012
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	10,12±0,78	10,45±0,96	0,0953
Trombosit –büyük hücre oranı (%)	26,26±6,4	28,57±7,62	0,1415
Plateletcrit (%)	0,28±0,06	0,27±0,06	0,5666
Çekirdekli eritrosit sayısı (10³/µL)	0±0	0±0	≥0,99
Çekirdekli % eritrosit sayısı (%)	0±0,02	0±0,03	≥0,99
Nötrofil (10³/µL)	4,23±1,15	3,87±1,17	0,1462
Lenfosit (10³/µL)	2,39±0,59	2,28±0,77	0,2110
Monosit (10³/µL)	0,53±0,14	0,51±0,17	0,4799
Eozinofil (10³/µL)	0,15±0,1	0,16±0,12	0,3970
Bazofil (10³/µL)	0,03±0,02	0,03±0,02	0,6997
Nötrofil % (%)	57,32±7,06	56,18±7,29	0,4587
Lenfosit % (%)	32,19±7,92	33,54±7,41	0,4131
Monosit % (%)	7,35±1,98	7,41±1,85	0,8764
Eozinofil % (%)	2,01±1,4	2,4±1,53	0,0714
Bazofil % (%)	0,45±0,25	0,47±0,29	0,8418
İmmatür granülosit (10³/µL)	0,02±0,01	0,02±0,01	0,1522
İmmatür granülosit % (%)	0,26±0,11	0,25±0,13	0,5411
Lenfosit / Monosit	4,81±1,75	4,84±1,72	0,7413
Lenfosit %/ Monosit %	4,74±1,89	4,83±1,72	0,8179
Nötrofil/Lenfosit	1,86±0,64	1,79±0,57	0,6224
Nötrofil%/Lenfosit%	2,29±2,93	1,79±0,57	0,27

Kontrol grubu ve Hashimato grubu karşılaştırıldığında $p>0,05$, Ortalama ± standart sapma, $n=44$, Mann Whitney U ve Bağımsız gruplar t testi.

Lökosit sayısı sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda lökosit sayısı $7,33\pm1,45$ $10^3/\mu\text{L}$ iken hashimato hastalarında lökosit sayısı miktarının $6,86\pm1,81$ $10^3/\mu\text{L}$ olduğu bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,1795$). Eritrosit sayısı sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda eritrosit sayısı $4,98\pm0,71$ $10^3/\mu\text{L}$ iken hashimato hastalarında eritrosit sayısı miktarının $4,68\pm0,4$ $10^3/\mu\text{L}$ olduğu bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanılmamıştır ($p=0,0940$). Hemogloblin sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda hemoglobin $13,67\pm2$ g/dL iken hashimato hastalarında hemoglobin miktarının $13,28\pm1,48$ g/dL olduğu bulunmuştur. Hashimato grubunda hemoglobin miktarının kontrol grubuyla benzer

sonuçlara sahip olduğu gözlenmiştir ($p= 0,2946$). Hematokrit değerlendirildiğinde kontrol grubunda hematokrit % $41,59\pm4,99$ iken hashimato hastalarında hematokrit değerinin % $40,34\pm3,71$ olduğu bulunmuş ve anlamlı bir farka rastlanılmamıştır ($p= 0,1852$). Ortalama eritrosit hacmi sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda ortalama eritrosit hacmi $84,2\pm8,16$ fL iken hashimato hastalarında ortalama eritrosit hacmi miktarının $86,14\pm5,51$ fL olduğu bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanılmamıştır ($p= 0,3748$). Ortalama eritrosit hemoglobini sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda ortalama eritrosit hemoglobini $27,67\pm3,4$ pg iken hashimato hastalarında ortalama eritrosit hemoglobini miktarının $28,35\pm2,47$ pg olduğu bulunmuş ve gruplar arası fark gözlenmemiştir ($p= 0,2854$). Benzer olarak ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu $32,79\pm1,5$ g/dL iken hashimato hastalarında ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu miktarının $32,88\pm1,23$ g/dL olduğu bulunmuştur ve anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p= 0,9420$).

Trombosit sayısına bakıldığında kontrol grubunda trombosit sayısı $277,23\pm68,23$ $10^3/\mu\text{L}$ iken hashimato hastalarında $260,39\pm60,72$ $10^3/\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur ve anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p= 0,2246$). Eritrosit hücre dağılım genişliği ise kontrol grubunda $41,13\pm3,67$ fL iken hashimato hastalarında $42,16\pm2,7$ fL bulunmuştur ($p= 0,1204$). Benzer olarak Eritrosit hücre dağılım genişliği CV kontrol grubunda % $13,9\pm2,32$ iken hashimato hastalarında % $13,57\pm1,29$ olduğu bulunmuştur ($p= 0,6224$). Trombosit dağılım genişliği kontrol grubunda $11,71\pm1,77$ fL iken hashimato hastalarında $12,19\pm1,94$ fL bulunmuştur ($p= 0,2012$). Ortalama trombosit hacmi kontrol grubunda $10,12\pm0,78$ fL iken hashimato hastalarında $10,45\pm0,96$ fL olarak bulunmuştur ($p= 0,0953$). Trombosit – büyük hücre oranı sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda % $26,26\pm6,4$ iken hashimato hastalarında % $28,57\pm7,62$ olduğu bulunmuş ve anlamlı bir farklılığa rastlanılmamıştır ($p= 0,1415$). Plateletcrit kontrol grubunda % $0,28\pm0,06$ iken hashimato hastalarında % $0,27\pm0,06$ olarak bulunmuştur ($p= 0,5666$). Çekirdekli eritrosit sayısı kontrol grubunda 0 ± 0 $10^3/\mu\text{L}$ iken hashimato hastalarında 0 ± 0 $10^3/\mu\text{L}$ olarak ölçülmüştür ($p= \geq 0,99$). Çekirdekli % eritrosit sayısı sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda çekirdekli % eritrosit sayısı $0\pm0,02$ iken hashimato hastalarında çekirdekli % eritrosit sayısı miktarının $0\pm0,03$ olduğu gözlenmiştir ($p= \geq 0,99$).

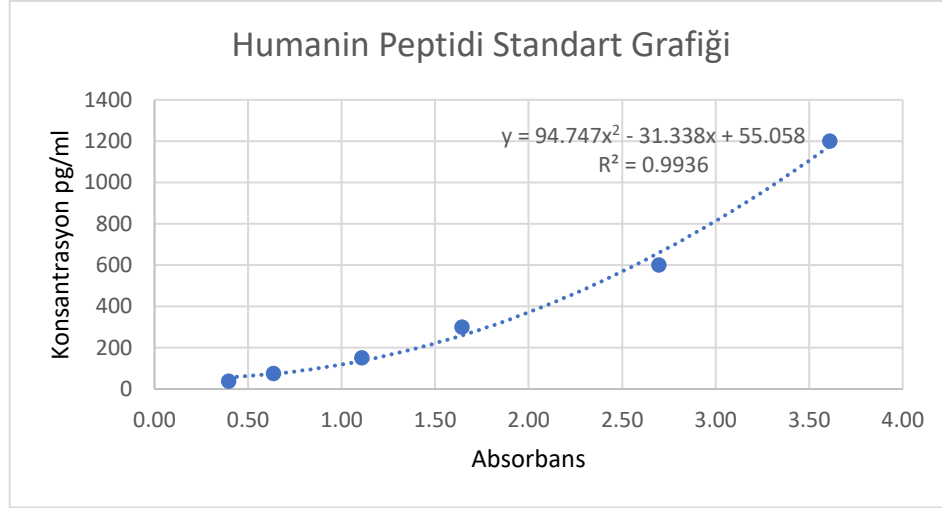
Nötrofil kontrol grubunda $4,23\pm1,15$ $10^3/\mu\text{L}$ iken hashimato hastalarında $3,87\pm1,17$ $10^3/\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur ($p= 0,1462$). Lenfosit sonuçları değerlendirildiğinde kontrol

grubunda $2,39 \pm 0,59 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ iken hashimato hastalarında lenfosit miktarının $2,28 \pm 0,77 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ olduğu ve gruplar arası sonuçların benzer olduğu bulunmuştur ($p= 0,2110$). Monosit kontrol grubunda $0,53 \pm 0,14 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ iken hashimato hastalarında $0,51 \pm 0,17 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ olarak ölçülmüştür ($p= 0,4799$). Eozinofil kontrol grubunda $0,15 \pm 0,1 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ iken hashimato hastalarında $0,16 \pm 0,12 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ olarak ölçülmüştür ($p= 0,3970$). Bazofil kontrol grubunda $0,03 \pm 0,02 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ iken hashimato hastalarında $0,03 \pm 0,02 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur ($p= 0,6997$). Nötrofil % sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda nötrofil $\%57,32 \pm 7,06$ iken hashimato hastalarında nötrofil değerlerinin $\%56,18 \pm 7,29$ olduğu bulunmuştur ($p= 0,4587$). Lenfosit % kontrol grubunda $\%32,19 \pm 7,92$ iken hashimato hastalarında $\%33,54 \pm 7,41$ olarak gözlenmiştir ($p= 0,4131$). Monosit % kontrol grubunda $\%7,35 \pm 1,98$ iken Hashimato hastalarında $\%7,41 \pm 1,85$ olarak bulunmuştur ($p= 0,8764$). Eozinofil % sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda $\%2,01 \pm 1,4$ iken hashimato hastalarında $\%2,4 \pm 1,53$ olarak gözlenmiştir ($p= 0,0714$). Bazofil % sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda bazofil $\%0,45 \pm 0,25$ iken hashimato hastalarında $\%0,47 \pm 0,29$ olarak bulunmuştur ($p= 0,8418$). İmmatür granülosit sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda İmmatür granülosit $0,02 \pm 0,01 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ iken hashimato hastalarında $0,02 \pm 0,01 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ olarak ölçülmüştür ($p= 0,1522$). İmmatür granülosit % kontrol grubunda $\%0,26 \pm 0,11$ iken hashimato hastalarında $\%0,25 \pm 0,13$ olarak gözlenmiştir ($p= 0,5411$).

Lenfosit/Monosit oranı kontrol grubunda $4,81 \pm 1,75$ iken hashimato hastalarında bu oran $4,84 \pm 1,72$ olarak bulunmuş ve anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,7413$). Lenfosit%/Monosit% kontrol grubunda $4,74 \pm 1,89$ iken hashimato hastalarında $4,83 \pm 1,72$ olarak hesaplanmıştır ($p= 0,8179$). Nötrofil/Lenfosit sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda Nötrofil/Lenfosit oranı $1,86 \pm 0,64$ iken hashimato hastalarında bu oran $1,79 \pm 0,57$ olarak bulunmuştur ($p= 0,6224$). Nötrofil%/Lenfosit% oranları kontrol grubunda $2,29 \pm 2,93$ iken hashimato hastalarında $1,79 \pm 0,57$ olarak hesaplanmıştır ($p= 0,27$) (Tablo 4.4).

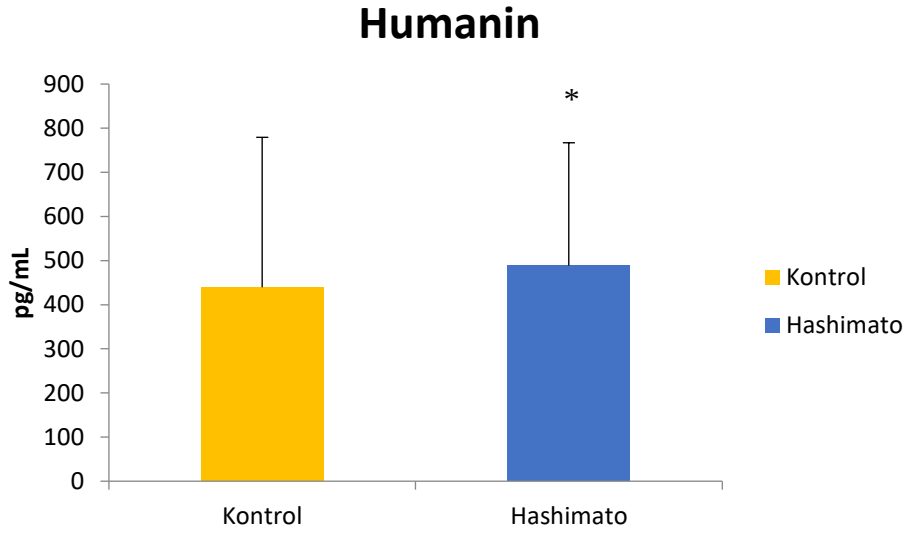
4.5. Hashimato Hastalığında Humanin Peptit Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Serumda bulunan humanin peptit miktarı ELISA yöntemi ile belirlenmiştir. Kit içerisinde bulunan standart maddeler ve vermiş oldukları absorbans değerlerine göre Şekil 4.12'deki standart grafiği çizilmiştir. Serumda bulunan humanin peptit seviyeleri ise bu grafikte bulunan $y = 94,747x^2 - 31,338x + 55,058$ formülüne göre hesaplanmıştır.



Şekil 4.12. Humanin peptiti standart grafiği

Serum humanin peptit sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda humanin $439,6 \pm 339,7$ pg/mL iken hashimato hastalarında humanin miktarının $488,6 \pm 278,3$ pg/mL olduğu bulunmuştur. Hashimato grubunda humanin miktarının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı bulunmuştur ($p=0,0152$) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Hashimato hastalığı gelişiminde Humanin peptit düzeyleri. Kontrol grubu ve Hashimato grubu karşılaştırıldığında $*p<0,05$, Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=44$, Mann Whitney U testi

4.6. Humanin Peptit Düzeyleri ile Tiroid Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Hastalara ait FT3, FT4, TSH, FT3/FT4, FT3 indeksi, FT4 indeksi, FTHI, FT3I/TSHI, A-TPO ve A-TG sonuçları ile humanin arasındaki korelasyonlar Spearman's Korelasyon Analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yaptığımız analiz sonucunda humanin ile A-TPO ($p=0,024$) arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Ancak humanin ile FT3 ($p=0,352$), FT4 ($p=0,096$), TSH ($p=0,451$), FT3/FT4 ($p=0,567$), FT3 indeksi ($p=0,345$), FT4 indeksi ($p=0,100$), TSH indeksi ($p=0,451$), FTHI ($p=0,567$), FT3I/TSHI ($p=0,581$) ve A-TG ($p=0,052$) arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Serum Humanin peptit düzeyleri ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişki

	Humanin	
	r	p
A-TPO	0,241	0,024*
FT3	0,100	0,352
FT4	0,179	0,096
TSH	0,081	0,451
FT3/FT4	-0,062	0,567
FT3 indeksi	0,102	0,345
FT4 indeksi	0,176	0,100
TSH indeksi	0,081	0,451
FTHI	-0,062	0,567
FT3I/TSHI	-0,060	0,581
A-TG	0,208	0,052

* $p<0,05$, $n=88$, Spearman Korelasyon testi ($<0,25$ çok zayıf ilişki; $0,26-0,49$ zayıf ilişki; $0,50-0,69$ orta ilişki; $0,70-0,89$ yüksek ilişki; $0,90-1,0$ çok yüksek ilişki).

4.7. Humanin Peptit Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Testleri Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden hem biyokimya otoanalizörü ile ölçülen potasyum, glukoz, BUN, kreatin, trigliserid, kolesterol, HDL, LDL, AST, ALT ve sodyum değerleri hem de hesaplanan BUN/kreatin, kolesterol/HDL, LDL/HDL ve trigliserit/HDL oranları ile humanin peptiti arasındaki korelasyonlar Spearman's Korelasyon Analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yaptığımız analiz sonucunda humanin peptiti ile potasyum ($p=0,018$) arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Ancak humanin ile glukoz ($p=0,205$), BUN ($p=0,893$), kreatin ($p=0,571$), BUN/kreatin ($p=0,282$), trigliserid ($p=0,653$), kolesterol ($p=0,866$), HDL ($p=0,828$), LDL ($p=0,670$), kolesterol/HDL ($p=0,519$), LDL/HDL ($p=0,501$), trigliserit/HDL ($p=0,910$), AST ($p=0,235$), ALT ($p=0,299$) ve sodyum ($p=0,294$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Serum Humanin peptit düzeyleri ile rutin biyokimya testleri arasındaki ilişki

	Humanin	
	r	p
Potasyum	-0,251	0,018*
Glukoz	-0,136	0,205
BUN	0,014	0,893
Kreatin	-0,061	0,571
BUN/Kreatin	0,116	0,282
Trigliserid	0,049	0,653
Kolesterol	-0,018	0,866
HDL	0,024	0,828
LDL	-0,046	0,670
Kolesterol/HDL	-0,070	0,519
LDL/HDL	-0,073	0,501
Trigliserit/HDL	0,012	0,910
AST	-0,128	0,235
ALT	-0,112	0,299
Sodyum	-0,113	0,294

* $p<0,05$, $n=88$, Spearman Korelasyon testi (<0,25 çok zayıf ilişki; 0,26-0,49 zayıf ilişki; 0,50-0,69 orta ilişki; 0,70-0,89 yüksek ilişki; 0,90-1,0 çok yüksek ilişki).

4.8. Humanin Peptit Düzeyleri ile Rutin Tam Kan Sayım Değerleri Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan tam kan örneklerinden hem otoanalizör ile ölçülen lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin sayısı, hematokrit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, eritrosit hücre dağılım genişliği, eritrosit hücre dağılım genişliği CV, trombosit dağılım

genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit –büyük hücre oranı, plateletcrit, çekirdekli eritrosit sayısı, çekirdekli % eritrosit sayısı, nötrofil, nötrofil%, lenfosit, lenfosit%, monosit, monosit%, eozinofil, eozinofil%, bazofil, bazofil%, immatür granülosit, immatür granülosit % değerleri hem de hesaplanan Lenfosit/Monosit, Lenfosit%/Monosit%, Nötrofil/Lenfosit ve Nötrofil%/Lenfosit% oranları ile humanin peptidi arasındaki korelasyonlar Spearman's Korelasyon Analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yaptığımız analiz sonucunda humanin ile lökosit sayısı ($p=0,402$), eritrosit sayısı ($p=0,752$), hemoglobin sayısı ($p=0,504$), hematokrit sayısı ($p=0,585$), ortalama eritrosit hacmi ($p=0,272$), ortalama eritrosit hemoglobini ($p=0,572$), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu ($p=0,947$), trombosit sayısı ($p=0,637$), eritrosit hücre dağılım genişliği ($p=0,425$), eritrosit hücre dağılım genişliği CV ($p=0,229$), trombosit dağılım genişliği ($p=0,889$), ortalama trombosit hacmi ($p=0,993$), trombosit –büyük hücre oranı ($p=0,899$), plateletcrit ($p=0,778$), çekirdekli eritrosit sayısı ($p=0,973$), çekirdekli % eritrosit sayısı ($p=0,974$), nötrofil ($p=0,315$), lenfosit ($p=0,729$), monosit ($p=0,755$), eozinofil ($p=0,426$), bazofil ($p=0,195$), nötrofil% ($p=0,779$), lenfosit% ($p=0,825$), monosit% ($p=0,271$), eozinofil% ($p=0,510$), bazofil% ($p=0,068$), immatür granülosit ($p=0,872$), lenfosit / monosit ($p=0,596$), Lenfosit%/Monosit% ($p=0,544$), Nötrofil/Lenfosit ($p=0,687$), Nötrofil%/Lenfosit% ($p=0,715$) ve immatür granülosit% ($p=0,634$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyona rastlanmamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Serum Humanin peptit düzeyleri ile rutin tam kan sayım testleri arasındaki ilişki

	Humanin	
	r	p
Lökosit sayısı	0,090	0,402
Eritrosit sayısı	0,034	0,752
Hemoglobin sayısı	0,072	0,504
Hematokrit sayısı	0,059	0,585
Ortalama eritrosit hacmi	0,118	0,272
Ortalama eritrosit hemoglobini	0,061	0,572
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu	-0,007	0,947
Trombosit sayısı	0,051	0,637
Eritrosit hücre dağılım genişliği	-0,086	0,425

Tablo 4.7'nin devamı

Eritrosit hücre dağılım genişliği	-0,129	0,229
CV		
Tromosit dağılım genişliği	-0,015	0,889
Ortalama Trombosit Hacmi	-0,001	0,993
Trombosit –büyük hücre oranı	-0,014	0,899
Plateletcrit	0,031	0,778
Çekirdekli eritrosit sayısı	-0,004	0,973
Çekirdekli % eritrosit sayısı	-0,004	0,974
Nötrofil	0,108	0,315
Lenfosit	0,037	0,729
Monosit	-0,034	0,755
Eozinofil	0,086	0,426
Bazofil	-0,140	0,195
Nötrofil %	0,030	0,779
Lenfosit %	-0,024	0,825
Monosit %	-0,119	0,271
Eozinofil %	0,071	0,510
Bazofil %	-0,195	0,068
İmmatür granülosit	0,017	0,872
Lenfosit / Monosit	0,057	0,596
Lenfosit %/ Monosit %	0,066	0,544
Nötrofil/Lenfosit	0,044	0,687
Nötrofil%/Lenfosit%	0,039	0,715
İmmatür granülosit %	-0,051	0,634

p>0,05, n=88, Spearman Korelasyon testi (<0,25 çok zayıf ilişki; 0,26-0,49 zayıf ilişki; 0,50-0,69 orta ilişki; 0,70-0,89 yüksek ilişki; 0,90-1,0 çok yüksek ilişki).

4.9. Humanin Peptit Düzeyleri ile FT3, FT4, TSH, A-TPO ve A-TG Arasındaki Regresyon

Humanin değeri üzerine FT3, FT4, TSH, A-TPO ve A-TG değişkenlerinin etkisini incelemek amacıyla multiple lineer regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Analiz sonucunda istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanamamıştır (Tablo 4.8) [$R^2=0,018$, $F=0,295$, $p=0,914$].

Tablo 4.8. Serum Humanin peptit düzeyleri ile FT3, FT4, TSH, A-TPO ve A-TG arasındaki regresyon

	Beta (%95 GA)	t	p
Sabit (Constant)	206,048 (-271,648, 683,745)	0,858	0,393
FT3	4,433 (-89,371, 98,238)	0,094	0,925
FT4	184,669 (-226,241, 595,580)	0,894	0,374
TSH	2,383 (-11,819, 16,585)	0,334	0,739
A-TPO	0,036 (-0,103, 0,175)	0,513	0,609
A-TG	0,018 (-0,370, 0,406)	0,093	0,926

4.10 Humanin Peptit Düzeyleri ile Lenfosit/Monosit ve Nötrofil/Lenfosit Oranları Arasındaki Regresyon

Humanin değeri üzerine Lenfosit/Monosit ve Nötrofil/Lenfosit oranlarının etkisini incelemek amacıyla multiple lineer regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Analiz sonucunda istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamamıştır (Tablo 4.9) [$R^2=0,005$, $F=0,193$, $p=0,825$].

Tablo 4.9. Serum Humanin peptit düzeyleri ile Lenfosit/Monosit ve Nötrofil/Lenfosit oranları arasındaki regresyon

	Beta (%95 GA)	t	p
Sabit (Constant)	331,792 (-97,943, 761,528)	1,535	0,128
Lenfosit/Monosit	12,432 (-35,027, 59,890)	0,521	0,604
Nötrofil/Lenfosit	39,629 (-96,273, 175,532)	0,580	0,564

5. TARTIŞMA

HT, Haraku Hashimoto'nun 1912 tarihli tanımına dayanan bir hastalıktır [96]. HT, lenfositik tiroidit ve kronik otoimmün tiroidit olarak da bilinir [96]. HT, tiroid dokularında lenfositlerin infiltrasyonu ve yıkımı ile karakterize bir hastalıktır [97] ve dünya çapında yaygın olarak gözlenen otoimmün bir sağlık problemidir [98]. HT'li hastalar bir dizi bağışıklık süreci yoluyla tiroid dokusuna karşı oto antikorlar geliştirmektedir. Sonuç olarak tiroid dokuları bu antikorlar tarafından saldırıya uğrar ve fibrozis meydana gelir. Bu durum tiroid fonksiyonunun kademeli olarak kaybına neden olmaktadır.

Hashimoto tiroiditi gözlenme sıklığı değerlendirildiğinde genel olarak kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekle birlikte hastalık prevalansı yaşla birlikte artış gösterir. Kalkan ve diğerlerinin 500 tiroid nodülü olan hashimoto tiroidit tanılı hastada yapmış oldukları çalışmada 406 kadın, 94 erkek olduğu bildirilmiştir [181]. Hastaların yaş ortalamasının da 53,8 olduğu bildirilmiştir [181]. Benzer olarak Taşdüzen'in 788 hashimoto tiroidit tanılı hasta ile yaptığı çalışmada, bireylerin %90'ı kadın (n=709) iken %10'u erkek (n=79) olarak gözlenmiştir [182]. Hastaların yaş ortalamasının da 48,22 olduğu bildirilmiştir [182]. Dünyada yaşlı yetişkin nüfusu ve bu bireylerde hashimoto prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Kalkan ve diğerlerinin yaptıkları çalışmada hashimoto grubundaki bireyler sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında yaşlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir [181]. Benzer olarak yapılan birçok çalışmada hashimoto hastalığına sahip bireylerin yaş ortalamasının daha yüksek olduğu bulunmuştur [181, 182]. Hashimoto hastalığında düzeyleri yükselen Anti- Tiroperoksidaz ve anti-tiroglobulin otoantikorları tiroid bezine hasar vererek tiroid bezinin kademeli olarak yıkımına yol açmaktadır. Özer ve arkadaşlarının hashimoto tiroidit tanılı hastalarda yapmış oldukları çalışmada hastaların %67,4'ünde A-TPO (n=29) ve %93'ünde A-TG (n=40) değerlerinin yüksek olduğu bulunmuştur [183].

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda hashimoto hastalarında, enerji homeostazını düzenleyen bir peptit olan humanin düzeylerinin hashimoto tanısı olmayan ve hashimoto tanısı olan bireyler arasındaki değişimlerinin incelenmesi ve bu peptitinin rutin test sonuçlarıyla olan korelasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada kontrol ve hashimoto olmak üzere 2 grup kullanılmıştır. Hashimoto tanısı olmayan ve A-TPO değeri <35U/mL olan bireyler kontrol grubuna, hashimoto tanısı olan ve A-TPO değerleri >35 U/mL olan bireyler ise hashimoto grubuna dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen

bireylerin cinsiyet dağılımlarına bakıldığında kontrol grubunun %65,9'unun kadın, %34,1'inin erkek ve hashimato grubunun %84,1'inin kadın, %15,9'unun ise erkek olduğu bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı açısından genellikle hashimato grubumuzdaki hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır. Bireylerin yaş dağılımları değerlendirildiğinde kontrol grubunun yaş ortalaması $31,98 \pm 11,82$ ve hashimato grubunun yaş ortalaması ise $41,48 \pm 13,06$ olarak bulunmuştur. Bu durum yaş ilerledikçe hashimato gelişiminin arttığını göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada hastalardan alınan kan örneklerinden FT3, FT4, TSH, A-TPO ve A-TG değerleri elektrokemilüminesans (ECL) teknolojisini kullanan tam otomatik bir hormon otoanalizörü ile ölçülerek sonuçları değerlendirilmiştir. Bunun yanında FT3/FT4, FT3 indeksi, FT4 indeksi, TSH indeksi, FTHI ve FT3I/TSHI oranları hesaplanmıştır. TSH değerlerine bakıldığında hashimato grubundaki bireylerin TSH değerlerinin kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Benzer olarak TSH indeksi değerlerine bakıldığında hashimato grubundaki bireylerin TSH indeksi değerlerinin kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bununla beraber FT3I/TSHI değerlerine bakıldığında hashimato grubundaki bireylerin FT3I/TSHI değerlerinin kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bireylerin A-TPO değerlerine bakıldığında hashimato grubundaki bireylerin A-TPO değerlerinin kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. A-TG değerlerine bakıldığında ise hashimato grubundaki bireylerin A-TG değerlerinin kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. FT3, FT4, FT3/FT4, T3 indeksi, T4 indeksi, FTHI değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Özellikle A-TPO ve A-TG otoantikoru literatürdeki çalışmalarla benzer olarak bizim çalışmamızda da hashimato hastalarında önemli düzeyde yüksek olarak bulunmuştur.

Hastalardan alınan kan örneklerinden açlık kan glukozu, BUN, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, AST, ALT, sodyum ve potasyum değerleri biyokimya otoanalizörü ile ölçülerek metabolik açıdan rutin biyokimya sonuçları değerlendirilmiştir. Bunun yanında BUN/kreatin, kolesterol/HDL, trigliserit/ HDL ve LDL/HDL gibi oranlar hesaplanmıştır. Açlık kan glukozu, BUN, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, AST, ALT, sodyum ve potasyum değerleri açısından hashimato grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Benzer olarak BUN/kreatin, kolesterol/HDL, trigliserit/HDL ve

LDL/HDL gibi oranlar hashimato grubu ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bu durum gruplar arasında metabolik açıdan anlamlı bir farklılığın olmadığını göstermektedir.

Hastalardan alınan kan örneklerinden lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin sayısı, hematokrit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, eritrosit hücre dağılım genişliği, eritrosit hücre dağılım genişliği, trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit –büyük hücre oranı, plateletcrit, çekirdekli eritrosit sayısı, çekirdekli % eritrosit sayısı , nötrofil, nötrofil %, lenfosit, lenfosit %, monosit, monosit %, eozinofil, eozinofil %, bazofil, bazofil %, immatür granülosit ve immatür granülosit % değerleri tam kan sayım otoanalizörü ile ölçüldükten sonra sonuçlar değerlendirilmiştir. Lenfosit/Monosit, %Lenfosit/%Monosit, Nötrofil/Lenfosit ve %Nötrofil/%Lenfosit oranları ise hesaplanmıştır. Lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin sayısı, hematokrit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, eritrosit hücre dağılım genişliği, eritrosit hücre dağılım genişliği, trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit –büyük hücre oranı, plateletcrit, çekirdekli eritrosit sayısı, çekirdekli % eritrosit sayısı , nötrofil, nötrofil %, lenfosit, lenfosit %, monosit, monosit %, eozinofil, eozinofil %, bazofil, bazofil %, immatür granülosit ve immatür granülosit % değerleri açısından hashimato grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığa rastlanılmamıştır. Benzer olarak Lenfosit/Monosit, %Lenfosit/%Monosit, Nötrofil/Lenfosit ve %Nötrofil/%Lenfosit oranları hashimato grubu ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığa rastlanılmamıştır. Bu durum hematolojik açıdan iki grubun birbirine benzer sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir.

Enerji homeostazı, canlı organizmalarda enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengedir. Mitokondri türevli peptitler yeni bir biyoaktif peptit sınıfıdır. Humanin, mitokondriyal genomda 16S ribozomal RNA geni MT-RNR2 tarafından kodlanan ve MTRNR2L olarak adlandırılan mitokondriyal türevli bir peptittir. Bu peptit özellikle metabolik dengenin devamlılığı, enerji homeostazı ve oksidatif reaksiyonları regüle etmektedir. Ayrıca bu peptitin osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus ve nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu bir rolü olduğu belirtilmektedir. Qin ve arkadaşlarının koroner endotelial disfonksiyonu olan hastalarda yapmış oldukları çalışmada humanin düzeylerini endotel disfonksiyonu olan grupta daha düşük bulmuşlardır

[184]. Benzer şekilde Widmer ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da endotel disfonksiyonu olan hastalarda humanin düzeylerinin endotel disfonksiyonu olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur [176]. Abueid'in rat'larda yapmış olduğu bir çalışmada humaninin oksidatif stresi, inflamasyonu ve apoptozu azaltarak, antioksidan kapasiteyi ve mitokondriyal fonksiyonları iyileştirdiği bu sayede böbrek I/R hasarını hafifletmede rol oynayabileceği bildirilmiştir [185]. T2DM hastalarında Kotlo ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada da serum humanin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulmuşlardır [186]. Ramanjaneya ve arkadaşları da T2DM hastalarında yapmış oldukları çalışmada humanin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla T2DM grubunda anlamlı derecede daha düşük olduğunu bildirmişlerdir [173]. Benzer olarak Wang ve arkadaşlarının rat modelinde yapmış oldukları çalışmada humanin konsantrasyonları insülin direnci olanlarda insülin direnci olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur [187]. Hekim ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada ise meme kanseri tanısı almış hastalarda humanin konsantrasyonlarının sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir [188]. Kim ve arkadaşlarının rat'larda yapmış oldukları bir çalışmada ise humanin peptid uygulamasının otofajiyi artırarak hücrel tamir mekanizmalarında rol alabileceğini bildirmişlerdir [189]. Ancak humanin peptidi ve hashimato hastalığı patogenezi arasındaki ilişkiye dair literatürde çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda hashimato gelişiminde serum Humanin peptid düzeylerinin nasıl etkilendiği ELISA yöntemi ile ölçülerek değerlendirilmiştir. Serum Humanin peptid düzeylerine bakıldığında özellikle hashimato grubundaki bireylerin humanin peptid düzeylerinin kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Humanin peptidi ile tiroid fonksiyon değerleri, rutin biyokimya değerleri ve tam kan sayım değerleri arasındaki korelasyonlar Spearman's Analizi ile ölçülmüştür. Çalışmamızda humanin ile A-TPO arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur ($r: 0,241$; $p: 0,024$). Ancak humanin ile FT3, FT4, TSH, FT3/FT4, FT3 indeksi, FT4 indeksi, TSH indeksi, FTHI, FT3I/TSHI ve A-TG arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Özellikle humanin ile A-TPO arasında gözlenen pozitif korelasyon bu peptidin hashimato hastalığının tanılanmasında bir biyobelirteç olarak kullanılabilecek potansiyeli hakkında fikir vermektedir.

Humanin peptid düzeyleri ile rutin biyokimya değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise humanin ile potasyum arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur ($r: -0,251$; $p:0,018$). Ancak humanin ile glukoz, BUN, kreatin, BUN/kreatin, trigliserid, kolesterol, HDL, LDL, kolesterol/HDL, LDL/HDL, trigliserit/HDL, AST, ALT ve sodyum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Humanin peptid düzeyleri ile tam kan sayım değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise humanin ile lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin sayısı, hematokrit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, eritrosit hücre dağılım genişliği, eritrosit hücre dağılım genişliği cv, trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit –büyük hücre oranı, plateletcrit, çekirdekli eritrosit sayısı, çekirdekli % eritrosit sayısı, nötrofil, nötrofil%, lenfosit, lenfosit%, monosit, monosit%, eozinofil, eozinofil%, bazofil, bazofil%, immatür granülosit, immatür granülosit % değerleri hem de hesaplanan Lenfosit/Monosit, Lenfosit%/Monosit%, Nötrofil/Lenfosit ve Nötrofil%/Lenfosit% değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Bunun yanında tiroid fonksiyonları ile humanin arasındaki ilişkiyi daha kapsamlı değerlendirmek için humanin peptidi ile FT3, FT4, TSH, A-TPO ve A-TG değişkenleri arasında multiple lineer regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Ancak bu parametreler arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanamamıştır ($p: 0,914$). Ayrıca inflamatuvar sürecin değerlendirilmesinde günümüzde önem kazanmakta olan Lenfosit/Monosit ve Nötrofil/Lenfosit oranlarının humanin peptidi ile olan ilişkisi multiple lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tiroid fonksiyonlarına benzer olarak istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamamıştır ($p:0,825$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada gözlemlediğimiz sonuçlar çerçevesinde; hashimato gelişiminde artan yaş ve cinsiyetin etkili olduğu bulunmuştur.

Hashimato hastalığına sahip bireylerin serum humanin seviyelerinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Hashimato grubunda TSH, TSH indeksi, FT3I/TSHI, A-TPO ve A-TG seviyeleri daha yüksek bulunmuşken, FT3, FT4, FT3/FT4, T3 indeksi, T4 indeksi, FTHI değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bunun yanında Humanin ile A-TPO arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

Humanin peptid düzeyleri ile rutin biyokimya değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise humanin ile potasyum arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

Bu bulgular neticesinde humanin peptidinin hashimato gelişiminde etkin bir role sahip olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamız, humanin peptidinin hashimato gelişimindeki değişimlerinin hastalık patogenezinin daha iyi aydınlatılmasına ve gelecekte diagnostik-prognostik bir biyobelirteç adayı olabileceği yönünde fikirler vermektedir. Ancak daha büyük hasta popülasyonlarını temsil edecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Nafisa, A., Ikram, N., Khursheed, S., Anjum, R. and Akhtar, N. (2021). Epidemiologic Profile of Thyroid Disorders in a Tertiary Care Hospital, a Five Years Analysis. *Journal of Rawalpindi Medical College*, 25(4), 466-71.
2. Bukhari, S.I., Ali G., Memom, M.Y., Sandeelo, N., Alvi, H., Talib, A., et al. (2022). Prevalence and Predictors of Thyroid Dysfunction Amongst Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Pakistan. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 11, 2739-2743.
3. Ullah, F, Ali, S.S. and Tahir, H. (2022). Clinical Spectrum of Thyroid Disorders; an Experience at a Tertiary Care Hospital in Peshawar. *Pakistan Journal of Medical Research*, 61(2), 56-62.
4. Iqbal, M.A., Naseem, Z., Qureshy, A., Shahid, A. and Roohi, N. (2016). Prevalence and Manifestations of Thyroidal Dysfunction in Central Punjab Pakistan (a case study). *Science International*. 28(4), 3959-3963.
5. Qureshi, I.S., Khalid, S., Jabeen, S., Waseem, H., Tariq, M. and Khan, R. (2019). Frequency of Different Thyroid Disorders Among Females Attending Sir Ganga Ram Hospital, Lahore. *Ajchs*. 4(4), 20-28.
6. Shah, N., Ursani, T.J., Shah, N.A. and Raza, H.M.Z. (2021). Prevalence and Manifestations of Hypothyroidism Among Population of Hyderabad, Sindh, Pakistan. *Pure and Applied Biology*, 10(3), 668-675.
7. Naz, N., Rizvi, S.K. and Sadiq, S. (2017). Assessment of Thyroid Hormone Levels and Thyroid Disorders: A case study from Gujranwala, Pakistan. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30(4), 1245-1249.
8. Diab, N., Daya, N.R., Juraschek, S.P., Martin, S.S., McEvoy, J.W., Schulthei, U.T., et al. (2019). Prevalence and Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Older Adults in The Community. *Scientific Reports*, 9, 13156.
9. Sharma, P., Magar, N.T. and Mahesh, B.K. (2021). Prevalence of Thyroid Disorder in Residents of Western Region of Nepal. *International Journal of Applied Sciences Biotechnology*, 9(3), 169-175.
10. Ahmad, M., Iqbal, S., Ahmad, N. and Khan, I.M. (2016). Thyroid Dysfunction in The Patients Visiting Tertiary Health Care Hospital. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 5, 2143-2145.
11. Alyahya, A., Alnaim, A., Albahr, A.W., Almansour, F. and Elshebiny, A. (2021). Knowledge of Thyroid Disease Manifestations and Risk Factors Among Residents of The Eastern Province, Saudi Arabia. *Cureus*, 13(1), e13035.

12. Hasanato, R., Mirah, J.A., Al-Shahrani, N., Alfulayyih, N., Almutairi, A., Ogailan, B., et al. (2017). Incidence of Thyroid Diseases in Female Saudi Adults Visiting a Tertiary Care Hospital in Riyadh. *Epidemiology*, 7, 1.
13. Alqahtani, S.A.M. (2021). Prevalence and Characteristics of Thyroid Abnormalities and its Association With Anemia in ASIR Region of Saudi Arabia: a cross-sectional study. *Clin Pract*, 11, 494-504.
14. Yong, C.Q.Y. and Tang, B.L. (2018). A Mitochondrial Encoded Messenger at the Nucleus. *Cells*. 7.
15. Kim, S.J., Xiao, J., Wan, J., Cohen, P. and Yen, K. (2017). Mitochondrially Derived Peptides as Novel Regulators of Metabolism. *The Journal of Physiology*, 595, 6613-6621.
16. Cobb, L.J., Lee, C., Xiao, J., Yen, K., Wong, R.G., Nakamura, H.K., et al. (2016). Naturally Occurring Mitochondrial-derived Peptides are Age-dependent Regulators of Apoptosis, Insulin Sensitivity, and Inflammatory Markers. *Aging*, 8, 796-809.
17. Kim, S.J., Mehta, H.H., Wan, J., Kuehnemann, C., Chen, J., Hu, J.F., et al. (2018). Mitochondrial Peptides Modulate Mitochondrial Function During Cellular Senescence. *Aging*, 10,1239-1256.
18. Aras, G.G. (2021). Hashimoto Tiroiditli Hastalarda Anti-TPO ve Anti-Tiroglobulin Değerlerinin D Vitamini Düzeyi ile ilişkisi, Uzmanlık Tezi, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kars, 3.
19. Maenhaut, C., Christophe, D., Vassart, G., Dumont, J., Roger, P. and Opitz, R. (2015). Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid. Available at, <http://www.thyroidmanager.org>
20. Dessie, M.A. (2018). Anatomical Variations and Developmental Anomalies of the Thyroid Gland in Ethiopian Population: a cadaveric study. *Anatomy & cell biology*, 51(4),243-250.
21. Onwuaso, I.C., Samuel, M.N. and Nwagbo, E.D. (2014). Age-related Morphological Changes in The Foetal Thyroid Gland of White Fulani (Zebu) Cattle. *Indian Journal of Animal Research*, 48, 438-443.
22. Reddy, C.K. and Panchakshari, M. (2014). A Study of Anatomical and Morphological Variations of the Thyroid Gland. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, 2016;4,3510-3513.
23. Joshi, S., Joshi, S., Daimi, S. and Athavale, S. (2010). The Thyroid Gland and Its Variations: a Cadaveric Study. *Folia morphologica*, 69(1), 47-50.
24. Moore, K.L., Persaud, T.V.N. and Torchia, M.G. (2018). The Developing Human-E-Book: Clinically Oriented Embryology, Elsevier Health Sciences.

25. Üstün, F. (2002). Nükleer Tıp Anabilim Dalındaki Hipertiroid Hastalarının 10 yıllık Radyoaktif İyot Tedavisi Sonuçları, Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne 62.
26. İşgör, A. (2000). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi, In: Fonksiyonel Embriyoloji 1, İşgör A (Edt), Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 3-12.
27. İliçin, G., Biberoğlu, K., Süleymanlar, G. ve Ünal, S. (2003). İç Hastalıkları 2, Ünal, S. (Edt), Güneş Kitapevi, Ankara 2167-2175.
28. Guyton, A.C. (2007). Bölüm 76, In: Textbook of Medical Physiology 11, Çavuşoğlu H, Yeğen B. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 931-943.
29. Cherella, C. E., and Wassner, A. J. (2017). Congenital Hypothyroidism: Insights Into Pathogenesis and Treatment. *International journal of pediatric endocrinology*, 1-8.
30. Junqueira, C., Carneiro J. and Kelly, R. (2006). Temel Histoloji. İstanbul : Barış Kitapçılık, 1998. 11. Lois Carlos Junqueira, Jose Carneiro. Temel Histoloji. Nobel Tıp Kitabevi.
31. Durğun, C. (2010). Multinodüler Guatrlerde Total ve Subtotal Tiroidektominin Erken Dönem Komplikasyonlarının Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Diyarbakır, 6.
32. Henry, J.F. (1997). Surgical Anatomy and Embryology of The Thyroid and Parathyroid Glands and Recurrent and External Laryngeal Nerves. Clark O.H, Duh Q.Y (ed). Textbook of endocrine surgery. 4th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 8-14.
33. Mondal, S., Raja, K., Schweizer, U. and Muges, G. (2016). Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones. *Angewandte Chemie International Edition* 55(27),7606–7630.
34. Van Der Spek, A.H., Fliers, E. and Boelen, A. (2017). The Classic Pathways of Thyroid Hormone Metabolism. *Molecular and Cellular Endocrinology* 458, 29–38.
35. Ravera, S., Reyna-Neyra, A., Ferrandino, G., Amzel, L. and Carrasco, N. (2017). The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. *Annual Review of Physiology*, 79, 261–289.
36. Rodriguez, A.M., Perron, B., Lacroix, L., Caillou, B., Leblanc, G., Schlumberger, M., et al. (2002). Identification and Characterization of a Putative Human Iodide Transporter Located at The Apical Membrane of Thyrocytes. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 87(7), 3500–3503.
37. Bizhanova, A. and Kopp, P. (2009). Minireview: The Sodium-iodide Symporter NIS and Pendrin in Iodide Homeostasis of the Thyroid. *Endocrinology*, 150(3), 1084–1090.

38. Yoshihara, A., Hara, T., Kawashima, A., Akama, T., Tanigawa, K., Wu, H, et al. (2012). Regulation of Dual Oxidase Expression and H₂O₂ Production by Thyroglobulin. *Thyroid*, 22(10), 1054–1062.
39. De, Faria, C. and Fortunato, R. (2020). The Role of Dual Oxidases in Physiology and Cancer. *Genetics and Molecular Biology* 43(1),1–9.
40. Mendoza-Leon, M.J., Mangalam, A.K., Regaldiz, A., Gonzalez-Madrid, E., Rangel Ramfrez, A., et al. (2023). Gut Microbiota Short-chain Fatty Acids and Their Impact on The Host Thyroid Function and Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 10.3389, 1192216-3.
41. Carvalho, D. and Dupuy, C. (2013). Role of the NADPH Oxidases DUOX and NOX4 in Thyroid Oxidative Stress. *European Thyroid Journal*, 2(3), 160–167.
42. Szanto, I., Pusztaszeri, M. and Mavromati, M. (2019). H₂O₂ Metabolism in Normal Thyroid Cells and in Thyroid Tumorigenesis: Focus on NADPH Oxidases. *Antioxidants*, 8(5), 1–21.
43. Ruf, J. and Carayon, P. (2006). Structural and Functional Aspects of Thyroid Peroxidase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 445(2), 269–277.
44. Braun, D. and Schweizer, U. (2018). Thyroid Hormone Transport and Transporters. In: *Vitamins and Hormones*, 1st ed, vol. 106.
45. Singh, B. and Yen, P. (2017). A Clinician's Guide to Understanding Resistance to Thyroid Hormone due to Receptor Mutations in the TR α and TR β Isoforms. *Clinical Diabetes Endocrinology*, 3(1), 1–11.
46. Brent, G.A. (2012). Mechanisms of Thyroid Hormone Action. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(9), 3035–3043.
47. Korta, P. and Pocheć, E. (2019). Glycosylation of Thyroid-stimulating Hormone Receptor. *Endokrynologia Polska*, 70(1), 86–93.
48. Feldt-Rasmussen, U., Effraimidis, G. and Klose, M. (2021). The Hypothalamus-pituitarythyroid (HPT)-axis and its Role in Physiology and Pathophysiology of Other Hypothalamus-pituitary Functions. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 525, 1–12.
49. Yen, P. (2001). Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. *Physiological Reviews* 81(3), 1097–1142.
50. Luongo, C., Dentice, M. and Salvatore, D. (2019). Deiodinases and Their Intricate Role in Thyroid Hormone Homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology* 15(8):479–488.
51. Germain, D., Galton, V. and Hernandez, A. (2009). Mini-review: Defining the Roles of the Lodothyronine Deiodinases: Current Concepts and Challenges. *Endocrinology*, 150 (3), 1097–1107.

52. Groeneweg, S., Van Geest, F., Peeters, R., Heuer, H. and Visser, W. (2019). Thyroid Hormone Transporters. *Endocrine Reviews* 41(2), 146–201.
53. Bernal, J. (2007). Thyroid Hormone Receptors in Brain Development and Function. *Nature Clinical Practice Endocrinology Metabolism*, 3(3), 249–259.
54. De Oliveira, M., Luvizotto, R., Olimpio, R., Sibio, M., Silva, C., Conde, S., et al. (2013). Modulation of Thyroid Hormone Receptors, TRa and TRb, by Using Different Doses of Triiodothyronine (T3) at Different Times. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabologia*, 57(5), 368–374.
55. Bergh, J., Lin, H., Lansing, L., Mohamed, S., Davis, F., Mousa, S., et al. (2005). Integrin α V β 3 Contains a Cell Surface Receptor Site For Thyroid Hormone That is Linked to Activation of Mitogen-activated Protein Kinase and Induction of Angiogenesis. *Endocrinology*, 146(7), 2864–2871.
56. Hiroi, Y., Kim, H., Ying, H., Furuya, F., Huang, Z., Simoncini, T., et al. (2006). Rapid Nongenomic Actions of Thyroid Hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(38), 14104–9.
57. Ittermann, T., Khattak, R.M., Nauck, M., Cordova, C.M. and Volzke, H. (2015). Shift of The TSH Reference Range With Improved Iodine Supply in Northeast Germany. *European Journal of Endocrinology*, 172, 261–267.
58. Meisinger, C., et al. (2012). Geographic Variations in The Frequency of Thyroid Disorders and Thyroid Peroxidase Antibodies in Persons Without Former Thyroid Disease Within Germany. *European Journal of Endocrinology*, 167, 363–371.
59. Rastogi, M.V. and LaFranchi, S.H. (2010). Congenital Hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 5, 17.
60. Nettore, I.C. and Fenzi, G. (2018). Genetic Defects in Thyroid Hormone Supply. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
61. Segni, M. (2017). Disorders of The Thyroid Gland in Infancy, Childhood and Adolescence. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
62. Rose, S.R., Brown, R.S., Foley, T., et al. (2006). Update of Newborn Acreening and Therapy For Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics* 117, 2290–2303.
63. Ferri, F.F. (2010). Ferri's Differential Diagnosis: a Practical Guide to The Differential Diagnosis of Symptoms, Signs, and Clinical Disorders. Philadelphia, PA: Elsevier/Mosby.
64. Agrawal, P., Philip, R., Saran, S., et al. (2015). Congenital Hypothyroidism. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19, 221–227.

65. Jonklaas, J., Bianco, A.C., Bauer, A.J., Burman, K.D., Cappola, A.R., Celi, F.S., Cooper, D.S., Kim, B.W., Peeters, R.P., Rosenthal, M.S. and Sawka, A.M. (2014). American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*, 24(12), 1670-1751.
66. Ross, D.S., Burch, H.B., Cooper, D.S., et al. (2016). American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26, 1343-1421.
67. Golden, S.H., Robinson, K.A., Saldanha, I., et al. (2009). Clinical review: Prevalence and Incidence of Endocrine and Metabolic Disorders in The United States: a Comprehensive Review. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 94, 1853-1878.
68. De Leo, S., Lee, S.Y. and Braverman, L.E. (2016). Hyperthyroidism. *Lancet*, 388,906-918.
69. Berghout, A., Wiersinga, W.M., Smits, N.J., et al. (1990). Interrelationships Between Age, Thyroid Volume, Thyroid Nodularity, and Thyroid Function in Patients With Sporadic Nontoxic Goiter. *The American Journal of Medicine*, 89,602-608.
70. Sippel, R.S. and Chen, H. (2010). The Handbook of Endocrine Surgery Hyperthyroidism Hackensack, NY: *World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.*
71. Berta, E., Lengyel, I., Halmi, S., et al. (2019). Hypertension in Thyroid Disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 482.
72. Pearce, E.N., Farwell, A.P. and Braverman, L.E. (2003). Thyroiditis. *The New England Journal of Medicine* 348, 2646-2655.
73. Hashimoto, H. (1912). Zur Kenntniss der lymphomatösen Vernderung der Shilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir*, 97, 219-248.
74. Mincer, D.L. and Jialal, I. (2021). Thyroid, Hashimoto Thyroiditis. StatPearls. Treasure Island (FL)2018.
75. Caturegli, P., De Remigis, A. and Rose, N. R. (2014). Hashimoto Thyroiditis: Clinical and Diagnostic Criteria. *Autoimmunity reviews*, 13(4-5), 391-397.
76. Fisher, D.A. (2002). Thyroid Disorders in Childhood and Adolsence. *Pediatric Endocrinology 2nd Edition*. Philedelphia , Saunders.
77. Vanderpump, M.P.J., Tunbridge, W.M.G. and French, J.M. (1995). The Incidence of Throid Disorders in Community : A Twety Year Follow up of The Whickham Survery. *Clinical Endocrinology*, 43, 55-68.
78. Amino, N. and Tada, H. (1995). Autoimmune Thyroid Disease / Thyroiditis. In *Endocrinology Edited by Degroot LJ*. WB Saunders Co., S, 726-741.

79. Ivarsson, S.A., Ericsson, U.B., Nilsson, K.O., Gustafsson, J., Hagenas, L., Hager, A., Moell, C., Tuvemo, T., Westphal, O., Albertsson-Wikland, K., et al. (1995). Thyroid Autoantibodies, Turner's Syndrome and Growth Hormone *Therapy, Acta Paediatr.* 84, 63–65.
80. Özata, M. (2005). Tiroit Hastalıklarına Güncel Yaklaşım. Tiroiditler , Epsilon yayıncılık 9, 213-241.
81. Carlé, A., Krejbjerg, A. and Laurberg, P. (2014). Epidemiology of Nodular Goitre. Influence of iodine intake. *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism*, 28, 465–79.
82. Knobel, M. (2016). Etiopathology, Clinical Features, and Treatment of Diffuse and Multinodular Nontoxic Goiters. *Journal of Endocrinological Investigation*, 39, 357–373.
83. Hegedüs, L., Bonnema, S.J. and Bennedbaek, F.N. (2003). Management of Simple Nodular Goiter: current status and future perspectives. *Endocrine Reviews*, 24, 102–132.
84. Pelizzo, M.R., Bernante, P., Toniato, A. and Fassina, A. (1997). Frequency of Thyroid Carcinoma in a Recent Series of 539 Consecutive Thyroidectomies for Multinodular goiter. *Tumori*, 83, 653–655.
85. Lasithiotakis, K., Grisbolaki, E., Koutsomanolis, D., Venianaki, M., Petrakis, I., Vrachassotakis, N., et al. (2012). Indications For Surgery and Significance of Unrecognized Cancer in Endemic Multinodular Goiter. *World Journal of Surgery*, 36, 1286–1292.
86. Zimmermann, M.B. and Boelaert, K. (2015). Iodine Deficiency and Thyroid Disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3, 286-295.
87. Nordyke, R.A., Gilbert, F.I. Jr. and Harada, A.S.M. (1988). Graves' Disease: Influence of Age on Clinical Findings. *Archives of Internal Medicine*, 148, 626-631.
88. Boelaert, K., Torlinska, B., Holder, R.L. and Franklyn, J.A. (2010). Older Subjects With Hyperthyroidism Present With a Paucity of Symptoms and Signs: a Large Cross-sectional Study. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 95, 2715-2726.
89. Pedersen, I.B., Knudsen, N., Perrild, H., Ovesen, L. and Laurberg, P. (2001). TSH-receptor Antibody Measurement For Differentiation of Hyperthyroidism Into Graves' Disease and Multinodular Toxic Goitre: a Comparison of Two Competitive Binding Assays. *Clinical Endocrinology*, 55, 381-390.
90. Hipertroidizm. <https://depositphotos.com/tr/photo/hyperthyroidism-illustration-showing-female-graves-disease-also-known-toxic-diffuse-446810108.html>. Son Erişim Tarihi: 18 Aralık 2024.

91. Burch, H.B., Burman, K.D., Cooper and D.S. (2012). A 2011 Survey of Clinical Practice Patterns in The Management of Graves' Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 97, 4549-4558.
92. Bartalena, L., Burch, H.B., Burman, K.D. and Kahaly, G.J. (2016). A 2013 European Survey of Clinical Practice Patterns in The Management of Graves' Disease. *Clinical Endocrinology*, 84, 115-120.
93. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71, 209–249.
94. Pizzato, M., Li, M., Vignat, J., et al. (2022). The Epidemiological Landscape of Thyroid Cancer Worldwide: GLOBOCAN Estimates For Incidence and Mortality Rates in 2020. *The Lancet Diabetes Endocrinology*, 10, 264–272.
95. LeClair, K., Bell, K.J.L., Furuya-Kanamori, L., Doi, S.A., Francis, D.O. and Davies, L. (2021). Evaluation of Gender Inequity in Thyroid Cancer Diagnosis: Differences by Sex in US Thyroid Cancer Incidence Compared With a Meta-analysis of Subclinical Thyroid Cancer Rates at Autopsy. *JAMA Internal Medicine*, 181, 1351–1358.
96. Araque, D.V.P., Bleyer, A. and Brito, J.P. (2017). Thyroid Cancer in Adolescents and Young Adults. *Future Oncol*, 13, 1253–1261.
97. National Cancer Institute. (2022). Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (accessed Dec 10, 2022).
98. Sajisevi, M., Caulley, L., Eskander, A., et al. (2022). Evaluating The Rising Incidence of Thyroid Cancer and Thyroid Nodule Detection Modes: a Multinational, Multi-Institutional Analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 148, 811–818.
99. Rahman, S.T., McLeod, D.S.A., Pandeya, N., et al. (2019). Understanding Pathways to The Diagnosis of Thyroid Cancer: Are There Ways We Can Reduce Over-diagnosis? *Thyroid*, 29, 341–348.
100. Kahn, C., Simonella, L., Sywak, M., Boyages, S., Ung, O. and O'Connell, D. (2012). Pathways to The Diagnosis of Thyroid Cancer in New South Wales: a Population-based Cross-sectional Study. *Cancer Causes Control*, 23, 35–44.
101. Mincer, D.L. and Jialal, I. (2022). Hashimoto Thyroiditis. StatPearls Publishing LLC: Treasure Island (FL).
102. Ihnatowicz, P., Drywień, M., Wątor, P. and Wojsiat, J. (2020). The Importance of Nutritional Factors and Dietary Management of Hashimoto's Thyroiditis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 27, 184–193.
103. Cayres, L.C.F., De Salis, L.V.V., Rodrigues, G.S.P., Lengert, A.V.H., Biondi, A.P.C., Sargentini, L.D.B., et al. (2021). Detection of Alterations in the Gut Microbiota and

- Intestinal Permeability in Patients With Hashimoto Thyroiditis. *Frontiers in Immunology*. 12, 579140.
104. Chiovato, L., Magri, F. and Carl , A. (2019). Hypothyroidism in Context: where we've been and where we're Going. *Advances in Therapy*, 36, 47–58.
 105. Rayman, M.P. (2019). Multiple Nutritional Factors and Thyroid Disease, With Particular Reference To Autoimmune Thyroid Disease. *Proceedings of the Nutrition Society*. 78, 34–44.
 106. Feldt-Rasmussen, U. (2020). Hashimoto's Thyroiditis as a Risk Factor For Thyroid Cancer. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, 27, 364–371.
 107. Weetman, A.P. (2021). An Update on The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44, 883–890.
 108. Chahardoli, R., Saboor-Yaraghi, A.A., Amouzegar, A., Khalili, D., Vakili, A.Z. and Azizi, F. (2019). 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. *Hormone and Metabolic Research*, 51, 296–301.
 109. Jin, B., Wang, S. and Fan, Z. (2022). Pathogenesis Markers of Hashimoto's Disease. *Publisher's Note*.
 110. Jonklaas, J., Bianco, A.C., Bauer, A.J., et al. (2014). Guidelines For The Treatment of Hypothyroidism: Prepared by The American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*, 24, 1670–1751.
 111. Biondi, B., Cappola, A.R. and Cooper, D.S. (2019). Subclinical Hypothyroidism: a review. *Journal of the American Medical Association*. 322: 153–160.
 112. Klubo-Gwiedzinska, J. and Wartofsky, L. (2022). Hashimoto Thyroiditis: an Evidence-based Guide to Etiology, Diagnosis and Treatment. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2022 30 Mart; 132(3).
 113. Jonklaas, J. (2022). Optimal Thyroid Hormone Replacement. *Endocrine Reviews*., 43, 366–404.
 114. Amino, N., Tada, H. and Hidaka, Y. (1999). Postpartum Autoimmune Thyroid Syndrome: a Model of Aggravation of Autoimmune Disease. *Thyroid*, 9, 705-713.
 115. Anderson, L., Middleton, W.D., Teefey, S.A., et al. (2010). Hashimoto thyroiditis: part 2, Sonographic Analysis of Benign and Malignant Nodules in Patients With Diffuse Hashimoto Thyroiditis. *American Journal of Roentgenology*, 195, 216–222.
 116. Caturegli, P., De Remigis, A. and Rose, N.R. (2014). Hashimoto Thyroiditis: Clinical and Diagnostic Criteria. *Autoimmunity Reviews*, 13, 391–397.

117. McLachlan, S.M. and Rapoport, B. (2004). Why Measure Thyroglobulin Autoantibodies Rather Than Thyroid Peroxidase Autoantibodies? *Thyroid*, 14, 510–520.
118. Jonklaas, J., Bianco, A.C., Cappola, A.R., et al. (2021). Evidence-based Use of Levothyroxine/liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: a consensus document. *European Thyroid Journal*, 10, 10–38.
119. Gan, X.X., Zhong, L.K., Shen, F., Feng, J.H., Li, Y.Y., Li, S.J., et al. (2021). Network Pharmacology to Explore the Molecular Mechanisms of *Prunella vulgaris* for Treating Hashimoto's Thyroiditis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 700896.
120. Ralli, M., Angeletti, D., Fiore, M., D'Aguanno, V., Lambiase, A., Artico, M., et al. (2020). Hashimoto's Thyroiditis: an Update on Pathogenic Mechanisms, Diagnostic Protocols, Therapeutic Strategies, and Potential Malignant Transformation. *Autoimmunity Reviews*, 19, 102649.
121. Fallahi, P., Ferrari, S.M., Ruffilli, I., Ragusa, F., Biricotti, M., Materazzi, G., et al. (2017). Advancements in The Treatment of Hypothyroidism With L-T4 Liquid Formulation or Soft Gel Capsule: an Update. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 14, 647–655.
122. Topliss, D.J. (2016). Clinical Update in Aspects of The Management of Autoimmune Thyroid Diseases. *Endocrinology and Metabolism*, 31, 493–499.
123. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 3. (2012). Galenos Yayınevi, İstanbul, 104.
124. Şalk, M. (1997). Endemik Guatr Etiyopatogenezinde İyot, Selenyum, Bakır ve Çinko Düzeylerinin Önemi, Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara 53.
125. Yıldırım, S. ve İşgor, A. (2000). Tiroid Fonksiyon Testleri, In: Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi.3, İşgor A (Edt), Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 139-152.
126. Abanuz, Ü. (2005). Hipertiroidide Tiroid Kanser İnsidansı, Uzmanlık Tezi, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 53.
127. Erbil, O.A. (2005). Tiroid Kanserinin Tiroid Fonksiyonu ile İlişkisi, Uzmanlık Tezi, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 58.
128. Güzel, E.Ç. (2007). Hipertiroidili Kadın Hastalarda Vitamin E Düzeyleri, Uzmanlık Tezi, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 51.
129. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004, 431(7011), 931–945.

130. Omenn, G.S. (2021). Reflections on The HUPO Human Proteome Project, the Flagship Project of The Human Proteome Organization, at 10 Years. *Molecular Cellular Proteomics*, 20, 100062.
131. Saghatelian, A. and Couso, J.P. (2015). Discovery and Characterization of smORF-encoded Bioactive Polypeptides. *Nature Chemical Biology*, 11(12), 909–916.
132. Martinez, T.F., et al. (2020). Accurate Annotation of Human Protein-coding Small Open Reading Frames. *Nature Chemical Biology*, 16(4),:458–468.
133. Miller, B., Yen, K., and Cohen, P. (2022). Mitochondria-derived Peptides in Aging and Healthspan. *The Journal of Clinical Investigation*, 132(9), e158449.
134. Mercer T.R., et al. (2011). The Human Mitochondrial Transcriptome. *Cell*, 146(4), 645–658.
135. Anderson, S., Bankier, A.T., Barrell, B.G., De Bruijn, M.H., Coulson, A.R., Drouin, J., et al. (1981). Sequence and Organization of The Human Mitochondrial Genome. *Nature*, 290, 457-465.
136. Lee, C. and et al. (2013). Humanin: a Harbinger of Mitochondrial-derived Peptides? *Trends in Endocrinology Metabolism*, 24(5), 222–228.
137. Hashimoto, Y. and et al. (2001). A Rescue Factor Abolishing Neuronal Cell Death By a Wide Spectrum of Familial Alzheimer's Disease Genes and Abeta. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(11), 6336–6341.
138. Hashimoto, Y. and et al. (2001). Mechanisms of Neuroprotection by a Novel Rescue Factor Humanin From Swedish Mutant Amyloid Precursor Protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 283(2), 460–468.
139. Ikonen, M. and et al. (2003). Interaction Between The Alzheimer's Survival Peptide Humanin and Insulin-like Growth Factor-binding Protein 3 Regulates Cell Survival and Apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 00(22), 13042–13047.
140. Guo, B. and et al. (2003). Humanin Peptide Suppresses Apoptosis by Interfering With Bax Activation. *Nature*, 423(6938), 456–461.
141. Hashimoto, Y. and et al. (2009). Humanin Inhibits Neuronal Cell Death by Interacting With a Cytokine Receptor Complex or Complexes Involving CNTF Receptor Alpha/WSX-1/gp130. *Molecular Biology of the Cell*, 20(12), 2864–2873.
142. Kim, S.J. and et al. (2016). The Mitochondrial-derived Peptide Humanin Activates The ERK1/2, AKT, and STAT3 Signaling Pathways and Has Age-dependent Signaling Differences in The Hippocampus. *Oncotarget*, 7(30), 46899–46912.

143. Lee, C. and et al. (2015). The Mitochondrial-derived Peptide MOTS-c Promotes Metabolic Homeostasis and Reduces Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metabolism*, 21(3), 443–454.
144. Lee, C. and et al. (2016). MOTS-c: a Novel Mitochondrial-derived Peptide Regulating Muscle and Fat Metabolism. *Free Radical Biology and Medicine*, 100, 182–187.
145. Reynolds, J.C. and et al. (2021). MOTS-c is an Exercise-induced Mitochondrial-encoded Regulator of Age-dependent Physical Decline and Muscle Homeostasis. *Nat Commun*, 12(1), 470.
146. Kim, K.H. and et al. (2018). The Mitochondrial-encoded Peptide MOTS-c Translocates to The Nucleus to Regulate Nuclear Gene Expression in Response to Metabolic Stress. *Cell Metabolism*, 28(3), 516–524.
147. Kim, S.J. and et al. (2019). MOTS-c: An Equal Opportunity Insulin Sensitizer. *Journal of Molecular Medicine*, 97(4), 487–490.
148. Nashine, S. and Kenney, M.C.(2020). Effects of Mitochondrial-Derived Peptides (MDPs) on Mitochondrial and Cellular Health in AMD. *Cells* 9, 1102
149. Yamagishi, Y., Hashimoto, Y., Niikura, T. and Nishimoto, I. (2003). Identification of Essential Amino Acids in Humanin, a Neuroprotective Factor Against Alzheimer's Disease-relevant Insults. *Peptides*. 24, 585-595.
150. Bodzioch, M., Lapicka-Bodzioch, K., Zapala, B., Kamysz, W., Kiec-Wilk, B. and Dembinska-Kiec, A. (2009). Evidence For Potential Functionality of Nucleary-encoded Humanin Isoforms. *Genomics*, 94, 247-256.
151. Pueyo, J.I., Magny, E.G. and Couso, J.P. (2016). New Peptides Under The s(ORF)ace of The Genome. *Trends in biochemical sciences*, 41, 665-678.
152. Zhu, S., Hu, X., Bennett, S., Xu, J. and Mar, Y. (2022). The Molecular Structure and Role of Humanin in Neural and Skeletal Diseases, and in Tissue Regeneration. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 823354, 2.
153. Chin, Y.P., Keni, J., Wan, J., Mehta, H., Anene, F., Jia, Y., Lue, Y.H., Swerdlo, R., Cobb, L.J., Wang, C. and et al. (2013). Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Humanin and Its Analogues in Male Rodents. *Endocrinology*, 154, 3739–3744.
154. Yang, L., Tan, Z., Wang, D., Xue, L., Guan, M.X., Huang, T. and Li, R. (2014). Species Identification Through Mitochondrial rRNA Genetic Analysis. *Scientific Reports.*, 4, 4089.
155. Moretti, E., Giannerini, V., Rossini, L., Matsuoka, M., Trabalzini, L. and Collodel, G. (2010). Immunolocalization of Humanin in Human Sperm and Testis. *Fertil. Steril*, 94, 2888–2890.

156. Gurunathan, S., Jeyaraj, M., Kang, M.H. and Kim, J.H. (2019). Mitochondrial Peptide Humanin Protects Silver Nanoparticles-Induced Neurotoxicity in Human Neuroblastoma Cancer Cells (SH-SY5Y). *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 4439.
157. Li, X., Zhao, W., Yang, H., Zhang, J. and Ma, J. (2013). S14G-humanin Restored Cellular Homeostasis Disturbed by Amyloid-beta Protein. *Neural Regeneration Research*, 8, 2573–2580.
158. Minasyan, L., Sreekumar, P.G., Hinton, D.R. and Kannan, R. (2017). Protective Mechanisms of the Mitochondrial-Derived Peptide Humanin in Oxidative and Endoplasmic Reticulum Stress in RPE Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1675230.
159. Knapp, A., Czech, U., Polus, A., Chojnacka, M., ´Sliwa, A., Awsiuk, M., Zapala, B., Mali ´ nska, D., Szewczyk, A. and Dembi ´ nska-Kie ´ c, A. (2012). Humanin Peptides Regulate Calcium Flux in the Mammalian Neuronal, Glial and Endothelial Cells under Stress Conditions. *Journal of Cell Science Ther*, 3, 128.
160. Matsunaga, D., Sreekumar, P.G., Ishikawa, K., Terasaki, H., Barron, E., Cohen, P., Kannan, R. and Hinton, D.R. (2016). Humanin Protects RPE Cells from Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis by Upregulation of Mitochondrial Glutathione. *PLoS ONE* 11, e0165150.
161. Oh, Y.K., Bachar, A.R., Zacharias, D.G., Kim, S.G., Wan, J., Cobb, L.J., Lerman, L.O., Cohen, P. and Lerman, A. (2011). Humanin Preserves Endothelial Function and Prevents Atherosclerotic Plaque Progression in Hypercholesterolemic ApoE Deficient Mice. *Atherosclerosis*, 219, 65–73.
162. Zhang, X., Urbietta-Caceres, V.H., Eirin, A., Bell, C.C., Crane, J.A., Tang, H., Jordan, K.L., Oh, Y.K., Zhu, X.Y., Korsmo, M.J. and et al. (2012). Humanin Prevents Intrarenal Microvascular Remodeling and Inflammation in Hypercholesterolemic ApoE Deficient Mice. *Life Sciences*, 91, 199–206.
163. Bachar, A.R., Scheer, L., Schroeder, A.S., Nakamura, H.K., Cobb, L.J., Oh, Y.K., Lerman, L.O., Pagano, R.E., Cohen, P. and Lerman, A. (2010). Humanin is Expressed in Human Vascular Walls and Has a Cytoprotective Effect Against Oxidized LDL-induced Oxidative Stress. *Cardiovascular Research*, 88, 360–366.
164. Jia, Y., Ohanyan, A., Lue, Y.H., Swerdlo, R.S., Liu, P.Y., Cohen, P. and Wang, C. (2015). The Effects of Humanin and Its Analogues on Male Germ Cell Apoptosis Induced By Chemotherapeutic Drugs. *Apoptosis*, 20, 551–561.
165. Lue, Y., Swerdlo, R., Wan, J., Xiao, J., French, S., Atienza, V., Canela, V., Bruhn, K.W., Stone, B., Jia, Y. and et al. (2015). The Potent Humanin Analogue (HNG) Protects Germ Cells and Leucocytes While Enhancing Chemotherapy-Induced Suppression of Cancer Metastases in Male Mice. *Endocrinology*, 156, 4511–4521.

166. Zacharias, D.G., Kim, S.G., Massat, A.E., Bachar, A.R., Oh, Y.K., Herrmann, J., Rodriguez-Porcel, M., Cohen, P., Lerman, L.O. and Lerman, A. (2012). Humanin, a Cytoprotective Peptide, is Expressed in Carotid Atherosclerotic [corrected] Plaques in Humans. *PLoS ONE*, 7, e31065.
167. Rochette, L. and Vergely, C. (2016). Coronary Artery Disease: Can Amino thiols be Distinguished From Reactive Oxygen Species? *Nature reviews Cardiology*, 13, 128-130.
168. Thummasorn, S., Shinlapawittayatorn, K., Khamseekaew, J., Jaiwongkam, T., Chattipakorn, S.C. and Chattipakorn, N. (2018). Humanin Directly Protects Cardiac Mitochondria Against Dysfunction Initiated by Oxidative Stress by Decreasing Complex I Activity. *Mitochondrion*, 38, 31-40.
169. Klein, L.E., Cui, L., Gong, Z., Su, K. and Muzumdar, R. (2013). A Humanin Analog Decreases Oxidative Stress and Preserves Mitochondrial Integrity in Cardiac Myoblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 440, 197-203.
170. Morris, D.L., Kastner, D.W., Johnson, S., Strub, M.P., He, Y., Bleck, C.K.E. and et al. (2019). Humanin Induces Conformational Changes in The Apoptosis Regulator BAX and Sequesters it Into Fibers, Preventing Mitochondrial Outer-membrane Permeabilization. *Journal of Biological Chemistry*.
171. Liu, C., Gidlund, E.K., Witas, A., Qureshi, A.R., Soderberg, M., Thorell, A. and et al. (2019). Reduced Skeletal Muscle Expression of Mitochondrial-derived Peptides Humanin and MOTS-C and Nrf2 in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 317,
172. Wang, X., Wu, Z., He, Y., Zhang, H., Tian, L., Zheng, C. and et al. (2018). Humanin Prevents High Glucose-induced Monocyte Adhesion to Endothelial Cells by Targeting KLF2. *Molecular Immunology*, 101, 245-250.
173. Ramanjaney, M., Bettahi, I., Jerobin, J., Chandra, P., Khalil, C. A., Skarulis, M. and et al. (2019). Mitochondrial-Derived Peptides Are Down Regulated in Diabetes Subjects. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 331.
174. Qin, Q., Jin, J., He, F., Zheng, Y., Li, T., Zhang, Y. and et al. (2018). Humanin Promotes Mitochondrial Biogenesis in Pancreatic MIN6 Beta-cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 497, 292-297.
175. Muzumdar, R.H., Huffman, D.M., Calvert, J.W., Jha, S., Weinberg, Y., Cui, L. and et al. (2010). Acute Humanin Therapy Attenuates Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury in Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 30, 1940-1948.
176. Widmer, R.J., Flammer, A.J., Herrmann, J., Rodriguez-Porcel, M., Wan, J., Cohen, P. and et al. (2013). Circulating Humanin Levels are Associated With Preserved Coronary Endothelial Function. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 304, 393-397.

177. Horn, M.A. and Trafford, A.W. (2016). Aging And The Cardiac Collagen Matrix: Novel Mediators of Fibrotic Remodelling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 93, 175-185.
178. Qin, Q., Mehta, H., Yen, K., Navarrete, G., Brandhorst, S., Wan, J. and et al. (2018). Chronic Treatment With The Mitochondrial Peptide Humanin Prevents Age-related Myocardial Fibrosis in Mice. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 315, H1127-H136.
179. Lecour, S., Rochette, L. and Opie, L. (2005). Free Radicals Trigger TNF Alpha-induced Cardioprotection. *Cardiovascular Research*, 65, 239-243.
180. Thummasorn, S., Apaijai, N., Kerdphoo, S., Shinlapawittayatorn, K., Chattipakorn, S.C. and Chattipakorn, N. (2016). Humanin Exerts Cardioprotection Against Cardiac Ischemia/reperfusion Injury Through Attenuation of Mitochondrial Dysfunction. *Cardiovascular Therapeutics*, 34, 404-414.
181. Kalkan, İ., Atmaca, H.U. and Akbaş, F. (2021). Hashimoto Tiroiditli Hastalarda Tiroid Nodülünün Total Serum IgE Düzeyi ve Metabolik Parametreler ile İlişkisi. *İstanbul Medical Journal*, 22(3), 218-222.
182. Taşdüzen-Keleş, S. (2018). Hashimoto Tiroiditi Tanısı Olan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Eskişehir.
183. Özer, S., Sönmezgöz, E., Yılmaz, R., Hendekçi, A., Aktaş, F., Bütün, İ. ve Demir, O. (2015). Hashimoto Tiroiditli Olgularımızın Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2015,7(1), 23-29.
184. Qin, Q., Delrio, S., Wan, J., Widmer, R.J., Cohen, P., Lerman, L.O. and Lerman, A. (2018). Downregulation of Circulating MOTS-c Levels İnpatients With Coronary Endothelial Dysfunction. *International Journal of Cardiology*, 254, 23–27.
185. Abueid, L. (2024). Sıçan Renal İskemi Repperfüzyon Modelinde Humaninin Etkisi, Doktora Tezi, Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Antalya.
186. Kotlo, S., Kakarla, M., and Widlansky, M. E. (2020). Serum Humanin Levels are Inversely Associated With Body Mass Index and Systemic Measurements of Microvascular Function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 40, A262.
187. Wang, Y., Zeng, Z., Zhao, S., Tang, L., Yan, J., Li, N., Zou, L., Fan, X., Xu, C., Huang, J., Xia, W., Zhu, C. and Rao, M. (2021). Humanin Alleviates Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: A Human and Rat Model–Based Study. *Endocrinology*, Vol. 162, No. 8.
188. Hekim, M.G., Ozcan, S., Yur, M., Yıldırım, N. and Ozcan, M. (2023). Exploring The Potential of Humanin as a Biomarker for Early Breast Cancer Detection: a Study of Serum Levels and Diagnostic Performance. *Biomarkers* Vol. 28, No. 6, 555–561.

189. Kim, S.J., Devgan, A., Miller, B., Lee, S.M., Kumagai, H., Wilson, K.A., Wassef, G., Wong, R., Mehta, H.H., Cohen, P. and Yen, K. (2022). Humanin-induced Autophagy Plays Important Roles in Skeletal Muscle Function and Lifespan Extension. *Biochimica Biophysica Acta General Subjects*, 2022 January, 1866(1), 130017.





EKLER

EK-1. Hastane Onay Raporu

T.C.
AMASYA VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü

Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : E-62949364-929
Konu : Bilimsel Çalışma (Dr.Öğr.Üyesi
Burak YAZGAN)

Sayın Dr.Öğr.Üyesi Burak YAZGAN

İlgi : 13/06/2022 tarihli ve 62949364-6803 sayılı yazı.

İlgi tarih ve sayılı dilekçeniz Başhekimliğimizce incelenmiş olup; Hastanemiz Dahiliye Kliniğine başvuran 18 yaş üzeri tiroid hastalarında "Tiroid Hastalarında Mitokondriyal Türevli Peptit Düzeylerinin Klinik Önemi" isimli çalışmanız için hastanemize başvuran hastaların rutin biyokimya ve ultrason sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirilmenizde Başhekimliğimizce herhangi bir sakınca görülmemektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr.Öğr.Üyesi Volkan TAŞOVA
Başhekim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: c03bb50c-a48c-4441-a650-682786e4e0df Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys>

Kirazlıdere Mah. Turgut Özal Cad.Merkez/Amasya

Bilgi için: Burcu Amine TUMSEK

Telefon: 0 358 218 40 00 Faks No: 03582120001

Veri Giriş Personeli

e-Posta: burcuamine.tumsek@saglik.gov.tr İnternet Adresi: amasyacah@saglik.gov.tr

Telefon No: (0 358) 218 40 00



EK-2. Etik Kurul Raporu

	T.C.
	AMASYA ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KURUL KARAR FORMU

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar No
02 Haziran 2022	6	59

KARAR NO 59:

Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN'ın yürütücülüğünde olan ve Yardımcı Araştırmacı olarak yer alan Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan Dilara DEMİR ile Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenim gören Moleküler Tıp Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Biyolog Uğur BİÇER'in işbirliğinde, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği'nde yapılması öngörülen *"Tiroid Hastalarında Mitokondriyal Türevli Peptit Düzeylerinin Klinik Önemi"* konulu tez çalışması, Kurul tarafından proje araştırma etiği yönünden değerlendirildi ve incelendi.

Söz konusu tez çalışmasının kurum izni alınması şartıyla yürütülmesinin ve uygulanmasının etik olarak uygun olduğuna katılanların oybirliğiyle karar verildi.

		KABUL	RED
BAŞKAN	Doç. Dr. Güzide ŞENEL	İMZA	
BAŞKAN YARDIMCISI	Dr. Öğr. Üyesi Safiye TEMEL	İMZA	
RAPORTÖR	Dr. Öğr. Üyesi Ece AVULOĞLU YILMAZ	İMZA	
ÜYELER	Doç. Dr. Levent SEMİZ	İMZA	
	Doç. Dr. Kenan GÜMÜŞ	İMZA	
	Doç. Dr. Serkan ZENGİN	KATILMADI	
	Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN	OY KULLANMADI	
	Dr. Öğr. Üyesi Hüsnâ KAYA KAÇAR	İMZA	
	Dr. Öğr. Üyesi Ceren BAŞKAN	İMZA	

KYT-FRM-265/00

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Uğur BİÇER

EĞİTİM DURUMU

Yüksek Lisans Öğrenimi : Amasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Lisans Öğrenimi : Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

ORCID : 0000-0003-0501-2820

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

A) YER ALDIĞI ÖNEMLİ PROJELER

Proje Adı : Tiroid Hastalarında Mitokondriyal Türevli Peptit Düzeylerinin Klinik Önemi

Görevi : Araştırmacı

Destekleyen Kuruluş: Amasya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (Proje No: FMB- BAP 22-0545)

Yıl : 1.7.2022 – 11.09.2023

B) ULUSLARARASI KONGRELERDE SUNULAN POSTER VE BİLDİRİLER

Biçer, U., Yazgan, B., Demir, A.D. (2022). Hashimoto Hastalığı ile Humanin Peptit Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması. 8. Uluslararası Beslenme Obezite ve Toplum Sağlığı Kongresi, Aralık 22-23, İstanbul, Türkiye.

Kandemir, Ş., Örün, İ., Yılmaz, S., Yazıcıoğlu, O., Doğru, A., Erdoğan, K., Biçer, U., Örün, G.N., Doğru, M.İ., Polat, N., Tuna, B.G. (2014). Ladik Gölü nde Yaşayan Turna Balığı *Esox lucius L* nın Ağırmetal Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerinin Mevsimsel Olarak İncelenmesi. 22. Ulusal Biyoloji Kongresi, Haziran 23-27, Eskişehir, Türkiye.

Erdoğan, K., Doğru, A., Polat, H., Kandemir, Ş., Biçer, U., Yılmaz, S., YAZICIOĞLU, O., Örün, İ. (2014). The Effect of Caper Extracts on Common Carp (*Cyprinus carpio L.*) Serum Growth Hormone (GH) and IGF-1 Levels. 2nd International Conference on Environmental Science and Technology, Mayıs 14-17, Antalya, Türkiye.

Doğru, M.İ., Kandemir, Ş., Akgöl, H., Biçer, U., YAZICIOĞLU, O., Ongun, A., Örün, G.N., Polat, N. (2014). The Effects of Rosehip (*Rosa canina*) Extracts on Common Carp (*Cyprinus carpio L.*) Serum ACTH and Cortisol Levels. 2nd International Conference on Environmental Science and Technology, Mayıs 14-17, Antalya, Türkiye.

Erdoğan, K., Kandemir, Ş., Polat, H., Biçer, U., Yazıcıoğlu, O., Yılmaz, S., Akgöl, H., Örün, G.N., Polat, N. (2013) Menengiç Pistacia terebinthus L ve Kapari Capparis ovata Desf Bitki Özülerinin Sazan Balığı *Cyprinus carpio L* nda Serum Glikoz ve Lipid Profili Üzerine Etkileri. FABA2013 Sempozyumu, Mayıs 30 – Haziran 1, Erzurum, Türkiye.

İŞ DENEYİMİ

Çalıştığı Kurumlar ve Yıl : Amasya İl Sağlık Müdürlüğü (2010 – Halen)

İLETİŞİM

E-posta Adresi