

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HASHİMOTO TİROİDİTİ TANILI HASTALARIN SERUM
ATEROJENİTE İNDEKSİ AÇISINDAN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nursel DEVECİ ÇAKMAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Muammer BİLİCİ

ZONGULDAK
2023

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HASHİMOTO TİROİDİTİ TANILI HASTALARIN SERUM
ATEROJENİTE İNDEKSİ AÇISINDAN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nursel DEVECİ ÇAKMAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Muammer BİLİCİ

ZONGULDAK
2023

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şehmus ERTOP olmak üzere bizlere yol gösteren, ilgilerini bizden esirgemeyen tüm hocalarımıza; bizleri her zaman destekleyen, derin tıbbi bilgi birikimini bizlere aktaran, tez danışmanım ve kıymetli hocam, Doc. Dr. Muammer BİLİCİ' ye, birlikte çalışırken çok keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, klinikteki diğer tüm çalışma arkadaşlarıma, klinik bilgi ve tecrübeleriyle başta Uzman Doktor Güldeniz Gizem SÜREN olmak üzere kliniğimizin tüm uzman doktorlarına katkı ve emeklerinden ötürü teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın her parçasında destek olan, kızları olmaktan gururlandığım sevgili babam Hüseyin DEVECİ ve sevgili annem Ayten DEVECİ' ye, canımdan çok sevdiğim kardeşlerim Mehmet Atalay DEVECİ ve Çağatay DEVECİ' ye çok teşekkür ederim.

Yaşamımın her anında olduğu gibi tezimin yazım aşamasında da hep yanımda olan desteğini sürekli hissettiren, her zaman çok şanslı olduğumu düşündüren, biricik hayat arkadaşım, sevgili eşim Ahmet ÇAKMAK' a, hayatımın anlamı, sevgimi anlatmaya kelimelerin yetmeyeceği, canım kızım Defne Çakmak' a gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Zonguldak, 2023

Dr. Nursel DEVECİ ÇAKMAK

ÖZET

Nursel DEVECİ ÇAKMAK, Hashimoto Tiroiditi Tanılı Hastaların Serum Aterojenite İndeksi Açısından Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2023

Amaç: Hashimoto tiroiditi hastalarında serum aterojenite indeksinin kardiyovasküler hastalık riski açısından önemini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine 2011-2021 yılları arasında başvuran daha önceden Hashimoto tiroiditi tanısı almış 109 hasta dâhil edildi. Kontrol grubu olarak bilinen Hashimoto tiroiditi tanısı olmayan veya TSH düzey bozukluğu olmayan 32 sağlıklı birey rastgele seçildi. Çalışmaya dâhil edilen tüm bireylerin demografik verileri, boy, kilo, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, hemogram, TSH, sT3, sT4, Anti-TPO, Anti-Tg, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K verileri incelendi. Tüm bireylerde serum aterojenite indeksi ve Framingham risk skoru hesaplandı.

Bulgular: Hasta grubu için yaş ortalaması 45.36 ± 14.63 (yıl) ve kontrol grubu için yaş ortalaması 34.13 ± 8.91 (yıl) olarak bulundu. Grupların yaş ($p=0.000$) ve cinsiyet ($p=0.080$) verileri benzerdi. Hashimoto tiroiditi tanılı hastalarda otoimmün hastalık, diabetes mellitus ve hipertansiyonun anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptandı (sırasıyla; $p=0.039$, $p=0.007$, $p=0.001$). Hasta grubunun Anti-TPO pozitifliği %94.5 iken, Anti-Tg pozitifliği %39.4' ti. Hasta grubunun ortalama lipit kan düzeyleri incelendiğinde total kolesterol, LDL-K, trigliserid düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla; $p=0.018$, $p=0.044$, $p=0.000$). Serum aterojenite indeksi hasta grubunda ortalama 0.438 ± 0.28 olarak hesaplandı ve hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.001$). Tüm bireylerin Framingham risk skoru hesaplandı ve Framingham risk skoru da hasta grubu lehine yüksek olarak bulundu ($p=0.002$). Ayrıca hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda Framingham risk skoru ve serum aterojenite indeksinin ilişkili olduğu tespit edildi (Hasta grubunda; $r=0.449$, $p=0.036$, kontrol grubunda; $r=0.371$, $p=0.001$). Hasta grubunun ortalama vücut kitle indeksi (29.20 ± 7.25 kg/m²) istatistiksel olarak anlamlı

derecede yüksek saptandı ($p=0.004$). Ayrıca vücut kitle indeksi ile serum aterojenite indeksi arasındaki ilişki hem hasta grubunda ($r=0.467$ ve $p=0.000$) hem de kontrol grubunda ($r=0.565$, $p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre HT hastaları daha yüksek serum aterojenite indeksine sahip olup framingham risk skoru ile ilişkili bulunmuştur. HT hastalarının takibi yapılırken kardiyovasküler hastalıklar açısından FRS gibi serum aterojenite indeksinin de kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto tiroiditi, otoimmün tiroidit, tiroid antikorları, serum aterojenite indeksi



ABSTRACT

Nursel DEVECİ ÇAKMAK, Retrospective Evaluation of Hashimoto Thyroiditis Patients in terms of Serum Atherogenicity Index, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis, Zonguldak, 2023

Aim: We aimed to evaluate the importance of serum atherogenicity index in terms of cardiovascular disease risk in patients with Hashimoto's thyroiditis.

Material and method: Our study included 109 patients who had previously been diagnosed with Hashimoto's thyroiditis, who applied to the Internal Medicine outpatient clinic of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine between 2011-2021. Thirty-two healthy individuals without a diagnosis of Hashimoto's thyroiditis or TSH level disorder, known as the control group, were randomly selected. Demographic datas, height, weight, body mass index, systolic and diastolic blood pressures, hemogram, TSH, fT3, fT4, Anti-TPO, Anti-Tg, erythrocyte sedimentation rate, CRP, total cholesterol, triglyceride, LDL -K, HDL-C datas of all individuals included in the study were analyzed. Serum atherogenicity index and Framingham risk score were calculated for all individuals.

Results: The mean age for the patient group was 45.36 ± 14.63 (years) and the mean age for the control group was 34.13 ± 8.91 (years). The age ($p=0.000$) and gender ($p=0.080$) datas of the groups were similar. Autoimmune disease, diabetes mellitus and hypertension were found to be significantly more common in patients diagnosed with Hashimoto's thyroiditis (respectively; $p= 0.039$, $p= 0.007$, $p= 0.001$). While the Anti-TPO positivity of the patient group was 94.5%, the Anti-Tg positivity was 39.4%. When the mean lipid blood levels were examined, it was determined that the total cholesterol, LDL-C, and triglyceride levels of the patient group were significantly higher than the control group (respectively, $p= 0.018$, $p= 0.044$, $p= 0.000$). The mean serum atherogenicity index was calculated as 0.438 ± 0.28 in the patient group and it was found to be higher in the patient group than in the control group ($p=0.001$). Framingham risk score was calculated for all individuals and Framingham risk score was found to be high in favor of the patient group ($p=0.002$). In addition, Framingham

risk score and serum atherogenicity index were found to be correlated in both the patient group and the control group (in the patient group; $r=0.449$, $p=0.036$, in the control group; $r=0.371$, $p=0.001$). The mean body mass index of the patient group (29.20 ± 7.25 kg/m²) was found to be statistically significantly higher ($p=0.004$). In addition, the relationship between body mass index and serum atherogenicity index was statistically significant in both the patient group ($r=0.467$ and $p=0.000$) and the control group ($r=0.565$, $p=0.001$).

Conclusion: According to the results of our study, HT patients had a higher serum atherogenicity index and was associated with the Framingham risk score. We think that the serum atherogenicity index, such as FRS, can also be used in terms of cardiovascular diseases when monitoring HT patients.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, autoimmune thyroiditis, thyroid antibodies, serum atherogenicity index

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
RESİMLER DİZİNİ	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hashimoto Tiroiditi (Otoimmün Tiroidit)	3
2.1.1. Hashimoto Tiroiditi Tanım Ve Sınıflandırma	3
2.1.2 Hashimoto Tiroiditi Epidemiyolojisi	5
2.1.3 Hashimoto Tiroiditinin Etiyopatogenezi	5
2.1.4. Hashimoto Tiroiditinin Patofizyolojisi	6
2.1.5. Hashimoto Tiroiditinin Histopatolojisi	6
2.1.6. Hashimoto Tiroiditinin Genetik Yatkınlık İle İlişkisi	8
2.1.7. Hashimoto Tiroiditi İçin Predispozan Faktörler	9
2.1.8. Hashimoto Tiroiditinde Klinik Tablo Ve Hastalığın Seyri	10
2.1.9. Hashimoto Tiroiditinde Laboratuvar Bulguları	12
2.2. Tiroid otoantikorları	13
2.2.1. Anti-tiroid peroksidaz antikor (Anti-TPO)	14
2.2.2. Anti-tiroglobulin antikor (Anti-Tg)	15
2.2.3. Sodyum-iyot simporter (NIS) antikor	15
2.2.4. Tirotropin-reseptör (TSH-R) antikor	15
2.3. Hashimoto Tiroiditinde Tiroid Bezi Görüntülemesi	16
2.3.1. Hashimoto Tiroiditinde Tiroid Ultrasonografisi (USG)	16
2.3.2. Hashimoto Tiroiditinde Tiroid Sintigrafisi	18
2.4. Hashimoto Tiroiditinde Tanı	18
2.5. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)	18
2.6. Hashimoto Tiroiditinde Tedavi	119

2.7. Hashimoto Tiroiditi İle İlişkili Hastalıklar	19
2.8. Tiroid Hormonlarının Lipit Metabolizması Üzerine Etkisi	21
2.9. Hashimoto Tiroiditinin Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık ile İlişkisi	22
2.10. Ateroskleroz ve Serum Aterojenite İndeksi	23
2.11. Hashimoto Tiroiditinin İnflamasyon ile İlişkisi	26
2.12. Hashimoto Tiroiditinin Obezite İle İlişkisi	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Verilerin Analitik Analizinde Kullanılan Metodlar	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKLAR	54
8. EKLER	69
Ek 1: Etik Kurul Onay Formu	69
Ek 2: Yeni Etik Kurul Onay Formu	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simge/Kısaltma	Açıklamalar
Anti-Tg	Anti tiroglobulin antikor
Anti-TPO	Anti Tiroid Peroksidaz Antikor
Apo B	Apolipoprotein B
CD-40	Yüzey farklılaşma antijeni -40
CRP	C-Reaktif protein
CTLA-4	Sitotoksik T Lenfosit Antijen-4
EEG	Elektroensefalografi
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
FCRL3	Fc reseptörü benzeri protein 3
FOXP3	Ön çatal Kutusu P3
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HT	Hashimoto tiroiditi
IDDM	İnsülin bağımlı diabetes mellitus
Ig	İmmünoglobulin
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
L-T4	L-tiroksin-T4
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
MPV	Ortalama trombosit hacmi
NIS	NA/I simporter
NLO	Nötrofil/lenfosit oranı
ÖHS	Ötiroid hasta sendromu
PTPN22	Protein tirozin fosfataz-22
RA	Romatoid artrit
SLE	Sistemik lupus eritamatozus
sT3	Serbest T3
sT4	Serbest T4
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin

Tg	Tiroglobulin
Th	T Helper
TİİAB	Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
TLO	Trombosit/lenfosit oranı
TNF-alfa	Tümör nekroz faktör
Ts	T süpresör
TPO	Tiroid Peroksidaz
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
TSH-R	TSH reseptörü
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No
1	Otoimmün tiroiditlerin sınıflandırması	4
2	Tiroid otoantijenleri	13
3	Tiroid otoantikörlerinin prevelansı ve immünopatolojideki rolleri	16
4	Hashimoto tiroiditi ile birliktelik gösteren hastalıklar	20
5	Referans değerleri	32
6	Hashimoto tiroiditinin yaşla ilişkisi	33
7	Cinsiyet, sigara kullanımı ve alkol kullanımı ile Hashimoto tiroiditi ilişkisi	34
8	Eşlik eden hastalıkların Hashimoto tiroiditi ile ilişkisi	35
9	Hashimoto hastası grubu ile kontrol grubu sağlıklı bireylerinin biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması	37
10	Framingham risk skorlamasının hasta grubu ve kontrol grubunda karşılaştırılması	38
11	Framingham risk skorlamasının hasta grubu ve kontrol grubunda sınıflandırılması	38
12	Serum aterojenite indeksi ve Framingham risk skorlamasının hasta grubu ve kontrol grubunda karşılaştırılması ve birbiri arasındaki ilişki	39
13	Hasta ve kontrol grubu arasında otoantikör varlığının karşılaştırılması	39
14	Hasta ve kontrol gruplarının vücut kitle indeksi açısından karşılaştırılması	40
15	Hasta ve kontrol grubunun tiroid USG görüntülemesi bakımından karşılaştırılması	41
16	Hasta ve kontrol gruplarının kardiyotorasik oran açısından karşılaştırılması	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No
1	Tiroid hormonlarının lipit metabolizması üzerine etkisi	22
2	Adipozite ve otoimmün tiroit hastalığı/tiroid fonksiyonunun çift yönlü ilişkisi	29

RESİMLER DİZİNİ

Resim Numarası	Resim Başlığı	Sayfa No
1	Hürthle hücreleri: Zeminde periferik kan elemanlarıyla birlikte yoğun lenfositler arasında geniş granüler sitoplazmalı, hiperkromatik belirgin nükleuslu, nükleol belirginliği ve hafif derecede anizonükleoz gösteren Hürthle hücreleri. (Yayma, H&E, x200)	7
2	Hürthle hücreleri: Geniş granüler sitoplazmaya, yer yer irileşen hiperkromatik nükleusa ve belirgin nükleola sahip Hürthle hücreleri. Hafif derecede anizonükleoz mevcuttur. (Yayma, H&E, x400)	8
3	Normal tiroid bezinin USG görüntüsü	17
4	Hashimoto tiroiditli hastanın USG görüntülemesi: Tiroid bezinde ekojenitede azalma ve heterojen görünüm	17

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi (HT) ilk kez 1912 senesinde Japonya’da Dr. Hakaru Hashimoto tarafından dört kadın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada “Struma Lymphamotosa” olarak tanımlanmıştır ve otoimmün tiroid hastalıkların içinde en sık görülendir(1-4). Başlangıçta tiroid bezinin ilerleyici harabiyeti ve bezde lenfosit infiltrasyonu ile karakterize bir hastalığı olarak tanımlanmıştır(1, 2). Yaklaşık olarak 40 yıl sonra ise benzer hasta gruplarında antitiroid otoantikörlerin varlığı gösterilmiştir ve bunun nedeninin otoimmün olduğunun kanısına varılmıştır(3). HT aynı zamanda lenfositik tiroidit, kronik tiroidit, lenfadenoid guatr ve otoimmün tiroidit olarak da isimlendirilmektedir.

Sıklıkla genç veya orta yaştaki kadınlarda görülmektedir. HT’ de tiroid bezinde ağrısız ve diffüz büyüme mevcuttur(4).

HT, primer hipotiroidizmin en sık nedenidir(5, 6). Aynı zamanda endemik iyot eksikliği olmayan bölgelerde edinilmiş hipotiroidi ve guatrın da en yaygın sebebidir (6-8).

Guatr olsun ya da olmasın genellikle kademeli olarak gelişen hipotiroidizm ile seyretmektedir(1, 2, 9). HT’ ne hipotiroidi ile sonuçlanan guatr eşlik edebildiği gibi tiroid fonksiyonları normal aralıktaki olup ötiroid tablosu ile de karşımıza gelebilmektedir(1).

Hipotiroidizm sekonder dislipidemisinin önemli bir nedenidir(10). Tiroid hormonları lipidlerin sentezi, metabolizması ve mobilizasyonunda önemli bir rol oynar. Ayrıca kolesterol sentezini belirleyen lipoprotein metabolizmasında da anahtar rol oynamaktadır. Tüm dislipidemik hastalarda ve ayrıca lipid profillerinde beklenmedik iyileşme veya kötüleşme olan tüm hastalarda tiroid fonksiyonlarının biyokimyasal olarak değerlendirilmesi büyük önem taşır. Altta yatan tiroid bozuklukları tanınmalı ve tedavi edilmelidir. Öte yandan, tiroid anormalliklerinin artmış koroner arter hastalığı (KAH) riski ile ilişkili olup olmadığı ve bu bozuklukların tedavisinin kardiyovasküler mortaliteyi etkileyip etkilemeyeceği konusunda yapılacak çalışmalara mutlak ihtiyaç vardır.(11).

Serum trigliserit düzeyinin (TG) yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL-K)'e oranının 10'luk tabandaki logaritması olarak tanımlanan serum aterojenite indeksi kardiyovasküler hastalık riskin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (12).

Bu çalışmada amacımız HT ile serum aterojenite indeksi arasındaki ilişkiyi göstermektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hashimoto Tiroiditi (Otoimmün Tiroidit)

2.1.1. Hashimoto Tiroiditi Tanım Ve Sınıflandırma

Hastalığın guatrli otoimmün tiroidit ve atrofik otoimmün tiroidit olmak üzere iki ana formu vardır. Her iki formunda da ortak olarak lenfositik infiltrasyon ve tiroid peroksidaz ve tiroglobuline karşı otoantikorların varlığı söz konusudur. Hastaların %90'ından daha fazlasında serum Anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) düzeyi yüksek olarak bulunmuştur(13). Anti-tiroglobulin (Anti-Tg) antikorları daha az yaygındır ve tanıda Anti-TPO antikorlarına göre daha az yararlıdır(14). HT' nde tiroid epitel hücrelerinin apoptozu ile birlikte tiroid bezinin otoimmün aracılı yıkımı söz konusudur(9).

HT' nin histopatolojik özellikleri yaygın lenfoplazmositik infiltrasyon ve iyi gelişmiş germinal merkeze sahip lenfoid follikül oluşumudur. Hürtle hücreleri olarak adlandırılan, bol miktarda granüler eozinofilik sitoplazmaya sahip büyük folliküler hücrelerin varlığı tanı koydurucudur (15).

Tiroid hastalığının varlığının aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda tiroid fonksiyon düzeylerinden bağımsız şekilde otoimmün tiroid hastalığının koroner kalp hastalıkları için risk faktörü olduğu gösterilmiştir(16-18).Patolojik ve klinik olarak yapılan bir çalışmada aşikar miksödemın öncüsü olan asemptomatik otoimmün tiroid hastalığının koroner arter hastalığı açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir(18).

Dr. Davies ve Amino Otoimmün tiroiditleri kategorize ederek 3 ana başlıkta toplamıştır (tablo.1)(19).

Tablo 1: Otoimmün tiroiditlerin sınıflandırması (19)

Tip 1 Otoimmün tiroidit (Tip 1 Hashimoto hastalığı)

Tip 1A Guatrılı

Tip 1B Guatrsız

Klinik durum: TSH kan düzeyi normaldir ve ötiroittir. Anti-Tg ve anti TPO antikorlar düzeyleri yüksektir.

Tip 2 Otoimmün tiroidit (Tip 2 Hashimoto hastalığı)

Tip 2A Guatrılı (Klasik Hashimoto Hastalığı)

Tip 2B Guatrsız (Primer Miksödem, Atrofik Tiroidit)

Klinik durum: Kalıcı hipotiroidi söz konusudur. Anti-Tg ve anti-TPO antikorları düzeyleri yüksektir.

2C Geçici tiroidit aktivasyonu

Klinik durum: Geçici destrüktif tirotoksikoz olarak başlayıp (düşük radyoaktif iyot alımı ile birlikte artan tiroid hormon serum düzeyleri), bunu genellikle geçici hipotiroidizm takip eder. Bununla birlikte bazı hastalarda tirotoksikoz evresi görülmeden hipotiroidizm gelişebilir. Anti-TPO ve Anti-Tg otoantikorları düzeyleri genellikle yüksek bulunur.

Tip 3 Otoimmün tiroidit (Graves hastalığı)

Tip 3A Hipertiroidi ile seyreden Graves Hastalığı

Tip 3B Ötiroid Graves Hastalığı

Klinik durum: Ötiroidi veya hipertirodi saptanabilir fakat TSH düzeyleri baskılıdır. Anti-Tg ve anti TPO antikorları genellikle yüksek olarak saptanır.

Tip 3C Hipotiroidi ile seyreden Graves Hastalığı

Klinik durum: Orbitopati ile birlikte hipotiroidizm görülür. TSH reseptörüne karşı çeşitli tanısal otoantikorlar tespit edilebilir. Tiroglobulin (Tg) ve tiroid peroksidaz (TPO)'a karşı otoantikorlar genellikle mevcuttur.

2.1.2 Hashimoto Tiroiditi Epidemiyolojisi

HT' nin prevalansı sanılanın aksine oldukça fazladır. Son zamanlarda HT prevalansı artışının operasyon sırasında cerrahlar tarafından veya tiroidektomi sonrası patologlar tarafından HT tanı konulmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ve serolojik antikor testlerinin artan kullanımı da daha kolay tanı konulmasını sağlamıştır(4). Epidemiyolojik çalışmalarda yetişkinlerde görülme sıklığı yaklaşık %4-9.5 olarak bildirilmiştir. Bununla beraber tiroid nodülü tanısı esnasında biyopsi yapılan hastalarda patoloji ile kanıtlanmış Hashimoto tiroiditi prevalansı %13.4 olarak saptanmıştır(1, 2). HT' nin tanı kriterleri değişkenlik gösterebilmektedir. Bu sebeple HT prevalansının bildirilen rakamları da değişken olabilmektedir (20).

Olguların %95'i kadındır ve hastalık kadınları erkeklere göre 8 kat daha fazla etkilemektedir. Bu oran 10:1' e kadar yükselebilir. Yıllık insidansı %0.3-1.5 olarak bildirilmiştir ve insidansı yaşla birlikte artmaktadır. HT' nin ortalama tanı yaşı 45-55 olmakla beraber, hipotiroidiye gidiş ileri yaşlarda daha fazla olmaktadır. HT' nde antikor pozitifliği de yaşla birlikte artmaktadır. 70 yaşından sonra antikor pozitifliği %33' e kadar yükselir(21-24).

2.1.3 Hashimoto Tiroidinin Etyopatogenezi

HT' nin en belirgin özelliği otoimmün bir reaksiyon sonucunda meydana gelmesidir. Otoimmün hastalıklarda doku tahribatı, genellikle hücre aracılı ve antikor aracılı olmak üzere iki şekilde meydana gelmektedir. Antikor aracılı olan otoimmün hadiselerin bir kısmında ise antikorların belirli organlardaki hücrelerin fizyolojik fonksiyonuna saldırısı söz konusudur (25).

HT' de T süpresör (Ts) hücrelerinde bulunan bir defekt sonucunda T helper (Th) hücreleri, B lenfositleri aktive etmekte ve tiroid antijenlerine karşı hücre immün yanıt olarak tiroid otoantikorları üretilmektedir. Hastalığın başlangıç safhasında Anti-Tg antikorları belirgin düzeyde artmışken, ilerleyen dönemde azalabilmektedirler. Ancak Anti-TPO antikorları senelerce yüksek düzeyde kalabilmektedir. HT' nde programlı hücre ölümü yani apoptozis, tiroid dokusu

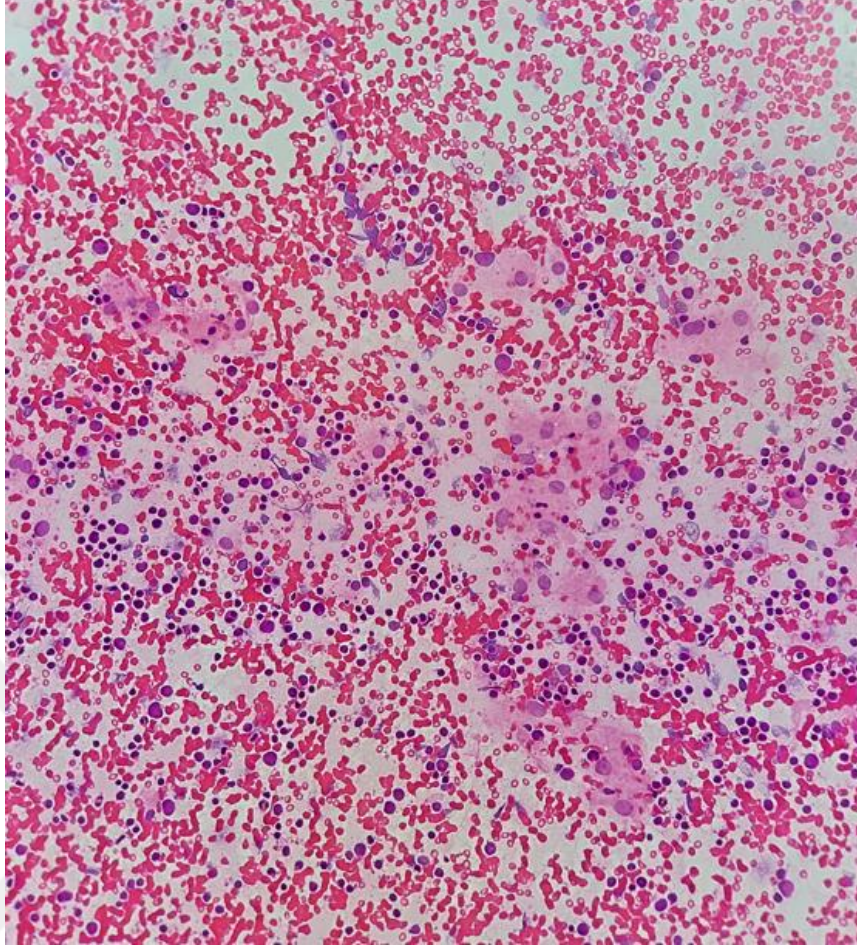
hasarında ana patolojik durumdur. Normalde tiroid epitel hücreleri apoptozis sürecinde Fas da dâhil olmak üzere çeşitli ölüm reseptörleri salgırlar. Fas Fas-ligand sisteminin HT' nde aktif olması tiroid follikül hücre hasarı ile ilişkilidir(26).

2.1.4. Hashimoto Tiroditinin Patofizyolojisi

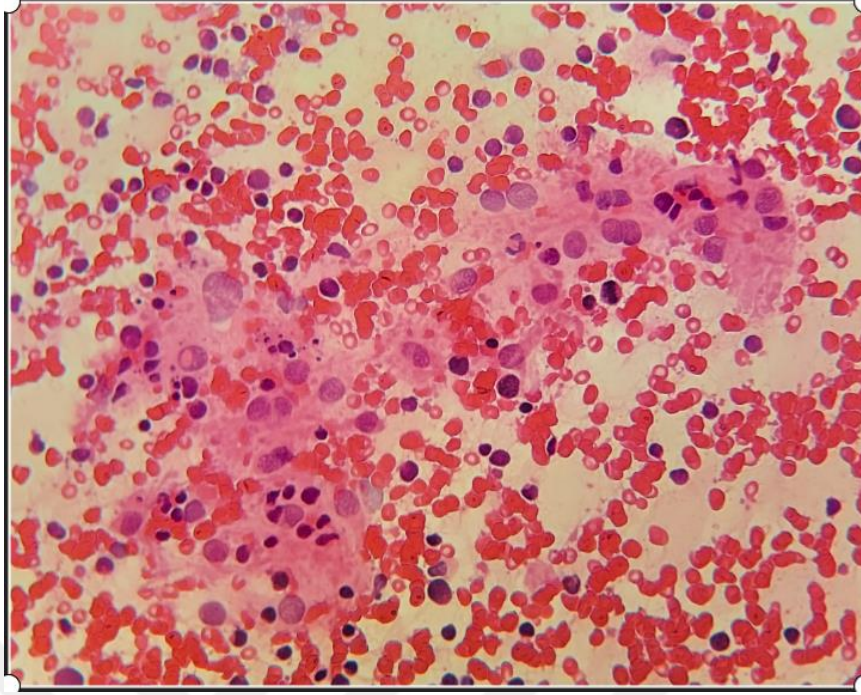
Hasimoto tiroiditinin doğasında iyot organifikasyonu kusuru olduğu düşünülmektedir. Tiroid hücrelerinde otoimmün sürecin başlaması sonrasında tiroid hormon yapımı bozulur. Organik iyot havuzu döngüsünün hızı artmıştır ve iyodoproteinlerin (özellikle tiroglobulin) kana salınımı artmıştır. Hipotiroidizm tablosunun gelişmesi için ise tiroid bezi hücrelerinin neredeyse %90' ının hasarlanmış olması gerekmektedir (27).

2.1.5. Hashimoto Tiroditinin Histopatolojisi

HT' nde morfolojik olarak tiroid bezi, simetrik olarak büyümüş, sert, lastik kıvamında ve belirgindir. Fakat bazen normal boyutta ve hatta bazen fibrozise bağlı küçülmüş bile olabilir. HT' nde karakteristik histopatolojik anormallik tiroid dokusunda yaygın lenfosit infiltrasyonu, lenfoid germinal merkezler ve tiroid folliküllerinin yıkımıdır. İntratiroidal germinal merkezler ve lenf damarlarının gelişimi lokal kemokinlerin varlığını düşündürmektedir. Bazı follikül hücrelerinde genişleme ve eozinofili görülür. Bu hücrelere Askenazi ya da Hürtle hücreleri denilmektedir (9, 28-30).



Resim 1: Hürthle hücreleri: Zeminde periferik kan elemanlarıyla birlikte yoğun lenfositler arasında geniş granüler sitoplazmalı, hiperkromatik belirgin nükleuslu, nükleol belirginliği ve hafif derecede anizonükleoz gösteren Hürthle hücreleri. (Yayma, H&E, x200)



Resim 2: Hürthle hücreleri: Geniş granüler sitoplazmaya, yer yer irileşen hiperkromatik nükleusa ve belirgin nükleola sahip Hürthle hücreleri. Hafif derecede anizonükleoz mevcuttur. (Yayma, H&E, x400)

2.1.6. Hashimoto Tiroiditinin Genetik Yatkınlık İle İlişkisi

HT' nin etyopatogenezinde genlerin de önemi mevcuttur. Majör histokompatibilite kompleksi (MHC), Sitotoksik T Lenfosit Antijen-4 (CTLA-4), Yüzey farklılaşma antijeni-40 (CD-40) molekülü, Fc reseptörü benzeri protein 3 (FCRL3), protein tirozin fosfataz-22 (PTPN22) ve tiroide özgü genler genetik yatkınlık konusunda suçlanmaktadır. Ancak bu genler kalıtımın %10' undan fazlasını açıklamaz. Tiroide özgü genler TSH reseptörü (TSHR) ve tiroglobulini içerir. Bu genlerde polimorfizm söz konusudur ve bu polimorfizm hashimoto tiroiditine özgül olmayıp diğer otoimmün hastalıklarda da görülür. Bu yüzden genetik olarak duyarlılığı olan kişilerde çevresel faktörlerin etkisiyle otoimmün tiroid hastalığı gelişmektedir(31, 32).

HT' nde ailevi yatkınlık da söz konusudur. Hastaların yarısından fazlasında birinci derece yakınlarında yüksek Anti-TPO antikor düzeyleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(33-35). Yapılan çalışmalarda otoimmün tiroidit gelişme riskinin HT hastalarının çocuklarında 32 kat, kardeşlerinde 21 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir

(36). Monozigotik ikizlerde HT görölme olasılığı yaklaşık %30-60 olarak gösterilmiştir (32, 37).

2.1.7. Hashimoto Tiroiditi İçin Predispozan Faktörler

HT birçok çevresel ve genetik faktörün bir araya gelerek meydana getirdiği bir multifaktöryel durumdur(38, 39). Diyet, alkol, stres, toksinler, kadın cinsiyet, yaş, selenyum eksikliği diğer yatkınlık oluşturan çevresel faktörlerden bazılarıdır (40). Ayrıca genetik olarak yatkın olan kişilerde yüksek doz iyot kullanımı tiroid otoimmünitesine katkıda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda iyot eksikliği olan bölgelerde uygulanan iyodinizasyon programlarından sonra tiroidit görölme sıklığında artış görölmüştür (41).

Gösterilmiş risk faktörleri arasında genetik yatkınlık, gebelik durumu, ileri yaş, enfeksiyon varlığı, radyasyon maruziyet ve yüksek miktarda iyot alımı yer almaktadır. Pek çok hipotez öne sürölse de gerçekte neyin otoimmün tiroidit gelişimini tetiklediği net olarak gösterilememiştir (42-44).

Otoimmün tiroidit hastalıklarının kadınlarda daha sık görölmesi sebebiyle seks hormonlarının otoimmün tiroid gelişimi konusunda etkisi olduğu düşünölmüştür. Ancak bu hastalığa yaşlı kadınlarda genç olanlara nazaran daha sıklıkla rastlanması östrojenin otoimmün tiroidit gelişiminde bir predispozan etmen olmadığını göstermektedir(45). Bir diğer görüşte ise X kromozomunun bu hastalığın gelişiminde etkili olabileceği belirtilmiştir. Ön çatal kutusu P3 (FOXP3) geni otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. FOXP3 geni X kromozomu üzerinde yer alır ve regölatör T hücreleri olmak için doğal T hücrelerini sunar (46).

Farelerde yapılan deneylerde viral enfeksiyonların HT' ne predispozan bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeninin doku hasarı ve moleküler benzerlik olduğu düşünölmektedir. Ancak insanlarda yapılan çalışmalarda HT' ne neden olduğu veya yakından ilişkili olduğu gösterilmiş herhangi bir enfeksiyon bulunmamaktadır (43, 44).

İyot eksikliği görülen bölgelere yapılan replasman sonrası tiroidit prevelansında 3 kat artış gelişmiştir(47). İyot tüketiminde artışın otoimmün tiroid gelişimini tetiklediği iyi bilinmektedir. Bunun sebebi iyodinizasyonun tiroid antijenitesini artırmasıdır. Yapılan çalışmalarda iyot eksikliği olan bölgelerde Anti-TPO antikor yüksekliği %13 iken, iyot düzeyi normal bölgelerde %18 ve iyot fazlalığı olan bölgelerde %25 olarak bulunmuştur(48).

Radyasyon maruziyetinin otoimmün tiroidit gelişimde rolü olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda Çernobil nükleer kazasına maruz kalan çocuk hastalarda yüksek oranda tiroid otoantikorlarının pozitifliği görülmüştür. Bilindiği üzere tiroid antikorlarının varlığı tiroid disfonksiyonu gelişme riskini artırmaktadır(49).

2.1.8. Hashimoto Tiroiditinde Klinik Tablo Ve Hastalığın Seyri

HT yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Genellikle başlangıçta hipertiroidi olur. Hipertiroidinin nedeni follikül içinde bulunan tiroid hormonlarının kana salınımına bağlı olarak gelişir ve bu durum geçicidir. Bu aşamada serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) kan düzeyi yüksek, Tiroid stimule edici hormon (TSH) kan düzeyi düşük olarak görülür. Sonrasında sırasıyla ötiroidi ve hipotiroidi gelişir(50). Hastaların %75' i ötiroid ve %20' si hipotiroidi tablosunda karşımıza gelir. Ötiroidi safhasında hastalık belirti vermez ve bu hastalar bu safhada tesadüfen tanı almaktadır. Klinik bulgular hipotiroidi gelişimi ile birlikte ortaya çıkar. İleri evrelerde ise atrofiye bağlı olarak tiroid bezinin yetmezliğinin bulguları söz konusudur(50, 51).

HT' de tiroid bezi büyümesi yavaş ve sinsidir. Diffüz ve/veya nodüler özellik gösterebilir. Bez genellikle sert ve ağrısızdır. Nadiren de olsa basıya bağlı olarak ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve solunum sıkıntısı meydana gelebilir.

Başlangıç safhasında tiroid bezinde hasarlanma sonucunda geçici tirotoksikoz tablosu oluşur. Bu duruma hashitoksikoz olarak isim verilmiştir. Hashitoksikozdaki tirotoksikoz tablosu ilerleyicidir ve kalıcı hipotiroidizm durumu ile sonuçlanır. Bu aşamada tiroid bezi oldukça serttir ve kandaki otoantikor düzeyleri çok yüksek olarak bulunur(21, 51, 52). Hashitoksikoz safhasında taşikardi, hipertansiyon, artmış nabız

basıncı, ellerde titreme, nemli ve terli deri, proksimal kaslarda güçsüzlük ve derin tendon reflekslerinde artma görülür(53).

Hipotiroidi evresinde ise klinik bulgu olarak üşüme, yorgunluk, halsizlik, ciltte kuruma ve kalınlaşma, kabızlık, kilo alma, bradikardi, elektrokardiyografide düşük dalga amplitüdü, anemi, menometroraji ve depresyon görülebilir. Eşlik eden diğer otoimmün hastalıkların varlığı durumunda hastalar değişik klinik tablolar ile karşımıza gelebilir(54, 55).

HT' nde karpal tünel ve diğer tuzak nöropatileri daha sık görülmektedir. Kaslarda sertleşme, kramplar, ağrı ve kas fonksiyonlarında kayıplar görülebilir. Derin tendon reflekslerinde azalma ve psödomyotoni görülebilir(56). İlerleyen dönemlerde birçok hastada bellek sorunları ve konsantrasyon güçlüğü görülür. Nadiren de olsa demans, geri dönebilen serebellar ataksi, psikoz ve miksödem koması görülebilmektedir(57). Hashimoto ensefalopatisi nadir görülen bir durum olmakla birlikte myoklonus, Elektroensefalografi (EEG)'de yavaş-dalga aktivitesi, konfüzyon, koma ve ölüme ilerleyebilen bir sendromdur. Hashimoto ensefalopatisi steroide yanıt verir ve bu durum hipotiroidi olmadan da görülebilmektedir(58, 59). Vokal kordlarda ve dilde gelişen ödeme bağlı olarak boğuk ses ve konuşma problemleri görülebilir(60).

Serum tiroid hormon düzeyleri normal iken TSH serum düzeyinin artması, subklinik hipotiroidizm olarak adlandırılır. Seneler içinde hastaların önemli bir kısmında aşikâr hipotiroidizm tablosu gelişir. Ancak bu ilerleyiş tahmin edilenin aksine oldukça uzun zaman almaktadır. İngiltere'de yapılan prospektif çalışmalarda 20 yıl boyunca izlenen subklinik hipotiroidili hastaların takiplerde aşikâr (klinik ve biyokimyasal) hipotiroidizm gelişiminin kümülatif insidansı %33-55 olarak bulunmuştur. Aşikâr hipotiroidizme ilerleme hızı yıllık %2-4 olarak gösterilmiştir. Sadece TSH yüksekliği olup tiroid antikoru yüksekliği olmayan kadın hastaların %33 ünde klinik ve biyokimyasal hipotiroidizm saptanmış ve aşikâr hipotiroidizme ilerleme hızı yıllık %2,6 olarak gösterilmiştir. Tiroid laboratuvar testlerinde anormallik olmayıp sadece tiroid otoantikör yüksekliği olanlarda ise klinik ve biyokimyasal hipotiroidizm gelişim insidansı %27, yıllık ilerleyiş hızı ise %2,1 olarak gösterilmiştir. Subklinik hipotiroidili hastalarda aşikâr hipotiroidizm gelişme oranı kadınlarda erkeklere göre 5 kat daha fazla olarak bulunmuştur. Aynı zamanda bu risk kadınlarda yaşla birlikte artmaktadır. Tanı anında ötiroid veya hipotiroidili olan kadınlarda aşikâr

hipotiroidizm gelişme ihtimali daha yüksektir. Aşikâr hipotiroidizm gelişme riski TSH düzeyinin yüksek olması veya Anti-TPO antikorlarının varlığı ile de ilişkilidir. Örneğin, 1700' den fazla kadın deneğin 20 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada hem TSH serum düzeyi hem de tiroid antikor serum konsantrasyonu yüksek olan hastalarda hipotiroidizm gelişme riski %4.3 olarak bulunmuştur (kümülatif insidans %55). Başlangıçtaki TSH serum konsantrasyonu 4-6 mU/L olan 82 kadın deneğin 9.2 yıl boyunca takip edildiği başka bir çalışmada ise aşikâr hipotiroidizm geliştirme insidansı %0 olarak gösterilmiştir. Serum TSH düzeyi hafif yüksek olan hastalarda hastalığın seyri esnasında TSH düzeyi normale dönebilir. Bu hastaların %10' unda ise otoantikorlar negatifleşir (9, 20).

2.1.9. Hashimoto tiroiditinde laboratuvar bulguları

HT' nde laboratuvar testi olarak ilk aşamada sT4 ve TSH serum düzeyi bakılması yeterlidir. Eğer hipertiroidizmden de şüpheleniliyorsa bu testlere ek olarak sT3 serum düzeyi de istenilmelidir. Tiroid fonksiyon testi sonuçlarını yaşa uygun referans aralıklarını göz önüne alarak değerlendirmek gereklidir(61).

HT' nde tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları hastalığın evresine göre değişir. Başlangıçta sT3 ve sT4 serum düzeyinde artış ile beraber düşük serum TSH düzeyi görülür. Bunun nedeni hasarlanmış tiroid hücrelerinden kana salınan tiroid hormonlarıdır(62). Ayrıca subklinik hipotiroidizm tablosu da olabilir. Subklinik hipotiroidide serum sT3 ve sT4 serum düzeyi normal iken TSH serum yüksektir. Bunu izleyen dönemde serum sT3 ve sT4 düzeyi düşük, TSH serum düzeyinin yüksek olduğu aşikâr hipotiroidi görülebilir. Hastalığın başlangıcı veya seyri bazen bu sırayla olmayabilir(63). Hipotiroidi tanısı esnasında sT3 düzeyi serum düzeyinin yararı sınırlıdır çünkü sT3 düzeyi çoğu hastada geç dönemlerde bile genellikle normal düzeylerde görülebilmektedir. Hastaneye yatan hastaların çoğunda sT3 serum düzeylerinin düşük bulunmasının sebebi ise hipotiroidizm değil ötiroid hasta sendromudur (ÖHS)(21, 38).

HT ön tanısı konulduğunda tiroid fonksiyon testleri ile birlikte tiroid otoantikorları düzeylerine de bakılmaz. %80 vakada tanı esnasında serum sT4, sT3

ve TSH düzeyleri normal aralıktadır. Vakaların yaklaşık %95' inde Anti-TPO antikor pozitifliği , %20-50' sinde Anti- Tg antikor pozitifliği görülür(63).

Ötiroid guatrın ayırıcı tanısında HT tanısını koyduran en önemli kriterler, yüksek titrede ve kalıcı otoantikor pozitifliği ile TİİAB sonucunda kronik lenfositik tiroidit görülmesidir(51, 64, 65).

2.2. Tiroid otoantikorları

Yaygın olarak görülen ve gelişiminde poligenik faktörlerin tanımlandığı HT 1912' de tanımlanmasına rağmen hastalığın meydana gelmesinde rol oynayan antikorlar 1956' ya kadar tanımlanmamıştır. HT gelişiminde rol alan otoantijenler; tiroglobulin, tiroid peroksidaz, tiroid stimulan hormon reseptörü antijeni ve sodyum-iyot simporter olarak tanımlanmıştır (tablo 2) (66). Otoimmün tiroidit gelişiminde sitokinler de çok önemli bir rol oynar. İmmün sistem hücreleri tarafından üretilen bu moleküller tiroid bezine infiltre olur. Bunun sonucunda İnflamasyon gelişir ve tiroid fonksiyonları doğrudan etkilenir. Tirosit hücre proliferasyonunu etkilerler ve tiroid hormonlarının sentezini modüle ederler (66, 67).

Tablo 2: Tiroid otoantijenleri(66)

Antijen	Moleküler ağırlık (aminoasit numarası)	Doku	Fonksiyon
Tiroglobulin (Tg)	330 ⁸² (2748) (monomer)	Tiroid	Tiroid hormon deposudur.
Tiroid peroksidaz (TPO) (mikrozomal antijen)	103 ⁶⁹ (933)	Tiroid	Tiroid hormon sentezinde rol alır.
TSH reseptörü (TSHR)	85* ¹⁰⁰ (764)	Tiroid, lenfosit, fibroblast, adiposit (retroorbital)	TSH' dan gelen uyarıyı iletir.
NA/I simporter (NIS)	70 ²⁸ (643)	Tiroid, meme, tükürük ve gözyaşı bezi, gastrik ve kolon mukozası, timus, pankreas	ATP kullanarak iyodun hücre içine alınmasını sağlar.
*glükolizillenmemiş			

HT' nde en önemli laboratuvar bulgusu tiroid otoantikorlarının pozitifliğidir. Klinik pratikte en çok kullanılan antitiroid otoantikorları, Anti-Tg ve Anti-TPO'dur. Ancak bu otoantikorlar diğer otoimmün ve otoimmün olmayan tiroid hastalıklarında

da pozitif olarak bulunabilir. Hatta bu otoantikörler normal popülasyonda bile pozitif saptanabilmektedir (Anti-TPO antikör pozitifliği HT' nde %90-95 iken Graves hastalığında %75 civarındadır. Nadiren de olsa Anti-TPO antikör pozitifliği olmayan HT vakaları bildirilmiştir. Bunlar seronegatif HT olarak adlandırılmıştır. Seronegatif HT' nde tiroid hormon sentezi ve iyot kullanımında kısmi defektler veya tiroid bezinde infiltratif bozukluklar söz konusudur(65, 68).

Anti-TPO ve Anti-Tg antikörleri immünglobulin (Ig) G grubunda yer almaktadır. Anti-TPO antikörleri, Anti-Tg antikörlerinin aksine tiroid hücrelerini hasarlayabilirler (14). Fakat bu antikörlerin HT patogeneğinde aktif rol oynadığı konusunda fazla kanıt yoktur. Patogeneğinde apoptotik yolların aktivasyonu ve T hücre ile ilişkili sitotoksite daha fazla önem taşımaktadır. Antikörler ise tiroid otoimmünitesinin saptanmasında oldukça faydalıdır (69).

Ayrıca anti-tiroid antikörlerinin yüksekliğinin HT' de hastalığın hipotiroidizme ilerleyişinde etkili olduğunu göstermekte olan çalışmalar mevcuttur(70).

2.2.1. Anti-tiroid peroksidaz antikörü (Anti-TPO)

Anti-TPO antikörleri ilk olarak 1964'te anti-mikrozomal antikör olarak tanımlanmış ve 1980'lere kadar o şekilde isimlendirilmişti. Tiroid peroksidaz enzimi tiroglobulinin iyodinizasyonunda görev alan glikolize bir hemoproteindir (Tirozinin iyotlanmasını ve iyodotirozinlerin birleşerek triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) oluşumunu sağlar). Anti-TPO ise bu enzime karşı hem hücre sel hem humoral immün yanıtın etkisi ile oluşmuş bir otoantikördür. HT tanılı hastaların çoğunda Anti-TPO antikörü pozitif olarak saptanmaktadır. Anti-TPO antikörü diğer tiroid hastalıkları ve hatta tiroid dışı hastalıklarda da düşük düzeyde pozitif olarak görülebilmektedir(66, 71, 72).

Anti-TPO antikörü, otoimmün tiroid hastalıkları tanısında oldukça önemli ve spesifik olarak kabul edilen bir otoantikördür. Klinikte kullanım alanı oldukça geniştir. HT tanı ve takibinde önemli bir parametredir. Tanıdaki değeri kesin olmakla beraber prognoz için önemi henüz netleştirilmemiştir. Fakat Anti-TPO serum düzeyi yüksekliği arttıkça, hipotiroidizm gelişimi riskinin daha yüksek olduğunu gösteren

alışmalar vardır. Ayrıca subklinik hipotiroidizm sonrasında aşıkâr hipotiroidizm gelişme riskini belirlemede kullanılabileceği gösterilmiştir (20, 73).

2.2.2. Anti-tiroglobulin antikor (Anti-Tg)

Tiroglobulin, tiroid follikül epitel hücreleri tarafından sentezlenir, asinilerde depolanır ve tiroid follikül lümenine salınır. Tiroid hormonlarının ön maddesidir ve iyotlu bir proteindir. Hem bir depo proteindir hem de bir miktar dolaşımda da bulunur. Yüksek düzeyde Anti-Tg antikor varlığı; HT, Graves ve Basedow hastalığı gibi tiroidin otoimmün hastalıklarını ön planda düşündürür. Ancak bunların tanısı için Anti-Tg düzeylerinin ölçülmesine gerek yoktur. Anti-Tg serum düzeyi ölçümü diferansiye tiroid kanserlerinin takibinde de kullanılabilmektedir. Diğer tiroid bezi hastalıklarının yanı sıra pernisiyöz anemi, atrofik gastrit, otoimmün addison hastalığı, sistemik skleroz, psöriatik artrit, sistemik lupus eritamatozus (SLE), kronik hepatit ve orta yaşıñ üzerindeki normal insanlarda da düşük düzeyde Anti-Tg antikor pozitifliği söz konusu olabilir(73, 74).

2.2.3. Sodyum-iyot simporter (NIS) antikoru

İyodun hücre içine taşınması TSH aracılı aktif transportla gerçekleşir. NIS tiroid epitel hücrelerinde bulunan intrinsek bir hücre zarı proteinidir ve tiroid hormon sentezinde anahtar bir moleküldür. NIS ilk olarak 1995'te Raspe ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda kronik otoimmün tiroiditli hastaların %20' sinde yüksek olarak bulunmuştur. Graves hastalarında ise NIS antikor pozitifliği %30-84' tür(66, 74, 75).

2.2.4. Tirotropin-reseptör (TSH-R) antikoru

TSH-R antikoru, ilk defa Adams ve Purve'nin 1956 yaptığı bir çalışmada Graves hastalığı olan kişilerde gösterilmiştir. Daha sonraları bu otoantikor, HT tanıli hastalarda da tespit edilmiştir. Ancak bu hastalarda, Graves hastalarından farklı olarak, TSH'ın etkisini bloke ettiği görülmüştür (66). Diğer tiroid otoantikorlarının farklı

olarak TSH reseptör antikoru, Graves ve HT' ne spesifiktir ve diğer tiroid hastalıklarında saptanmaz. Bu sebeple TSH reseptörünü bloke edici veya stimüle edici antikorların varlığı tanıda oldukça spesifik kanıt oluşturmaktadır(74).

Tablo 3: Tiroid otoantikorlarının prevelansı ve immünopatolojideki rolleri(66)

Antikor	Genel popülasyon	Graves hastalığı	Hipotiroidi otoimmün tiroidit	İmmünopatogenezdaki rolü
Anti-tiroglobulin	%3	%12-13	%35-60	Yok
Anti-tiroid peroksidaz	%10-15	%45-80	%80-99	Kompleman ilişkili sitotoksiste?
Anti-TSH reseptör	%1-2	%70-100	%6-60	TSH reseptörünü uyarır ya da bloke eder.
Anti-NIS	%0	%20	%25	İnvitro ortamda iyodun hücre içine alımını %50-70 bozar.

TSH: Tiroid stimulan hormon
NIS: Na/I simporter

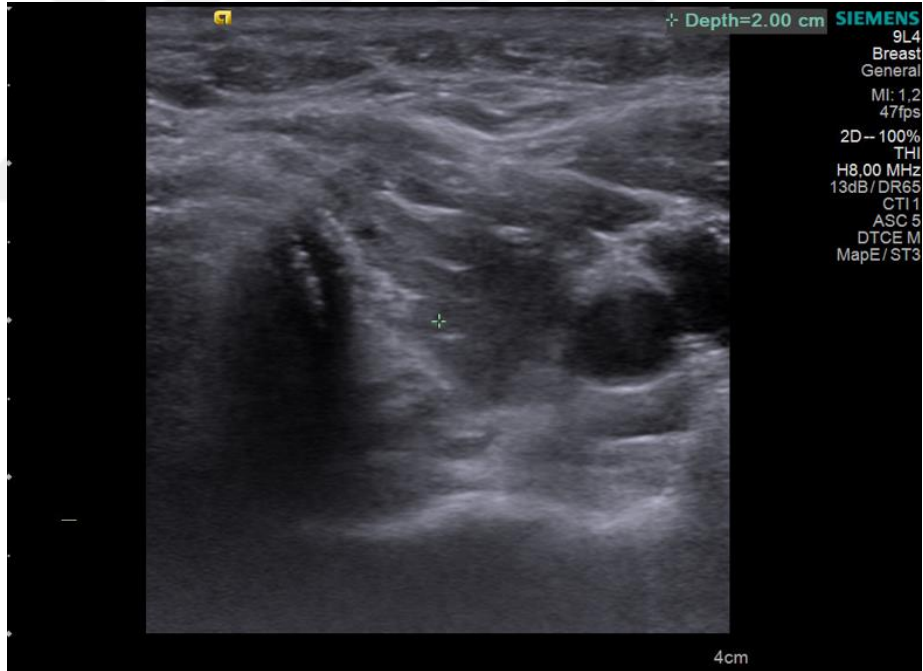
2.3. Hashimoto Tiroiditinde Tiroid Bezi Görüntülemesi

2.3.1. Hashimoto Tiroiditinde Tiroid Ultrasonografisi (USG)

Tiroid USG çoğunlukla tiroid nodüllerini görüntülemekte kullanılır. Diğer tiroid hastalıklarda USG' nin yeri sınırlı olsa da tiroid bezinin transvers ve vertikal çaplarını değerlendirmek için kullanılacak en iyi yöntem USG' dir. HT' nde USG' de tiroid ekojenitesi azalır ve heterojen bir görünüm vardır (Resim 3 ve 4). Fakat bu görüntü HT için özgül değildir ve diğer tiroid hastalıklarında da görülebilir. USG' de mikronodülasyon görülmesi HT tanısı için daha değerlidir. Bunun nedeni %94.7' lere ulaşan pozitif prediktif değere sahip olmasıdır(76-79).



Resim 3: Normal tiroid bezinin USG görüntüsü



Resim 4: Hashimoto tiroiditli hastanın USG görüntülemesi: Tiroid bezinde ekojenitede azalma ve heterojen görünüm

2.3.2. Hashimoto Tiroiditinde Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi tiroid bezinde fonksiyone veya nonfonksiyone alanları gösteren bir görüntüleme yöntemidir. Yapılan çalışmalarda HT hastalarında sintigrafide yaygın heterojen radyoaktif madde tutulumu saptanmıştır. Fakat bu durum HT için spesifik değildir. Bu yüzden HT' nin tanı ve takibinde, tiroid sintigrafisinin kullanım alanı kısıtlıdır. Sintigrafik yöntemler daha çok intratorasik tiroid dokusunun gösterilmesinde, boyundaki ektopik tiroid dokusunun gösterilmesinde, tiroid kanserinin fonksiyon gösteren metastazlarının tespit edilmesinde ve USG ile saptanan nodüllerin aktivitesini göstermede kullanılır(80, 81).

2.4. Hashimoto Tiroiditinde Tanı

HT tanısı için kabul görmüş uluslararası tanı kriterleri mevcut değildir(82). Tanı koymak için anti-tiroid otoantikorların gösterilmesi önemlidir. Vakaların yaklaşık %20-50' sinde Anti-Tg antikor yüksekliği ve %95' inde ise Anti-TPO antikor yüksekliği mevcuttur(83). Subklinik veya aşikâr hipotiroidizmde TSH serum düzeyleri yüksek olarak bulunur. Hastalığın başlangıç evresinde tiroid bezinden T4 ve T3 hormonlarının salınımı ile ortaya çıkan geçici tirotoksikoz görülebilir. Bu evrede TSH serum düzeyi baskılanmış ve tiroid hormon düzeyleri artmıştır(51).

TİİAB ile histopatolojik olarak incelendiğinde yoğun lenfosit infiltrasyonu görülür. Bunun yanı sıra plazma hücre infiltrasyonu, lenfoid folliküller, germinal merkezler ve fibrozis oluşumu görülebilir. Tiroid folliküllerinin yapısı bozulmuş ve bazal membran hasarlanmıştır. Ayrıca tiroid epitel hücrelerinin sitoplazmalarında oksifilik değişiklikler olabilir ve bu hücrelere Hürtle hücreleri denmektedir (84).

2.5. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)

TİİAB, HT tanısında önemli bir yere sahiptir. Fakat invaziv bir işlem olması ve son zamanlarda tiroid otoantikorlarının tanıda daha sık kullanılması sebebiyle rutin kullanımda yer almaz. Laboratuvar ve klinik olarak şüpheli olan HT' nin tanısı için TİİAB yapılabilir(85).

2.6. Hashimoto Tiroiditinde Tedavi

HT' nde tedavi hastalığın klinik ve laboratuvar verilerine göre değişkenlik göstermektedir. Subklinik hipotiroidizmi olan kronik otoimmün tiroiditli hastalarda zaman içinde aşikâr hipotiroidizm gelişebilmektedir. Bazen de ötiroid hale gelebilir. HT' nde bağlı gelişen hipotiroidizimli hastaların %24'ünde remisyon gelişir. HT tanılı hastalarda gelişen tiroid disfonksiyonun geçici olması ve nadiren şiddetli olması nedeniyle genellikle tedaviye ihtiyaç duyulmaz (86, 87).

Aşikâr hipotiroidizm gelişmesi durumunda tiroid hormonları ile tedavi uygulanmalıdır. Asemptomatik olsa bile TSH serum düzeyi 10 mU/L' i geçtiğinde tedavi başlanmalıdır. Tedavi dozunu TSH serum düzeyini yaşa uygun normal aralıklarda tutacak şekilde ayarlamak gereklidir(87, 88). Hastalara HT hakkında bilgi verilmeli ve tedavi süresince düzenli olarak kontrole çağırılmalıdır(87).

Tekrarlama riski olduğundan cerrahi tedavi sadece tiroid bezinde aşırı büyüme ve basıya neden olan guatr varlığında düşünülmelidir. Ötiroid diffüz guatr varlığında tiroid hormonu replasman tedavisi başlanması önerilmektedir ve L-tiroksin-T4 (L-T4) süpresyon tedavisini savunan görüşler bulunmaktadır(89). Uzun süreli L-T4 kullanımının nadiren de olsa miyokard ve kemik yapısı üzerine olumsuz etkileri olduğu görülmüştür. Özellikle de aşırı doz uygulanması sonucu atrial fibrilasyon ve postmenopozal kadınlarda kemik kaybı olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber yapılan çalışmalarda L-T4 tedavisi multinodüleriteyi önlediği ve subklinik hipotiroidizmin olumsuz etkilerini ortadan kaldırdığı bildirilmiştir(90, 91).

Tirotoksikoz evresinde tedavi her zaman gerekmemektedir ve klinik bulguların varlığında tedavi uygulanır. Semptomatik hastalara propranolol verilebilir. Hashitoksikoz çoğunlukla geçici bir durumdur. Takip esnasında hastalar ötiroidizm veya hipotiroidizm açısından da yakından izlenmelidir(92).

2.7. Hashimoto Tiroiditi İle İlişkili Hastalıklar

HT bazen otoimmün poliglandüler sendrom (OPS)'un bir parçası olabilmektedir. OPS tip-2' de otoimmün tiroid hastalıkları, primer adrenal yetmezlik ve tip-1 diabetes mellitustan en az ikisinin varlığı söz konusudur. Bununla beraber

diğer organ sistemleri ile ilgili otoimmün bozukluklar eşlik edebilir (alopesi areata, vitiligo, atrofik gastrit vb.).

HT tanılı hastalarda diğer otoimmün hastalıklara ailevi yatkınlık mevcuttur. Genel olarak tip-1 diabetes mellitus hastalarında HT prevalansının yaklaşık %7–38 oranında olduğu bildirilmiştir. Tip-1 diabetes mellituslu olup aynı zamanda HT olan hastalarda eşlik eden başka otoimmün hastalık görülme olasılığı ötiroid HT hastalara göre daha yüksek olarak bulunmuştur.

HT tanılı hastalarda konnektif bağ dokusu hastalığı görülme olasılığı artmış olarak bulunmuştur. Bunun tam tersi de geçerlidir.

Down sendromu ve turner sendromu da kronik otoimmün tiroidit ilişkili hastalıklardandır(73, 93-95).

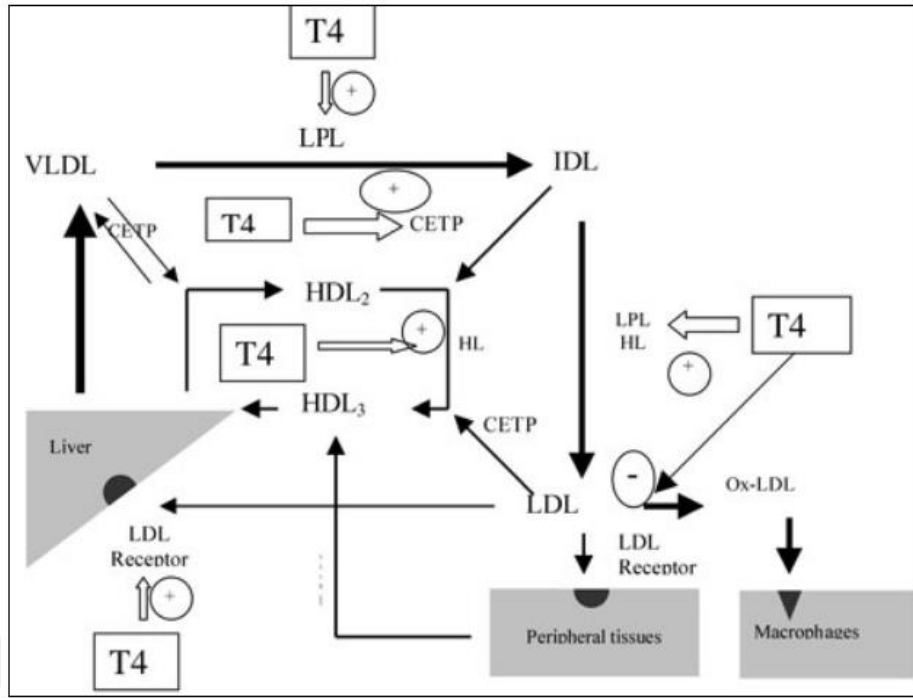
Tablo 4: Hashimoto tiroiditi ile birliktelik gösteren hastalıklar(96-100)

Otoimmün hastalıklar	Otoimmün olmayan hastalıklar
Otoimmün glandüler sendromlar	Down sendromu
Tip 1 DM	Turner sendromu
Alopesi areata	Alerjik durumlar (Bronşial astım, Alerjik rinit, Kronik ürtiker)
Addison hastalığı	
Sistemik skleroz	
Çölyak hastalığı	
Sjögren hastalığı	
HCV ilişkili kriyoglobulinemi	
Sistemik lupus eritematozum	
Multiple skleroz	
Sarkoidoz	
İdiyopatik trombositopenik purpura	
Otoimmün hepatitler	
Myastenia gravis	
Polimiyaljia romatika	
Romatoid artrit	
Kronik otoimmün gastrit	
Vitiligo	
Psöriatik artrit	

2.8. Tiroid Hormonlarının Lipit Metabolizması Üzerine Etkisi

Tiroid fonksiyonundaki değişikliklerin lipoproteinlerin bileşiminde ve taşınmasında değişikliklere yol açtığı iyi bilinmektedir. Aşıkâr ve subklinik hipotiroidizmde, esas olarak düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinin yükselmesi nedeniyle hiperkolesterolemi ile ilişkilendirilmiştir. Bunun yanında yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol konsantrasyonu çoğunlukla normal veya hatta yükselmiştir. Öte yandan, hipertiroidizme (hem aşıkâr hem de subklinik) serum total kolesterol, LDL ve HDL düzeylerinde bir azalma eşlik eder. Lipid profilindeki bu değişiklikler, tiroid hormonlarının lipoprotein metabolizmasındaki bazı anahtar enzimlerinin aktivitesi üzerindeki düzenleyici etkisi ile açıklanmaktadır

Spesifik olarak, tiroid hormonu, kolesterol biyosentezinin ilk adımı olan HMG-CoA'nın mevalonata dönüşümünü katalize eden 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktazını indükleyerek hepatik denovo kolesterol sentezini uyarır. Bunun sonucunda, hücre içi kolesterol konsantrasyonunu hipertiroidizmde artarken, hipotiroidizmde azalır. Ek olarak, tiroid hormonları LDL reseptörlerini aktive eder. Son olarak tiroid hormonları, trigliseridden zengin lipoproteinleri katabolize eden lipoprotein lipazı (LPL) ve HDL-2'yi HDL-310'a hidrolize eden hepatik lipazı (HL) uyarır (Şekil 1). Farklı tiroid anormalliklerinde gözlenen lipid profilindeki değişiklikler, bu bozuklukların tedavisinde lipid metabolizmasının etkisi hala tartışılmaktadır(11).



Şekil 1: Tiroid hormonlarının lipid metabolizması üzerine etkisi(11)

Tiroid hormonları lipid metabolizmasını çeşitli yollarla modüle eder: 1) lipoprotein (LDL) partiküllerinin katabolizmasının artmasıyla sonuçlanan düşük yoğunluklu LDL reseptörlerinin regülasyonu, 2) Kolesterol esterlerini yüksek yoğunluklu lipoprotein-2 (HDL-2) den çok düşük yoğunluklu lipoproteinlere (VLDL) ile orta yoğunluklu lipoproteinlere (IDL) doğru ve trigliseridleri tersi yöne taşıyan bir enzim olan kolesterol ester transfer proteininin (CETP) uyarılması, 3) trigliseridden zengin lipoproteinleri hidrolize eden enzim olan lipoprotein lipazın (LPL) aktivasyonu, 4) HDL-2'yi HDL-3'e ve IDL'yi LDL'ye katabolize eden hepatik lipazın (HL) uyarılması ve 5) LDL oksidasyonunun inhibisyonu. FC; serbest kolesterol, LCAT; lesitin kolesterol açıltransferaz(11).

2.9. Hashimoto Tiroiditinin Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık ile İlişkisi

Subklinik ve aşikâr hipotiroidizmde aterosklerotik kalp hastalığı riski artmaktadır. Subklinik hipotiroidizmin mortalite üstüne etkileri tartışmalı olsa da kardiyovasküler ve/veya diğer nedenlere bağlı mortalitenin arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır(101, 102). Yapılan çalışmalarda HT'li kadın hastalarda

metabolik sendrom ve dislipidemi görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bastenie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre tiroid otoimmünitesi tiroid fonksiyonlarından bağımsız olarak hiperlipidemi ile ilişkilidir ve koroner kalp hastalığı için bir risk faktörüdür. McDermott ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise aşikâr hipotiroidi ve subklinik hipotiroidide kan basıncında, trigliserid seviyelerinde yükselme ve HDL kolesterol seviyelerinde azalma olduğu bildirilmiştir. Trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü metabolik sendromun bileşenlerindendir ve metabolik sendromlu bireylerde erken dönemde kardiyovasküler hastalık gelişimi söz konusudur(102).

2.10. Ateroskleroz ve Serum Aterojenite İndeksi

Dislipidemi ateroskleroz gelişimindeki başlıca unsurdur ve oldukça yaygın görülür. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini artıran unsurlar arasında en önemlisi dislipidemidir ve bu önlenebilir bir risk faktörüdür(103).

Kolesterol dokularda kullanılmak üzere, polar bir fosfolipid olan Apolipoprotein B (Apo B) ile işaretli şekilde taşınır. İnflamasyon, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu veya dolaşımda fazla miktarda Apo B işaretli lipoproteinlerin bulunması, bu lipoproteinlerin intimaya daha çok girmesine ve burada makrofajlar tarafınca fagosite edilmelerine neden olur. Makrofajlar üzerindeki çöpçü reseptörler tarafından tanınırlar ve endositoz ile makrofaj içine alınırlar. Sonrasında kalsifiye olup nekroza giderler ve kolesterol yüklü köpük hücreleri olarak vasküler intimada birikmeye başlar. Bu şekilde ateroskleroz süreci başlamış olur(104). Çok sayıda kanıt Apo B içeren lipoproteinlerin miktarı, maruziyet süresi ve eşlik eden diğer risk faktörlerinin sayısı gibi faktörlerin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynadığını göstermektedir. Plazmadaki Apo B içeren lipoproteinlerin çoğu (>%90) düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) olarak bulunur. Ancak klinik pratikte plazma LDL miktarı doğrudan ölçülemez. Onun yerine LDL içindeki kolesterol (LDL-K) miktarı ölçülebilmektedir. Çoğu zaman LDL-K ile LDL partikül sayısı yüksek oranda benzerdir. Ancak aterojenik dislipidemilerde LDL-K ölçümü LDL partikül miktarını doğru olarak yansıtmayabilir. Bu vakalarda LDL partikülleri küçük ve yoğun şekildedir. Bu yüzden içerdikleri kolesterol miktarı LDL sayılarını net olarak göstermez. Aterojenik dislipidemide LDL'nin yanı sıra, çok düşük yoğunluklu

lipoprotein (VLDL) ve orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL) ile bunların metabolitlerinin miktarı da artar(103).

Standart bir dislipidemi taraması için Total Kolesterol (Total-K), TG, HDL-K, LDL-K ve non-HDL-K düzeyleri ölçülmez. LDL-K doğrudan ölçülmez ve genellikle Friedewald formülü [$LDL-K = (Total-K - HDL-K - TG/5)$] ile hesaplanır. Total-K değeri LDL, HDL ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL yani TG/5) toplamıdır. Serum aterojenite indeksi ise TG/HDL oranı ile hesaplanır. VLDL, TG açısından zengin bir lipoproteindir; lipoprotein lipaz (LPL) ve hepatik lipaz (HL) enzimleri aracılığıyla IDL'e dönüştürülür. Sonrasında IDL, bir kolesterol ester transfer proteini (CETP) aracılığıyla TG'ini kaybeder ve LDL'ye dönüşür(105). Bu yüzden ki, serum aterojenite indeksi için en önemli parametre LDL'dir. Öte yandan, yüksek LDL seviyesi tüm kardiyovasküler riskler geniş ve kapsamlı olarak değerlendirildiğinde bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmemektedir. TG düzeyleri ise epidemiyolojik birçok çalışmada kardiyovasküler hastalıklarda ağırlıklı olarak bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Fakat kardiyovasküler riski belirlemede TG ölçümleri ile ilgili bazı sorunlar vardır. Birincisi ölçümü ve hesaplanmasının zor olmasıdır. İkincisi ölçümlerde değişkenlik göstermesidir. Üçüncüsü ise HDL-K ve apolipoproteinler ile karmaşık bir biyolojik ilişki içinde olmasıdır (106, 107).

Prospektif bir çalışmada plazma trigliseritlerinin prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak son zamanlarda, plazma trigliseritlerinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak rolü bir kez daha tartışılmıştır(108).

TG/HDL-K oranının yüksek bulunması %43 daha yüksek KHVH riski ile ilişkilendirilmiştir ayrıca bu oranın birim başına artışı, %8 daha yüksek KHVH riski ile ilişkilendirilmiştir(109). Yapılan kohort çalışmalarında serum aterojenite indeksinin doğrudan koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler riski yansıttığı ve kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirirken ek yarar sağladığı gösterilmiştir. Serum aterojenite indeksi, aterojenik lipoproteinler ile koruyucu lipoproteinler arasındaki dengeyi göstermektedir. Kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesi konusunda serum aterojenite indeksi hesaplanması invaziv olmayan, basit, hızlı sonuç alınabilen ve ekonomik bir yöntemdir. Fakat bu konuda toplumumuzda yeteri kadar çalışma olmadığından serum aterojenite indeksinin standartize bir şekilde kullanımı halen kısıtlıdır(108, 110-112).

Serum aterojenite indeksi ilk defa 2000 yılında Dobiášová ve Frohlich tarafından önerilmiş ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı tarafından kabul görmüş bir indekstir. Serum TG düzeyinin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyine oranının 10'luk tabanındaki logaritması [$\log (TG/HDL-K)$ oranı] ile hesaplanır ve birimi mg/dl'dir. Ek olarak Serum aterojenite indeksinin kardiyovasküler risk açısından Ek olarak LDL-K ile ters orantılıdır(113).Sınıflandırmasında hesaplanan değerin <0.11 olması düşük risk, $0.11-0.24$ olması orta risk, >0.24 olması yüksek risk olarak tanımlanmıştır. Bazı çalışmalarda ise serum aterojenite indeksinin <0.11 olması düşük risk, $0.11-0.21$ olması orta risk, >0.21 olması yüksek risk olarak tanımlanmıştır(113, 114).

Kardiyovasküler hastalıklar, birçok ülkede olduğu gibi Türkiye' de de, morbidite ve mortalitenin en büyük sebebidir. Framingham Risk Skorlaması kullanılarak bireylerin 10 yıllık koroner kalp hastalığı riski ile ilgili bir tahmin yapılabilir. Bu skorlamadaki ikincil amaçta, lipit düzeylerinin dağılımının görülmesidir. Framingham Risk Skorlaması her iki cinsiyet için de ayrı ayrı 10 yıllık koroner hastalık riskini belirlemeyi hedeflemektedir. Skorun hesaplamasında 6 risk faktörü kullanılmaktadır. Bunlar; hastanın yaşı, cinsiyeti, total-K düzeyi, HDL-K düzeyi, sistolik (veya diyastolik) kan basıncı ve sigara kullanım öyküsü olup olmadığıdır. Aşama aşama puanlar toplanmakta ve kişinin 10 yıllık kardiyovasküler hastalık olasılığı saptanmaktadır. Framingham risk skorlaması hesaplanırken cinsiyete göre tablo seçilmelidir. Sonrasında yaş, total-K düzeyi, sigara kullanıp kullanmadığı, HDL-K ve sistolik kan basıncı ile ilgili kısımlarda yaşa göre uygun puan seçilerek puanlar toplanır ve en son safhada toplam puanın karşılık geldiği 10 yıllık koroner olay riski hesaplanır. Skorun $<10\%$ olması düşük riski, $10-20\%$ olması orta riski, $>20\%$ olması yüksek riski gösterir(115). Tedavi kılavuzlarında da belirtildiği gibi, FRS $>20\%$ olan bireylerde tedavide amaç LDL düzeyini 100 mg/dL altında tutmak iken, FRS $<20\%$ olan bireylerde 130 mg/dL altında tutmak yeterli olacaktır. FRS hakkındaki kohort çalışmalarındaki demografik verilerin nispeten homojen olmaması nedeniyle etnik kökenler ve beyaz ırk ile siyah ırk arasında farklılıklar ortaya çıkabilmektedir. FRS hesaplanırken kullanılan denklemde koroner arter hastalığının diğer potansiyel risk belirteçlerinin (ailede erken koroner hastalık öyküsü gibi) hesaplamaya dahil edilmemesi FRS' un kullanımını sınırlandırmaktadır. Ailede erken koroner arter

hastalığı öyküsü koroner arter hastalık gelişimi için tanımlanmış yaygın bir risk faktörüdür. Her ne kadar birçok çalışmada aile öyküsü hesaplamaya dâhil edilmek istense de ebeveyn öyküsünü doğrulayamama veya hatırlayamama ihtimalinden ötürü hesaplamaya dâhil edilmesi mümkün olmamıştır. FRS' un kullanımındaki bir diğer sınırlama ise sadece yıllık kardiyovasküler hastalık riskini göstermesidir (116).

Serum aterojenite indeksi HDL-K ile pozitif, LDL-K ile negatif korelasyon gösterir(117). FRS 10 yıllık kardiyovasküler olay gelişimin göstergesi iken serum aterojenite indeksi kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişimini tahmin etmekte kullanılan bir biyobelirteçtir. Yapılan son çalışmalarda kardiyovasküler hastalık gelişimindeki riski belirlemede bireysel lipit risk analizlerindense, TG/HDL-K oranının ve serum aterojenite indeksinin FRS' a göre daha güçlü olabileceği gösterilmiştir. Bir meta-analiz çalışmasında serum aterojenite indeksinin Framingham risk skoru ile korele olduğu ($p<0.05$) gösterilmiştir. Ve bu çalışmada serum aterojenite indeksi ile kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir(113).

2.11. Hashimoto Tiroiditinin İnflamasyon ile İlişkisi

Sistemik inflamasyon, çeşitli biyokimyasal ve hematolojik belirteçler kullanılarak ölçülebilir. Yapılan gözlemsel çalışmalarda C-reaktif protein (CRP) ve lökosit sayısı yüksekliğinin inflamasyonun göstergeleri olduğu gösterilmiştir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) inflamasyonu göstermede kolay erişilebilir, basit ve ucuz bir yöntemdir(118). NLO, kardiyovasküler hastalıklarda, malignitelerde, diabetes mellitusta, hipertansiyonda ve otoimmün hastalıklarda inflamasyonun şiddetini belirlemek için kullanılmaktadır. İnflamasyondaki nötrofil aktivasyonun apoptotik süreçle ilişkili olduğu bilinmektedir(119). HT tiroid bezinde lenfositik yıkımın ve tiroisitlerin apoptozunun söz konusu olduğu inflamatuvar bir hastalıktır ve HT' nde inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği söz konusudur(120).

Ortalama trombosit hacmi (MPV), tam kan sayımı ile belirlenen ve trombositlerin büyüklüğünü gösteren bir parametredir. Sistemik hastalıklarda ve kemik iliğini uyaran inflamatuvar durumlarda trombosit üretimi artar. Periferik dolaşıma geçen genç trombositlerin hacimleri daha büyüktür. Bundan ötürü

inflamasyonun akut evresinde MPV' nin arttığı ve kronik evrede yıkıma bağlı olarak MPV' nin azaldığı bildirilmiştir. İnflamatuvar hastalıklarda lenfosit sayısı azalıp trombosit sayısı arttığı için trombosit/lenfosit oranında (TLO) artış olmaktadır. TLO birçok çalışmada kronik inflamatuvar hastalık ve malign hastalıkta prognoz göstergesi olarak değerlendirilmiş ve ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda akut koroner sendrom ve evre 5 böbrek hastalığında mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur(121, 122).

CRP, karaciğerde üretilen globülin tipi bir protein olup inflamatuvar reaksiyonların ana bileşenlerinden biridir. İnflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarı CRP' i artırabilir. CRP düzeyinin kardiyovasküler hastalıklarda, piyoderma gangrenozum ve ülseratif kolit gibi otoimmün hastalıklarda arttırdığı gösterilmiştir. Prospektif bir çalışmada yüksek CRP düzeyinin hipotiroidizmde ilerleyici tiroid yetmezliği ile ilişkili olduğu ve kardiyovasküler hastalıklar açısından bunun ek bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Hem aşikâr hem de subklinik hipotiroidizmde CRP düzeylerinin belirgin seviyede artmaktadır(119, 123, 124).Hipotiroidizmde artan CRP düzeylerinden interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) sorumlu tutulmaktadır(125). Bununla birlikte, ötiroid hiperlipidemik büyük bir hasta popülasyonunda CRP ve sT4 seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, CRP' nin sigara içmeyen hiperlipidemik hastalarda sT4 seviyeleri ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir. CRP' in kardiyovasküler hastalık ve HT konusunda çalışmalar umut verici olsa da henüz veriler yeterli düzeyde değildir(119, 123, 124).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) inflamasyonun göstergesi olan bir diğer akut faz reaktandır. İnflamatuvar durumlarda fibrinojenin yükselmesi eritrositlerin agregasyonuna neden olarak daha hızlı sedimentasyona neden olur. Bu mantığa dayanılarak inflamasyon durumlarında sistemik inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde ESR kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda CRP ve ESR hipotiroidi ve hipertiroidili hastalarda daha yüksek olduğu görülmüş. Taddei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HT' deki ESR artışının immün sistemin aktivasyonuna sekonder olduğu düşünülmüştür (123).

Son zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda sistemik inflamatuvar belirteçlerin yüksek düzeylerinin, kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur(118). Lökositlerin ve alt tiplerinin yüksek düzeyleri kardiyovasküler

hastalık gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. İnflamasyonun bir göstergesi olduğu kabul gören NLO' ın artmış düzeyi kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilmiştir. NLO' nın kardiyovasküler hastalık gelişimindeki rolünü belirlemek için yapılan çalışmalar göstermiştir ki TLO da kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir(126). Ayrıca yükselmiş NLO düzeyleri koroner arter bypass grefti uygulanan hastaların sağ kalımda azalma ile ilişkilendirilmiştir(118).

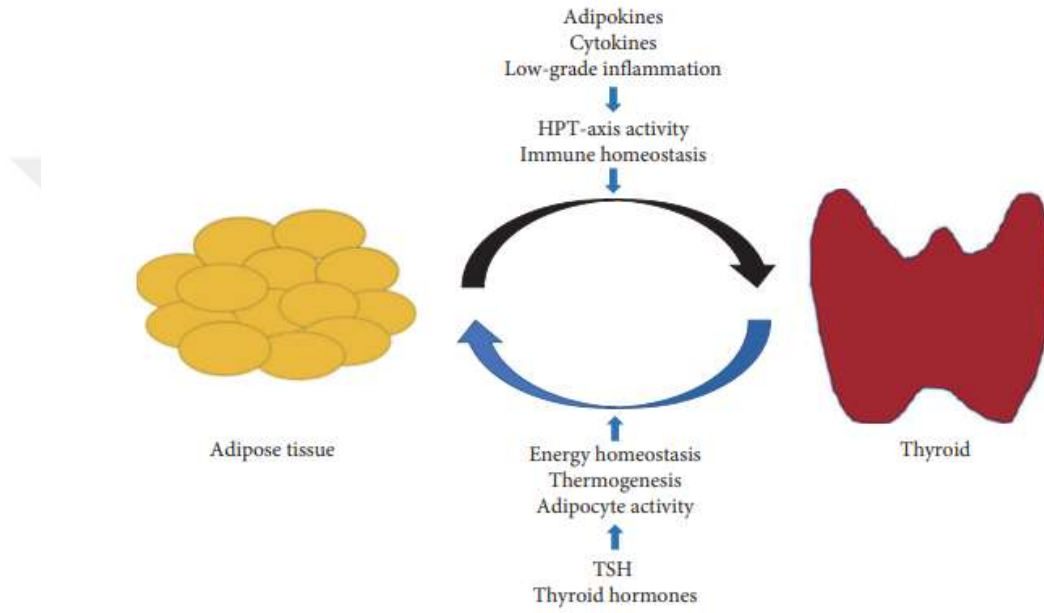
2.12. Hashimoto Tiroiditinin Obezite İle İlişkisi

Dünya çapında sıklığı gittikçe artan obezite; diyabet, vasküler hastalık, tüm nedenlere bağlı ölümler ve kanser riskinde artış ile ilişkili bir durumdur. Fiziksel aktivitede azlık, artan kalori alımı, parite sayısının fazlalığı, sigara içmeyi bırakma, depresyon, genetik yatkınlık, düşük metabolizma hızı dahil olmak üzere bilinen birçok risk faktörü vardır. Bu bağlamda, tiroid disfonksiyonu da kilo değişiminin bir nedeni olarak tanımlanmıştır. Kilo alımı ve obezite hipotiroidili hastalarda yaygın olarak görülmektedir(127-129).

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında ise mekanizması tam olarak açıklanamasa da hipotiroidinin obeziteye yol açabileceği gibi obezitenin de hipotiroidiye yol açabileceği öne sürülmüştür. Bu meta-analiz çalışmasında, obezitenin belirgin hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizm dâhil olmak üzere hipotiroidizm gelişimi riskinde 1.86 kat artışa neden olduğu ve obezite ile hipotiroidinin anlamlı bir şekilde ilişkili gösterilmiştir. Bu ilişkinin patogenezi henüz tam olarak açıklanamasa da bazı fikirler sunulmuştur. Ayrıca obez popülasyonda tiroid otoimmünesinin arttığı da gösterilmiştir(129-131). Dahası bu çalışmada adipozite HT ile ilişkili bulunurken diğer bir otoimmün tiroit hastalığı olan Graves hastalığı ile ilişkili bulunmamıştır(132).

Obezite ve otoimmün hastalıkları birbirine bağlayan mekanizmalar belirsizdir. Bazı çalışmalar, adipokinlerin bağışıklık sistemi bozukluklarında hayati bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (129-131). Leptin ve interlökin-6 dâhil olmak üzere adipokinler, immün ve inflamatuvar yanıtlara aracılık edebilir. Yağ dokusu, insanlarda normal bağışıklık fonksiyonunu sürdürmede için çok önemlidir (133, 134). Benzer şekilde diğer gözlemsel araştırmalar da adipokinlerdeki işlev bozukluğunun

tiroid otoimmünitesiyle ilişkili olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır (Şekil 2)(132, 135, 136). Teoride, adipozitenin otoimmünite üzerindeki rolüne dayandırılarak obezitenin HT ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (132). Deney hayvanlarında ve zayıf insan deneklerinde yapılan çalışmalar, leptinin TSH salınımını uyardığını göstermiştir (137). Leptin düzeyi cinsiyetler arası farklılık gösterdiği ve kadınlardaki konsantrasyonu erkeklerdekinden daha fazla olduğu bilinmektedir (132).



Şekil 2. Adipozite ve otoimmün tiroit hastalığı/tiroid fonksiyonunun çift yönlü ilişkisi (132)

Aşikâr hipotiroidili hastalarda tiroid replasman tedavisi kilo alımına, hipertiroidili hastalarda antitiroid tedavi kilo vermeye sebep olur(138, 139). Fakat yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidili hastalarda tiroid replasman tedavisi kilo alımına sebep olması net şekilde kanıtlanamamıştır(140, 141). Obez bireylerden ve tiroid hastalığı olanlardan seçilmiş hastalarda yapılmış bazı araştırmalarda vakaların tamamında olmasa da bazılarında tiroid fonksiyonu ile vücut ağırlığı ilişkilendirmiştir. Ancak bu çalışmalar küçük gruplarla sınırlı kalmıştır(137, 142, 143). Yapılan çalışmalarda TSH' nın normalin hafif üzerine çıkmasının kilo artışı ve bölgesel obezite gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmiştir(127).

Abdominal obezitenin farklı metabolik tiplerini değerlendirdiği en yeni çalışmalarda, artmış bel evresinin Anti-TPO pozitifliği geliştirme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Song ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında obezite Anti-TPO pozitifliği ile ilişkili bulunurken, Anti-Tg pozitifliği ile ilişkili bulunmamıştır(132).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel olarak yaptığımız bu çalışma 18.11.2020 tarih ve 2020/22 karar numaralı Etik Kurul onayı ile, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları polikliniklerine Ocak 2011-Ocak 2021 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üzeri HT tanısı almış 109 birey ile sağlıklı (HT tanısı almamış veya bilinen TSH düzey bozukluğu olmayan) 32 bireyin verilerinin retrospektif şekilde, kesitsel olarak incelenmesi şeklinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilen bireylerde cinsiyet, yaş, demografik verileri ile birlikte serbest T3, serbest T4, TSH, Anti-TPO, Anti-Tg, lökosit, hemoglobin, trombosit, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, MPV, üre, kreatinin, ESR, C-reaktif protein, AST, ALT, HDL-K, Total kolesterol, LDL-K ve TG tetkik sonuçları incelendi (hastanemiz laboratuvarındaki normal referans aralıkları tablo 5’ te belirtildi).

Bireylerin serum aterojenite indeksleri trigliserid (TG) düzeyinin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyine oranının 10 tabanındaki logaritması [$\log(TG/HDL-K)$ oranı] alınarak hesaplandı ve kardiyovasküler hastalık açısından <0.11 ise düşük riskli 0.11-0.24 arasında ise orta riskli, >0.24 ise yüksek riski olarak kabul edildi. Framingham risk skorlamasına göre hastaların 10 yıllık kardiyovasküler riskleri hesaplandı ve $<\%10$ olması düşük risk, $\%10-20$ olması orta risk, $>\%20$ olması yüksek risk olarak kabul edildi.

Tablo 5: Referans değerleri

Laboratuvar verilerinin normal aralıkları	
TSH (uIU/ml)	0,27-4,20
sT3 (pg/ml)	2,00-4,40
sT4 (ng/dl)	0,93-1,70
Anti-TPO (IU/ml)	0,00-75,00
Anti-Tg (IU/ml)	0,00-150,00
TG (mg/dl)	0,00-150,00
LDL-K (mg/dl)	0,00-130,00
HDL-K (mg/dl)	50,00-100,00
Total-Kolesterol (mg/dl)	00,00-200,00
Lökosit (/mm ³)	3.600-10.000
Hemoglobin (g/dL)	12,5-16,3
Platelet (/µL)	150.000-450.000
Üre (mg/dl)	14-50
Kreatinin (mg/dl)	0-1,4
AST (Aspart aminotransferaz) (U/L)	0-40
ALT (Alanin aminotransferaz) (U/L)	0-41
MPV (fL)	7,4-11,4
CRP (mg/L)	0-5
ESR (mm/sa)	0-15

3.1. Verilerin Analitik Analizinde Kullanılan Metodlar

İstatistiksel veri analizleri IBM SPSS 21.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada toplanacak tanımlayıcı analizler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, en küçük–en büyük değer; kategorik değişkenler için frekans ve yüzde kullanılarak sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmalar parametrik olmayan Mann Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler için ilişki testleri ise Ki-Kare testi ile yapıldı. Kayıp gözlem olması durumunda kayıp gözlemler göz ardı edilerek istatistiksel analizler gerçekleştirildi. Çalışmada tüm istatistiksel analizler için anlamlılık düzeyi $p=0.05$ alındı.

4. BULGULAR

Yaptığımız bu kesitsel çalışma için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları polikliniklerine Ocak 2011-Ocak 2021 tarihleri arasında başvuran, HT tanısı almış 109 hasta ile 32 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu kullanıldı. Hasta grubu için yaş ortalaması 45.36 ± 14.63 ve kontrol grubu için yaş ortalaması 34.13 ± 8.91 olarak bulundu. Çalışmaya dâhil edilen tüm bireylerin yaş ortalaması ise 42.81 ± 14.32 idi. Hasta grubu yaş ortalaması ile kontrol grubu yaş ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p=0.000$) (tablo 6).

Tablo 6: Hashimoto tiroiditinin yaşla ilişkisi

	Hasta Grubu				Kontrol grubu				P-Value
	n	Ort. ($\pm$ S.sapma)	Min	Max	n	Ort. ($\pm$ S.sapma)	Min	Max	
Yaş	109	45.36 (± 14.63)	19	79	32	34.13 (± 8.91)	19	54	0.000 ^{a*}

Mann Whitney U Test, * $p < 0.05$

Çalışmaya alınan hasta grubunun 18' i erkek (%16.5), 91' i kadın (%83.7) idi. Kontrol grubunun ise 10' u erkek (%31.8), 22'si kadın (%68.8) idi. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin sigara kullanım durumlarının gruplara dağılımı arasında anlamlı fark olmadığı ($P_{\text{Sigara}}=0.161$), alkol kullanımının ise kontrol grubunda anlamlı derecede fazla olduğu görüldü ($P_{\text{Alkol}}=0.028$) (Tablo 7).

Tablo 7: Cinsiyet, sigara kullanımı ve alkol kullanımı ile Hashimoto tiroiditi ilişkisi

Değişkenler		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P-Value
Cinsiyet	Kadın	91 (%83.5)	22 (%68.8)	0.080 ^a
	Erkek	18 (%16.5)	10 (%31.3)	
Sigara Kullanımı	Yok	96 (%88.1)	25 (%78.1)	0.161 ^a
	Var	13 (%11.9)	7 (%21.9)	
Alkol Kullanımı	Yok	105 (%96.3)	27 (%84.4)	0.028 ^{a*}
	Var	4 (%3.7)	5 (%15.6)	

Ki-Kare Testi (Chi-Square Test), *p<0.05

Çalışmamızda 109 HT tanılı hastanın 15 (%4.6)' inde prediyabet, 19 (%17.4)' unda diabetes mellitus, 28 (%25.7)' inde hipertansiyon, 6 (%5.5)' sında periferik damar hastalığı, 12 (%11)' sinde eşlik eden otoimmün hastalık, 8 (%7.3)'sinde koroner arter hastalığı tanısı olduğu görüldü. Otoimmün hastalık, diabetes mellitus ve hipertansiyon tanılarının varlığının hasta grubunda daha fazla olduğu ve gruplara dağılımının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu görüldü ($P_{\text{Otoimmün}}=0.039$, $P_{\text{Diabetes}}=0.007$, $P_{\text{Hipertansiyon}}=0.001$). Hasta grubunda eşlik eden diğer otoimmün hastalık varlığı öyküsü incelendiğinde 3 hastanın tip 1 diabetes mellitus, 3 hastanın Çölyak hastalığı, 2 hastanın SLE, 2 hastanın Sjögren sendromu, 1 hastanın Sarkoidoz tanısı mevcuttu. Ayrıca SLE tanılı hastalardan birinde aynı zamanda otoimmün hepatit tanısı da mevcuttu. Kontrol grubunda ise eşlik eden otoimmün hastalık öyküsü bulunan hasta mevcut değildi. Prediyabet, periferik damar hastalığı, koroner arter hastalığının gruplara dağılımı incelendiğinde anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Eşlik eden hastalıkların Hashimoto tiroiditi ile ilişkisi

Değişkenler		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P-değeri
Prediyabet	Yok	104 (%95.4)	32	0.270 ^a
	Var	5 (%4.6)	-	
Diabetes mellitus	Yok	90 (%82.6)	32	0.007^{a*}
	Var	19 (%17.4)	-	
Hipertansiyon	Yok	81 (%74.3)	32	0.001^{a*}
	Var	28 (%25.7)	-	
Periferik Damar Hastalığı	Yok	103 (%94.5)	32	0.337 ^a
	Var	6 (%5.5)	-	
Otoimmün Hastalık	Yok	97 (%89)	32	0.039^{a*}
	Var	12 (%11)	-	
Koroner arter hastalığı (KAH)	Yok	101 (%92.7)	32	0.120 ^a
	Var	8 (%7.3)	-	

Ki-Kare Testi, *p<0.05

Hasta grubu ile kontrol grubu lökosit değerleri açısından karşılaştırıldığında ortalama lökosit sayısının hasta grubunda daha yüksek olduğu (hasta grubunda ortalama lökosit sayısı 8059±4715/mm³, kontrol grubunda ortalama lökosit sayısı 6450±1815/mm³) görüldü ve gruplar arasında hasta grubunda lökosit değerinin daha yüksek olması lehine istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu görüldü (p=0.003). Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) (p=0.329) ve trombosit /lenfosit oranı (TLO) (p=0.516) açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 9).

Çalışmamıza dâhil edilen bireylerin lipit paneli incelendi ve total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve TG ortalama kan düzeyleri hesaplandı. Hasta grubunda total kolesterol kan düzeyi ortalama 210.16±53.3 mg/dl, kontrol grubunda ortalama 185.25±42.6 mg/dl olarak bulundu. Gruplar total kolesterol kan düzeyleri açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda daha yüksek olması lehine istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p=0.018). Hasta grubunda ortalama LDL-K kan düzeyi 128.07±44.2 mg/dl olarak hesaplanırken, kontrol grubunda ortalama LDL-K kan düzeyi 109.91±35.34 mg/dl olarak hesaplandı. Gruplar arasında LDL-K kan düzeyleri açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda daha yüksek olması lehine istatistiksel

açından anlamlı fark bulundu ($p=0.044$). Hasta grubunda TG kan düzeyi ortalama 168.29 ± 105.04 mg/dl iken kontrol grubunda 105.25 ± 52.13 mg/dl idi. Hasta ve kontrol grubu TG kan düzeyleri açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda daha yüksek olması lehine istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p=0.000$). Ortalama HDL-K düzeyleri hasta grubunda 52.99 ± 11.89 mg/dl, kontrol grubunda 54.59 ± 12.61 mg/dl idi ve HDL-K kan düzeyleri ise gruplar arasında benzer bulundu ($p= 0.579$) (Tablo 9).

Hasta grubunda ortalama sT3 kan düzeyi 3.42 ± 0.937 pg/ml, sT4 kan düzeyi 0.96 ± 0.37 ng/dl ve TSH kan düzeyi 5.25 ± 6.38 μ IU/ml idi. Kontrol grubunda ortalama sT3 kan düzeyi 3.39 ± 0.466 pg/ml, sT4 kan düzeyi 1.17 ± 0.24 ng/dl ve TSH kan düzeyi 1.93 ± 1.18 μ IU/ml olarak saptandı. Grupları karşılaştırdığımızda sT4 kan düzeyi ($p=0.000$) ve TSH kan düzeyi ($p=0.002$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanırken sT3 kan seviyesi ($p>0,05$) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (Tablo 9). Çalışmamızda TSH kan düzeyi normal aralığı $0.27-4.2$ uIU/ml olarak alındı. Hasta grubu TSH kan düzeyine göre sınıflandırıldığında 18 (%16.5) kişi düşük TSH, 41 (%37.6) kişi normal TSH, 48 (%44) kişi yüksek TSH kan düzeyine sahip olduğu görüldü. 2 (%1.8) kişinin TSH kan düzeyi elimizde veri olarak mevcut değildi. Ayrıca hasta grubunda serum aterositenite indeksi ile TSH kan düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($r=-0.060$, $p=0.539$).

ESR kan düzeyleri hasta grubunda ortalama 24.21 ± 20.895 mm/saat, en düşük değer 2 mm/saat ve en yüksek değer 112 mm/saat idi. Kontrol grubunda ise ortalama ESR kan düzeyi 12.96 ± 16.516 (en düşük değer 2 mm/saat, en yüksek değer 77 mm/saat) idi. ESR kan düzeyi açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan hasta grubunda yüksek olması lehine anlamlı fark bulundu ($p=0.001$) (Tablo 9).

Tablo 9’ da verilen diğer ölçümler için hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9: Hashimoto hastası grubu ile kontrol grubu sağlıklı bireylerinin biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu			Kontrol grubu			P-Değeri
	Ort. (±S.sapma)	Min	Max	Ort. (±S.sapma)	Min	Max	
Lökosit	8059 (±4715)	3900	50600	6450 (±1815)	3900	11300	0.003^a*
Hemoglobin	12.81 (±1.54)	7.3	16.2	13.27 (±1.65)	10.4	16.2	0.287 ^a
Trombosit	265376 (±63748)	140000	464000	254031 (±57420)	159000	360000	0.593 ^a
Lenfosit	2717.4 (±4150.6)	200	44800	2062.5 (±447.8)	1300	3200	0.091 ^a
Nötrofil	4545 (±1938.3)	1700	14800	3715.6 (±1494.7)	1500	8100	0.09 ^a
NLO	2.46 (±3.21)	0	27	1.85 (±0.75)	1	4	0.329 ^a
TLO	132.7 (±99.5)	5	995	127.5 (±36.9)	61	234	0.516 ^a
MPV	8.84 (±0.95)	7	12	8.63 (±0.99)	7	11	0.110 ^a
Total Kolesterol	210.16 (±53.3)	126	388	185.25 (±42.6)	126	280	0.018^a*
LDL-K	128.07 (±44.2)	57	290	109.91 (±35.34)	55	182	0.044^a*
Trigliserid	168.29 (±105.04)	45	613	105.25 (±52.13)	44	245	0.000^a*
HDL-K	52.99 (±11.89)	26	89	54.59 (±12.61)	33	84	0.579 ^a
Serum aterojenite indeksi	0.438 (±0.287)	-0.18	0.81	0.247 (±0.262)	-0.18	1.16	0.001^a*
TSH	5.25 (±6.38)	0.01	39.23	1.93 (±1.18)	0.48	5.83	0.002^a*
sT4	0.96 (±0.37)	0.11	2.58	1.17 (±0.24)	0.73	1.73	0.000^a*
sT3	3.42 (±0.937)	2.10	10.02	3.39 (±0.466)	2.54	4.26	0.330 ^a
Üre	26.97 (±15.806)	12	167	24.38 (±7.147)	14	50	0.471 ^a
Kreatinin	0.781 (±0.453)	0.5	5.1	0.728 (±0.163)	0.4	1.1	0.811 ^a
ALT	21.12 (±16.198)	5	104	18.41 (±9.755)	6	47	0.543 ^a
AST	22.98 (±14.822)	7	119	18.97 (±4.99)	12	38	0.095 ^a
ESR	24.21 (±20.895)	2	112	12.96 (±16.516)	2	77	0.001^a*
CRP	8.8044 (±19.80)	0.20	140	5.9052 (±13.85)	0.20	76	0.238 ^a

Çalışmamızda kardiyovasküler hastalık riski açısından serum aterojenite indeksinin <0.11 olması düşük risk, 0.11-0.24 olması orta risk, >0.24 olması yüksek risk olarak kabul edildi. Serum aterojenite indeksi hasta grubunda ortalama 0.438±0.287 olarak hesaplanırken kontrol grubunda 0.247±0.262 olarak hesaplandı. Hasta grubunda 7 kişinin düşük riskli, 20 kişinin orta riskli, 62 kişi orta riskli grupta olduğu belirlendi. Hasta grubu ile kontrol grubu serum aterojenite indeksi değerleri

arasında hasta grubunda serum aterojenite indeksinin yüksekliği lehine istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p=0.001$) (Tablo 9).

Çalışmamızda Framingham risk skorun <10 olması düşük risk, $10-20$ olması orta risk, >20 olması yüksek risk olarak kabul edildi. 30 yaş altında olanlar ve 74 yaş üstünde olanlarda FRS hesaplanamadı. Veriler ışığında hasta grubunda 74 kişide Framingham risk skoru hesaplanabildi. Hasta grubunda FRS açısından 50 kişi düşük riskli, 15 kişi orta riskli, 9 kişi yüksek riskli olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise 22 hastanın verileri ile FRS hesaplanabildi ve FRS hesaplandığında tümünün düşük riskli olduğu görüldü. Hasta grubu ile kontrol grubu Framingham risk skoru değerleri arasında hasta grubunda FRS' nin yüksekliği lehine istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p=0.002$) (Tablo 10 ve 11).

Tablo 10: Framingham risk skorlamasının hasta grubu ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Kişi sayısı (n)	Minimum	Maksimum	Ortalama	S.Sapma	P-Değeri
Kontrol	22	0	7	1.77	2	0.002^{a*}
Hasta	74	0	40	8.35	9.2	

Mann Whitney U Testi, * $p<0.05$

Tablo 11: Framingham risk skorlamasının hasta grubu ve kontrol grubunda sınıflandırılması

	Framingham risk skoru	Kişi sayısı	Yüzde (%)
Kontrol	Düşük Risk	22	68.8
	Orta Risk	0	0
	Yüksek Risk	0	0
Hasta	Düşük Risk	50	45.9
	Orta Risk	15	13.8
	Yüksek Risk	9	8.3

Çalışmamızda hasta grubunda serum aterojenite indeksi ile Framingham risk skoru (%) değerleri arasında istatistiksel açıdan pozitif yönlü anlamlı ilişki bulundu ($r=0.449$, $p=0.036$). Ayrıca kontrol grubunda da serum aterojenite indeksi ile Framingham risk skoru (%) değerleri arasında istatistiksel açıdan pozitif yönlü anlamlı ilişki bulundu ($r=0.371$, $p=0.001$). Tüm bireyler istatistiksel olarak incelendiğinde ise

serum aterojenite indeksi değerleri ile FRS değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilifski bulundu ($r=0.440$, $p=0.000$ idi) (Tablo 12).

Tablo 12: Serum aterojenite indeksi ve framingham risk skorlamasının hasta grubu ve kontrol grubunda karşılaştırılması ve birbiri arasındaki ilifski

			Serum aterojenite indeksi	FRS (%)
Kontrol	Serum aterojenite indeksi	Korelasyon	1	0.449 ^a
		P-değeri		0.036*
Hasta	Serum aterojenite indeksi	Korelasyon	1	0.371 ^a
		P-değeri		0.001*

Spearman's Rho İlişki Katsayısı, * $p<0.05$

Hasta grubunda Anti-TPO düzeyi 103 (%94.5) kişide pozitif iken Anti-Tg düzeyi 43 (%39.4) kişide pozitif olarak saptandı. Ayrıca Anti-Tg pozitif saptanan tüm hastalarda aynı zamanda Anti-TPO da pozitif olduğu görüldü. Çalışmamızdaki verilerde tüm bireylerin Anti-TPO düzeyi sonucu mevcut iken hasta grubundaki 20 bireyin ve kontrol grubundaki 7 bireyin Anti-Tg düzeyi sonucu mevcut değildi. Kontrol grubunda ise Anti-TPO ve Anti-Tg pozitifliği saptanmadı. Kayıp gözlemler göz ardı edilerek hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hem Anti-TPO hem de Anti-Tg düzeylerinin gruplar arasında hasta grubunda otoantikorların pozitifliği yönünde anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0.000$) (Tablo 13).

Tablo 13: Hasta ve kontrol grubu arasında otoantikor varlığının karşılaştırması

Değişkenler		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P-Değeri
Anti-TPO	Negatif	6 (%5.5)	32	0.000^{a*}
	Pozitif	103 (%94.5)	-	
Anti-Tg	Negatif	46 (%42.2)	25 (%78.1)	0.000^{a*}
	Pozitif	43 (%39.4)	-	
	Kayıp Gözlem	20 (%18.3)	7 (%21.9)	

Ki-Kare Testi, * $p<0.05$

Vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) alışmamıza dâhil edilen hastaların vücut kitle indeksleri (VKI) hesaplandı. VKI <25

kg/m² olanlar normal kilolu, 25-29 kg/m² olanlar fazla kilolu, 30-39 kg/m² olanlar obez, 40 kg/m² ve üzeri olanlar morbid obez olarak kabul edildi. Hasta grubunda 84 kişinin boy ve vücut ağırlığı verilerine ulaşılabildi. Hasta grubunda 26 (%23.9) kişinin normal kilolu, 27 (%24.8) kişinin fazla kilolu, 23 (%21.1) kişinin obez, 8 (%7.3) kişinin morbid obez olduğu görüldü. Hasta grubunda ortalama VKI 29.20±7.25 kg/m² iken kontrol grubunda 24.81±3.99 kg/m² idi. Hasta grubu ve kontrol grubu VKI' leri açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda VKI' lerinin daha yüksek olduğu görüldü ve gruplar arasında anlamlı fark bulundu (p=0.004) (tablo 14). Ayrıca VKI ile serum aterositenite indeksi arasındaki ilişki hem hasta grubunda (r=0.467 ve p=0.000) hem de kontrol grubunda (r=0.565, p=0.001) istatistiksel olarak pozitif yönlü anlamlı olarak bulundu. Fakat hasta grubunda VKI ile TSH düzeyleri değerlendirildiğinde ise korelasyon bulunamadı (p=0.743).

Tablo 14: Hasta ve kontrol gruplarının vücut kitle indeksi açısından karşılaştırılması

	Ortalama vücut kitle indeksi (±Standart sapma)	VKI sınıflandırma	Kişi sayısı (n)	Yüzde (%)	P-değeri
Kontrol	24.81 (±3.99)	Normal Kilolu	15	46.9	p=0.004a*
		Fazla Kilolu	10	31.3	
		Obez	4	12.5	
		Morbid Obez	0	0	
Hasta	29.20 (±7.25)	Normal Kilolu	26	23.9	
		Fazla Kilolu	27	24.8	
		Obez	23	21.1	
		Morbid Obez	8	7.3	

Mann Whitney U Testi

USG görüntülemeleri tiroidit ve tiroidit olmayan (normal) olarak 2 kategoride incelendi. Hasta grubunda USG görüntülemesinde 1 hastanın USG görüntülemesi normal iken, 99 hastanın USG görüntülemesi tiroidit uyumlu idi. Hasta grubundaki 9 bireyin USG görüntüleme sonucu mevcut değildi. Kontrol grubunda yapılan tüm USG görüntülemesinde ise tiroid dokusu normal olarak görüntülendi. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında USG görüntülemesinde tiroidit olma durumu arasında anlamlı ilişki olduğu bulundu (p=0.000, Ki Kare Testi) (tablo 15) .

Tablo 15: Hasta ve kontrol grubunun tiroid USG görüntülemesi bakımından karşılaştırılması

Değişkenler		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P-değeri
Tiroid usg görüntülemesi	Normal	1 (%0.9)	32 (%100)	p=0.000
	Tiroidit	99 (%90.8)	0	

Ki-Kare Testi, *p<0.05

Çalışmaya dâhil edilen bireylerin posteroanterior akciğer grafisi görüntülemeleri üzerinde ölçümleri gerçekleştirilerek kardiyotorasik oranları hesaplandı. Hasta grubunda kardiyotorasik oranları ortalama 40.9 ± 3.5 iken, kontrol grubundaki kardiyotorasik oran ortalama 46.3 ± 9.6 idi. Hasta grubu ile kontrol grubu kardiyotorasik oran açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel açıdan hasta grubu lehine anlamlı fark bulunamadı (Tablo 16).

Tablo 16: Hasta ve kontrol gruplarının kardiyotorasik oran açısından karşılaştırılması

	Hasta Grubu				Kontrol grubu			
	n	Ortalama (%) ($\pm$ S.sapma)	Min	Max	n	Ortalama (%) ($\pm$ S.sapma)	Min	Max
Kardiyotorasik oran	47	40.9 ($\pm$ 3.5)	0.363	0.495	21	46.3 ($\pm$ 9.6)	0.336	0.954

Mann Whitney U Test, *p<0.05

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre HT hastaları daha yüksek serum aterojenite indeksine sahip olup framingham risk skoru ile ilişkili bulunmuştur. Serum aterojenite indeksi Dobiášová ve Froclich tarafından 2001’ de TG/HDL-K un logaritmik oranı şeklinde tanımlanmıştır ve kardiyovasküler hastalık riskini göstermede önemli bir parametre olduğu düşünülmüştür (144). HT ile dislipideminin ilişkisi farklı çalışmalar ile gösterilmiş olsa da serum aterojenite indeksi ile HT’ nin ilişkisini değerlendirecek bir çalışma henüz yapılmamıştır. Bu konuda çalışmamızın bir ilk niteliği taşıyabileceğini düşünmekteyiz. Daha önceden yapılmış çalışmalar daha çok hipotiroidizm ile TG/HDL-K oranının ilişkisi hakkında yapılmıştır. Örneğin; Shahram Alamdari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yaşı 39.71 ± 14.2 olan (20-90 arasında değişen) %42.5’ i erkek ve %57.5’ i kadın olmak üzere 5154 kişinin verileri değerlendirmiş. Hastalar ötiroid (kontrol grubu), subklinik hipotiroidizmi ve aşikâr hipotiroidizmi olarak gruplara ayrılmış. Bu çalışmada, serum total kolesterol düzeyi, aşikâr hipotiroidizmde subklinik hipotiroidizme göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ($p= 0.003$). Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin TSH serum düzeyi ile TG/HDL-K oranları karşılaştırıldığında zayıf negatif korelasyon gösterdiği bulunmuş ($r= -0.02$, $p= 0.04$)(145). Hou Zhenjiang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise her grupta 60’ şar kişi olmak üzere hipertiroidizm, subklinik hipertiroidizm, hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizmi 4 hasta grubu ile 60 sağlıklı bireyden oluşan toplam 5 grubun verileri incelenmiş. TG/HDL-K oranı hipertiroidizmi grupta subklinik hipertiroidizmi grup ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde düşük olarak bulunmuş. Hipotiroidizmi grubun TG/HDL-K oranı, subklinik hipotiroidizmi grup ve kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuş ($p<0.05$). Bu çalışmada TSH serum düzeyi ile TG/HDL-K oranı arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiş ($r=0.176$, $p<0.001$)(146). Subklinik hipotiroidizmi hastalarda lipit düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Fakat subklinik hipotiroidizm ile serum aterojenite indeksinin ilişkisinin incelendiği çalışmalara daha nadir olarak rastlamaktayız. Stephen R. James ve arkadaşlarının yaptığı çalışma buna bir örnektir. Bu çalışmada subklinik hipotiroidili hasta grubu ile ötiroid kontrol grubu karşılaştırılmış olup TG/HDL-K oranı subklinik hipotiroidizmi grupta anlamlı

derecede yüksek bulunmuş ($p= 0.003$). Ortalama serum aterojenite indeksi ise ötiroid grupta 0.078, subklinik hipotiroidizmlili grupta 0.211 olarak hesaplanmış ve subklinik hipotiroidizmlili grupta daha yüksek olduğu görülmüş ($p= 0.002$). Subklinik hipotiroidili grupta TSH kan düzeyi ile serum aterojenite indeksi arasında anlamlı korelasyon bulunamamış ($r= 0.174$, $p= 0.149$). Korelasyon olmamasının nedeni çalışmanın TSH serum düzeyi <10 mIU/L olan subklinik hipotiroidizmlili hastalarda yapılmış olmasına dayandırılmış(147). Madhura ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada da literatürü destekler şekilde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaya subklinik hipotiroidizmlili 97 kadın hasta ve ötiroid 86 kadın birey dâhil edilmiş. Bu çalışmada subklinik hipotiroidizmlili hasta grubunda serum aterojenite indeksi daha yüksek bulunmuş (hasta grubunda 0.395 ± 0.01 , ötiroid kontrol grubunda 0.111 ± 0.01 ve $p<0.001$). Subklinik hipotiroidizmlili grupta serum aterojenite indeksi ile TSH kan düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmış ($r=0.72$, $p<0.001$)(148). Ayrıca yüksek veya normal TSH seviyelerine sahip deneklerde serum kolesterol seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiş(149). Bizim çalışmamızda ise serum aterojenite indeksi hasta grubunda ortalama 0.438 ± 0.287 ve kontrol grubunda 0.247 ± 0.262 olarak hesaplandı. Çalışmamızdaki veriler ışığında söyleyebiliriz ki HT' nde serum aterojenite indeksi daha yüksek görülmektedir ($p=0.001$). Buradan yola çıkarak HT hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını ve HT hastalarının takibinde serum aterojenite indeksinin yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızın hasta grubunda serum aterojenite indeksi değerleri ile TSH kan düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($r=-0.060$, $p=0.539$). Bunun nedeninin ise çalışmamızın tiroid fonksiyonlarını ayırt etmeden tüm HT tanılı hastalarda yapılması olduğunu düşünmekteyiz.

Serum aterojenite indeksi ile otoimmün hastalıkların ilişkisi merak konusudur. Her ne kadar serum aterojenite indeksinin otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu düşünülse de bu konuda yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda HT tanısı olanlarda serum aterojenite indeksi yüksekliğinin anlamlı bulunması bu ilişkiyi destekler niteliktedir. Chandrashekara ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel prospektif bir çalışmaya ise daha önceden tedavi almamış RA tanılı 15 kişi ve SLE tanılı 9 kişi dâhil edilmiş. Hastaların ürik asit, total kolesterol, LDL-K ve serum aterojenite indeksi verileri incelenmiş. Çalışmanın sonucunda her iki hastalık

grubunun lipid kan düzeyleri normal popülasyona göre aterojenik risk bakımından anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Fakat inflamatuvar parametreler ile serum aterojenite indeksi ilişkilendirilememiş. Yine de çalışmanın sonucunda yazarlar serum aterojenite indeksinin otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir(150).

Framingham risk skorlaması, 10 yıllık koroner arter hastalığı riskini tahmin etmede kullanılan çok değişkenli bir modeldir. Koroner arter hastalığının tedavi ve takibinde yol gösterici olmaktadır ve bu pek çok çalışmada gösterilmiştir(116, 151). Subklinik hipotiroidizm varlığı ise kardiyovasküler hastalıklara predispozan bir faktör olarak kabul görmüş bir durumdur ve bununla ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır(152-154). Nathalie Silva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 35-65 yaş arasında koroner arter hastalığı öyküsü olmayan toplam 222 (103' ü subklinik hipotiroidizimli, 119'u ötiroid) bireyin verileri karşılaştırılmış. 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski ($p=0.048$) ve FRS ($p=0.002$) subklinik hipotiroidizimli grupta istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde yüksek olarak bulunmuş(152). Buna rağmen FRS ile subklinik hipotiroidizmin ilişkisini desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur(155). M. Tsou'nun yaptığı çalışmada ise FRS ile subklinik hipotiroidizmin ilişkisi konusunda cinsiyetin çalışmaların sonuçlarını etkileyebileceği düşünülmüştür. 125 subklinik hipotiroidizimli hasta (%41.6' sı kadın, %58.4' ü erkek) ve 1519 sağlıklı gönüllü birey (%29.0'u kadın, % 71.0' i erkek) dâhil edildiği bu çalışmada; erkek cinsiyetinde ($p=0.03$) FRS ile subklinik hipotiroidizm arasında ilişki bulunurken kadın cinsiyetinde ($p=0.19$) bu ilişki saptanmamış(156). Ayrıca etnik kökenin FRS ile subklinik hipotiroidizmin ilişkisini etkileyeceğini düşündüren çalışmalar da mevcuttur. Sashi Niranjana ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 110 subklinik hipotiroidizimli birey ile kontrol grubu olarak rastgele seçilmiş 220 sağlıklı gönüllü birey dâhil edilmiş. FRS, subklinik hipotiroidizimli vaka grubunda ortalama 12.33, kontrol grubunda 11.04 olarak bulunmuş ve FRS subklinik hipotiroidizm durumu ilişkili bulunmamış ($p=0.41$). Çalışmanın yazarları, bu sonucu dislipideminin Güney Asyalılarda batı kökenli insanlara göre daha yaygın görülmesine ve kontrol grubunda da kardiyovasküler hastalık yükünün yüksek olmasına bağlamışlardır(157).

Kardiyovasküler hastalık riski açısından değerli iki parametre olan FRS ve serum aterojenite indeksinin ilişkisini gösteren birkaç çalışma mevcuttur. Bunlardan biri Juan C. Fernandez-Macias ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel çalışmadır. Bu

çalışmada 340 sağlıklı kadın bireyin verileri incelenmiş olup ortalama Framingham risk skoru 6.5 ± 7.2 ve ortalama serum aterojenite indeksi 0.12 ± 0.22 olarak saptanmış. FRS ve serum aterojenite indeksi arasında korelasyon olduğu gösterilmiş ($r=0.219$, $p<0.0001$)(113). Çalışmamızda FRS ve serum aterojenite indeksinin ilişkisini HT tanılı hasta grubunda, kontrol grubunda ve tüm bireylerde ayrı ayrı değerlendirdik. Tüm gruplarda pozitif yönlü istatistiksel anlamlılık olduğunu saptadık (HT tanılı hastalarda $r=0.449$ ve $p=0.036$, kontrol grubunda $r=0.371$ ve $p=0.001$, çalışmaya dâhil edilen tüm bireylerde $r=0.440$ ve $p=0.000$) (Tablo 12).

HT tanısı olan hastalarda FRS hakkında henüz bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda bu konuya da değinmeye çalıştık. HT tanılı hasta grubunda FRS açısından düşük risk grubunda 50 kişi, orta risk grubunda 15 kişi, yüksek risk grubunda 9 kişi olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise tüm bireylerde $FRS < 10\%$ (düşük risk) idi. Gruplar karşılaştırıldığında FRS' nun HT tanılı kişilerde daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.002$) (Tablo 10 ve 11).

Sebebi net anlaşılamamış olmakla birlikte otoimmün tiroiditte aterosklerotik kalp hastalıkları görülme sıklığı artmıştır. Tiroid hormonları birçok metabolik sürece etkilidir. Bunlardan biri de lipit metabolizmasıdır. Dislipidemi, aşikâr veya subklinik tiroid hastalığı olan hastalarda yaygın olarak görülen bir metabolik anormalliktir. Aşikâr hipotiroidizmin erken koroner arter hastalığı ilişkili olduğu da bilinmektedir. D.O. Yetkin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya HT tanısı almış (ortalama yaş 37.19 ± 7.98) 154 premenapozal kadın hasta dâhil edilmiş. Tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde hastaların 48' i aşikâr hipotiroidizimli iken 50' si subklinik hipotiroidizimli olarak bulunmuş. Kontrol grubu ise (ortalama yaş 35.42 ± 7.64) 50 sağlıklı gönüllüden oluşturulmuş. HT hastalarında Total kolesterol, LDL-K ve TG seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiş (3 parametre için de $p < 0.001$ idi). HDL-K kan düzeyi ise gruplar arasında benzer bulunmuş ($p = 0.27$). Bu çalışmada ayrıca TSH düzeyi normal olan HT tanılı hastalarda bile dislipidemi olabileceği sonucuna varılmış(158). Halil Hüseyin Bıyıklı ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmaya ise 48 ötiroid HT hastası ve 41 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu dâhil edilmiş. HT grubunda LDL-K ve TG düzeyleri yüksek bulunmuş (p değerleri sırasıyla 0.014, 0.024 idi). HDL-K kan düzeyi ise gruplar arası benzer bulunmuş ($p=0.214$)(159). Stephen R. James ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise toplamda tarama için başvuran 504

sağlıklı kadın bireyin verileri analiz edilmiş. Tiroid fonksiyon sonuçlarına göre subklinik hipotiroidizm ve ötiroid olarak iki grup oluşturulmuş. Bu çalışmada da diğer çalışmalara benzer şekilde total kolesterol ($p=0.011$), LDL-K ($p=0.006$) ve TG ($p=0.001$) kan düzeyi subklinik hipotiroidizmlili grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuş(147). Tetsuya Tagami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tirotoksikozlu hastaların total kolesterol, HDL-K, non-HDL-K ve LDL-K kan düzeyleri ötiroid gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuş. Aksine aşikâr hipotiroidili grupta total kolesterol, TG, non-HDL-K, LDL-K kan düzeyleri ve LDL-K /HDL-K oranı ötiroid gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş(160). Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki subklinik hipotiroidizm ve aşikâr hipotiroidizm durumunda dislipidemi meydana gelme olasılığı artmıştır. Ayrıca yakın zamanda bildirilen çalışmalarda otoimmünitenin dislipidemi üzerinde tiroid fonksiyonundan bağımsız bazı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Yani TSH düzeyleri normal seviyelerde olsa bile HT tanılı kişilerde dislipidemi beklenen bir sonuç olacaktır. Çalışmamızda total kolesterol, LDL-K ve TG ortalama kan düzeyleri HT tanılı hastalarda benzer şekilde yüksek olarak bulundu (p değerleri sırasıyla; $p=0.018$ $p=0.044$, $p=0.000$). HDL-K kan düzeyi ise gruplar arasında benzer idi ($p= 0.579$) (Tablo 9).

HT, patofizyolojisi tam olarak belirlenememiş yaygın görülen otoimmün bir tiroidittir. HT' nin dünyada görülme sıklığı %2-15 olup hipotiroidizmin en yaygın nedeni olarak bulunmuştur. Tiroid bezinde yaygın lenfositik hücre infiltrasyonu sonucu geliştiği bilinmektedir. Çevresel etmenlerin ve genetik yatkınlığın HT' nin gelişiminde rol oynadığı pek çok çalışmada gösterilmiştir(9, 161, 162). HT kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 7 kat daha sık görülmektedir ve en sık 30-50 yaş civarında görülür(163, 164). Çalışmamızda tablo 6 ve 7' de belirtildiği üzere literatüre benzer (163-165) yaş ve cinsiyet verileri elde edildi (Hasta grubu yaş ortalaması 45.36 ± 14.63 , kontrol grubu yaş ortalaması 34.13 ± 8.91 , hasta grubunda erkek birey sayısı 18 (%16.5), hasta grubunda kadın birey sayısı 91 (%83.7)).

HT, otoimmün tiroid hastalıkları içinde en sık görülendir(166). Otoimmün hastalığı olan kişilerde diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığının arttığı ve ailelerinde de bu sıklığın arttığına dair kabul gören bir görüş vardır. Otoimmün tiroiditli hastalarda diğer otoimmün hastalıkların prevalansının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca otoimmün tiroid hastalığı olanların aile bireylerinde tiroid hastalığı görülme

olasılığı %40-50 artmıştır. Kristien Boelaert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 2791 Graves hastalığı tanılı ve 495 HT tanılı toplam 3286 hasta dâhil edilmiş. Başka bir otoimmün hastalıkla birlikte görülme sıklığı HT' nde daha yüksek olarak bulunmuş (Graves hastalığında %9.67, HT' inde ise %14.3). En sık eşlik eden otoimmün hastalığın en sık Romatoid artrit (RA) olduğu görülmüş (Graves hastalarının %3.15' inde ve HT' nin %4.24' ünde RA tanısı mevcuttu). Graves hastalığı veya HT durumunda hemen hemen tüm diğer otoimmün hastalıkların görülme riskinin göreceli olarak önemli ölçüde arttığı gösterilmiş (Pernisiyöz anemi, SLE, Addison hastalığı, Çölyak hastalığı ve vitiligo vb.)(167). Bizim çalışmamızda ise 109 HT tanılı hastanın 12 (%11)' sinde eşlik eden en az bir diğer otoimmün hastalık tanısı mevcut idi ve kontrol grubundaki 32 bireyde otoimmün hastalık tanısı olan mevcut olan yoktu (p <0.005). Yaptığımız kesitsel bu çalışmada en sık eşlik eden otoimmün hastalık olarak tip 1 diabetes mellitus (n=3) ve Çölyak hastalığı (n=3) bulundu (tablo 8). Hem Tip 1 diyabetes mellitus hem de otoimmün tiroid hastalıkları T lenfosit infiltrasyonu ve otoantikör varlığı ile karakterize hastalıklardır. Tip 1 diyabetes mellituslu hastaların %20'sinde anti-tiroid otoantikörleri pozitif bulunmuş olup bunların % 50' sinin otoimmün tiroid hastalığına dönüştüğü gösterilmiştir(168). Bu yüzden HT ile Tip 1 diabetes mellitus birlikteliği olağan bir sonuçtur.

Tip 2 diabetes mellitus ile hipotiroidizm ilişkisi gösterilmiş olsa da mekanizması daha karmaşıktır. Teşhis edilmemiş hipotiroidizm varlığı, dislipidemi, insülin direnci, obezite ve vasküler endotel disfonksiyonu bu ilişkinin sebebi olarak suçlanmaktadır. Yine de tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda hipotiroidizm prevalansının yüksek olması tesadüf değildir(169). Erişkin hastalarda yapılmış bir derleme çalışmasında diabetes mellitus tanılı hastalarda diyabetik olmayanlara göre otoimmün tiroidit dâhil tüm tiroid hastalıklarının görülme sıklığının 2-3 kat arttığı gösterilmiştir(170). Marcin Gierach ve arkadaşlarının HT tanılı 54 hastada yaptığı çalışmada ise HT hastalarının %27.8' ine diyabet tanısı konulmuş. Ayrıca bu hastaların %16.6' sında ise bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı tespit edilmiş. Bu çalışmada HT hastalarda diyabetes mellitus görülme sıklığının artışı, HT' deki inflamasyon ve buna sekonder gelişen insülin direncine bağlanmış(171). Ayrıca tiroid hücrelerinin ve pankreas adacık hücrelerinin otoimmünite patogenezinde genetik ve klinik açıdan paralellik gösterdiği düşünülmektedir. Örneğin; yapılan

çalışmalarda hem tiroditlerin hem de insülin bağımlı diabetes mellitus (IDDM)' un, İnsan Lökosit Antijeni-DR3 (HLA-DR3) ve HLA-DR4 ilişkili olduğu bulunmuştur(172). Çalışmamızda 109 kişilik hasta grubunda diyabetes mellitus hastalığı tanısı mevcut olan 19 (%17.4) kişi mevcuttu ve bunların 3 tanesi tip 1 diabetes mellitus tanılı idi. Çalışmamızda HT tanılı kişilerde diabetes mellitus görülme sıklığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü ($P_{\text{Diabetes}}=0.007$) (Tablo 8).

Hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizm (çoğunlukla hafif düzeyde) sekonder hipertansiyona yol açabilmektedir. Fakat tiroid disfonksiyonunda arteriyal hipertansiyon gelişimi konusunda altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Tiroid disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen lipid anormalliğinin ve buna sekonder olarak gelişen aterosklerotik değişikliklerin yüksek kan basıncına neden olabileceği düşünülmektedir(173). Saito ve arkadaşlarının 477 HT tanılı hastada yaptığı çalışmada hipertansiyon prevalansı incelenmiş. Bu çalışmada 169 hipotiroidizmli hastanın %14.8' inde, 308 ötiroid hastanın %5.8'inde hipertansiyon tanısı mevcut olduğu görülmüş ve hipotiroidizmli hastalarda ötiroid olanlara göre hipertansiyon prevalansının 3 kat daha fazla olduğu sonucuna varılmış(174). Bizim çalışmamızda ise hasta grubundaki 28 kişide (%25.7) hipertansiyon tanısı mevcuttu. Çalışmamızda hipertansiyon görülme sıklığının HT' inde daha yüksek olduğu gösterildi ($P_{\text{Hipertansiyon}}=0.001$) (Tablo 8). Literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılmalı olarak değerlendirildiğinde çalışmamızda diyabetes mellitus, hipertansiyon ve eşlik eden otoimmün hastalık tanısı varlığı bakımından çalışmamızda benzer sonuçlar elde edildi.

HT lenfositik inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır(88). NLO inflamasyonu göstermede uzun yıllardır kullanılan pahalı olmayan ve kolay bir yöntemdir. Vücuttaki stres durumlarında nötrofil düzeyinde artış olması ve lenfosit sayısında azalma olması nedeniyle bu oran artmaktadır. Trombositler inflamasyonda hasara yanıt olarak önemli rollere sahip çekirdeksiz hücrelerdir ve salgıladıkları sitokinlerle pıhtılaşmaya ve inflamasyona katkıda bulunurlar. TLO da tıpkı NLO gibi inflamasyonda bir gösterge olarak kullanılmaktadır.(175-177). Erhan Önalın ve arkadaşlarının Mayıs 2020'de yaptığı bir çalışmaya HT tanılı 121 hasta (18 erkek, 103 kadın) ve 100 sağlıklı bireyden (44 erkek, 56 kadın) oluşan kontrol grubu dahil

edilmiş. Elde edilen verilere göre hasta grubunda ortalama lökosit değeri 7165 ± 2005 ($\times 10^9/L$), ortalama NLO 2.43 ± 0.94 ve ortalama TLO 130.8 ± 50.5 olarak bulunmuş. Hasta grubunda NLO anlamlı derecede yüksek ($p= 0.010$) bulunurken, TLO anlamlı derecede düşük ($p= 0.049$) olarak bulunmuş. Ortalama lökosit sayısı gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı görülmemiş(175). Gülali Aktaş ve arkadaşlarının yaptığı 90 HT hastası ve 64 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 154 katılımcının dâhil edildiği bir diğer çalışmada ortalama NLO karşılaştırması yapılmış. HT grubunun ortalama NLO 2.1 (1.3-5.8), kontrol grubunun ortalama NLO 1.9 (0.6-3.3) olarak bulunmuş ve gruplar karşılaştırıldığında HT’ de NLO anlamlı derecede yüksek ($p=0.04$) bulunmuş(176). Tablo 9’ da belirtildiği üzere çalışmamızda HT tanılı kişilerde lökosit sayısının istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde yüksek olduğu görülürken (hasta grubunda $8059 \pm 4715/mm^3$, kontrol grubunda $6450 \pm 1815/mm^3$, $p=0.003$) HT tanısı ile ortalama NLO ve ortalama TLO değerlerinin ilişkisi bulunamamıştır ($P_{NLO}=0.329$, $P_{TLO}=0.516$).

Bir başka inflamasyon göstergesi, proinflamatuvar moleküller olan akut faz reaktanlarıdır. En iyi bilinen akut faz reaktanlarından biri de ESR’ dir. İnflamasyonda fibrinojenin yükselmesi eritrositlerin agregasyonuna neden olur ve sonuç olarak daha hızlı sedimantasyona neden olur. Bu mantıkla herhangi bir hastalığa sistemik inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde ESR kullanılabilmektedir. William ve arkadaşlarının 101 HT tanılı hastada yaptığı çalışmada hastaların %49’unda ESR yüksekliği görülmüş(178). Taddei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise subklinik hipotiroidizmi ve HT tanısı olan hastaların daha yüksek ESR’ ye sahip olduğu görülmüş(123). Esen Savaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 86 hipotiroidi hastası, 67 hipertiroidi hastası ve 59 sağlıklı gönüllü birey dâhil edilmiş. Tiroid fonksiyon bozukluğu olan tüm hastalar ise otoimmün ve otoimmün olmayan olarak iki gruba ayrılmış. Yapılan istatistiksel analizlerde hipotiroidizm ve hipertiroidizm hastalarında ESR kan düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiş ($p=0.001$). Ayrıca otoimmün olsun veya olmasın tüm tiroid fonksiyon bozukluğu hastalarında ESR kan düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiş ($p=0.001$)(179). Yaptığımız kesitsel çalışmamızda ESR kan düzeyi HT tanılı hastalarda literatürü destekler şekilde yüksek (HT’ de 24.21 ± 20.895 , kontrol grubunda 12.96 ± 16.516) bulundu ($p=0.001$) (Tablo 9).

HT hücrel immüitenin rol oynadığı bir hastalıktır. Anti-TPO ve Anti-TG serum düzeyleri HT tanısına ulaşmada önemli bir rol oynamaktadır(180). HT' de Anti-TPO otoantikor pozitifliği yaklaşık %95 görülürken Anti-Tg otoantikor pozitifliği yaklaşık %20-50 görülür(63). H. Engler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Anti-TPO pozitifliği %88 olarak(181) , Robert A. Nordyke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Anti-Tg pozitifliği %36)olarak bulunmuş(74). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda Anti-TPO düzeyi 103 (%94.5) hastada pozitif ve Anti-Tg düzeyi 43 (%39.4) hastada pozitif olarak saptandı. HT hastası grubunda Anti-Tg pozitifliği olan tüm hastalarda Anti-TPO da pozitif idi. Her ne kadar otoantikor pozitifliği konusunda literatür uyumlu veriler elde etmiş olsak da otoimmün hastalıkların etyopatogenezinde genetik ve çevresel birçok faktör bulunduğundan çalışmalar arasında farklılık görülebilmektedir.

Obezite varlığı, HT ve otoimmünite ilişkili hipotiroidizm ile doğrudan ilişkilidir. Tiroid otoimmünitesinin tiroid fonksiyonlarından bağımsız olarak dislipidemi ve obezite üzerine etkisi olabilir. Fakat obezite ve otoimmün hipotiroidizm arasındaki bağlantıyı anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. (182). Marina A. Michalaki ve arkadaşlarının morbid obez kişilerde hipotiroidizm prevalansını değerlendirmek için yaptığı çalışmaya 110'u kadın ve 34'ü erkek olmak üzere toplam 144 morbid obez hasta dâhil edilmiş. Buna karşılık kontrol grubu olarak anti-tiroid otoantikoru negatif olan, ötiroid ve normal kilolu 78 kişi seçilmiş. Hastaların 17 (%11.8)' sinin hipotiroidi tanısı mevcut olduğu ve levotiroksin (LT4) replasman tedavisi aldığı görülmüş. Hasta grubunda 11 (%7.7) kişiye ise bu çalışma esnasında subklinik hipotiroidizm yeni tanısı konulmuş. Hasta grubun %0.7' sinde subklinik hipertiroidizm olduğu görülmüş ve %7.7' sinde anti-tiroid otoantikor pozitifliği olmasına rağmen ötiroid olduğu görülmüş. Bu çalışmada morbid obez bireylerde aşikâr ve subklinik hipotiroidizm prevalansı genel popülasyona göre daha yüksek olarak bulunmuş (%19.5). Fakat hasta grubunda TSH değerleri ile VKİ arasında korelasyon bulunamamış ($r = 0.086$)(137). Rong-hua Song ve arkadaşlarının yaptığı toplam 22 çalışmanın meta-analiz çalışmasında hipotiroidizm riski ile obezite önemli ölçüde ilişkili bulunmuş ($RR = 1.86$, %95 GA=1.63–2.11, $P < 0.001$). Ayrıca obez popülasyonda aşikâr hipotiroidizm ($RR= 3.21$, %95 GA= 2.12–4.86, $P < 0.001$) ve subklinik hipotiroidizm ($RR = 1.70$, %95 GA 1.42–2.03, $P < 0.001$) gelişme riskinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmış. Bunun yanında obezitenin HT ile net şekilde

ilişkili olduğu (RR = 1.91, %95 GA 1.10–3.32, P = 0.022) ancak Graves hastalığı ile ilişkili olmadığı gösterilmiş. Antikorların meta-analizinde ise obezitenin Anti-TPO antikorunun pozitif korelasyon gösterdiği (RR = 1,93, %95 GA 1,31–2,85, P = 0,001) ancak Anti-Tg antikoru ile korelasyon göstermediği bulunmuş(129). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunun ($29.20 \pm 7.25 \text{ kg/m}^2$) ortalama vücut kitle indeksi kontrol grubundan ($24.81 \pm 3.99 \text{ kg/m}^2$) daha yüksek olarak bulundu ($p=0.004$). Çalışmamız obezite ile HT ilişkisini destekler niteliktedir. Marina A. Michalaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da HT tanılı hastaların VKI ile TSH kan düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p=0.743$).

Obezitenin lipid bozuklukları ile ilişkisi bilinen bir gerçektir. Serum aterojenite indeksinin obezitede kullanılan basit VKI sınıflanmasına katkı sağlayacak yeni bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda Xiaowei Zhu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum aterojenite indeksi obez grupta (503 kişi) 0.13 ± 0.26 bulunurken obez olmayan grupta (5962 kişi) -0.04 ± 0.28 olarak bulunmuş ($p<0.01$)(183). Serum aterojenite indeksi ile obezite ilişkisini gösteren başka çalışmalar da mevcuttur. Maryam Sadat Moussavi Javardi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 71 normal kilolu birey ile 86 obez veya fazla kilolu bireyin verileri incelenmiş. Serum aterojenite indeksinin beden kitle indeksi yüksek grupta daha yüksek olduğu gösterilmiş (normal kilolu grupta 0.170 ± 0.07 , obez/fazla kilolu grupta 0.214 ± 0.111 ve $p<0.014$). Ayrıca çalışmanın sonucunda obez/fazla kilolu grupta VKI ile serum aterojenite indeksinin korelasyon gösterdiği ($r=0.408$, $p= 0.045$) görülmüş(184). Tablo 14’ de de belirttiğimiz üzere HT hastası grubunda VKI’ nin daha yüksek olduğu sonucunu elde ettik (Hasta grubunda VKI $29.20 \pm 7.25 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunda $24.81 \pm 3.99 \text{ kg/m}^2$ ve $p=0.004$). Ayrıca çalışmamızda hem HT tanılı grupta ($r=0.467$ ve $p=0.000$) hem de kontrol grubunda ($r=0.565$, $p=0.001$) VKI ile serum aterojenite indeksi arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (Tablo 14). Xiaowei Zhu ve arkadaşları ile benzer şekilde serum aterojenite indeksinin obezitede de faydalı bir biyobelirteç olabileceği kanısındayız.

HT hastalarında kardiyomegali görülmesi konusunda literatürde çalışmalar mevcuttur(21, 185, 186). Çalışmamızda HT hastalarında kardiyotorasik oranın

arttığına dair çıkarım yapılamamıştır (hatta beklediğimizin aksine kontrol grubunda kardiyotorasik indeks daha yüksek olarak bulunmuştur; hasta grubunda kardiyotorasik oran $\% 40.9 \pm 3.5$, kontrol grubunda $\% 46.3 \pm 9.6$). Literatürdeki kardiyomegali ve HT ilişkisini gösteren çalışmaların miksödem komasında veya perikardiyal effüzyonu olan hastalarda yapılmış olması, bizim çalışmamızda ise HT tanısı almış hastalardan rastgele seçilmiş bireylerinin verilerinin çalışmaya dâhil edilmesi nedeniyle çalışmamızın kardiyomegali konusunda benzer sonuçlar vermediğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇ

HT tanılı hastalarda (hipotiroidizm olsun veya olmasın) dislipidemi mevcut olduğu pek çok çalışmada açık şekilde gösterilmiştir. Serum aterojenite indeksi ve FRS kardiyovasküler hastalık açısından riski değerlendirmede önemli yere sahiptir. Buradan yola çıkarak yaptığımız bu çalışmada HT tanısı almış hastaların daha yüksek serum aterojenite indeksine sahip olması ve durumun FRS ile ilişkili bulunması dikkati çekmektedir. HT tanısıyla takipli hastalarda dislipidemi varlığı ve atmış kardiyovasküler hastalık riski bilinen bir gerçektir. Bu yüzden HT hastalarının takibi yapılırken kardiyovasküler hastalıklar açısından da değerlendirilmesini önermekteyiz. Bu amaçla FRS gibi serum aterojenite indeksinin de kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Staii A, Mirocha S, Todorova-Koteva K, Glinberg S, Jaume JC. Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. *Thyroid research*. 2010;3(1):1-7.
2. Mansourian AR. The immune system which adversely alter thyroid functions: a review on the concept of autoimmunity. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*. 2010;13(16):765-74.
3. Roitt I, Doniach D, Campbell P, Hudson RV. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *The Lancet*. 1956;268(6947):820-1.
4. Mcconahey WM, Keating JR FR, Beahrs OH, Woolner LB. On the increasing occurrence of Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1962;22(5):542-4.
5. Şahin A. Tiroid disfonksiyonunda serum NO, ADMA ve apelin düzeylerinin araştırılması. 2013.
6. DüNDAR B, Boyacı A, Sangün Ö, DüNDAR N. Çocuk ve ergenlerde Hashimoto tiroiditi: klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Türk Ped Arşiv*. 2011;46:318-21.
7. Dilek E, İşcan B, Ekuklu G, Tütüncüler F. Hashimoto tiroiditi tanısı alan vakaların geriye dönük değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi*. 2011;11(2):73-7.
8. Setian NS. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Suppl):S209-16.
9. Davies TF. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis). *Up to Date*. 1999;7(3).
10. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Medical Clinics of North America*. 1994;78(1):117-41.
11. Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *HORMONES-ATHENS-*. 2002;1:218-23.
12. Holmes DT, Frohlich J, Buhr KA. The concept of precision extended to the atherogenic index of plasma. *Clinical biochemistry*. 2008;41(7-8):631-5.
13. Ross D, Cooper D, Mulder J. Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. *UpToDate*. 2019;7893(21):1-24.
14. McLachlan SM, Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid*. 2004;14(7):510-20.

15. Li Y, Nishihara E, Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(1):102-7.
16. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(6):2438-44.
17. Wick G, Schett G, Amberger A, Kleindienst R, Xu Q. Is atherosclerosis an immunologically mediated disease? *Immunology today*. 1995;16(1):27-33.
18. Bastenie PA, Golstein J, Vanhaelst L, Smets P, Keys A, Karvonen M, et al. Asymptomatic autoimmune thyroiditis and coronary heart-disease: cross-sectional and prospective studies. *The Lancet*. 1977;310(8030):155-8.
19. Davies TF, Amino N. A new classification for human autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 1993;3(4):331-3.
20. CM D, Daniels G. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1996;335:99-107.
21. Caturegli P, De Remigis A, Rose N. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):391-7.
22. Vanderpump M, Tunbrldge W, French Ja, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical endocrinology*. 1995;43(1):55-68.
23. Erdoğan G. Koloğlu endokrinoloji: temel ve klinik: MN Medikal & Nobel; 2005.
24. Amino N. Autoimmune thyroid disease/thyroiditis. *Endocrinology*. 1995;726-41.
25. Chiovato L, Vitti P, Santini F, Lopez G, Mammoli C, Bassi P, et al. Incidence of antibodies blocking thyrotropin effect in vitro in patients with euthyroid or hypothyroid autoimmune thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990;71(1):40-5.
26. Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*. 1997;275(5302):960-3.
27. Braverman LE, Ingbar SH, Vagenakis AG, Adams L, Maloof F. Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1971;32(4):515-21.
28. Ekambaram M, Kumar B, Chowdhary N, Siddaraju N, Kumar S. Significance of eosinophils in diagnosing Hashimoto's thyroiditis on fine-needle aspiration cytology. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2010;53(3):476.
29. Volpé R. The life of Dr. Hakaru Hashimoto. *Autoimmunity*. 1989;3(4):243-5.

30. Hashimoto H. Zur kenntniss der lymphomatosen veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Arch Klin Chir. 1912;97:219-48.
31. Ceyhan B, Özgen G. Otoimmun Tiroid Hastalıkları. Türkiye Klinikleri Journal of Endocrin-Special Topics. 2010;3(2):18-23.
32. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. European journal of endocrinology. 2014;170(6):R241-52.
33. Marwaha R, Sen S, Tandon N, Sahoo M, Walia R, Singh S, et al. Familial aggregation of autoimmune thyroiditis in first-degree relatives of patients with juvenile autoimmune thyroid disease. Thyroid. 2003;13(3):297-300.
34. Segni M, Wood J, Pucarelli I, Toscano V, Toscano R, Pasquino A. Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents: a study of 66 families. Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. 2001;14:1271-5; discussion 97.
35. Binay Ç, Şimşek E. Çocuk ve Adolesanlarda Hashimoto Tiroiditi/Hashimoto thyroiditis in children and adolescents. Osmangazi Tıp Dergisi. 2016;38(2):1-8.
36. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly G. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. Hormone and Metabolic Research. 2011;43(03):200-4.
37. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? Journal of immunology research. 2015;2015.
38. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. Journal of thyroid research. 2011;2011.
39. Weetman A. New aspects of thyroid immunity. Hormone Research in Paediatrics. 1997;48(Suppl. 4):51-4.
40. Weetman AP. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto. European thyroid journal. 2012;1(4):243-50.
41. Koutras D, editor Control of efficiency and results, and adverse effects of excess iodine administration on thyroid function. Annales d'endocrinologie; 1996.
42. Larsen R. Hypothyroidism and thyroiditis. Williams textbook of endocrinology. 2003;12:423-55.
43. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. Endocrine reviews. 1993;14(1):107-20.
44. Srinivasappa J, Garzelli C, Onodera T, Ray U, Louis Notkins A. Virus-induced thyroiditis. Endocrinology. 1988;122(2):563-6.

45. Braverman LE, Cooper D. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
46. Ban Y, Tozaki T, Tobe T, Ban Y, Jacobson EM, Concepcion ES, et al. The regulatory T cell gene FOXP3 and genetic susceptibility to thyroid autoimmunity: an association analysis in Caucasian and Japanese cohorts. *Journal of autoimmunity*. 2007;28(4):201-7.
47. Harach H, Escalante D, Oñativia A, Outes JL, Day ES, Williams E. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *European Journal of Endocrinology*. 1985;108(1):55-60.
48. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2008;4(8):454-60.
49. Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, Kuchinskaya E, Agate L, Shavrova E, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout. *The Lancet*. 1998;352(9130):763-6.
50. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R. Robbins Temel Patoloji. 8. baskı. Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri. 2007:739-50.
51. Izumi Y, Hidaka Y, Tada H, Takano T, Kashiwai T, Tatsumi Ki, et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clinical endocrinology*. 2002;57(1):51-8.
52. Zimmerman RS, Brennan MD, McConahey WM, Goellner JR, Gharib H. Hashimoto's thyroiditis: an uncommon cause of painful thyroid unresponsive to corticosteroid therapy. *Annals of internal medicine*. 1986;104(3):355-7.
53. Takasu N, Yamada T, Takasu M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T, et al. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(8):513-8.
54. Klein I, Levey GS. Unusual manifestations of hypothyroidism. *Archives of internal medicine*. 1984;144(1):123-8.
55. Koloğlu S, Temel EGE. Klinik. Kronik tiroiditler, Nobel Tıp Kitabevi. 2005;4:270-1.
56. Aszalós Z. Some neurological and psychiatric complications in the disorders of the thyroid gland: A pajzsmirigy. *Orvosi hetilap*. 2007;148(7):303-10.
57. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy. *CNS drugs*. 2007;21(10):799-811.
58. Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1142(1):254-65.

59. Choutet P, Lamisse F, Ginies G, Perrotin D, Ployet M, Weill D. Laryngeal edema and alveolar hypoventilation as primary manifestations of hypothyroidism (author's transl). *La semaine des hopitaux: organe fonde par l'Association d'enseignement medical des hopitaux de Paris*. 1980;56(15-16):782-4.
60. Gupta MK. Thyrotropin receptor antibodies: advances and importance of detection techniques in thyroid diseases. *Clinical biochemistry*. 1992;25(3):193-9.
61. LaFranchi S, Geffner ME, Mulder JE. Approach to acquired goiter in children and adolescents.
62. Özata M. Tiroit Hastalıklarına Güncel Yaklaşım. Epsilon Yayınevi, İstanbul. 2005.
63. Ecemiş GC, Çolak R. Tiroiditler. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2013;29(4S):321-7.
64. Blum M, Sipos JA. Overview of the clinical utility of ultrasonography in thyroid disease. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2020.
65. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2000;10(3):251-9.
66. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2001;30(2):315-37.
67. Hadj-Kacem H, Rebuffat S, Mnif-Féki M, Belguith-Maalej S, Ayadi H, Péraldi-Roux S. Autoimmune thyroid diseases: genetic susceptibility of thyroid-specific genes and thyroid autoantigens contributions. *International journal of immunogenetics*. 2009;36(2):85-96.
68. Chardès T, Chapal N, Bresson D, Bès C, Giudicelli V, Lefranc M-P, et al. The human anti-thyroid peroxidase autoantibody repertoire in Graves' and Hashimoto's autoimmune thyroid diseases. *Immunogenetics*. 2002;54(3):141-57.
69. McLachlan SM, Rapoport B. Thyroid peroxidase as an autoantigen. *Thyroid*. 2007;17(10):939-48.
70. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *New England journal of medicine*. 1996;335(2):99-107.
71. Tonacchera M, Cetani F, Costagliola S, Alcalde L, Uibo R, Vassart G, et al. Mapping thyroid peroxidase epitopes using recombinant protein fragments. *European journal of endocrinology*. 1995;132(1):53-61.

72. Rodien P, Madec A-M, Ruf J, Rajas F, Bornet H, Carayon P, et al. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(7):2595-600.
73. Hordon LD, Ross DS, Mulder JE. Thyroid disorders and connective tissue disease.
74. Nordyke RA, Gilbert FI, Miyamoto LA, Fleury KA. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Archives of internal medicine*. 1993;153(7):862-5.
75. Chin HS, Chin DKH, Morgenthaler N, Vassart G, Costagliola S. Rarity of anti-Na⁺/I⁻ symporter (NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid diseases (AITD). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(10):3937-40.
76. Hayashi N, Tamaki N, Konishi J, Yonekura Y, Senda M, Kaeagi K, et al. Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Clinical Ultrasound*. 1986;14(2):123-6.
77. Nordmeyer JP, Shafah TA, Heckmann C. Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study on 123 patients. *European Journal of Endocrinology*. 1990;122(3):391-5.
78. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen L, Hoier-Madsen M, Jacobsen B, Hegedüs L. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *European journal of endocrinology*. 1999;140:512-8.
79. Yeh H-C, Futterweit W, Gilbert P. Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1996;15(12):813-9.
80. Alos N, Huot C, Lambert R, Van Vliet G. Thyroid scintigraphy in children and adolescents with Hashimoto disease. *The Journal of pediatrics*. 1995;127(6):951-3.
81. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
82. Kawakami Y, Fisfalen M-E, Degroot LJ. Proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells from patients with autoimmune thyroid disease to synthetic peptide epitopes of human thyroid peroxidase. *Autoimmunity*. 1992;13(1):17-26.
83. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*. 2009;65(9):732-41.

84. Ross DS, Cooper D, Mulder J. Evaluation and management of thyroid nodules with indeterminate cytology. Up to Date. 2018.
85. Baker BA, Gharib H, Markowitz H. Correlation of thyroid antibodies and cytologic features in suspected autoimmune thyroid disease. The American journal of medicine. 1983;74(6):941-4.
86. Nikolai TF. Recovery of thyroid function in primary hypothyroidism. The American journal of the medical sciences. 1989;297(1):18-21.
87. Burman KD, Ross DS, Mulder JE. Painless thyroiditis. Up to Date version. 2009;17.
88. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. New England Journal of Medicine. 2003;348(26):2646-55.
89. Ross DS. Thyroid hormone suppressive therapy for thyroid nodules and benign goiter. Up Todate. 2011.
90. Tibaldi J, Barzel U. Thyroxine supplementation. Method for the prevention of clinical hypothyroidism. The American journal of medicine. 1985;79(2):241-4.
91. Ross DS. Treatment of primary hypothyroidism in adults. UpToDate, Waltham, MA(Accessed on April 22, 2017). 2018.
92. Takasu N, Komiya I, Asawa T, Nagasawa Y, Yamada T. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. The Lancet. 1990;336(8723):1084-6.
93. McCanlies E, O'Leary LA, Foley TP, Kramer MK, Burke JP, Libman A, et al. Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1998;83(5):1548-51.
94. Ross DS. Disorders that cause hypothyroidism. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2009.
95. Nieman LK, Lacroix A, Martin K. Causes of primary adrenal insufficiency (Addison's disease). Pridobljeno. 2016;17(9):2020.
96. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, Biricotti M, Vita R, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: review of the literature and report of a large series of patients. Autoimmunity reviews. 2016;15(12):1125-8.
97. Antonelli A, Benvenga S. The association of other autoimmune diseases in patients with thyroid autoimmunity. Frontiers Media SA; 2018. p. 540.
98. Radetti G. Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. Paediatric Thyroidology. 2014;26:158-70.

99. Dagdelen Duran I, Agbaht K, Soykan I, Güllü S. Coexistence of autoimmune and allergic diseases with autoimmune thyroid diseases. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017;21(4).
100. Cheung E, Liebman HA. Thyroid disease in patients with immune thrombocytopenia. *Hematology/Oncology Clinics*. 2009;23(6):1251-60.
101. Ross DS, Cooper D, Mulder J. Subclinical hypothyroidism in nonpregnant adults. Waltham, MA: UpTo-Date. 2020.
102. Tezcan K, Nalbant A, Varim C, Tamer A. Hashimoto Tiroiditi Hastalarında Metabolik Sendrom, Obezite ve Menopoz İlişkisi. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2016;6(1):1-6.
103. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*. 2017;38(32):2459-72.
104. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161(1):161-72.
105. Halle M, Berg A, Baumstark MW, König D, Huonker M, Keul J. Influence of mild to moderately elevated triglyceride's on low density lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy men with low high density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis*. 1999;143(1):185-92.
106. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292-333.
107. Pitha J, Kovar J, Skodova Z, Cífková R, Stávek P, Cervenka L, et al. Association of intima-media thickness of carotid arteries with remnant lipoproteins in men and women. *Physiological research*. 2015;64:S377.
108. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clinical biochemistry*. 2001;34(7):583-8.
109. Chen Y, Liu Y, Zhao Y, Fu J, Zhang Y, Liu Y, et al. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and cardiovascular events in the general population: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021.
110. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.

111. Söğüt E, Avcı E, Üstüner F, Arıkan E. Serum aterojenite indeksi olarak (TG/HDL-K) oranının değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2006;4:1-8.
112. Uslu AU, Kucuk A, Icli A, Cure E, Sakiz D, Arslan S, et al. Plasma atherogenic index is an independent indicator of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *The Eurasian journal of medicine.* 2017;49(3):193.
113. Fernández-Macías JC, Ochoa-Martínez AC, Varela-Silva JA, Pérez-Maldonado IN. Atherogenic index of plasma: novel predictive biomarker for cardiovascular illnesses. *Archives of medical research.* 2019;50(5):285-94.
114. Niroumand S, Khajedaluae M, Khadem-Rezaian M, Abrishami M, Juya M, Khodae G, et al. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran.* 2015;29:240.
115. Tekkeşin N, Kılınç C. Türk erişkinlerde framingham risk faktörlerinin araştırılması. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.* 2011;2(1):42-9.
116. Hemann BA, Bimson WF, Taylor AJ. The Framingham Risk Score: an appraisal of its benefits and limitations. *American Heart Hospital Journal.* 2007;5(2):91-6.
117. Yıldız C, Yıldız A, Tekiner F. Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda lipit profili ve plazma aterojenik indeksinin karşılaştırılması/Comparison of serum lipid profile and plasma atherogenic index between premenopausal and postmenopausal women. *Dicle Tıp Dergisi.* 2015;42(1):36.
118. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International archives of medicine.* 2012;5(1):1-6.
119. Keskin H, Kaya Y, Cadirci K, Kucur C, Ziypak E, Simsek E, et al. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio in patients with euthyroid chronic autoimmune thyroiditis. *Endocrine Regulations.* 2016;50(3):148-53.
120. Gullu S, Emral R, Bastemir M, Parkes AB, Lazarus JH. In vivo and in vitro effects of statins on lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis. *European journal of endocrinology.* 2005;153(1):41-8.
121. Klinger MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *Journal of interferon & cytokine research.* 2002;22(9):913-22.
122. Pekgör S, Eryılmaz MA, Kaya İFK. Hipotiroidizmli hastalarda nötrofil-lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi. *Euras J Fam Med.* 2020;9(3):139-46.
123. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003;88(8):3731-7.

124. Duntas LH, Wartofsky L. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? *Thyroid*. 2007;17(11):1075-84.
125. Czarnywojtek A, Owecki M, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Woliński K, Szczepanek-Parulska E, Budny B, et al. The role of serum C-reactive protein measured by high-sensitive method in thyroid disease. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2014;62(6):501-9.
126. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2014;36(4):217-21.
127. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Archives of internal medicine*. 2008;168(6):587-92.
128. Alkaç Ç, Akbaş F, Alkaç B, Atmaca HU. Obezitede tiroid fonksiyonları. *JAREM*. 2014;2:74-6.
129. Song R-h, Wang B, Yao Q-m, Li Q, Jia X, Zhang J-a. The impact of obesity on thyroid autoimmunity and dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*. 2019;10:2349.
130. Vieira-Potter VJ. Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues. *Cellular microbiology*. 2014;16(10):1484-92.
131. Hino J, Nakatani M, Arai Y, Tsuchida K, Shirai M, Miyazato M, et al. Overexpression of bone morphogenetic protein-3b (BMP-3b) in adipose tissues protects against high-fat diet-induced obesity. *International Journal of Obesity*. 2017;41(4):483-8.
132. Baranowska-Bik A, Bik W. The association of obesity with autoimmune thyroiditis and thyroid function-possible mechanisms of bilateral interaction. *International Journal of Endocrinology*. 2020;2020.
133. Lourenço EV, Liu A, Matarese G, La Cava A. Leptin promotes systemic lupus erythematosus by increasing autoantibody production and inhibiting immune regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(38):10637-42.
134. Abella V, Scotece M, Conde J, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Gomez-Reino JJ, et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13(2):100-9.

135. Teixeira PF, Cabral MD, Silva NA, Soares DV, Braulio VB, Couto APC, et al. Serum leptin in overt and subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine treatment and relationship to menopausal status and body composition. *Thyroid*. 2009;19(5):443-50.
136. Drobniak A, Kanecki K, Grymowicz M, Radowski S. Serum leptin concentration in women of reproductive age with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Gynecological Endocrinology*. 2016;32(2):128-31.
137. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, Habeos IG, Makri MG, et al. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid*. 2006;16(1):73-8.
138. Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard M, Franklyn J. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clinical endocrinology*. 2001;55(2):233-9.
139. Brunova J, Bruna J, Joubert G, Koning M. Weight gain in patients after therapy for hyperthyroidism. *South African Medical Journal*. 2003;93(7):529-31.
140. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein (a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid*. 2000;10(9):803-8.
141. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Freedman DB, Crook M, Doré CJ, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *The American journal of medicine*. 2002;112(5):348-54.
142. Iacobellis G, Cristina Ribaudo M, Zappaterreno A, Valeria Iannucci C, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clinical endocrinology*. 2005;62(4):487-91.
143. Manji N, Boelaert K, Sheppard M, Holder R, Gough S, Franklyn J. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clinical endocrinology*. 2006;64(2):125-8.
144. Baliarsingh S, Sharma N, Mukherjee R. Serum uric acid: marker for atherosclerosis as it is positively associated with "atherogenic index of plasma". *Archives of physiology and biochemistry*. 2013;119(1):27-31.
145. Alamdari S, Amouzegar A, Tohidi M, Gharibzadeh S, Kheirkhah P, Kheirkhah P, et al. Hypothyroidism and lipid levels in a community based study (TTS). *International journal of endocrinology and metabolism*. 2016;14(1).
146. Zhenjiang H, Zhaoxin M, Jingyu Z, Hong F, Jianzhang H. The correlation of blood lipid profile and its ratio, cystatin C and homocysteine of thyroid dysfunction. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;5(4):108.

147. James SR, Ray L, Ravichandran K, Nanda SK. High atherogenic index of plasma in subclinical hypothyroidism: Implications in assessment of cardiovascular disease risk. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2016;20(5):656.
148. Madhura N, Shankar M, Narasimhappa S. Subclinical Hypothyroidism (SH) and Atherogenic Index of Plasma (AIP) in Women: A Case-Control Study From a Tertiary Care Hospital in South India. *Cureus*. 2020;12(9).
149. Michalopoulou G, Alevizaki M, Piperigos G, Mitsibounas D, Mantzos E, Adamopoulos P, et al. High serum cholesterol levels in persons with 'high-normal' TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *European Journal of Endocrinology*. 1998;138(2):141-5.
150. Chandrashekara S, Dhote SV, Anupama K. The differential influence of immunological process of autoimmune disease on lipid metabolism: a study on RA and SLE. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2019;34(1):52-9.
151. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, Beiser A, Leip EP, D'Agostino RB, et al. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *The American journal of cardiology*. 2004;94(1):20-4.
152. Silva N, Santos O, Morais F, Gottlieb I, Hadlich M, Rothstein T, et al. Subclinical hypothyroidism represents an additional risk factor for coronary artery calcification, especially in subjects with intermediate and high cardiovascular risk scores. *European journal of endocrinology*. 2014;171(3):327-34.
153. Rodondi N, Bauer DC, Gussekloo J. Risk of coronary heart disease and mortality for adults with subclinical hypothyroidism. *Jama*. 2010;304(22):2481-2.
154. Gencer B, Collet T-H, Virgini V, Auer R, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular outcomes among prospective cohort studies. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2013;13(1):4-12.
155. Verma R, Verma A, Gupta P, Agrawal N. Coronary artery calcium scoring is a better predictor of cardiac risk in subclinical hypothyroidism patients with low-risk Framingham score. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2016;20(6):756.
156. Tsou M-T. Subclinical Hypothyroidism Represents Visceral Adipose Indices, Especially in Women With Cardiovascular Risk. *Journal of the Endocrine Society*. 2021;5(6):bvab028.
157. Nair SN, Kumar H, Raveendran M, Menon VU. Subclinical hypothyroidism and cardiac risk: lessons from a South Indian Population Study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2018;22(2):217-22.
158. Yetkin D, Dogantekin B. The lipid parameters and lipoprotein (a) excess in Hashimoto thyroiditis. *International Journal of Endocrinology*. 2015;2015.

159. Biyikli HH, Arduc A, Isik S, Ozuguz U, Caner S, Dogru F, et al. Assessing the relationship between serum ghrelin levels and metabolic parameters and autoimmunity in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine Practice*. 2014;20(8):818-24.
160. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, Nanba K, Nomura H, et al. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. *Endocrine journal*. 2010;57(3):253-8.
161. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *British medical bulletin*. 2011;99(1).
162. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens)*. 2013;12(1):12-8.
163. Vanderpump M, Tunbridge W, French J, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical endocrinology*. 1995;43(1):55-68.
164. Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2000;29(2):357-74.
165. Lavin N. *Manual of endocrinology and metabolism*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
166. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(2):174-80.
167. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *The American journal of medicine*. 2010;123(2):183. e1-. e9.
168. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocrine reviews*. 2008;29(6):697-725.
169. Joffe BI, Distiller LA. Diabetes mellitus and hypothyroidism: strange bedfellows or mutual companions? *World journal of diabetes*. 2014;5(6):901.
170. Vondra K, Vrbikova J, Dvorakova K. Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus. *Minerva endocrinologica*. 2005;30(4):217-36.
171. Gierach M, Gierach J, Skowrońska A, Rutkowska E, Spychalska M, Pujanek M, et al. Hashimoto's thyroiditis and carbohydrate metabolism disorders in patients hospitalised in the Department of Endocrinology and Diabetology of Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz between 2001 and 2010. *Endokrynologia Polska*. 2012;63(1):14-7.

172. Mouradian M, Abourizk N. Diabetes Mellitus and Thyroid Disease. *Diabetes Care*. 1983;6(5):512-20.
173. Berta E, Lengyel I, Halmi S, Zrínyi M, Erdei A, Harangi M, et al. Hypertension in thyroid disorders. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:482.
174. Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1994;23(2):379-86.
175. Önalán E, Dönder E. Neutrophil and platelet to lymphocyte ratio in patients with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2020;91(2):310.
176. Aktas G, Sit M, Dikbas O, Erkol H, Altinordu R, Erkus E, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2017;63:1065-8.
177. Demir AD. Relationship of the platelet distribution width/platelet count ratio with thyroid antibody levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Journal of International Medical Research*. 2021;49(9):03000605211043241.
178. McConahey WM, Keating JR FR, Butt HR, Owen JR CA. Comparison of certain laboratory tests in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1961;21(8):879-86.
179. Savas E, Sahin AZ, Aksoy SN, Tascan A, Sayiner ZA, Ozkaya M. Serum levels of inflammatory markers in patients with thyroid dysfunction and their association with autoimmunity status. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(2):4485-90.
180. Vural EZT, Gönenç I, Arslan ME, Atmaca M. Positivity rates of thyroid antibodies (anti-TPO and anti-TG) in patients with thyroid disorders. *The Journal of Turkish Family Physician*. 2016;7(1):16-21.
181. Engler H, Riesen W, Keller B. Anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies in thyroid diseases, non-thyroidal illness and controls. Clinical validity of a new commercial method for detection of anti-TPO (thyroid microsomal) autoantibodies. *Clinica chimica acta*. 1994;225(2):123-36.
182. Valea A, Carsote M, Moldovan C, Georgescu C. Chronic autoimmune thyroiditis and obesity. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2018;53(1):64-9.
183. Zhu X, Yu L, Zhou H, Ma Q, Zhou X, Lei T, et al. Atherogenic index of plasma is a novel and better biomarker associated with obesity: a population-based cross-sectional study in China. *Lipids in Health and Disease*. 2018;17(1):1-6.
184. Moussavi Javardi MS, Madani Z, Movahedi A, Karandish M, Abbasi B. The correlation between dietary fat quality indices and lipid profile with Atherogenic index of plasma in obese and non-obese volunteers: A cross-sectional descriptive-analytic case-control study. *Lipids in Health and Disease*. 2020;19(1):1-9.

185. Lee MJ, Kim BY, Ma JS, Choi YE, Kim YO, Cho HJ, et al. Hashimoto thyroiditis with an unusual presentation of cardiac tamponade in Noonan syndrome. Korean journal of pediatrics. 2016;59(Suppl 1):S112.
186. Iida K, Hino Y, Ohara T, Chihara K. A case of myxedema coma caused by isolated thyrotropin stimulating hormone deficiency and Hashimoto's thyroiditis. Endocrine journal. 2011;58(2):143-8.



8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onay Formu

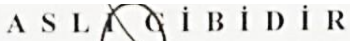
 **T.C.**
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 18/11/2020
TOPLANTI NO : 2020/22

KARARLAR :

14- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "Haşimoto Tiroiditi Tanılı Hastaların Serum Aterojenite İndeksi Açısından Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.


ASL İBİDİR


Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek 2: Yeni Etik Kurul Onay Formu



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 05/04/2023
TOPLANTI NO : 2023/07

KARARLAR :

- 12- 18/11/2020 tarih ve 2020/22 sayılı toplantıda uygun bulunan Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Muammer BİLİCİ'nin sorumluluğunda yürütülen "Haşimoto Tiroiditi Tanılı Hastaların Serum Aterojenite İndeksi Açısından Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" konulu çalışma başlığının "Hashimoto Tiroiditi Tanılı Hastaların Serum Aterojenite İndeksi Açısından Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" olarak değiştirilmesinin uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I / G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı