



T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOİMMUN TROİDİTLERDE SİRTUİN1, SESTRİN2 DÜZEYİ VE
KEAP1/NRF2 SİNYAL YOLAĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Betül Nur ŞAHBUDAK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Suzan TABUR

GAZİANTEP
EKİM -2025



T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOİMMUN TROİDİTLERDE SİRTUİN1, SESTRİN2 DÜZEYİ VE
KEAP1/NRF2 SİNYAL YOLAĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Betül Nur ŞAHBUDAK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Suzan TABUR

GAZİANTEP
EKİM-2025

TEZ ONAY SAYFASI

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

**OTOİMMUN TROİDİTLERDE SİRTUİN, SESTRİN2 DÜZEYİ VE
KEAP1/NRF2 SİNYAL YOLAĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Betül Nur ŞAHBUDAK

TARİH

08/10/2025

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....
Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Mustafa ARAZ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....
Prof. Dr.Suzan TABUR
Tez Danışmanı

Tez Jürisi:

1. Prof. Dr. Suzan Tabur
2. Prof.Dr. Mustafa ARAZ
3. Prof. Dr. Özlem USALAN

Yedek Jüri

- 1.Doç.Dr. Havva YEŞİL ÇINKIR
2. Doç.Dr. Aydın AYTEKİN

TEŞEKKÜR

Okumuş olduğunuz bu tez çalışmasının fikir aşamasından tamamlanmasına kadar her dönemde desteğini esirgemeyen, kendisiyle çalışmaktan çokça mutluluk ve gurur duyduğum tez hocam sayın Prof. Dr. Suzan TABUR 'a bana katmış olduğu bilimden aile hayatına kadar olan maddi manevi olarak her şey için teşekkürü bir borç bilirim. Dört yıldır almakta olduğum dahiliye ihtisası süresince eğitimime ve bilgi birikimime katkı sağlayan kıymetli hocalarıma, yandal uzmanı ablalarım, abilerime ve usta çırak ilişkisiyle çok şey öğrendiğim ve birlikte çalıştığım kıdemlilerime, zorlu asistanlık sürecimizde hep beraber mücadele ettiğimiz çalışma arkadaşlarıma en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Tezin oluşum sürecinden ilerleyişine her aşamada desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Seyithan TAYSI hocam başta olmak üzere tüm ekip arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayat boyu en büyük destekçim, gözümü dünyaya ilk açtığım andan bu yana her manada eğitimime katkı sağlayan, her zaman ellerimden tutan maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olan canım anneme ve biricik canım babama, bana her alanda daima destek olan tüm kardeşlerini her zaman destekleyen yeri geldiğinde bir baba edasıyla sarıp sarmalayan sürekli bizleri görüp gözeten ve her zaman arkamızda olan güzel yürekli Ahmet abiciğime, anne kucacı gibi bizi saran sevgisiyle kuşatan merhametli canım Arzu ablama , naif kalbiyle ve güzelliği ile bize ışık olan bitaneciğimiz Tuğba'ma, evimizin süslüsü küçüğü hiç büyümeyeni ve kalbimizin en güzel köşesi olan güzeller güzeli Esra'ma tüm eğitim süresince destek ve sabırları için sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca hayatıma girip bana yeğen sevgisi tattıran tüm çalışma masalarım ortaklık eden canım yeğenlerim Kerem, Burak, Ebrar ve Asel'ciğime varlıkları için çok teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği günden beri akademik olarak her zaman daha ileri gitmemi isteyen ve bu konuda desteğini esirgemeyen tüm nazımı çeken bir an bile beni bu süreçte yalnız bırakmayan çok değerli eşim Deniz Deniz'e teşekkürlerimi sunarım. İyi ki varsınız, hep var olun, çünkü varlığınız çok güzel.

Bu tez çalışması Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: TF.UT.24.17).

EKİM -2025

Dr. Betül Nur Şahbudak

ÖZET

ŞAHBUDAK BN. OTOİMMÜN TİROİDİTLERDE SİRTUİN,SESTRİN2 DÜZEYİ VE KEAP1/NRF2 SİNYAL YOLAĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ. GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, TIPTA UZMANLIK TEZİ, GAZİANTEP, 2025.

Amaç: Bu çalışmada, otoimmün tiroid hastalıkları olan bireylerde (Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı) Sirtuin1, Sestrin2 düzeyleri ile Keap1/Nrf2 sinyal yolağının bileşenleri değerlendirilerek, oksidatif stres ve inflamasyon parametreleriyle olan ilişkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 18-65 yaş arasında 94 hasta (Hashimoto ve Graves hastalığı tanılı) ve 52 sağlıklı kontrol birey dahil edildi. Vücut kitle indeksi >30 olanlar, sistemik hastalığı (DM, HT, malignite vb.) bulunanlar ve gebeler dışlandı. Tüm katılımcılardan rutin biyokimya, hemogram,HbA1c,otoimmün markerlar (anti tpo , trab) inflamasyon belirteçleri (CRP, sedimantasyon), Sirtuin1, Sestrin2, Keap1 ve Nrf2 düzeyleri elde edildi. Ayrıca hastaların karotis intima-media kalınlığı (CIMT) ultrasonografik olarak değerlendirildi, kan basıncı ölçünleri yapıldı.

Bulgular: Kontrol grubunda karotis intima-media kalınlığı, graves grubuna göre anlamlı şekilde artmıştı.Hem Hashimoto hem Graves gruplarında NLR (nötrofil/lenfosit oranı) sağlıklı kontrole göre yüksekti.Hashimoto grubunda Sestrin2 ve Keap1 düzeylerinde anlamlı farklılıklar izlendi.Graves grubunda ise Sirtuin1 düzeyleri düşüktü; bu durum aktive NF-κB yolu ile ilişkili bulunmuş olabilir.CRP, sedimantasyon, trigliserid ve beyaz küre düzeyleri ile biyobelirteçler arasında çeşitli korelasyonlar saptandı.Oksidatif stres belirteçleri ile CIMT, TRAb ve anti-TPO antikorları arasında klinik olarak anlamlı ilişkiler bulundu.

Sonuç: Otoimmün tiroid hastalıklarında, özellikle Hashimoto tiroiditinde Keap1/Nrf2 yolu, Sirtuin1 ve Sestrin2 gibi oksidatif stres ve inflamasyon belirteçleri anlamlı şekilde değişmektedir. Bu parametrelerin, erken vasküler hasarı (CIMT) ve inflamatuvar süreci yansıttığı; ayrıca tedavi planlaması ve prognoz açısından potansiyel biyobelirteçler olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto, Graves, Keap1/Nrf2, Sirtuin1, Sestrin2,

ABSTRACT

ŞAHBUDAK BN. THE EVALUATION OF SIRTUIN, SESTRIN2 LEVELS, AND THE KEAP1/NRF2 SIGNALING PATHWAY IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS. GAZIANTEP UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, SPECIALTY THESIS, GAZIANTEP, 2025.

Objective: This study aimed to evaluate the levels of Sirtuin1, Sestrin2, and components of the Keap1/Nrf2 signaling pathway in individuals with autoimmune thyroid diseases (Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease), and to investigate their associations with oxidative stress and inflammatory markers.

Materials and Methods: A total of 94 patients (diagnosed with Hashimoto's thyroiditis or Graves' disease) aged 18–65 years and 52 healthy control individuals were included in the study. Participants with BMI >30, systemic diseases (e.g., diabetes mellitus, hypertension, malignancy), or pregnancy were excluded. Biochemical parameters, complete blood count, HbA1c, autoimmune markers (anti-TPO, TRAb), inflammatory markers (CRP, ESR), and levels of Sirtuin1, Sestrin2, Keap1, and Nrf2 were evaluated. Carotid intima-media thickness (CIMT) was measured via ultrasonography, and blood pressure recordings were obtained.

Results: CIMT was significantly higher in the control group compared to the Graves group. NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) was elevated in both the Hashimoto and Graves groups compared to healthy controls. In the Hashimoto group, Sestrin2 and Keap1 levels showed significant differences. In the Graves group, Sirtuin1 levels were markedly decreased, possibly associated with activation of the NF-κB pathway. Significant correlations were observed between oxidative stress markers and CRP, ESR, triglycerides, and white blood cell counts. Oxidative stress markers were also significantly associated with CIMT, TRAb, and anti-TPO antibody levels.

Conclusion: In autoimmune thyroid diseases—particularly Hashimoto's thyroiditis—markers related to oxidative stress and inflammation, such as Keap1/Nrf2 pathway, Sirtuin1, and Sestrin2, show significant alterations. These biomarkers may reflect early vascular damage (CIMT) and inflammatory processes, and may have clinical relevance for prognosis and therapeutic planning.

Keywords: Hashimoto, Graves, Keap1/Nrf2, Sirtuin1, Sestrin2,

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGE VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Troid Bezi ve Fonksiyonları	5
2.1.1. Tiroid Hormonlarının Fizyolojisi	5
2.1.2. Tiroid Hormonunun Genel Etkileri	6
2.2. Tiroid Otoantikorları	9
2.2.1. AntiTPO.....	9
2.2.2. AntiTg.....	10
2.2.3. Tiroglobulin	10
2.2.4. Kalsitonin	11
2.2.5. TSH Reseptör Antikoru	11
2.3. Troiditler.....	12
2.3.1. Hashimoto.....	13
2.3.2. Graves.....	14
2.4. Otoimmün Tiroid Hastalıkları ve Karotis İntima-Media Kalınlığı (CIMT)....	15
2.5. Otoimmün Troiditlerde Nötrofil /Lenfosit Oranı (NLR).....	15
2.6. Oksidatif Stres Biyobelirteçleri	16
2.7. Nrf2 Merkezli Sinyal Yolunun Hastalıklarla İlişkisi	20
2.7.1. Kanser.....	20
2.7.3. Metabolik Hastalıklar	21
2.7.4. Dokuya Özgü ve Yolaklar Arası Etkileşim	21

2.7.5. Sestrin2	24
2.7.6. Sirtuin1	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1.Çalışmanın Dizaynı	29
3.2. Gönüllülerin Seçimi.....	29
3.3. Hasta Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	29
3.4. Hasta Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri.....	29
3.5. Sağlıklı Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	30
3.7. Verilerin Toplanması.....	30
3.8. Laboratuvar Yöntemi.....	30
3.9. İstatistiksel Yöntem	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	86
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	93
7. KAYNAKLAR	97

SİMGE VE KISALTMALAR

ALS	: Amyotrofik lateral skleroz
AMPK	: AMP'ye bağımlı protein kinaz
AMPK	: AMP'ye bağımlı protein kinaz
AntiTg	: Anti tiroglobulin
AntiTPO	: Tiroid peroksidaz
AP-1	: Aktivatör protein-1
ARE	: Antioxidant Response Element
ATA	: Anti-tiroid antikorları
ATP	: Adenozin trifosfat
CIMT	: Karotis İntima-Media Kalınlığı
CRP	: C-Reaktif Protein
DIT	: Diiyodotirozin
GH	: Graves hastalığı
HBA1C	: Hemoglobın a1c
HIF-1alfa	: Hipoksiyle indüklenebilen faktör-1-alfa
Hi95	: Hipoksi kaynaklı gen 95
HMG-CoA redüktaz	: 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz
HO-1	: hem oksijenaz-1
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HPT	: Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid
Keap1	: Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1
LDLR	: LDL reseptörü
MIT	: Monoiyodotirozin
Mrna	: Messenger RNA
MTK	: Medüller tiroid kanseri
Mtor	: Rapamisin memeli hedefi
mTORC1	: Rapamisin hedefi olan kompleks 1
Na/I	: Sodyum /iyot kanalı
NAD⁺	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NF-Kb	: Nüklear Faktör kappa B

NLR	: NÖTROFIL /LENFOSİT ORANI
Nrf2	: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2
OİTH	: Otoimmün tiroid hastalığı
PBMC	: Periferik kan mononükleer hücrelerinde
RAIU	: Radyoaktif İyot Uptake
ROS	: Reaktif oksijen türlerine
SCH	: Subklinik hipotiroidi
SED	: Sedimentasyon
SIRT	: SİRTUİN
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin
TG	: Tioglobulin
TPO	: Tiroid peroksidaz
TRAb	: TSH reseptör antikorları
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
TSH-R	: Tiroid uyarıcı hormon reseptörü
TSI	: Tiroid stimüle edici immünoglobulinleri

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Troid Hormon Sentezi.....	5
Şekil 2.2. Nrf2 aktivasyonunun ve buna bağlı ARE kaynaklı antioksidan gen ifadesinin baş düzenleyicisi olarak Keap1.	17
Şekil 2.3. Nrf2'nin Keap1'den ayrışmasına neden olan mekanizmalar.	18
Şekil 2.4. Nrf2 aktivasyonunun ana düzenleyicisi olarak Keap1	19
Şekil 2.5. Hastalık süreçlerinde ve ilgili durumlarda koruyucu olarak Nrf2.	20
Şekil 2.6. Sestrin2 etki mekanizması	26
Şekil 2.7. Sirt1 etki mekanizması	27



TABLOLAR

Tablo 2.1. Otoantikörler ve Otoimmün Tiroititlerdeki Düzeyleri.....	10
Tablo 2.2. Nrf2 ve tiroit arasındaki ilişki.....	23
Tablo 2.3. Sestrin2 ve tiroit ilişkisi.....	25
Tablo 2.4. Sirtuin alt tipleri.....	26
Tablo 2.5. Sirt1 ve tiroide genel bakış tablosu.....	28
Tablo 4.1. Demografik özelliklerin gruplara göre karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.2. Sayısal değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.3. ≤ 35 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.4. >35 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.5. Bireylerin sayısal değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.66. ≤ 35 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.7. >35 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.8. Graves grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki.....	42
Tablo 4.9. Hashimoto grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki.....	45
Tablo 4.10. Kontrol grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki.....	48
Tablo 4.11. Graves ve ≤ 35 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki.....	51
Tablo 4.12. Hashimoto ve ≤ 35 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki.....	54
Tablo 4.13. Kontrol ve ≤ 35 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki.....	57
Tablo 4.14. Graves ve >35 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki.....	60
Tablo 4.15. Hashimoto ve >35 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki.....	63

Tablo 4.16. Kontrol ve >35 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki.....	66
Tablo 4.17. Hasta grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki	69
Tablo 4.18. Kontrol grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki	72
Tablo 4.19. Hasta ve ≤ 35 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki.....	75
Tablo 4.20. Hasta ve >35 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki.....	78
Tablo 4.21. Kontrol ve ≤ 35 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki.....	81
Tablo 4.22. Kontrol ve >35 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki.....	84

1. GİRİŞ

Otoimmün hastalık tüm dünyada giderek daha sık gözlenmektedir. Otoimmün hastalıklar içinde en sık etkilenen organ tiroiddir. Otoimmün tiroid hastalıkları Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı (GH), ilaca bağlı otoimmun tiroiditler ve doğum sonrası tiroiditler olabilir. Hashimoto tiroiditi daha çok hipotiroidi, GH ise daha çok tirotoksikozla kendini gösterir(1).

Tiroiditler, tiroid bezinin inflamasyonu ile seyreden bir grup hastalıktır. Farklı etyolojik nedenlere bağlı olarak gelişmektedir. Tiroiditlerin klasifikasyonu, semptomların başlangıcına, etyolojiye ve klinik duruma göre farklılık göstermektedir. Tiroiditler ağrı varlığına göre (ağrılı, ağrısız), başlangıç hızına göre (akut, subakut veya kronik) ya da etyolojilerine göre farklı sınıflandırılmaktadır. Tiroiditlerin etyolojisinde otoimmün hastalıklar (Hashimoto tiroiditi, postpartum tiroidit veya ağrısız tiroidit), viral enfeksiyonlar (ağrılı subakut tiroidit ya da süpüratif tiroidit), ilaçlar (amiodaron, lityum, interferonlar, interlökin-2, “check-point” inhibitörleri) ve fibrozis (Riedel tiroiditi) yer almaktadır(2).

Tiroide özgü otoantikorlarla karakterize Hashimoto tiroiditi, en yaygın otoimmün bozukluklardan biridir. Kesin etiyolojisi tam olarak açıklanmamış olsa da, Hashimoto tiroiditi genetik unsurlar, çevresel faktörler ve epigenetik etkiler arasındaki etkileşimle ilişkilidir. Hücrel ve humoral bağışıklık hastalığının gelişiminde önemli bir rol oynar; bu nedenle, T ve B hücreleri inflamatuvar infiltrasyonu sıklıkla bulunur. Hastalığın histopatolojik özellikleri arasında lenfoplazmasitik infiltrasyon, germinal merkezlerle lenfoid folikül oluşumu ve parankimal atrofi bulunur(3). Klinik olarak, Hashimoto tiroiditi esas olarak tiroid bezinin hasar görmesi nedeniyle sistemik belirtilerle karakterizedir ve primer hipotiroidizm geliştirir. Hashimoto tiroiditinin tanısı klinik ve klinik özelliklere, tiroid antijenlerine (tiroid peroksidaz) karşı serum antikorlarının pozitifliğine ve sitolojik incelemede lenfositik infiltrasyona dayanır(4).

Graves hastalığı (GD), tiroid hormonlarının aşırı üretimine (hipertiroidizm) yol açan organa özgü bir otoimmün hastalıktır. Birçok bozukluk hipertiroidizme yol açsa da, GD Batı Ülkelerinde yıllık 20 vaka/100.000 kişi insidansı ile en sık görülen nedendir(5). GD, tiroid antijenlerine karşı bağışıklık toleransının bozulmasıyla

karakterize edilen başlıca otoimmün tiroid bozukluklarından biridir. GD klinik olarak tirotoksikoz ve serum anti-tiroid antikorlarının (ATA) ve bezdeki otoreaktif lenfositlerin varlığıyla karakterize edilir. Tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörü (TSH-R), tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobulin (Tg), toleransın bozulmasına katkıda bulunan immünojeniteye sahiptir(6).

Graves hastalığı, klasik bir otoimmün tiroid hastalığı olan SIRT1'in rolü hakkında çok az şey bildirilmiştir. Sarumaru ve arkadaşları, SIRT1 genindeki polimorfizmlerin tiroid otoantikor üretimindeki artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (7). SIRT1, GD ile ilişkili inflamatuvar süreçlerin negatif düzenleyicisi olarak hareket edebilir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, Graves hastalığı olan hastalar periferik kanlarında azalmış SIRT1 ekspresyonu ve aktive edilmiş NF- κ B yolu sergilemiştir(8). Daha ileri analizler, SIRT1'in p65 deasetilasyonu yoluyla NF- κ B yolu aktivitesini inhibe ettiğini ortaya koymuştur. Ancak, Graves hastalığı olan hastalarda periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC'ler) epigenetik modifikasyon genlerinin düzensizliğinin, histon H4 hipoasetilasyonu ve histon deasetilazlar bir ve ikinin mRNA ekspresyonunda önemli bir artışa yol açtığına dair aksine raporlar da vardır. İkisi arasındaki fark şimdilik belirsizdir(9).

Sestrin2, antioksidan savunma, otofaji ve mTOR sinyalleme gibi çeşitli hücresel işlevleri düzenleyen strese duyarlı bir proteindir. Son çalışmalar, Sestrin2'nin stresli koşullarda HO-1 ekspresyonunu ve aktivitesini düzenleyebileceğini öne sürmektedir. Sestrin2 eksikliğinin, kardiyomiyositlerde HO-1 ekspresyonunda azalmaya ve oksidatif stres kaynaklı hücre ölümüne karşı artan duyarlılığa yol açtığı bulunmuştur(10). Bir araştırma çalışması, Sestrin2'nin majör depresif bozukluk bağlamında temel bir bileşen olarak belirgin katılımını açıklığa kavuşturmuş ve böylece çeşitli patolojik koşullar yelpazesindeki geniş kapsamlı etkilerini aydınlatmıştır(11). Sestrin 2 ve HO-1 arasındaki çapraz konuşmanın altında yatan kesin mekanizma belirsizdir, ancak Nrf2 yolu gibi sinyal yollarını içerebilir(12). Sestrin2'nin Nrf2 sinyallemesini uyardığı ve antioksidan etkilerine katkıda bulunabilecek HO-1 gibi Nrf2 hedef genlerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir(13).

Transkripsiyon faktörü nükleer eritroid faktör 2-benzeri 2 (Nrf2) merkezli sinyal yolu, son 15 yılda kanser, nörodejeneratif ve metabolik hastalıklar gibi

oksidatif stresle geniş ölçüde ilişkili hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için bir hedef olarak ortaya çıkmıştır. Nrf2'nin rolleri genel sitoproteksiyonun ötesine genişlemektedir ve dokuya özgü fonksiyonların yanı sıra diğer yollarla olan etkileşimini de kapsamaktadır(14). Tiroid bezi, ana fizyolojik işlevi olan tiroid hormonlarının sentezi ve salgılanması için reaktif oksijen türlerine güvenir. Birkaç yıl önce, Nrf2, tiroiddeki antioksidan yanıtın yanı sıra, tiroid hormonu sentezi için substrat görevi gören ana tiroid proteini olan tiroglobulinin transkripsiyonu ve işlenmesinin merkezi bir düzenleyicisi olarak karakterize edildi(15).

Tiroid bezinin oksidatif stresle özel bir ilişkisi vardır. Bir yandan, diğer tüm dokular gibi, reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı kendini savunması gerekir. Öte yandan, diğer çoğu dokudan farklı olarak, diğer dokuların homeostazına katkıda bulunan hormonlarını sentezlemek için reaktif oksijen türleri de üretmelidir. Bu nedenle tiroid, ROS'a sürekli maruz kalma karşısında kendi homeostazını korumak için antioksidan savunma sistemlerine de güvenmelidir. Ana endojen antioksidan sistemlerden biri, transkripsiyon faktörü Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) ve sitoplazmik inhibitörü Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1 (Keap1) merkezli yoldur(16, 17). Son birkaç yılda, Keap1/Nrf2 yolu ile tiroid fizyolojisi ve otoimmünite, guatr, hipotiroidizm, hipertiroidizm ve kanser dahil olmak üzere çeşitli tiroid patolojileri arasında birden fazla bağlantı ortaya çıkmıştı(18).

Bu çalışmada literatürdeki mevcut verilerden yola çıkarak otoimmün troiditlerde Sirtuin, Sestrin2 düzeyi ve keap1/nrf2 sinyal yolağının değerlendirildi. Yaptığımız çalışmanın amacı otoimmün troiditlerin etiyopatogenezini aydınlatmak ve tedavi sürecine katkıda bulunmaktır.

Toplanan verilerden yola çıkarak çalışmamızda 18-65 yaş arasında olan hashimoto, graves hastalığı olan kadın ve erkek toplam 75 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü birey dahil edildi. Vücut kitle indeksi (VKİ)> 30 olan, otoimmün hastalığı olan, romatolojik ek hastalığı olan, kanser olan, diabetes mellütusu olan, hipertansiyonu olan, gebe olan bireyler çalışma dışı tutuldu. Tüm hastalardan rutin kan parametreleri ve Sirtuin1 Sestrin2 ve keap1/nrf2 düzeyleri görüldü, hastaların dinlenmiş bir şekilde tansiyonları ölçüldü, ultasonografi ile karotis intima-media kalınlığı ölçüldü. Hastalar sağlıklı kontrol grubundaki bireylerle karşılaştırılarak

hastaların oksidatif stres/inflamasyon durumunu değerlendirmek, erken tanı ve prognoz açısından yeni verilerin elde edilmesi amaçlandı.



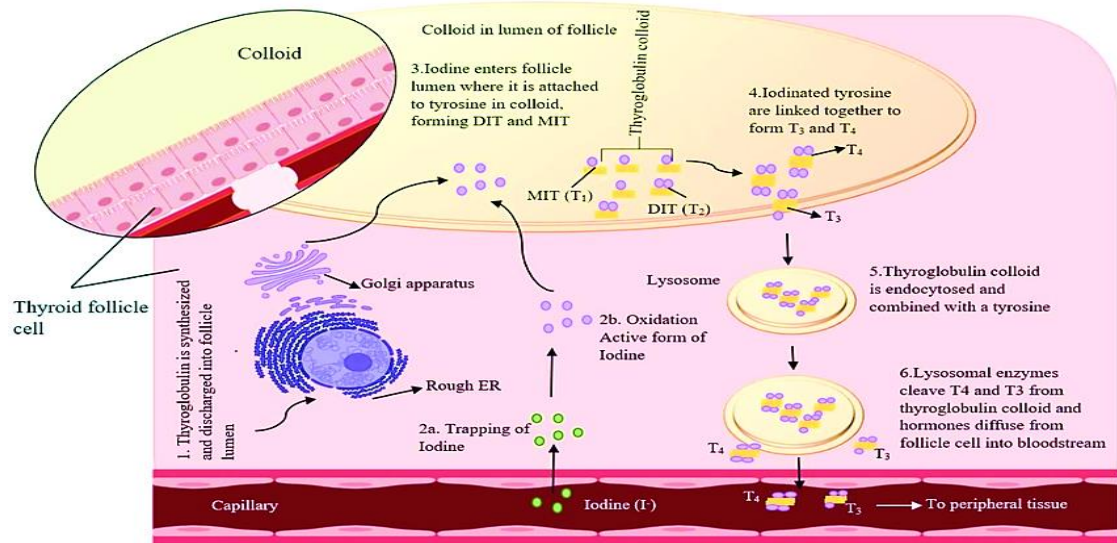
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları

2.1.1. Tiroid Hormonlarının Fizyolojisi

Tiroid bezi, boynun ön alt kısmında, tiroid kıkırdağının alt hizası ile üçüncü ve dördüncü trakeal kıkırdak seviyeleri arasında konumlanan, iki lobdan oluşan ve bu lobları isthmus adı verilen yapı ile birbirine bağlı olan büyük bir endokrin organdır. Bu bez, başlıca tiroksin (T₄) ve triiodotironin (T₃) adlı hormonları salgılayarak, vücutta pek çok metabolik sürecin düzenlenmesinde kritik rol oynar. Tiroid bezinin işlevleri, hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve ardından hipofiz bezinden salınan tiroid stimulan hormon (TSH) aracılığıyla düzenlenir. TSH, hipofiz bezinin ön kısmının medial bölgesinden, günlük ritme bağlı olarak atımlar hâlinde (pulsatil) salınır ve tiroid bezinin hormon üretimini doğrudan uyarır(19).

Tiroid bezinde hormon sentezi, iyotun beze alınması ve bezin büyümesi gibi süreçler, tiroid stimulan hormonun (TSH) tiroid üzerindeki etkilerine bağlı olarak gerçekleşir. Kanda tiroid hormon düzeylerinde meydana gelen değişikliklere karşılık olarak hipofiz bezi, TSH salgısını artırarak ya da azaltarak bir geri bildirim mekanizması yürütür. TSH'ya özgü reseptörler, tiroid bezindeki folikül hücrelerinin hücre zarında yer alır(19, 20).



Şekil 2.1. Tiroid Hormon Sentezi

Tiroid hormonlarının üretim sürecinde ilk adım, iyodun plazmadan tiroid hücrelerine aktif taşıma yoluyla alınmasıdır. Bu taşımada, tiroid hücre zarında yer alan ve "Na/I simporter" olarak adlandırılan özel bir protein etkin rol oynar(21).

Sentezin ikinci basamağı iyodun okside olmasıdır. İyot, hücre içerisinde otokontrol mekanizmayla belli bir seviyeye ulaşmaya kadar oksitlenir. Elementer iyot tirozin amino asidinin aromatik zincirine bağlanır. Bu olaya organifikasyon denir. Tirozine bir iyodun bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MIT), iki iyodun bağlanmasıyla diiyodotirozin (DIT) oluşur. MIT ve DIT hormonal olarak inaktiftir(22).

Sentezin üçüncü ve son basamağı eşleşmedir (coupling). MIT ve DIT molekülü birleşerek triiyodotironini (T3), iki tane DIT molekülü birleşerek tiroksini (T4) oluşturur (17). Dolaşımdaki T4'ün tamamı ve T3'ün %20'si tiroid bezinde üretilir. T3'ün büyük bir kısmı karaciğer ve böbrek gibi dokularda 5'-deiodinaz enzimi aracılığıyla T4'ün deiodinasyonu sonucu ortaya çıkar. T3'ün tiroid hormon reseptörlerine olan etkisi T4'ten 4- 10 kat daha fazladır. Ayrıca tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmı T3'ün nükleer reseptörlerine bağlanması ve sonrasında tiroid hormonuna yanıtı gen dizilerinin ekspresyonunun düzenlemesi ile oluşur. Tiroid hormonlarının yarı ömrü T4 için 1 hafta, T3 için 1- 3 gündür(19, 23).

T3 ve T4 hormonlarının sentezi TSH uyarısı altında peroksidaz enzimi aracılığıyla olur. Tiroid peroksidaz enzimleri foliküler hücrelerde iyodun oksidasyonu, organifikasyonu ve eşleşmesini katalizler. Peroksidaz enziminin eksikliği hipotiroidizme yol açar(24).

2.1.2. Tiroid Hormonunun Genel Etkileri

2.1.2.1. Kalorijenik Etki

Tiroid hormonları, vücutta enerji üretimi ve ısı oluşumunun (termogenez) düzenlenmesinde kilit rol oynayan başlıca hormonlardandır. Özellikle T3 hormonu, mitokondriyal solunum hızını ve ATP (adenozin trifosfat) sentezini doğrudan artırarak bu süreçleri destekler. Tiroid hormonlarının artış gösterdiği hipertiroidi durumunda termogenez hızlanırken, hormon düzeylerinin düştüğü hipotiroidide ise bu süreç belirgin şekilde yavaşlar (25).

2.1.2.2. Sempatik Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları, beta-adrenerjik reseptörlerin sayısını artırarak sempatik sinir sistemi üzerinde belirgin bir etki oluşturur. Bu artış, katekolaminlerin hücre içi sinyal yolları üzerindeki etkilerini güçlendirir. Hipertiroidi hastalarında, artmış

sempatik aktiviteye benzer şekilde çarpıntı, anksiyete ve terleme gibi hiperadrenerjik belirtiler görülürken; hipotiroidi olgularında ise sempatik tonusta azalmaya işaret eden daha durgun klinik bulgular ön plandadır. Literatürde birçok araştırmacı, hipertiroide katekolaminlere karşı artmış bir duyarlılık; hipotiroidide ise bu duyarlılığın azaldığını belirtmektedir(26).

2.1.2.3. Pulmoner Etkiler

Tiroid hormonları, solunum merkezinin hipoksiye (oksijen azalması) ve hiperkapniye (karbondioksit artışı) karşı fizyolojik yanıtını korumada önemli bir rol oynar. Bu hormonlar, solunumun hassasiyetini düzenleyerek gaz değişimindeki dengeyi sürdürmeye katkı sağlar(21, 27).

2.1.2.4. Hematopoetik Etkiler

Tiroid hormonları, kemik iliğinde eritropoietik aktivitenin artmasına ve serum eritropoietin düzeylerinin yükselmesine katkı sağlar. Aynı zamanda eritrositlerde 2,3-difosfoglisarat düzeyini artırarak, oksijenin dokulara daha kolay salınmasını destekler(28). Hipertiroidi durumunda, artan kemik iliği aktivitesi sonucunda eritrositoz gelişebilirken; hipotiroidide ise anemi sıkça görülür. Hipotiroidiye bağlı anemi, demir emilimindeki azalma ve menoraji gibi faktörlerle mikrositik; B12 ya da folat emilim bozukluğuna bağlı olarak makrositik veya normositik biçimde ortaya çıkabilir. Özellikle pernisiyöz anemi, hipotiroidili bireylerde genel popülasyona kıyasla yaklaşık 20 kat daha fazla görülmektedir(29, 30).

2.1.2.5. Gastrointestinal Etkiler

Tiroid hormonları, gastrointestinal sistemin motilitesini hem doğrudan etkileyerek hem de katekolaminler aracılığıyla dolaylı yoldan düzenler. Bu etkiler, özellikle bağırsak düz kas hücrelerinde bulunan reseptörler üzerinden gerçekleşir(31). Hipertiroidi durumunda, bağırsak hareketliliğinde artış meydana gelir ve bu da diyare ile birlikte malabsorbsiyon gelişimine yol açabilir. Öte yandan, hipotiroidide intestinal motilite belirgin şekilde yavaşladığı için kabızlık, abdominal şişkinlik, gaz, ileus, bağırsak tonusunun azalması (atoni) ve genişleme (dilatasyon) gibi semptomlar sıkça gözlemlenir(32, 33).

2.1.2.6. Kemik Metabolizmasına Etkileri

Tiroid hormonları, iskelet sisteminin sağlıklı gelişimi ve kemik kütlesinin korunması açısından kritik öneme sahiptir. Hormon düzeylerinin yetersiz olduğu

hipotiroidi durumunda, büyüme gerilemekte ve kemik oluşumu bozulmaktadır. Buna karşılık, hipertiroide kemik döngüsü hızlanmakta; bu da kemik kütlesinde azalma, kemik yaşında ileri seviye kayma, büyüme hızında artış ve osteoporotik kırık riskinin yükselmesi ile sonuçlanmaktadır(34).

2.1.2.7. Nöromüsküler Etkiler

Tiroid hormonları, fizyolojik düzeylerde hem protein sentezini hem de yıkımını (degradasyon) artırarak kas dokusu metabolizmasında önemli bir rol üstlenir. Ancak hormon düzeyleri normalin üzerine çıktığında katabolik etkiler baskın hâle gelir. Hipertiroide kasların kasılma ve gevşeme süreci hızlanırken, hipotiroidide bu süreç yavaşlar. Ayrıca tiroid hormonları, sinir sisteminin hem gelişimi hem de işlevselliği açısından vazgeçilmezdir. Özellikle fetal dönemdeki hormon eksikliği, geri dönüşümsüz nörogelişimsel bozukluklara ve mental retardasyona yol açabilir. Erişkin bireylerde ise hipertiroidi genellikle sinirlilik, huzursuzluk ve hiperaktiviteyle; hipotiroidi ise motor aktivitede yavaşlama ve reflekslerde gecikme ile ilişkilidir(21).

2.1.2.8. Karbonhidrat ve Lipid Metabolizmasına Etkiler

Tiroid hormonları, karaciğerde glukoneogenez, glikojenolizis ve bağırsaklardan glukoz emilimini artırarak karbonhidrat metabolizmasını düzenler(35).

Lipid metabolizmasını ise çeşitli mekanizmalar aracılığıyla etkiler:

a) Tiroid hormonları, HMG-CoA redüktaz enzimi üzerinden karaciğerde de novo kolesterol sentezini artırır. Bu etki, hipertiroide hücre içi kolesterol düzeylerinin yükselmesine, hipotiroidide ise düşmesine neden olur.

b) LDL kolesterol reseptörlerinin sayısını artırarak, LDL kolesterolün katabolizmasını hızlandırır.

c) Kolesterol ester transfer proteini (CETP) aktivitesini uyararak, kolesterol esterlerinin HDL2'den VLDL ve IDL'ye transferini sağlar.

d) Lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak, trigliserit açısından zengin lipoproteinlerin hidrolizini hızlandırır.

e) Hepatik lipaz aktivitesini uyararak, HDL2 kolesterolün HDL3'e ve IDL kolesterolün LDL'ye dönüşümünü artırır.

f) LDL kolesterolün oksidasyonunu inhibe ederek, oksidatif stresin etkilerini azaltır.

Bu mekanizmaların sonucu olarak, hipotiroidide toplam kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve lipoprotein (a) düzeylerinde artış gözlemlenirken, HDL kolesterol düzeyi normal ya da yükselmiş olabilir. Hipertiroidide ise, toplam kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, apolipoprotein B ve lipoprotein (a) düzeyleri azalır(34).

2.2. Tiroid Otoantikorları

Otoimmün tiroid hastalıklarında serumda bazı otoantikorların varlığına sıkça rastlanır. Tiroid peroksidaza karşı gelişen anti-TPO ve tiroglobuline karşı oluşan anti-Tg antikorları, özellikle kronik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) vakalarının % 95-100'ünde, Graves hastalığında ise % 60-90 oranında pozitif bulunur. Bu antikorların tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde rutin olarak ölçülmesi önerilmese de, otoimmün tiroid hastalığının tanısında yardımcı olabilmektedir. Bu bağlamda, en yaygın kullanılan belirteç anti-TPO antikoru(36).

2.2.1. AntiTPO

Tiroid peroksidaz, tirozin rezidülerinin iyodlanmasını katalizleyen önemli bir enzimdir. Bu enzime karşı oluşan antikorlar, özellikle kronik otoimmün tiroiditli bireylerin büyük çoğunluğunda saptanabilmektedir. Aşık primer hipotiroidisi olan hastalarda sıklıkla otoimmün tiroid hastalığına rastlanmakla birlikte, tanıya ulaşmada anti-TPO düzeylerinin değerlendirilmesi anlamlı katkı sağlayabilir. Subklinik hipotiroidisi olan bireylerde, bu antikorların pozitifliği kalıcı hipotiroidi gelişimi açısından öngörü değeri taşıdığı için klinik açıdan önem kazanmaktadır. Anti-TPO antikoru, Hashimoto tiroiditi tanısında değerli bir biyobelirteç olmasının yanı sıra, postpartum tiroidit ve Graves hastalığında da saptanabilir; ancak bu hastalıklarda tanıya katkısı sınırlıdır. Tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıkları olan bireyler veya ailesel yatkınlığı bulunan kişilerde, gebelik öncesinde ya da gebelik sürecinde anti-TPO düzeylerinin belirlenmesi; gebelikte tiroid fonksiyonlarının takibi, hedeflerin belirlenmesi ve gerektiğinde tedavi planlaması açısından önem arz etmektedir(37).

Tablo 2.1. Otoantikorlar ve Otoimmün Tiroititlerdeki Düzeyleri

Antikor	Hashimoto tiroiditi	Graves hastalığı	Genel popülasyon
Anti-TPO	~%90–99	~%50–75	%10–15
Anti-Tg	~%60–80	~%30–50	Daha düşük

2.2.2. AntiTg

Anti-Tg antikorları, sağlıklı bireylerin yaklaşık %10’unda, diferansiye tiroid kanserli (DTK) hastaların ise yaklaşık % 25’inde pozitif olarak saptanabilir. Bu antikorların ölçümünde en güvenilir yöntemlerden biri olarak immunoradyometrik analiz (IRMA) tercih edilmelidir. Ancak mevcut ölçüm tekniklerinin duyarlılığı sınırlı olduğundan, bazı olgularda mevcut antikor varlığı tespit edilemeyebilir. Otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) olan ve anti-TPO pozitifliği bulunan hastalarda çoğunlukla anti-Tg düzeyleri de yüksek seyrettiği için, anti-Tg’nin tanısal katkısı sınırlı kalmaktadır. Anti-TPO düzeylerinin düşük ya da negatif olduğu, ancak anti-Tg’nin yüksek bulunduğu OİTH olgularının sıklığı ise yaklaşık %5 civarındadır. Düşük düzeyde anti-Tg titrelerine ileri yaş gruplarında ve diğer otoimmün hastalıkları olan bireylerde de rastlanabilmektedir. Bu nedenle OİTH tanısında rutin anti-Tg ölçümü önerilmez. Ancak klinik olarak OİTH şüphesi bulunan ve anti-TPO negatif olan hastalarda tanıya yardımcı olabilir. Öte yandan, tiroid kanseri takibinde, anti-Tg antikorlarının, tiroglobulin düzeylerini etkileyebileceği göz önünde bulundurularak, Tg ile birlikte mutlaka anti-Tg düzeylerinin de değerlendirilmesi gereklidir(38).

2.2.3. Tiroglobulin

Tiroglobulin (Tg), tiroid folikül hücreleri tarafından sentezlenerek folikül lümenine salgılanan bir glikoproteindir. Tanı sürecinde tiroid kanseri saptanmasında doğrudan kullanımı sınırlı olmakla birlikte, tiroidektomi geçirmiş hastaların takibinde tümör belirteci olarak önemli bir rol oynamaktadır. Tg düzeyleri genellikle immunoradyometrik analiz (IRMA) yöntemiyle ölçülse de, farklı ölçüm teknikleri arasında anlamlı düzeyde değişiklikler görülebilmekte ve bu fark iki kata kadar ulaşabilmektedir. Günümüzde daha hassas ölçüm imkânı sunan ikinci jenerasyon immunokemiluminometrik analiz (ICMA) yöntemiyle 0,05 ng/mL düzeyine kadar duyarlılıkla Tg tespiti yapılabilmektedir.

Anti-Tg antikorlarının varlığı, IRMA yöntemiyle yapılan Tg ölçümlerinde yalancı düşük sonuçlara yol açabilir; bu nedenle Tg analizi yapılırken eş zamanlı olarak anti-Tg düzeylerinin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Alternatif olarak, radyoimmün analiz (RIA) yöntemi anti-Tg etkisinden daha az etkilenmekle birlikte, bu teknik yeterli duyarlılığı sağlamamakta ve her laboratuvarında uygulanabilir olmamaktadır. Son yıllarda gelişen sıvı kromatografi-kütle spektrometri yöntemi, anti-Tg varlığından etkilenmeden Tg ölçümü yapabilmektedir; ancak bu yöntem henüz yaygın olarak kullanılmamakta, daha çok referans laboratuvarlarda uygulanabilmektedir.

Ayrıca, Tg düzeyleri tirotoksikozis faktisyonu diğer tirotoksikoz türlerinden (örneğin sessiz tiroitit) ayırt etmede de faydalı bir biyokimyasal parametredir. Tiroit cerrahisi ya da radyoaktif iyot ablasyonu sonrasında anti-Tg antikorlarında geçici yükselmeler gözlemlenebilir; bu durum immunolojik bir yanıt olarak değerlendirilir(39, 40).

2.2.4. Kalsitonin

Kalsitonin, özellikle medüller tiroit kanseri (MTK) tanı ve takibinde kullanılan önemli bir tümör belirteçidir. Bu nedenle, MTK tanısı almış ve tiroidektomi uygulanmış hastaların izleminde serum kalsitonin düzeylerinin düzenli olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Kalsitonin düzeyinin, MTK'nın erken evrede saptanmasına katkı sağlayabileceğine dair literatürde çeşitli çalışmalar bulunsa da, tiroit nodülü olan tüm hastalarda rutin kalsitonin taraması günümüzde standart bir uygulama olarak kabul edilmemektedir. Klinik pratikte, kalsitonin ölçümünün hasta bazında, bireysel risk faktörleri dikkate alınarak planlanması önerilir. Özellikle tiroit nodüllerinde ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları malignite açısından şüpheli bulunduğunda ya da nodüler guatr nedeniyle cerrahi planlanan hastalarda, operasyon öncesi serum kalsitonin düzeyinin ölçülmesi, potansiyel bir MTK olasılığını dışlamak açısından yararlı olabilir(41).

2.2.5. TSH Reseptör Antikoru

TSH reseptör antikorları (TRAb), biyolojik etkilerine göre stimulan (TSHSAb), blokan (TSHBAb) veya nötral (TSHNAb) olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılır. Stimulan antikorların baskın olduğu durumlarda Graves hastalığı gelişirken, blokan antikorların baskınlığı genellikle hipotiroidi ile ilişkilidir. Her iki

antikor tipinin birlikte bulunması halinde ise klinik tablo, baskın antikorun etkisine bağlı olarak zaman içinde hipertiroidi ve hipotiroidi arasında geçiş gösterebilir(42).

TRAb'ler, TSH'nin tiroid hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanmasını etkileyen farklı immünoglobulinlerden oluşur. Bu antikorlar, stimülatör, inhibitör ve nötral etkiye sahip olabilir. Günümüzde uygulanan ICMA (immünokemiluminometrik analiz) veya radyoizotop bazlı testlerle TRAb'lerin tüm alt tipleri ölçülebilenken, üçüncü jenerasyon testler yalnızca tiroid stimüle edici immünoglobulinleri (TSI) tespit eder. Bu yeni nesil TSI testlerinde insan monoklonal TSH antikorları kullanılmakta olup, testlerin sensitivitesi % 95–97, spesifitesi ise % 100'e ulaşmaktadır(43).

TRAb'lerin biyolojik etkilerini değerlendiren "bioassay" yöntemlerinde, hücre kültürlerinde cAMP üretimi ölçülerek stimülatör (TRSAb) ya da blokan (TRBAb) etki saptanabilmektedir. TRSAb'ler cAMP düzeyini artırırken, TRBAb'ler bu üretimi inhibe eder.

Graves hastalığının tanısında geçmişte yaygın olarak kullanılan radyoaktif iyot uptake testi, günümüzde yerini giderek TRAb düzeylerine bırakmaya başlamıştır. Ayrıca, antitiroid ilaç tedavisi sürecinde, özellikle 12–18 aylık tedaviden sonra TRAb düzeylerindeki düşüşün remisyon olasılığı hakkında bilgi verebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, tanı sırasında bazal TRAb ölçümü klinik açıdan önem taşımaktadır. Gebelik sürecinde, Graves hastalığı öyküsü olan annelerde plasental geçişle fetüse ulaşabilen TRAb, intrauterin veya neonatal dönemde tirotoksikozaya neden olabilir. Bu durum, perinatal dönemde dikkatle değerlendirilmelidir(44).

2.3. Troiditler

Troiditler, tiroid bezinin inflamasyonu ile seyreden bir grup hastalıktır. Farklı etyolojik nedenlere bağlı olarak gelişmektedir. Tiroiditlerin klasifikasyonu, semptomların başlangıcına, etyolojiye ve klinik duruma göre farklılık göstermektedir. Tiroiditler ağrı varlığına göre (ağrılı, ağrısız), başlangıç hızına göre (akut, subakut veya kronik) ya da etyolojilerine göre farklı sınıflandırılmaktadır.

Etyoloji: Tiroiditlerin etyolojisinde otoimmün hastalıklar (Hashimoto tiroiditi, postpartum tiroidit veya ağrısız tiroidit), viral enfeksiyonlar (ağrılı subakut tiroidit ya da supuratif tiroidit), ilaçlar (amiodaron, lityum, interferonlar, interlekin-2, ‘‘check-point’’ inhibitörleri) ve fibrozis (Riedel tiroiditi) yer almaktadır (45).

2.3.1. Hashimoto

Serum tiroit antikorlarının yüksekliği ve guatr ile karakterize Hashimoto tiroiditi, tiroiditler içinde en yaygın görülen tiptir ve hipotiroidinin en sık görülen nedenidir. Yıllık insidansı 1000’de 0,3-1,5’dir. Hastaların yaklaşık % 95’i kadındır ve sıklıkla 30-50 yaşlarında görülür. Hashimoto tiroiditinin nedeni genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin birlikteliğidir. Enfeksiyonlar, stres, seks steroidleri, gebelik, iyod alımı, iyonize radyasyon ve genetik yatkınlık bilinen olası presipite edici faktörlerdir. Hastalık “guatröz otoimmün tiroidit” ve “atrofik otoimmün tiroidit” olmak üzere iki şekilde olabilir. Hastalarda tiroit stimulan ve blokan antikorların varlığına bağlı olarak hipertiroidizm ile hipotiroidizm birbirini takip eder. Hashimoto tiroiditi, lenfositlerin tiroide ait antijenlere karşı sensitize olması ve bu antijenlere karşı gelişen otoantikorlar varlığı ile karakterize immünolojik bir hastalıktır. Otoimmün tiroid yıkımının mekanizması muhtemelen hem selüler hem de hümorale immüniteyi içermektedir. Normal tiroid yapısını tamamen yıkan yoğun B lenfosit ve sitotoksik T hücre infiltrasyonu bulunmaktadır. Tiroiantikorları tiroit peroksidaz (TPO) ve tiroglobuline (Tg) karşı oluşur. Hastaların yaklaşık % 10’unda TSH-reseptör antikorları bulunmaktadır. Hashimoto tiroiditinin erken evrelerinde, Tg antikorları belirgin olarak artmış ve TPO antikorları hafifçe artmıştır. Daha sonra Tg antikorları azalarak kaybolurken TPO antikorları yıllarca pozitif olarak kalır. Anti-Tg antikorları tanı için duyarlı değildir ve hastaların yalnızca % 20-50’sinde bulunmaktadır. Hashimoto tiroiditi bir ucunda Graves hastalığı diğer ucunda idiyopatik miksödem olduğu tiroit hastalıkları spektrumunun bir parçasıdır. Hashimoto tiroiditi sıklıkla asemptomatik olmasına rağmen bazı hastalarda boyunda sıkışma, dolgunluk hissi bulunabilmektedir. Tanı anında hipotiroidizm hastaların yaklaşık % 20’sinde bulunmaktadır. Fizik muayenede sert, irregüler ve ağrısız guatr mevcuttur. Sedimentasyon ve kan sayımı normaldir. RAIU’i artmış, azalmış veya normal olabilir. Ultrasonografide genellikle diffüze olarak büyümüş, yaygın hipoekoik karakterde bir bez vardır. Hem RAIU hem de ultrasonografi tanıda gerekli değildir. Tiroit hormonu tedavisi ile hipotiroidizm kontrole alınıp önlenirken mevcut guatrın ilerlemesi engellenerek, tiroit bezindeki büyümenin derecesi küçültülebilmektedir. Uygulamaya 25-50 mcg levotroksin ile başlanmalı hastanın durumuna göre doz

tedrici olarak arttırılmalıdır. TSH'nın normale geldiği doz ile tedaviye devam edilir(46).

2.3.2. Graves

Graves hastalığı, tiroid bezinin aşırı hormon üretimi ile seyreden ve tiroid bezini etkileyen yaygın otoimmün bozukluktur. Graves hastalığı, hipertiroidizmin en yaygın nedenidir ve genellikle 40-60 yaş arasındaki hastalarda görülür. Hastalığın arkasındaki itici güç, öncelikle Tiroid uyarıcı hormon Reseptör Antikoru (TRAb) olmak üzere otoantikorlardır, ancak altta yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır(47).

GH kliniğinden genel olarak hipertiroidi sorumludur. Yaygın olarak çarpıntı, sinirlilik, terleme, sıcağa karşı intolerans, huzursuzluk, kilo kaybı, iştah artışı, kadınlarda düzensiz menstrüasyon ve ishal belirtileri görülür. Klinik bulgular arasında taşikardi, istirahat tremoru, sıcak nemli cilt, hiperrefleksi gibi hipertiroidi bulguları saptanabilir. Graves hastalığında hipertiroidinin neden olduğu bulguların dışında GH'ne özgü tiroid orbitopatisi veya tiroid dermopatisi görülebilir(48).

Graves hastalığı (GH), öncelikli olarak tiroid bezini etkileyen bir otoimmün hastalıktır. Hipertiroidizmin en yaygın nedenidir ve her yaşta, özellikle üreme çağındaki kadınlarda görülür. Graves hipertiroidizmi, agonist görevi gören ve aşırı tiroid hormonu salgılanmasına neden olarak tiroid bezini hipofiz kontrolünden kurtaran tiroid uyarıcı hormon reseptörüne (TSHR) karşı oluşan otoantikorlardan kaynaklanır. TSHR otoantikorları ayrıca Graves orbitopatisi (GO) ve pretibial miksödemin de altında yatar. GH'nin etiyolojisi henüz bilinmemekle birlikte, kanıtlar immünolojik olarak duyarlı bir bireyde güçlü bir genetik bileşenin ve rastgele potansiyel çevresel faktörlerin bir araya geldiğini göstermektedir. GD tedavisi uzun yıllardır önemli ölçüde değişmemiş olup, antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot veya cerrahi arasında bir seçim olmaya devam etmektedir. Ancak, antitiroid ilaç kullanımı gebelikte ilaca bağlı embriyopatiye neden olabilir, radyoaktif iyot tedavisi GO'yu şiddetlendirebilir ve cerrahi hipoparatiroidizm veya laringeal sinir hasarına yol açabilir. Bu nedenle, gelecekteki çalışmalar ilaç yönetiminin iyileştirilmesine odaklanmalı ve ufukta bir dizi önemli gelişme bulunmaktadır(49).

2.4. Otoimmün Tiroid Hastalıkları ve Karotis İntima-Media Kalınlığı (CIMT)

Aterosklerozun Erken Belirteci Olarak CIMT: CIMT, arter duvarında aterosklerotik değişikliklerin erken göstergesi kabul edilir. Tiroid hormonlarının vasküler sistem üzerinde doğrudan etkileri vardır: TSH yüksekliği endotelial disfonksiyona, hipotiroidi lipid metabolizmasında bozulmaya ve damar sertliğinin artmasına yol açar. Bu nedenle Hashimoto tiroiditi gibi hipotiroidi ile seyreden hastalıklarda CIMT artışı sık gözlenmiştir.

Hashimoto Tiroiditi ve CIMT

•Çalışmalarda Hashimoto hastalarında, özellikle subklinik veya açık hipotiroidisi olanlarda, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede artmış CIMT rapor edilmiştir.

•Bunun nedeni hem düşük tiroid hormonu düzeylerinin damar elastikiyetini azaltması, hem de otoimmün süreçteki kronik inflamasyonun damar duvarında kalınlaşmaya yol açmasıdır.

•Ayrıca anti-TPO ve anti-Tg antikor düzeylerinin yüksekliğinin, endotelial hasarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir(50).

Graves Hastalığı ve CIMT

•Graves hastalığında ise hipertiroidiye bağlı olarak hipermetabolik durum ve artmış oksidatif stres söz konusudur.

•Bu durum damar duvarında farklı bir mekanizma ile hasara neden olabilir. Ancak literatürde Graves için sonuçlar Hashimoto kadar tutarlı değildir: bazı çalışmalarda CIMT yüksek, bazılarında ise anlamlı fark saptanmamıştır.

•Bunun nedeni, Graves hastalarının tedavi alıp almaması, hastalık süresi ve tiroid hormon düzeylerinin değişkenliğidir(51).

2.5. Otoimmün Tiroiditlerde Nötrofil /Lenfosit Oranı (NLR)

NLR, tam kan sayımında kolayca hesaplanan (nötrofil/lenfosit) bir parametredir. Kronik inflamasyonu, oksidatif stresi ve immün sistemin dengesini yansıtır. Otoimmün hastalıklarda (romatolojik hastalıklar, diyabet, tiroidit) sıkça artmış bulunmuştur.

Hashimoto Tiroiditi ve NLR: Hashimoto tiroiditinde subklinik ve klinik hipotiroidiye bağlı kronik inflamasyon söz konusudur. Çalışmalarda, Hashimoto hastalarında NLR'nin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğu

gösterilmiştir. Bunun nedeni, nötrofil artışı ile immün sistem aktivasyonu ve relatif lenfopeni olabilir. Ayrıca, anti-TPO ve anti-Tg yüksekliği ile NLR artışı arasında pozitif korelasyon rapor edilmiştir(52).

Graves Hastalığı ve NLR: Graves hastalığı otoimmün uyarılmış hipertiroidi tablosudur ve oksidatif stres + otoimmün aktivasyon ile seyreder. Bazı çalışmalarda NLR'nin Graves hastalarında da arttığı, hatta hastalık aktivitesi (yüksek TSH reseptör antikoru düzeyi, tirotoksik semptom şiddeti) ile paralellik gösterdiği bulunmuştur. Ancak Graves'te tablo Hashimoto kadar net değildir; tedavi görenlerde NLR'nin normale döndüğü rapor edilmiştir(53).

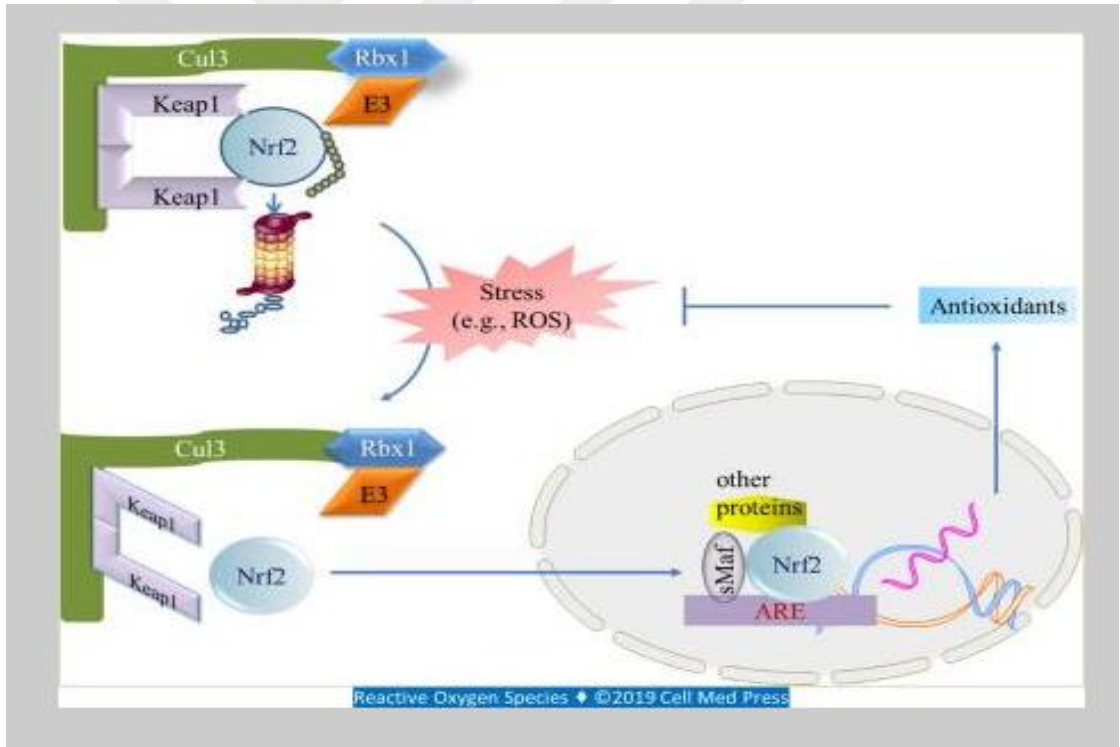
Yüksek NLR, otoimmün tiroiditlerde (Hashimoto ve Graves) sistemik inflamasyonun göstergesi olabilir. Hashimoto'da daha tutarlı şekilde yüksek bulunurken, Graves'te hastalığın aktif/tedavisiz dönemlerinde belirgin artış göstermektedir. Bu nedenle NLR, otoimmün tiroiditlerde basit, ucuz ve noninvaziv bir inflamasyon biyobelirteci olarak kullanılabilir(53).

2.6. Oksidatif Stres Biyobelirteçleri

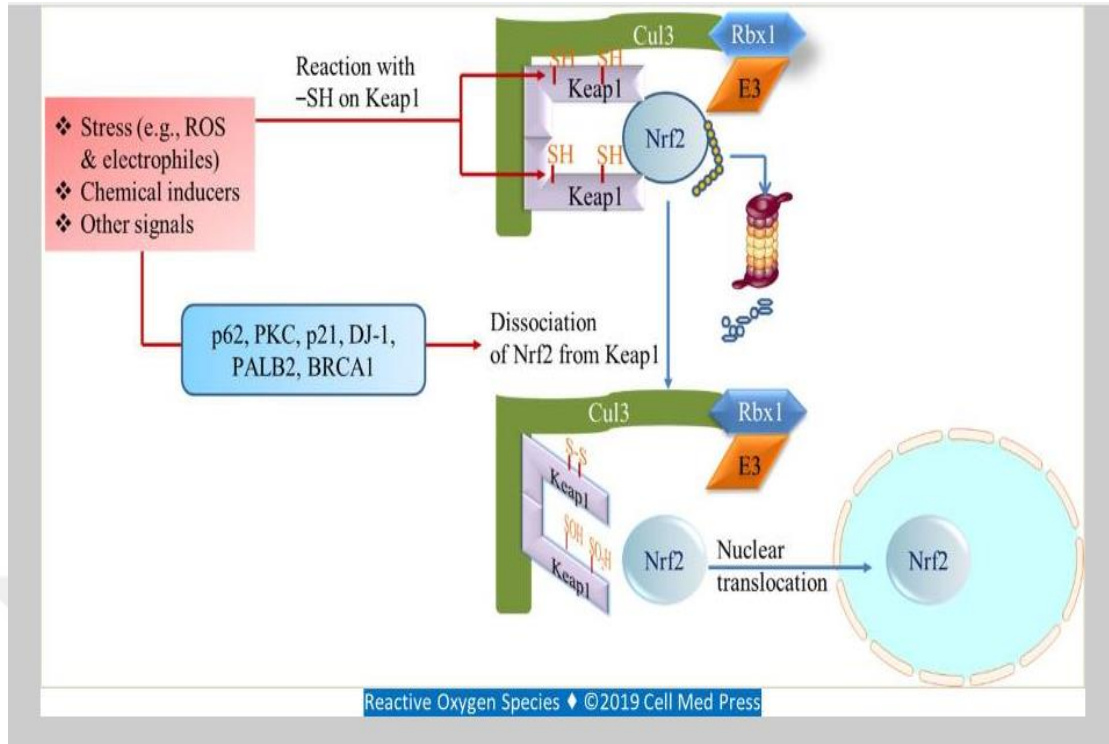
NRF2 (Nükleer Faktör Eritroid 2-ilişkili Faktör 2) ve KEAP1 (Kelch benzeri ECH-ilişkili protein 1) Nrf2 antioksidan genlerin ekspresyonunun düzenlenmesi, oksidatif stresin kontrolü ve görünüm dengesinin sürdürülmesi için gereklidir. Bu düzenli, nükleer faktör E2-ilişkili faktör 2 (Nrf2), pek çok antioksidan geninin yanı sıra çeşitli sitoprotektif genlerin transkripsiyonunun genişletilmişsi olarak kullanılabilir. Nrf2'nin aktivitesi, protein stabilitesi, transkripsiyonel ve posttranskripsiyonel düzeylerde farklı mekanizmalarla kontrol edilebilir. Bu küresel yollar arasında Keap1-Cul3-Rbx1 kompleksi, Nrf2'nin en önemli denetleyici yollarından biridir. Oksidatif ve elektrofiliğe karşı koruyucu bir rol üstlenen Nrf2, ancak bu hastalık sürecinin sürekli aktif hale gelmesi, kanser gelişimleri gibi hastalıkların büyümelerine de katkıda bulunmaktadır(54).

Nrf2 proteininin hücre içi stabilitesinin artması, bu proteinin aktif hale gelmesini sağlar ve bu durum, daha fazla Nrf2 molekülünün ARE (Antioxidant Response Element) bölgelerine bağlanmasına neden olur. Sonuç olarak, antioksidan genlerin transkripsiyon düzeyi yükselir. Ayrıca, Nrf2 aktivitesi yalnızca transkripsiyonel düzeyde değil, transkripsiyon sonrası aşamalarda da çeşitli mekanizmalarla düzenlenebilir. Bu düzenlemede birçok hücresel etmen rol oynar ve

en kritik düzenleyici proteinlerden biri Keap1'dir. Normal fizyolojik koşullarda Nrf2, sitozolde aktin bağlayıcı özellikteki Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) ile kompleks oluşturmuş halde bulunur. Keap1, Nrf2'nin aktivitesinin kontrolünde merkezi bir görev üstlenir. Hücre içinde dimer formunda bulunan Keap1, Cul3/Rbx1 bazlı E3-ubikuitin ligaz kompleksi aracılığıyla Nrf2'nin ubiquitinlenmesini sağlayarak, proteazomal yıkımına yol açar. Bu mekanizma, istirahat hâlindeki hücrelerde Nrf2 düzeylerinin ve dolayısıyla Nrf2 aracılığıyla uyarılan antioksidan gen ekspresyonunun düşük tutulmasını sağlar. Ancak hücre oksidatif stres, elektrofilik ajanlar ya da çeşitli kimyasal indükleyicilere maruz kaldığında, Nrf2 Keap1'den ayrılır, stabil hale gelir ve nükleusa transloke olur. Çekirdek içine girdikten sonra küçük Maf (sMaf) proteinleriyle etkileşime geçerek ARE bölgelerine bağlanır ve antioksidan genlerin transkripsiyonunu uyarır(55).

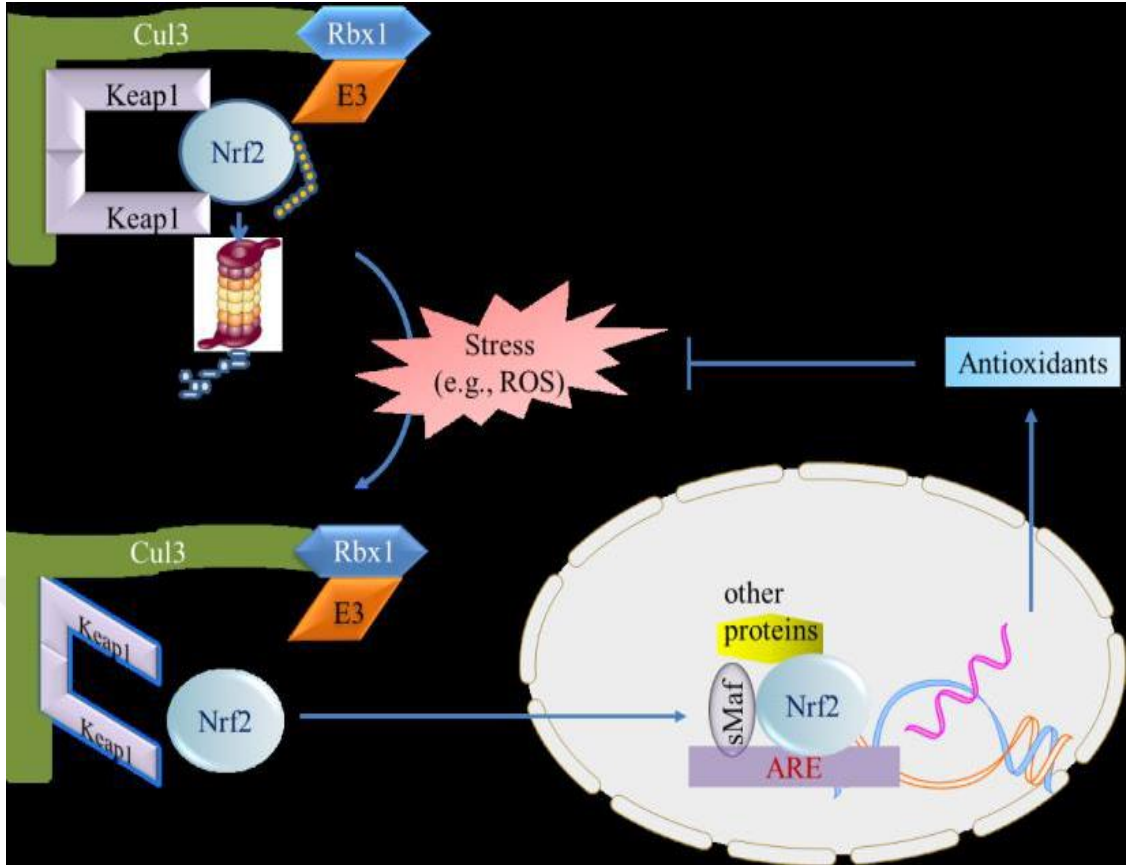


Şekil 2.2. Nrf2 aktivasyonunun ve buna bağlı ARE kaynaklı antioksidan gen ifadesinin baş düzenleyicisi olarak Keap1.



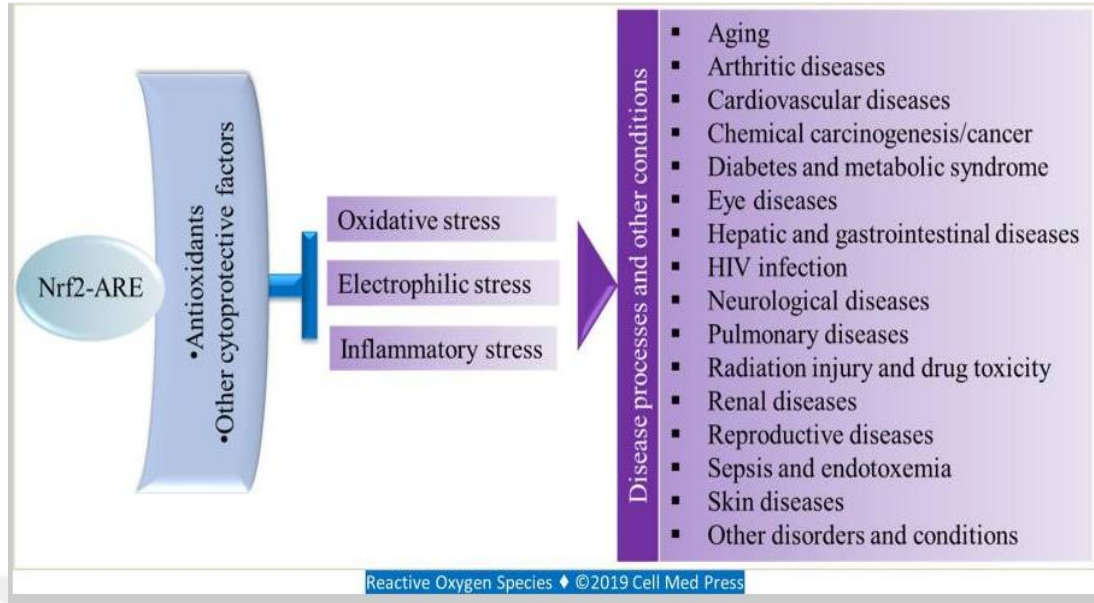
Şekil 2.3. Nrf2'nin Keap1'den ayrışmasına neden olan mekanizmalar.

Şekilde 2.3'te görülebileceği üzere, hücreler oksidatif veya elektrofilik stres altında kaldıklarında ya da belirli kimyasal indükleyicilere maruz kaldıklarında, bu durum Keap1 proteininin kritik sistein kalıntılarındaki oksidatif değişikliklere yol açar. Sistein sülfhidril grupları, redoks durumuna bağlı olarak disülfür bağları, sülfenik asit (-SOH) ya da sülfonik asit (-SO₂H) gibi oksitlenmiş formlara dönüşebilir. Bu tür modifikasyonlar, Keap1'in konformasyonunu değiştirerek Nrf2 ile olan bağının zayıflamasına ve sonuçta Nrf2'nin serbest kalmasına neden olur. Böylece Nrf2 stabil hale gelir ve nükleusa transloke olur. Bu temel redoks duyarlı mekanizmanın yanı sıra, bazı hücrel sinyal yolları da Nrf2 aktivitesini düzenleyebilir. Örneğin protein kinaz C (PKC), Nrf2'yi fosforile ederek Keap1'den ayrılmasını teşvik edebilir. Ayrıca p62, p21, DJ-1, PALB2 ve BRCA1 gibi çeşitli hücrel proteinler, doğrudan protein-protein etkileşimleri yoluyla Nrf2 ile Keap1 arasındaki bağlantıyı bozarak Nrf2'nin aktivasyonuna katkıda bulunur.(55).



Şekil 2.4. Nrf2 aktivasyonunun ana düzenleyicisi olarak Keap1

Şekil 2.4'te görüldüğü gibi bazal hücresel koşullarda Keap1, Cul3/Rbx1 içeren E3-ubikuitin ligaz kompleksinde substrat bağlayıcı bir bileşen olarak görev yapar ve bu etkileşim, Nrf2 proteininin sürekli olarak ubikuitinlenip proteazomal sistem aracılığıyla yıkılmasına neden olur. Ancak hücreler reaktif oksijen türlerine (ROS) maruz kaldığında, Keap1'in yapısında yer alan kritik sistein kalıntılarının oksidatif modifikasyonu sonucu Nrf2 bu kompleksten ayrılır ve degradasyondan korunarak stabil hale gelir. Stabilize olan Nrf2, çekirdeğe taşınır ve burada ARE (Antioxidant Response Element) bölgelerine bağlanarak antioksidan genlerin transkripsiyonunu başlatır. Bu yolla sentezlenen antioksidan enzim ve proteinler, hücrelerin oksidatif stres koşullarına karşı savunma kapasitesini artırır.(55).



Şekil 2.5. Hastalık süreçlerinde ve ilgili durumlarda koruyucu olarak Nrf2.

Transkripsiyon faktörü nükleer eritroid faktör 2 benzeri 2 (Nrf2) merkezli sinyal yolu, son 15 yılda kanser, nörodejeneratif ve metabolik hastalıklar gibi oksidatif stresle yaygın olarak ilişkili hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için bir hedef olarak ortaya çıkmıştır. Nrf2'nin rolleri genel sitoproteksiyonun ötesine genişliyor ve diğer yollarla çapraz iletişimini ve dokuya özgü işlevleri de kapsıyor. Tiroid bezi, ana fizyolojik işlevi olan tiroid hormonlarının sentezi ve salgılanması için reaktif oksijen türlerine güvenir. Birkaç yıl önce, Nrf2 tiroiddeki antioksidan yanıtın yanı sıra tiroid hormonu sentezi için substrat görevi gören başlıca tiroid proteini olan tiroglobulinin transkripsiyonu ve işlenmesinin merkezi düzenleyicisi olarak karakterize edildi (56).

2.7. Nrf2 Merkezli Sinyal Yolunun Hastalıklarla İlişkisi

Transkripsiyon faktörü Nrf2, hücrel redoks dengesi ve metabolik homeostazın merkezi yöneticisidir. Aktive olduğunda, antioksidan, detoksifikasyon ve iyileştirme süreçlerini tetikleyen yüzlerce genin ekspresyonunu artırır(14).

2.7.1. Kanser

- Kontrollü Nrf2 aktivasyonu normal hücrelerde sitoproteksiyon sağlar ve kanser önleme stratejisi için uygundur. Ancak kronik ya da aşırı aktivasyon, tümör ilerlemesini, metastazı ve kemoterapiye direnç gelişimini destekleyebilir(57).

- Nrf2, tümör hücrelerinde metabolik yeniden programlanmaya aracılık ederek malign fenotip oluşumuna katkı verebilir(58) .
- **2.7.2. Nörodejeneratif Hastalıklar**
- Alzheimer, Parkinson, ALS, Huntington gibi hastalıklarda oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve protein agregasyonu temel patogeneze unsurlarıdır.
- Nrf2 aktivasyonu; antioksidan savunmayı artırır, inflamasyonu baskılar, mitokondriyal işlevi destekler ve protein homeostazını sürdürür (59).
- Bu etki mekanizmaları sayesinde Nrf2, hayvan ve hücre modellerinde nörodejeneratif hastalık belirtilerini azaltma potansiyeli taşır.(60).

2.7.3. Metabolik Hastalıklar

- Nrf2, özellikle AMPK ile çift yönlü etkileşim içindedir: AMPK Nrf2'nin nükleer translokasyonunu artırırken, Nrf2 de AMPK aktivasyonunu destekleyebilir(13).
- Yüksek yağlı diyet ve obezite modellerinde Nrf2 aktivasyonu insülin duyarlılığını artırır, glukoneogenezi ve lipogenezi baskılar, trigliserid/glikoz kontrolünü iyileştirir(58).
- Ayrıca, Nrf2 aktivatörleri (örneğin CDDO-Me, apigenin) diyabet ve NAFLD gibi metabolik bozukluklarda faydalı etkiler göstermiştir(61).

2.7.4. Dokuya Özgü ve Yolaklar Arası Etkileşim

Nrf2 yalnızca genel antioksidan gen yolunu aktive etmekle kalmaz; aynı zamanda hücre tipine özgü fonksiyonları ve diğer sinyal yollarıyla etkileşimleri de içerir:(57).

- **Hepatik TRβ1 deasetilasyonu**yla tiroid hormon yanıtını düzenleyebilir.
- **p62/SQSTM1, AMPK, FOXO, NF-κB** ve autophagy adaptör proteinleriyle çapraz konuşma halindedir(62).
- Böylece, Nrf2 hem redoks hem metabolik hem inflamatuvar sinyalleri entegre ederek doku-spesifik adaptasyonlar kazandırır(13).

Kısaca Özet

Nrf2/ARE sinyal yolu; kanser, nörodejeneratif ve metabolik hastalıklar gibi oksidatif stresle bağlantılı hastalıklarda hem koruyucu hem tedavi edici hedef olarak son 15 yılda yoğun ilgi görmüştür. Nrf2'nin dokuya özgü fonksiyonları ve diğer sinyal yolları ile entegre etkileşimleri, bu faktörü çok yönlü kliniğe dönük potansiyelli bir protein haline getirmiştir(13). Bu bağlamda, yakın zamanda farelerde tiroid homeostazında Nrf2'nin rolünü araştırdık ve genetik veya farmakolojik aktivasyonunun, tiroide bir antioksidan programı düzenlemenin yanı sıra, kemirgenler ve insanlar arasında korunan ve TG geninin distal güçlendirici bölgesinde bulunan iki işlevsel ARE dizisine bağlanarak tiroid hormonlarının öncü proteini olan tiroglobulin (Tg) transkripsiyonunu doğrudan aktive edebileceğini gösterdik(63).

Tiroid bezinin oksidatif stresle özel bir ilişkisi vardır. Tiroid hormonu sentezi sırasında oksidatif maddelerin üretimi normal iyodür metabolizmasının bir parçası olsa da, bez normal işlevini sürdürebilmek için aşırı oksidasyona karşı da kendini savunmalıdır. Antioksidan ve detoksifikasyon enzimleri, aşırı iyodüre maruz kalma da dahil olmak üzere oksidatif hasarları iyileştirerek tiroid hücrelerinin homeostazını korumasına yardımcı olur, ancak ekspresyonlarını hücrel redoks durumuyla koordine eden faktörler bilinmemektedir(64). Yaygın olarak ifade edilen NFE2 ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (Nrf2) ve redoks duyarlı sitoplazmik inhibitörü Kelch benzeri ECH ilişkili protein 1'i (Keap1) içeren antioksidan yanıt sistemi, dokuları oksidatif strese karşı savunarak DNA, protein ve/veya lipid oksidatif hasarıyla ilişkili patolojilere karşı koruma sağlar. Bu nedenle, Nrf2'nin tiroid homeostazının korunmasında da önemli rollere sahip olması gerektiği varsayılmıştır. Farelerle yapılan çalışma, Nrf2'nin tiroid hücrelerinde antioksidan transkripsiyonel yanıtları düzenlediğini ve tiroidi iyodür aşırı yüklenmesinin neden olduğu oksidasyondan koruduğunu göstermektedir. Şaşırtıcı bir şekilde, Nrf2'nin tiroid hormonlarının öncü proteini olan tiroglobulinin (Tg) hem bazal bolluğu hem de tirotropinle indüklenebilir intratiroidal bolluğu üzerinde çarpıcı bir etkiye sahip olduğu da bulunmuştur. Bu etki, Nrf2'nin bir yukarı akış güçlendiricideki evrimsel olarak korunmuş iki antioksidan yanıt elemanına doğrudan bağlanması yoluyla Tg gen ekspresyonunun hücre-özerk düzenlenmesiyle sağlanmaktadır. Bununla birlikte, Tg seviyelerini artmasına rağmen, Nrf2 hem bazal koşullar altında hem de aşırı iyodüre

yanıt olarak Tg iyotlanmasını sınırlar. Sonuç olarak Nrf2, bazal koşullar altında ve aşırı iyodüre yanıt olarak, hücre stres savunma mekanizmalarını iyodür metabolizması ve tiroid hormonu sentez mekanizmasına bağlamak için tiroid bezinde pleiotropik roller üstlenir(65).

Nrf2 ile tiroid bezi arasındaki ortaya çıkan bağlantılar, Nrf2'nin farmakolojik manipülasyonunun tiroid fizyolojisi veya patofizyolojisini yararlı mı yoksa zararlı mı bir şekilde etkileyebileceğini, nötr olup olmadığını veya genetik faktörlerin bu ilişkinin belirleyicileri olarak hareket edip edemeyeceğini daha iyi anlamak ve potansiyel olarak da tahmin etmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir(66). Gerçekten de, insan genetik çalışmaları, Nrf2 sinyallemesinin yaşam boyunca güçlü aktivasyonunun tiroid için zararlı olabileceğini göstermektedir; bu sonuç, Japonya'dan akraba olmayan aileler üzerinde yayınlanan iki vaka raporunun, KEAP1'deki iki farklı germ hattı işlev kaybı mutasyonunu otozomal dominant şekilde kalıtılan ailesel multinodüler guatr ile ilişkilendirmesinden çıkarılmıştır. Ancak bunlar aslında "özel" olarak kabul edilebilecek çok nadir mutasyonlardır, çünkü her biri yalnızca tek bir ailede belgelenmiştir; dolayısıyla genel popülasyon için önemi bilinmemektedir(63).

Keap1/Nrf2 yolundaki hem nadir hem de yaygın genetik varyasyonların sırasıyla TG ekspresyonunu ve dolaşımdaki Tg seviyelerini etkileyebileceğini göstermekte ve yoldaki genetik varyantların spesifik tiroid hastalıklarıyla ilişkilerini karakterize edecek takip çalışmaları için zemin hazırlamaktadır. Bu tür çalışmalar, Nrf2'nin farmakolojik manipülasyonunun tiroid ve altta yatan mekanizmalar üzerindeki etkisini öngörmek için yararlıdır ve doğal antioksidan sülfurafanın prototip olarak hizmet verdiği Nrf2'yi aktive eden veya inhibe eden bileşiklerle yapılan klinik farmakolojik çalışmaları tamamlayıcı niteliktedir(63).

Tablo 2.2. Nrf2 ve tiroid arasındaki ilişki

Şart/İşlem	Etki
Nrf2 aktivasyonu	Nqo1, Gpx2, Txnrd1, SRXN1, Prx3 gibi enzimler ↑
İyot fazlalığı (yaklaşık doz)	ROS artışı → Nrf2 ile antioxidant yanıt oluşur
Normal tiroid hormon sentezi	ROS üretimi (iyodinasyon) → gereklidir
Nrf2 KO fareler	Oksidatif hasar artar, antioksidan savunma zayıflar

Tüm bu bilgiler ile sonuç olarak :

- Tiroid hormonu sentezi sırasında oluşan oksidatif yükün, dokuya zarar vermeden dengelenmesini sağlar.
- Nrf2 bağımlı antioksidan-enzim ekspresyonu, özellikle aşırı iyot maruziyetine karşı koruyucu etki gösterir.
- Nrf2 aynı zamanda tiroglobulin sentezi ve iyodinasyonu üzerinde dokuya özgü düzenleyici roller üstlenir(67).

2.7.5. Sestrin2

Sestrin2, PA26 proteininin homologue olarak tanımlanmış ve ilk olarak "hipoksi kaynaklı gen 95" (Hi95) adıyla tanımlanmış, yüksek derecede korunmuş yapıda bir antioksidan proteindir. Başta makrofajlar, T lenfositler, endotel hücreleri, kardiyak fibroblastlar ve kardiyomiyositler olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından sentezlenir ve salgınır(68). Araştırmalar, Sestrin2'nin stres altında kalan hücrelerde belirgin şekilde biriktiğini ve reaktif oksijen türlerinin üretimini baskılayarak oksidatif hasara karşı koruyucu bir işlev üstlendiğini göstermiştir. Bunun yanı sıra, Sestrin2'nin mTOR (mammalian target of rapamycin) sinyal yolunun negatif bir düzenleyicisi olduğu kabul edilmektedir. Bu düzenleme, AMP'ye bağımlı protein kinaz (AMPK) aktivasyonunun tetiklenmesi ve tüberoz skleroz kompleksi iki (TSC2) proteinine ait fosforilasyon mekanizmaları aracılığıyla gerçekleşir. Sestrin2'nin ekspresyonu, p53, aktivatör protein-1 (AP-1), hipoksiyle indüklenebilen faktör-1-alfa (HIF)-1alfa ve nükleer eritroidle ilişkili faktör-2 (Nrf2) gibi stres yanıtlarıyla aktive edilen çeşitli transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir(69). Sestrin2 esas olarak Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein bir (Keap1)/Nrf2 ve AMPK/mTORC1 olmak üzere iki sinyal yolağı aracılığıyla oksidatif strese karşı koruyucu rol üstlendiğı kabul edilmektedir. Oksidatif stres koşullarında aktive olan Sestrin2, hücrel antioksidan savunma yanıtını desteklemek amacıyla Nrf2 sinyal yolunu etkinleştirir. Bu aktivasyon sonucunda sülfiredoksin gibi antioksidan genlerin ekspresyonu artar. Sestrin2 ayrıca, Keap1'in p62 aracılığıyla otofajik yıkımını teşvik ederek dolaylı yoldan Nrf2'nin nükleer aktivitesini güçlendirir. Bu mekanizma sayesinde Keap1/Nrf2 yolakları üzerinden reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimi azaltılırken, hücrenin antioksidan kapasitesi artırılmış olur(70).

Sestrin proteinleri, hücresel stres koşullarına karşı yanıt oluşturan metabolik düzenleyiciler olarak görev yapar. Bu görevlerini, reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyelerini düşürerek ve mTORC1 (rapamisin hedefi olan kompleks 1) sinyal yolunu baskılayarak gerçekleştirirler. Evrimsel olarak oldukça korunmuş bir protein ailesi olan Sestrinler, üç farklı kromozomal lokus tarafından kodlanır. Memelilerde bu ailenin üç ana izoformu bulunur: Sestrin1, Sestrin2 ve Sestrin3; bunlar sırasıyla SESN1, SESN2 ve SESN3 genleri tarafından üretilir. Hücreler dinlenme hâlindeyken Sestrinlerin ekspresyon düzeyi genellikle düşüktür. Ancak Sestrin2, özellikle hipoksi, endoplazmik retikulum stresi, oksidatif stres ve besin eksikliği gibi metabolik stres koşullarında belirgin şekilde artış gösterir(71).

Sestrin2, tiroit hormonlarının etkisiyle (özellikle T₃) karaciğerde enerji ve stres hormon yollarını düzenleyen önemli bir moleküldür. Diğer taraftan, tiroid tümörlerinde (PTC'de) ekspresyonu azalır; bu durumun onkogenezi desteklediği ve yeniden aktive edilmesinin terapötik potansiyel sunduğu düşünülmektedir(72).

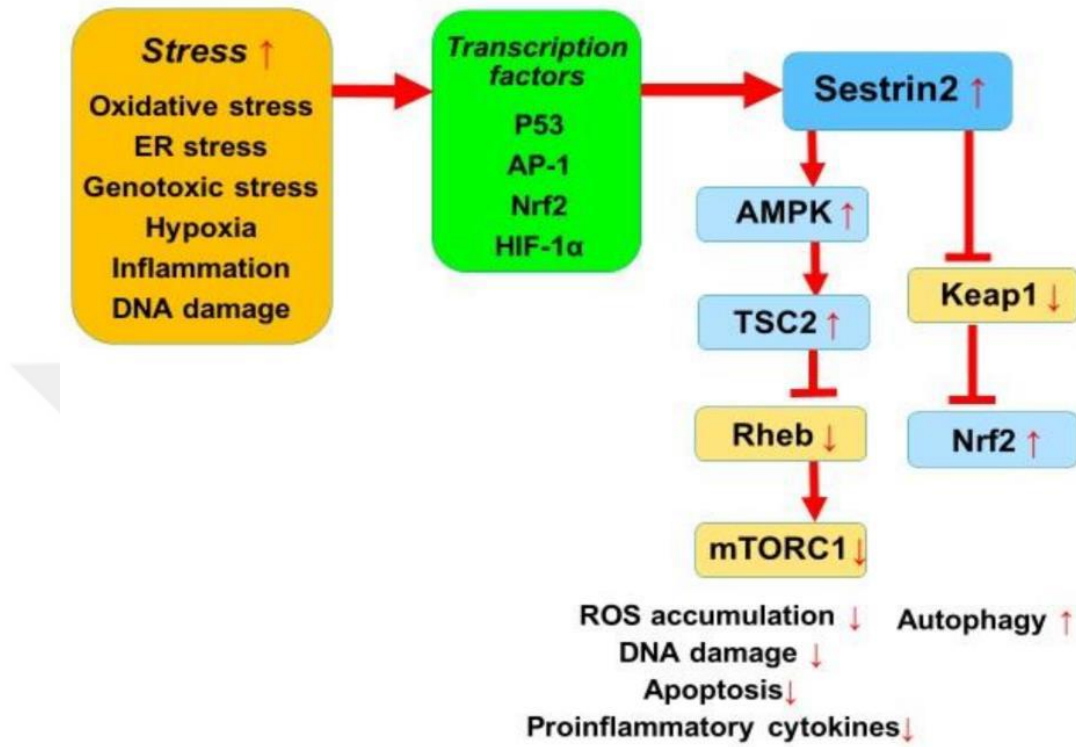
Papiller tiroid kanserli (PTC) doku ve hücrelerinde (örneğin B-CPAP hücre hattı) normal tiroid hücrelerine kıyasla Sestrin2 ifadesi belirgin şekilde düşüktür. Ayrıca, astragalus bitkisinden elde edilen calycosin adlı bir bileşiğin Tiroid kanser hücrelerinde Sestrin2-AMPK-mTOR yolunu aktive ederek otofaji ve apoptozu artırdığı, böylelikle tümör büyümesini baskıladığı gösterilmiştir. Bu veriler, Tiroid kanserinde Sestrin2'nin düşüklüğü ve yeniden aktivasyonunun tümörü baskılayıcı bir etki taşıdığını işaret ediyor(73).

Tablo 2.3. Sestrin2 ve tiroid ilişkisi

Bağlam	Gözlem	Yorum
Metabolik süreçler / T₃	T ₃ ile karaciğerde Sestrin2 artışı	Metabolik yol regülasyonunda rol oynar
Tiroid kanseri (PTC)	Sestrin2 kaybı	Onkolojik süreçle bağlantılı olabilir
Terapötik potansiyel	Callycosin etkisi	Sestrin2/AMPK/mTOR eksenini ile tedavi hedefi olabilir

Yapılan çalışmalarda Triiyodotironin (T₃), karaciğerde AMPK yolunu harekete geçirerek enerji metabolizmasını hızlandırır. Bu süreçte Sestrin2 ekspresyonunda artış gözlemlenmiştir. T₃ uygulaması sonrası yapılan çalışmalarda,

karaciğerde hem Sestrin2 mRNA ve protein düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır(72). Bu, tiroit hormonlarının hücresel enerji dengesi ve stres tepkilerinde Sestrin2'yi bir köprü olarak kullandığını düşündürmektedir(74).



Şekil 2.6. Sestrin2 etki mekanizması (75)

2.7.6. Sirtuin1

Sirtuinler (SIRT), evrimsel olarak korunmuş bir protein ailesidir ve NAD⁺ (nikotinamid adenin dinükleotid) bağımlı deasetilaz ve/veya ADP-riboziltransferaz aktiviteleriyle bilinir. İlk olarak *Saccharomyces cerevisiae* (maya) organizmasında Sir2 (Silent Information Regulator 2) olarak tanımlanmıştır. Memelilerde yedi üyeli bir Sirtuin ailesi vardır: SIRT1'den SIRT7'ye kadar adlandırılırlar. Bu proteinler, farklı hücre içi yerleşimlere sahiptir ve çeşitli fizyolojik süreçlerde görev alırlar(76).

Tablo 2.4. Sirtuin alt tipleri

Sirtuin	Hücresel Yerleşim	Temel Görev
SIRT1	Çekirdek / Sitoplazma	Gen ekspresyonu, metabolizma, yaşlanma
SIRT2	Sitoplazma	Mikrotübül stabilitesi, hücre döngüsü
SIRT3, SIRT4, SIRT5	Mitokondri	Enerji metabolizması, oksidatif stres
SIRT6	Çekirdek	DNA onarımı, inflamasyon
SIRT7	Nükleolus	Ribozom biyogenezi, hücre proliferasyonu

2.7.6.1. Sirtuin1 yapısı ve fonksiyonları

NAD⁺ Bağımlı Deasetilaz Aktivitesi: SIRT1, başta histonlar, p53, FOXO'lar, PGC 1 α , NF κ B ve TR β 1 olmak üzere birçok çekirdek ve sitoplazmik proteini deasetiler (76).

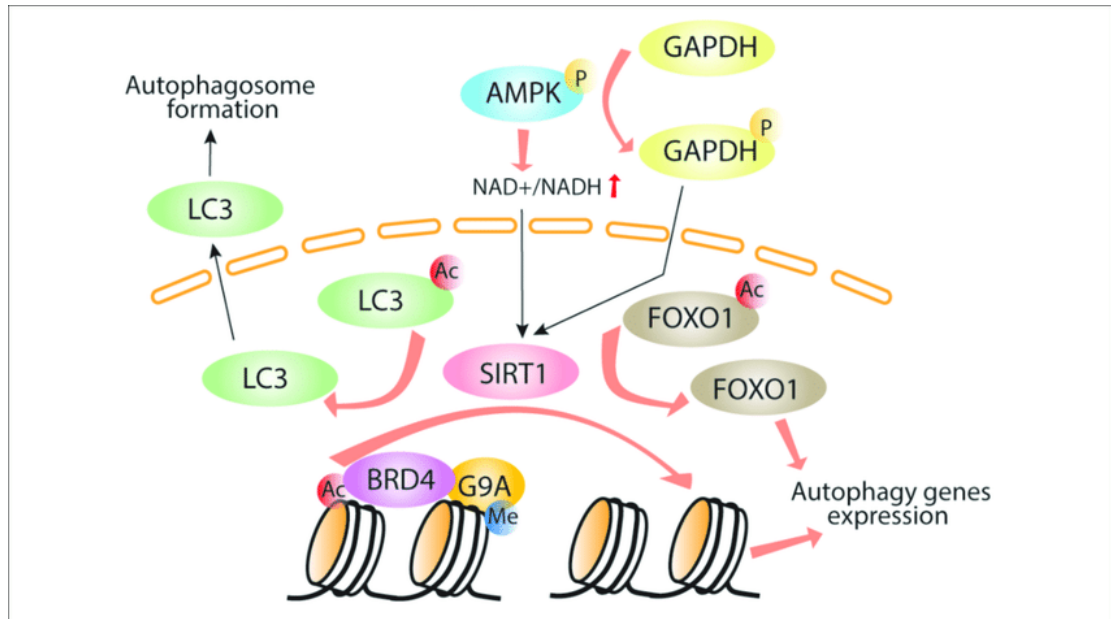
Metabolik Düzenleme ve Enerji Dengeleme: SIRT1, AMPK aracılığıyla sistemik insülin duyarlılığını ve glukoz homeostazını iyileştirir (77).

Lipid metabolizmasında PGC 1 α 'yı aktive ederek mitokondriyal biyogenez ve yağ asidi oksidasyonunu artırır (78).

Stres Yanıtı ve Yaşlanma: Hem antioksidan savunmayı (Nrf2, MnSOD vb.) hem de inflamasyonu (NF κ B) düzenleyerek hücrel dayanıklılığı artırır. Ayrıca yaşlanma sürecinde epigenetik düzenleme yoluyla gen ekspresyon profillerini etkiler (79).

Kronik Hastalıklarda Klinik Potansiyel: SIRT1 aktivatörleri (örneğin resveratrol, SRT1720) diyabet, obezite, kardiovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi patolojilerde terapötik aday olarak araştırılmaktadır (75)

Sirtuin ailesi, hücrel enerji, stres, yaşlanma ve genetik stabiliteyi NAD⁺ aracılığıyla düzenleyen önemli enzimler içerir. SIRT1 ise özellikle çekirdek ve sitoplazmada çalışarak metabolizmayı, hormon sinyalizasyonunu, yaşlanma ve bağışıklık tepkisini koordine eder (75).



Şekil 2.7. Sirt1 etki mekanizması

AMPK-SIRT1-otofaji sinyal yolu. Adenozin monofosfat, GAPDH'yi fosforile eder; GAPDH ise çekirdeklere taşınır, doğrudan etkileşim yoluyla Sirt1'i aktive ederek LC3 ve histon deasetilasyonunu, Brd4 salınımını, metiltransferaz G9a'nın devreye girmesini ve otofajinin indüklenmesini sağlar. Ac, asetilasyon; P, fosforilasyon; Me, metilasyon(77).

2.7.6.2. SIRT1'in Tiroid Aksı Üzerindeki Çift Yönlü Rolü

SIRT1, tiroid hormonlarının hem sentezini hem de hücrel etkilerini düzenleyen çok yönlü bir moleküldür. Hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) aksında, hipofizden TSH salınımını PI4P5K γ üzerinden artırarak tiroid bezinin aktivitesine katkı sağlar. Öte yandan karaciğerde, tiroid hormon düzeylerine duyarlı olarak ekspresyonu değişmektedir: T3/T4 artışı, hepatik SIRT1 düzeylerini baskılar. Bu çift yönlü etkileşim, metabolik stres, enerji dengesi ve hormon yanıtlarının bir bütün içinde koordine edildiğini göstermektedir(72).

2.7.6.3. SIRT1 ve Tiroid Hormonu Etkinliği

TR β 1 reseptörü düzenlemesi: SIRT1, tiroid hormon reseptörü β 1 (TR β 1) ile etkileşir ve TR β 1'in deasetilasyon yoluyla aktif hale gelmesini sağlar. Bu etki, özellikle karaciğerde T3 aracılı gen ekspresyonunu (ör. cpt1a, pdk4, srebp-1c) artırır(78).

PGC-1 α bağımlı & bağımsız yollar: SIRT1, aynı zamanda mitokondriyal biogenez ve yağ asidi oksidasyonu ile ilgili genlerin ekspresyonuna katkı sağlar(79).

2.7.6.4. SIRT1 ve Tiroid Patolojileri

Hipotiroidi: Propiltiourasil ile indüklenen hipotiroidi modelinde kalp dokusundaki SIRT1 düzeyleri düşer; bu düşüş, özellikle TT $_3$ seviyeleriyle koreledir(80).

-Konjenital hipotiroidi: Bazı çalışmalarda SIRT1'in beyin gelişiminde rol aldığı, tiroid eksikliği şartlarında önemli olduğu ileri sürülmüş(81).

Tablo 2.5. Sirt1 ve tiroid genel bakış tablosu

Alan	SIRT1 Etkisi	Yön
HPT aks salınımı	PI4P5K γ aracılığıyla TSH artışı	Pozitif
Karaciğer SIRT1 ifadesi	Tiroid hormonları ile azalma	Negatif
TR β 1 aktivasyonu	Deasetilasyonla artış	Pozitif
Tiroid fonksiyon modelleri	Hipotiroidi ile SIRT1 azalması	Negatif
Hipotiroidi koruması	NaHS ile SIRT1 artışı	Pozitif

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışmanın Dizaynı

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 07.02.2024 tarih ve 2024/447 nolu kararı ile GÜTF TF.UT.25.08 proje desteği kapsamında KASIM 2024-MAYIS 2025 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmamıza 94 otoimmün tiroit tanılı hasta,bunların 50'si hashimoto 44 graves hastası olmak üzere iki hasta grubu, 52 sağlıklı gönüllü hasta dahil edildi.

3.2. Gönüllülerin Seçimi

Çalışmamıza endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran 18-65 yaş arasındaki 94 otoimmün tiroit tanılı hasta ile endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniğine genel sağlık taraması amacıyla başvuran bilinen herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan 52 sağlıklı gönüllü olarak dahil edildi. Gönüllüler rastgele rakamlar tablosuna göre seçildi. Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden aydınlatılmış onam belgesi alındı.

3.3. Hasta Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) 18-65 yaş arasında olmak
- 2)Gaziantep Üniversitesi Hastanesine başvurmuş olması
- 3)Graves tanısı olması ve aktif hastalık tedavisine devam etmesi
- 4)Hashimoto tanısı almış olması ve tedavisine devam ediyor olması

3.4. Hasta Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

- 1) Çalışmaya katılmayı istememek
- 2) Gebe olmak veya emziren anne olmak
- 3) Malignite varlığı
- 4) Böbrek Yetersizliği (Glomeruler Filtrasyon Hızı < 60ml/dk)
- 5) Şiddetli karaciğer yetersizliği
- 6) Kronik psikiyatrik hastalığı olmak
- 7) Lipid düşürücü veya glukoz metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı almak
- 8) DM olmak
- 9) Son 3 haftada enfeksiyon geçirmiş olmak

10) Aktif enfeksiyon varlığı

3.5. Sağlıklı Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) 18-65 yaş arası olmak,
- 2) Bilinen kronik hastalığı ve ilaç kullanımı olmaması

3.6. Sağlıklı Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

- 1) Çalışmaya katılmayı istememek
- 2) Gebe olmak veya emziren anne olmak
- 3) Malignite varlığı
- 4) Böbrek Yetersizliği (Glomeruler Filtrasyon Hızı < 60ml/dk)
- 5) Şiddetli karaciğer yetersizliği, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk
- 6) Kronik psikiyatrik hastalığı olmak
- 7) Lipid düşürücü veya glukoz metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı almak
- 8) DM olmak
- 9) Son 3 haftada enfeksiyon geçirmiş olmak
- 10) aktif enfeksiyon olması

3.7. Verilerin Toplanması

Çalışmaya katılan tüm gönüllülere sistemik muayene yapıldı. Ardından tansiyonları ölçüldü. Tansiyon ölçümü için dijital tansiyon aleti kullanıldı. Katılımcıların kullandığı ölçümü engelleyen eşya ve giysiler ölçümler yapılmadan önce çıkarıldı. Tansiyon ölçüm öncesi hastanın en az 15 dakikak dinlenmesi sağlandı, tansiyon oturarak ve sessiz bir ortamda hasra istirahat halindeyken ölçüldü. Gönüllülerden sekşz saat açlık sonrası 15 ml venöz kan örneği alındı. Alınan kan 10 dakika boyunca 4000 rpm de santrifüj edildikten sonra ayrıştırılmış serum örnekleri eppendorf tüplere konularak -80 °C’de muhafaza edildi. Serum örneklerinde hormon profili (TSH, FREE T3, FREE T4, TRAB, ANTITPO, ANTITG, TG) lipid profili (TG, total kolesterol (TK), HDL, düşük dansiteli lipoprotein (LDL)), AKŞ, hbA1c, insülin, CRP, hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri çalışıldı, keap1/nrf2, Sirtuin1, Sestrin2 düzeyleri ölçüldü.

3.8. Laboratuvar Yöntemi

Tüm biyokimyasal parametreler Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı’nda ölçüldü. Açlık kan glukozu, glomerüler filtrasyon hızı

(GFR), trigliserid, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri; Beckman Coulter AU5800 otoanalizör cihazı (Beckman Coulter, California, ABD) ile spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçülmüştür. Tiroid stimulan hormon (TSH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ise Beckman Unicel DxI 800 otoanalizör sistemi (Beckman Coulter, California, ABD) ile kemilüminesans esaslı immünolojik yöntemle analiz edilmiştir. Tam kan örnekleri, K2-EDTA (dipotasyum etilendiamin tetraasetik asit) içeren hemogram tüplerine (Becton Dickinson, California, ABD) alınarak 2 saat içinde laboratuvara ulaştırılmış ve analizler gerçekleştirilmiştir. Tam kan sayımları, Sysmex XN-1000 hematoloji analizörü (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) kullanılarak yapılmıştır. HbA1c düzeyleri, yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile Lifotronic H9 hemoglobin analizörü (Lifotronic Technology Co., Ltd, Shenzhen, Çin) kullanılarak değerlendirilmiştir. Serum sedimentasyon hızı ise Westergren yöntemi ile Interrliner sedimentasyon cihazı (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) aracılığıyla ölçülmüştür.

Keap1 ng/L /nrf2, Sestrin2, Sirtuin1 ölçümleri ng/mL, cinsinden Fine Test marka kitlerde ELİSA (Enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile çalışıldı. Çalışılan diğer parametrelerin ölçümü için de ELISA yöntemi kullanıldı.

3.9. İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi/Kruskall Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis testi sonucunda gruplar arasındaki farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Dunns' çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Analizler SPSS 23.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 4.1 incelendiğinde katılımcıların yaşlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Demografik özelliklerin gruplara göre karşılaştırılması

Değişken	Grup	Graves (n=44) Sayı (%)	Hashimoto (n=50) Sayı (%)	Kontrol (n=52) Sayı (%)	p
Cinsiyet	Erkek	11 (25)	6 (12)	19 (36,5)	0,016*
	Kadın	33 (75)	44 (88)	33 (63,5)	
Yaş (Yıl)	≤40	18 (40,9)	19 (38)	30 (57,7)	0,100
	>40	26 (59,1)	31 (62)	22 (42,3)	

* $p<0,05$; Ki-kare testi.

Tablo 4.2 incelendiğinde KAROTIS, TSH, FT3, FT4, HOMA-IR, LDL, TPO, NRF2, KEAP1, Sestrin2 ve Sirtuin1 değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir. Ortalamalar incelendiğinde kontrol grubunun KAROTIS değerinin graves grubuna göre daha yüksek olduğu, hashimoto grubunun TSH değerinin graves grubundan, graves grubunun TSH değerinin ise kontrol grubundan daha yüksek olduğu, graves grubunun FT3 değerinin hashimoto ve kontrol grubundan daha yüksek olduğu, hashimoto grubunun FT4 değerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu, graves ve kontrol grubunun HOMA-IR değerinin, hashimoto grubundan daha yüksek olduğu, hashimoto grubunun LDL değerinin graves grubundan daha yüksek olduğu,, hashimoto ve graves grubunun TPO değerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu, kontrol grubunun NRF2 değerinin hashimoto grubundan,, hashimoto grubunun NRF2 değerinin graves grubundan daha yüksek olduğu, kontrol grubunun KEAP1, Sestrin2 ve Sirtuin1 değerinin hashimoto ve graves grubundan daha yüksek olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır. Ek olarak HBA1C, CRP, SED, TG, NEU/LYM, SİSTOLİK ve DİASTOLİK TA değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.2. Sayısal değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması

Genel	A-GRAVES (n=44)		B-HASHİOMOTO (n=50)		C-KONTROL (n=52)		p
	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	
KAROTIS	0,04±0,01	0,04 (0,04-0,05)	0,05±0,01	0,05 (0,04-0,05)	0,05±0,01	0,05 (0,04-0,06)	0,008*C>A
TSH	2,36±6,75	0,05 (0,03-2,62)	5,84±8,41	3,79 (1,4-6,87)	1,89±1,01	1,61 (1,27-2,17)	<0,001* B>C>A
FT3	4,34±1,99	3,63 (3,19-4,21)	3,23±0,41	3,19 (2,93-3,43)	3,35±0,46	3,4 (3,09-3,67)	<0,001* A>B,C
FT4	0,99±0,84	0,78 (0,61-1,04)	0,86±0,22	0,84 (0,79-0,95)	0,76±0,17	0,75 (0,67-0,85)	0,014* B>C
HBA1C	5,03±0,37	5,1 (4,85-5,3)	5,04±0,39	5 (4,7-5,3)	4,95±0,45	4,95 (4,7-5,3)	0,598
HOMA-IR	1,95±1,15	1,7 (1,2-2,6)	1,47±0,96	1,15 (0,8-1,9)	1,98±1,24	1,7 (1,2-2,5)	0,013* A,C>B
CRP	2,16±2,68	1 (0-3)	3,16±4,59	2 (1-3)	2,54±3,52	1 (0-4)	0,565
SED	13±8	10 (8-14)	16±9	13 (10-20)	14±8	12 (8-20)	0,150
TRAB	8,8±10,56	3,97 (1,19-14,2)	-	-	0,1±0	0,1 (0,1-0,1)	-
LDL	114,86±29,84	115,5 (96,5-127)	133,12±29,52	135 (113-152)	119,12±34,44	121 (88,5-146)	0,010* B>A
TG	120,05±98,15	96 (75-136,5)	115,34±54,68	97,5 (79-153)	112,48±82,6	82 (54,5-149,5)	0,327
NEU/LYM	1,81±0,96	1,53 (1,1-2,24)	1,96±0,99	1,9 (1,47-2,28)	2,13±1,12	1,92 (1,33-2,55)	0,221
TPO	314,91±352,56	154,5 (50-473,5)	366,84±330,26	281,5 (46-602)	0,3±1,41	0 (0-0)	<0,001*A,B>C
NRF2 (ng/ml)	29,28±9,88	29,28 (21,06-35,06)	48,63±15,95	45,61 (34,92-62,3)	105,98±50,77	93,51 (65,9-144,8)	<0,001* C>B>A
KEAP1 (ng/l)	1094,34±310,61	1051,68 (920,49-1142,68)	1243,79±463,89	1101,63 (969,25-1381,03)	1861,97±813,38	1637,56(1344,21-2237,33)	<0,001* C>A,B
Sestrin2 (ng/ml)	4,04±1,52	3,83 (3,25-4,51)	6,04±3,36	5,12 (3,61-7,38)	11,42±5,69	9,43 (7,95-15,39)	<0,001* C>A,B
Sirtuin1 (ng/ml)	8,54±5,1	6,66 (5,74-8,31)	15,05±17,95	7,44 (5,55-10,18)	22,45±15,84	19,3 (10,55-30,58)	<0,001* C>A,B
Sistolik Ta	110,32±13,43	110 (105-120)	114,64±10,38	115 (110-120)	111,42±14,8	110 (100-122,5)	0,250
Diastolik Ta	68±10	65 (62-75)	69±9	70 (60-75)	69±10	70 (60-76)	0,998

*p<0,05; Kruskal Wallis Testi; Ort: Art. Ortalama; SS: Std. Sapma; Q1: 1. Çeyrek; Q3: 3. Çeyrek; A, B, C: Çoklu karşılaştırma testi sonuçları.

Tablo 4.3 incelendiğinde KAROTIS, TSH, FT3, FT4, LDL, TPO, NRF2, KEAP1, Sestrin2 ve Sirtuin1 değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Ortalamalar incelendiğinde kontrol grubunun KAROTIS değerinin graves grubuna göre daha yüksek olduğu, hashimoto ve kontrol grubunun TSH değerinin graves grubundan daha yüksek olduğu, graves grubunun FT3 değerinin hashimoto ve kontrol grubundan daha yüksek olduğu, hashimoto ve graves grubunun FT4 değerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu, hashimoto grubunun LDL değerinin graves grubundan daha yüksek olduğu, hashimoto ve graves grubunun TPO değerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu, kontrol grubunun NRF2 değerinin hashimoto grubundan, hashimoto grubunun NRF2 değerinin graves grubundan daha yüksek olduğu, kontrol grubunun KEAP1, Sestrin2 ve Sirtuin1 değerinin hashimoto ve graves grubundan daha yüksek olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır. Ek olarak HBA1C, HOMA-IR, CRP, SED, TG, NEU/LYM, SİSTOLİK ve DİASTOLİK TA değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.3. ≤40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması

≤40	A-GRAVES (n=18)		B-HASHİMOTO (n=19)		C-KONTROL (n=30)		p
	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	
KAROTIS	0,04±0,01	0,04 (0,04-0,05)	0,04±0,01	0,04 (0,04-0,05)	0,05±0,01	0,05 (0,04-0,05)	0,017* C>A
TSH	0,28±0,62	0,03 (0,03-0,03)	4,01±2,97	3,5 (2,23-5,38)	1,78±0,94	1,59 (1,3-2)	<0,001* B,C>A
FT3	4,83±2,16	3,91 (3,47-6,68)	3,41±0,45	3,39 (3,13-3,7)	3,43±0,38	3,41 (3,14-3,69)	0,036*A>B,C
FT4	1,35±0,98	0,97 (0,78-1,45)	0,91±0,16	0,88 (0,8-1,04)	0,73±0,11	0,73 (0,66-0,79)	<0,001* A,B>C
HBA1C	4,93±0,39	5,1 (4,7-5,3)	4,96±0,45	4,9 (4,7-5,2)	4,91±0,31	4,9 (4,7-5,2)	0,845
HOMA-IR	2,03±1,13	1,85 (1,4-2,8)	1,53±0,85	1,5 (0,7-2,1)	1,95±1,14	1,7 (1,2-2,5)	0,311
CRP	1,83±3,09	0,5 (0-2)	2,79±3,28	2 (1-4)	2,58±4,17	1 (0-3)	0,296
SED	11±7	8 (7-11)	15±8	14 (8-17)	14±8	13 (8-20)	0,149
TRAB	10,08±10,54	5,31 (1,1-16)	-	-	0,1±0	0,1 (0,1-0,1)	-
LDL	102,22±28,48	101 (85-120)	123,84±23,21	128 (104-143)	111,67±31,66	98,5 (87-132)	0,025* R>A
TG	111,44±65,44	84 (69-177)	107,95±60,1	87 (66-153)	100,27±68,94	79 (50-137)	0,566
NEU/LYM	1,9±1,29	1,38 (1,1-2,37)	1,87±0,43	1,94 (1,67-2,25)	1,88±0,85	1,62 (1,2-2,4)	0,525
TPO	456,61±349,33	340 (205-745)	376,58±343,75	277 (46-535)	0,13±0,43	0 (0-0)	<0,001* A,B>C
NRF2 (ng/ml)	28,54±9,81	27,71 (21,16-34,92)	49,98±15,36	48,91 (34,92-62,29)	109,47±46,35	98,52 (66,07-146,4)	<0,001* C>B>A
KEAP1 (ng/l)	1089,22±191,46	1063,65 (920,49-1174,55)	1177,14±351,14	1095,8(915,18-1350,71)	1996,46±898,04	1672,82(1345,09-2325,69)	<0,001* C>A,B
Sestrin2 (ng/ml)	4,19±1,71	3,87 (2,93-4,99)	5,84±3,12	5,03 (3,51-8,45)	11,27±5,1	9,43 (8,01-14,4)	<0,001* C>A,B
Sirtuin1 (ng/ml)	8,08±4,08	6,52 (5,86-8,14)	18,27±22,4	7,11 (5,04-22,37)	25,01±17,41	19,3 (11,28-35,13)	<0,001* C>A,B
Sistolik Ta	107±13,69	110 (100-120)	115,79±11,83	118 (110-122)	107,67±13,07	105 (100-120)	0,109
Diastolik Ta	67±10	65 (60-75)	68±9	69 (60-75)	66±8	65 (60-71)	0,731

*p<0,05; Kruskal Wallis Testi; Ort: Art. Ortalama; SS: Std. Sapma; Q1: 1. Çeyrek; Q3: 3. Çeyrek; A, B, C: Çoklu karşılaştırma testi sonuçları.

Tablo 4.4 incelendiğinde KAROTIS, TSH, FT3, FT4, HOMA-IR, TPO, NRF2, KEAP1, Sestrin2 ve Sirtuin1 değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir. Ortalamalar incelendiğinde kontrol grubunun KAROTIS değerinin graves grubuna göre daha yüksek olduğu, hashimoto grubunun TSH değerinin graves grubundan daha yüksek olduğu, graves grubunun FT3 değerinin hashimoto grubundan daha yüksek olduğu, hashimoto grubunun FT4 değerinin graves grubundan daha yüksek olduğu, graves ve kontrol grubunun HOMA-IR değerinin hashimoto grubundan daha yüksek olduğu, hashimoto ve graves grubunun TPO değerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu, kontrol grubunun NRF2 değerinin hashimoto grubundan,, hashimoto grubunun NRF2 değerinin graves grubundan daha yüksek olduğu, kontrol grubunun KEAP1, Sestrin2 ve Sirtuin1 değerinin hashimoto ve graves grubundan daha yüksek olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır. Ek olarak HBA1C, CRP, SED, LDL, TG, NEU/LYM, SİSTOLİK ve DİASTOLİK TA değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.4. >40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması

>40	A-GRAVES (n=26)		B-HASHİMOTO (n=32)		C-KONTROL (n=22)		p
	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	
Karotis	0,04±0,01	0,04 (0,04-0,05)	0,05±0,01	0,05 (0,04-0,06)	0,05±0,01	0,05 (0,04-0,07)	0,016* C>A
TSH	3,81±8,54	1,62 (0,04-3,96)	6,97±10,33	4,5 (1,25-7,14)	2,05±1,11	1,95 (1,18-2,78)	0,019* B>A
FT3	4±1,82	3,46 (3,17-3,99)	3,12±0,35	3,1 (2,83-3,37)	3,23±0,54	3,25 (3-3,61)	0,004* A>B
FT4	0,74±0,63	0,65 (0,53-0,79)	0,83±0,24	0,82 (0,68-0,92)	0,81±0,23	0,81 (0,7-0,86)	0,020* B>A
HBA1C	5,11±0,34	5,1 (5-5,3)	5,09±0,35	5 (4,8-5,4)	5±0,6	5,25 (4,6-5,4)	0,987
HOMA-IR	1,9±1,18	1,65 (1,2-2,5)	1,43±1,03	0,9 (0,8-1,8)	2,01±1,4	1,65 (1,2-2,3)	0,034* A,C>B
CRP	2,38±2,4	1,5 (1-3)	3,39±5,27	2 (0-3)	2,5±2,47	1,45 (0-5)	0,998
SED	15±9	12 (8-22)	17±10	13 (10-23)	15±9	11 (8-22)	0,552
TRAB	7,91±10,7	3,48 (1,4-10,9)	-	-	0,1±0	0,1 (0,1-0,1)	-
LDL	123,62±28,01	122,5 (106-144)	138,81±31,81	142 (119-166)	129,27±36,18	135,5 (100-154)	0,149
TG	126±116,48	98,5 (78-136)	119,87±51,57	112 (80-153)	129,14±97,48	95 (59-189)	0,772
NEU/LYM	1,74±0,66	1,57 (1,21-2,19)	2,02±1,22	1,9 (1,28-2,39)	2,47±1,35	2,16 (1,65-2,7)	0,091
TPO	216,8±326,1	107 (13-168)	360,87±327,35	286 (45-610)	0,52±2,11	0 (0-0)	<0,001* A,B>C
NRF2 (ng/ml)	29,79±10,09	29,59 (20,86-38,45)	47,8±16,49	45,2 (34,92-63,91)	101,22±57,04	86,4 (65,73-143,26)	<0,001* C>B>A
KEAP1 (ng/l)	1097,89±375,47	1033,31 (912,48-1134,54)	1284,65±522,46	1125,32 (969,25-1433)	1678,58±657,21	1428,55 (1325,64-2089,01)	<0,001* C>A,B
Sestrin2 (ng/ml)	3,94±1,4	3,65 (3,26-4,5)	6,16±3,54	5,29 (3,61-7,38)	11,62±6,54	10,07 (5,62-15,72)	<0,001* C>A,B
Sirtuin1 (ng/ml)	8,86±5,76	6,82 (5,4-10,07)	13,08±14,65	7,5 (5,93-9,35)	18,97±13,01	16,67 (8,4-23,7)	0,003* C>A,B
Sistolik TA	112,62±13,01	110 (105-120)	113,94±9,52	115 (110-120)	116,55±15,77	115 (110-130)	0,534
Diastolik TA	70±10	66 (65-76)	69±10	70 (60-76)	73±11	75 (65-80)	0,415

*p<0,05; Kruskal Wallis Testi; Ort: Art. Ortalama; SS: Std. Sapma; Q1: 1. Çeyrek; Q3: 3. Çeyrek; A, B, C: Çoklu karşılaştırma testi sonuçları.

Tablo 4.5 incelendiğinde KAROTIS, FT4, TPO, NRF2, KEAP1, Sestrin2 ve Sirtuin1 değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Ortalamalar incelendiğinde kontrol grubunun KAROTIS, NRF2, KEAP1, Sestrin2 ve Sirtuin1 değerinin hasta grubundan daha yüksek olduğu, hasta grubunun FT4 ve TPO değerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır. Ek olarak TSH, FT3, HBA1C, HOMA-IR, CRP, SED, LDL, TG, NEU/LYM, SİSTOLİK ve DİASTOLİK TA değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Bireylerin sayısal değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması

Genel	HASTA (n=94)		KONTROL (n=52)		p
	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	
KAROTIS	0,04±0,01	0,04 (0,04-0,05)	0,05±0,01	0,05 (0,04-0,06)	0,006*
TSH	4,21±7,84	2,27 (0,05-5,1)	1,89±1,01	1,61 (1,27-2,17)	0,642
FT3	3,75±1,49	3,35 (3,07-3,84)	3,35±0,46	3,4 (3,09-3,67)	0,707
FT4	0,92±0,59	0,82 (0,68-0,95)	0,76±0,17	0,75 (0,67-0,85)	0,037*
HBA1C	5,04±0,38	5 (4,8-5,3)	4,95±0,45	4,95 (4,7-5,3)	0,330
HOMA-IR	1,7±1,07	1,5 (0,9-2,5)	1,98±1,24	1,7 (1,2-2,5)	0,119
CRP	2,69±3,83	1,5 (0-3)	2,54±3,52	1 (0-4)	0,651
SED	14,7±8,85	11 (8-17)	14,17±8,49	12 (8-20)	0,880
TRAB	8,8±10,56	3,97 (1,19-14,2)	0,1±0	0,1 (0,1-0,1)	-
LDL	124,57±30,9	125 (100-146)	119,12±34,44	121 (88,5-146)	0,287
TG	117,54±77,68	96 (78-138)	112,48±82,6	82 (54,5-149,5)	0,157
NEU/LYM	1,89±0,97	1,73 (1,22-2,27)	2,13±1,12	1,92 (1,33-2,55)	0,231
TPO	342,53±340,03	239,5 (46-599)	0,3±1,41	0 (0-0)	<0,001*
NRF2 (ng/ml)	39,57±16,53	36,19 (27,81-48,05)	105,98±50,77	93,51 (65,9-144,8)	<0,001*
KEAP1 (ng/l)	1173,84±404,49	1070,73 (930,55-1328,4)	1861,97±813,38	1637,56 (1344,21-2237,33)	<0,001*
Sestrin2 (ng/ml)	5,1±2,83	4,09 (3,39-6,03)	11,42±5,69	9,43 (7,95-15,39)	<0,001*
Sirtuin1 (ng/ml)	12±13,88	6,99 (5,63-10,07)	22,45±15,84	19,3 (10,55-30,58)	<0,001*
Sistolik TA	112,62±12,03	110 (110-120)	111,42±14,8	110 (100-122,5)	0,476
Diastolik TA	68,6±9,51	66 (60-75)	68,77±10,01	70 (60-75,5)	0,972

* $p<0,05$; Mann Whitney U Testi; Ort: Art. Ortalama; SS: Std. Sapma; Q1: 1. Çeyrek; Q3: 3. Çeyrek.

Tablo 4.6 incelendiğinde KAROTIS, FT4, TPO, NRF2, KEAP1, Sestrin2 ve Sirtuin1 değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Ortalamalar incelendiğinde kontrol grubunun KAROTIS, NRF2, KEAP1, Sestrin2 ve Sirtuin1 değerinin hasta grubundan daha yüksek olduğu, hasta grubunun FT4 ve TPO değerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır. Ek olarak TSH, FT3, HBA1C, HOMA-IR, CRP, SED, LDL, TG, NEU/LYM, SİSTOLİK ve DİASTOLİK TA değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.6. ≤ 40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması

≤ 40	HASTA (n=94)		KONTROL (n=52)		P
	Ort $\pm$ SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort $\pm$ SS	Medyan (Q1-Q3)	
KAROTIS	0,04 $\pm$ 0,01	0,04 (0,04-0,05)	0,05 $\pm$ 0,01	0,05 (0,04-0,05)	0,004*
TSH	2,19 $\pm$ 2,86	1 (0,03-3,5)	1,78 $\pm$ 0,94	1,59 (1,3-2)	0,295
FT3	4,1 $\pm$ 1,68	3,53 (3,16-4,09)	3,43 $\pm$ 0,38	3,41 (3,14-3,69)	0,165
FT4	1,12 $\pm$ 0,72	0,88 (0,8-1,14)	0,73 $\pm$ 0,11	0,73 (0,66-0,79)	<0,001*
HBA1C	4,94 $\pm$ 0,42	5 (4,7-5,2)	4,91 $\pm$ 0,31	4,9 (4,7-5,2)	0,709
HOMA-IR	1,77 $\pm$ 1,02	1,6 (0,9-2,5)	1,95 $\pm$ 1,14	1,7 (1,2-2,5)	0,592
CRP	2,32 $\pm$ 3,18	1 (0-3)	2,58 $\pm$ 4,17	1 (0-3)	0,897
SED	13 $\pm$ 8	11 (8-15)	14 $\pm$ 8	13 (8-20)	0,479
TRAB	10,08 $\pm$ 10,54	5,31 (1,1-16)	0,1 $\pm$ 0	0,1 (0,1-0,1)	-
LDL	113,32 $\pm$ 27,8	113 (96-132)	111,67 $\pm$ 31,66	98,5 (87-132)	0,398
TG	109,65 $\pm$ 61,9	86 (68-153)	100,27 $\pm$ 68,94	79 (50-137)	0,287
NEU/LYM	1,89 $\pm$ 0,94	1,74 (1,22-2,27)	1,88 $\pm$ 0,85	1,62 (1,2-2,4)	0,955
TPO	415,51 $\pm$ 344,02	314 (153-676)	0,13 $\pm$ 0,43	0 (0-0)	<0,001*
NRF2 (ng/ml)	39,55 $\pm$ 16,78	34,92 (26,4-48,91)	109,47 $\pm$ 46,35	98,52 (66,07-146,4)	<0,001*
KEAP1 (ng/l)	1134,36 $\pm$ 284,51	1066,94 (920,49-1266,8)	1996,46 $\pm$ 898,04	1672,82 (1345,09-2325,69)	<0,001*
Sestrin2 (ng/ml)	5,04 $\pm$ 2,64	4,05 (3,42-6,29)	11,27 $\pm$ 5,1	9,43 (8,01-14,4)	<0,001*
Sirtuin1 (ng/ml)	13,31 $\pm$ 16,9	6,99 (5,86-10,16)	25,01 $\pm$ 17,41	19,3 (11,28-35,13)	<0,001*
Sistolik TA	111,51 $\pm$ 13,35	110 (105-120)	107,67 $\pm$ 13,07	105 (100-120)	0,169
Diastolik TA	67 $\pm$ 10	65 (60-75)	66 $\pm$ 8	65 (60-71)	0,537

* $p<0,05$; Mann Whitney U Testi; Ort: Art. Ortalama; SS: Std. Sapma; Q1: 1. Çeyrek; Q3: 3. Çeyrek.

Tablo 4.7 incelendiğinde KAROTIS, NEU/LYM, TPO, NRF2, KEAP1, Sestrin2 ve Sirtuin1 değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ortalamalar incelendiğinde kontrol grubunun KAROTIS, NEU/LYM, NRF2, KEAP1, Sestrin2 ve Sirtuin1 değerinin hasta grubundan daha yüksek olduğu, hasta grubunun TPO değerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır. Ek olarak TSH, FT3, FT4, HBA1C, HOMA-IR, CRP, SED, LDL, TG, NEU/LYM, SİSTOLİK ve DİASTOLİK TA değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.7. >40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması

>40	HASTA (n=94)		KONTROL (n=52)		P
	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	
KAROTIS	0,05±0,01	0,05 (0,04-0,05)	0,05±0,01	0,05 (0,04-0,07)	0,027*
TSH	5,53±9,61	2,77 (0,92-5,6)	2,05±1,11	1,95 (1,18-2,78)	0,269
FT3	3,52±1,32	3,22 (3,01-3,58)	3,23±0,54	3,25 (3-3,61)	0,943
FT4	0,79±0,46	0,78 (0,62-0,86)	0,81±0,23	0,81 (0,7-0,86)	0,540
HBA1C	5,1±0,34	5,1 (4,9-5,3)	5±0,6	5,25 (4,6-5,4)	0,969
HOMA-IR	1,65±1,12	1,3 (0,9-2)	2,01±1,4	1,65 (1,2-2,3)	0,118
CRP	2,93±4,21	2 (1-3)	2,5±2,47	1,45 (0-5)	0,991
SED	16±9	13 (10-23)	15±9	11 (8-22)	0,504
TRAB	7,91±10,7	3,48 (1,4-10,9)	0,1±0	0,1 (0,1-0,1)	-
LDL	131,88±30,83	126 (111-152)	129,27±36,18	135,5 (100-154)	0,891
TG	122,67±86,55	100 (80-137)	129,14±97,48	95 (59-189)	0,642
NEU/LYM	1,89±1,01	1,72 (1,26-2,27)	2,47±1,35	2,16 (1,65-2,7)	0,041*
TPO	295,16±331,85	157 (34-497)	0,52±2,11	0 (0-0)	<0,001*
NRF2 (ng/ml)	39,58±16,52	37,77 (28,18-46,03)	101,22±57,04	86,4 (65,73-143,26)	<0,001*
KEAP1 (ng/l)	1199,46±466,87	1089,08 (948,78-1333,93)	1678,58±657,21	1428,55 (1325,64-2089,01)	<0,001*
Sestrin2 (ng/ml)	5,15±2,97	4,16 (3,39-5,91)	11,62±6,54	10,07 (5,62-15,72)	<0,001*
Sirtuin1 (ng/ml)	11,16±11,59	6,99 (5,55-9,35)	18,97±13,01	16,67 (8,4-23,7)	<0,001*
Sistolik TA	113,33±11,16	110 (110-120)	116,55±15,77	115 (110-130)	0,323
Diastolik TA	69±9	67 (62-76)	73±11	75 (65-80)	0,205

* $p<0,05$; Mann Whitney U Testi; Ort: Art. Ortalama; SS: Std. Sapma; Q1: 1. Çeyrek; Q3: 3. Çeyrek.

Tablo 4.8 incelendiğinde; KAROTIS ile HOMA-IR ve DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, TSH ile FT3, FT4, TRAB ve TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, TSH ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, FT3 ile FT4 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, FT3 ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, FT4 ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, FT4 ile TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, HOMA-IR ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, CRP ile SED, TRAB, TG ve NEU/LYM arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, TRAB ile TPO ve NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, LDL ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, TG ile NEU/LYM ve NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, TPO ile NRF2 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, NRF2 ile ve KEAP1, Sestrin2 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, KEAP1 ile Sestrin2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, Sestrin2 ile Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, SİSTOLİK TA ile DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tablo 4.8. Graves grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

Graves		KAROTIS	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	TRAB	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
Karotis	r	1	-0,026	0,103	0,132	0,239	0,318	0,219	0,189	0,133	-0,001	-0,038	-0,171	0,047	0,179	0,127	0,010	0,155	0,271	0,304
	p	.	0,868	0,505	0,393	0,118	0,035*	0,153	0,225	0,391	0,992	0,807	0,266	0,763	0,245	0,411	0,946	0,316	0,076	0,045*
TSH	r		1	-0,306	-0,330	-0,029	-0,175	-0,011	0,054	-0,409	0,377	-0,003	0,090	-0,359	-0,227	-0,285	-0,164	-0,025	0,073	-0,025
	p		.	0,043*	0,029*	0,853	0,255	0,945	0,730	0,006*	0,012*	0,985	0,562	0,017*	0,139	0,060	0,287	0,873	0,638	0,870
FT3	r			1	0,554	0,051	0,193	-0,136	0,050	0,226	-0,367	-0,063	-0,279	0,154	0,054	0,208	0,267	-0,001	0,051	0,046
	p			.	<0,001*	0,742	0,210	0,378	0,750	0,141	0,014*	0,686	0,066	0,318	0,726	0,174	0,08	0,996	0,740	0,765
FT4	r				1	-0,159	0,193	-0,193	0,079	0,071	-0,363	0,020	-0,168	0,337	0,155	0,217	0,167	0,149	0,095	0,010
	p				.	0,303	0,210	0,210	0,615	0,645	0,015*	0,898	0,277	0,026*	0,315	0,157	0,279	0,334	0,538	0,948
HBA1C	r					1	0,021	0,208	0,262	0,114	-0,040	-0,015	0,193	-0,263	-0,141	0,198	-0,079	-0,226	0,224	0,264
	p					.	0,891	0,176	0,090	0,463	0,797	0,921	0,210	0,084	0,361	0,197	0,609	0,141	0,144	0,083
HOMA-IR	r						1	0,091	-0,002	0,060	-0,262	0,372	-0,08	-0,122	0,091	-0,239	-0,031	-0,027	-0,226	-0,066
	p						.	0,555	0,988	0,698	0,086	0,013*	0,604	0,430	0,557	0,118	0,844	0,861	0,141	0,672
CRP	r							1	0,340	0,345	0,190	0,324	0,412	-0,172	0,011	-0,007	0,045	-0,059	0,115	-0,098
	p							.	0,026*	0,022*	0,218	0,032*	0,005*	0,264	0,942	0,965	0,772	0,704	0,459	0,528
SED	r								1	0,011	0,023	0,071	0,050	-0,171	0,095	0,078	0,160	-0,012	0,209	0,213
	p								.	0,944	0,885	0,653	0,751	0,272	0,544	0,618	0,305	0,937	0,179	0,170
TRAB	r									1	0,228	0,187	0,081	0,392	0,334	0,202	0,028	0,129	0,047	0,072
	p									.	0,136	0,224	0,603	0,009*	0,027*	0,188	0,858	0,405	0,760	0,644
LDL	r										1	0,301	0,186	0,037	0,204	-0,187	0,003	0,130	0,076	0,083
	p										.	0,047*	0,228	0,813	0,185	0,225	0,987	0,401	0,624	0,590

Tablo 4.8. (Devamı) Graves grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

Graves		KAROTIS	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	TRAB	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
TG	r											1	0,330	0,125	0,312	0,075	0,288	0,115	-0,085	-0,008
	p											.	0,029*	0,418	0,040*	0,628	0,058	0,456	0,582	0,957
NEU/LYM	r												1	0,110	-0,286	-0,165	-0,177	-0,281	0,092	-0,044
	p												.	0,476	0,060	0,285	0,251	0,065	0,553	0,777
TPO	r													1	0,314	0,217	0,126	0,341	0,056	0,079
	p													.	0,038*	0,156	0,417	0,023*	0,720	0,608
NRF2 (ng/ml)	r														1	0,587	0,519	0,504	-0,017	-0,008
	p														.	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,912	0,957
KEAP1 (ng/l)	r															1	0,462	0,285	0,139	0,129
	p															.	0,002*	0,060	0,368	0,406
Sestrin2 (ng/ml)	r																1	0,337	0,007	-0,023
	p																.	0,025*	0,964	0,883
Sirtuin1 (ng/ml)	r																	1	0,182	0,082
	p																	.	0,237	0,598
Sistolik TA	r																		1	0,739
	p																		.	<0,001*
Diastolik TA	r																			1
	p																			.

*p<0,05; r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.9 incelendiğinde KAROTIS ile SİSTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, TSH ile FT4 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, TSH ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, HBA1C ile NEU/LYM arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, CRP ile KEAP1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, SED ile NEU/LYM arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, LDL ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, NRF2 ile KEAP1, Sestrin2, Sirtuin1, SİSTOLİK TA ve DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, KEAP1 ile Sestrin2, Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, Sestrin2 ile Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, SİSTOLİK TA ile DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tablo 4.9. Hashimoto grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

Hashimoto		Karotis	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAPI	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
KAROTIS	r	1	0,088	-0,257	-0,148	0,068	0,010	0,089	0,249	0,202	0,044	-0,036	0,011	0,003	0,099	-0,175	0,089	0,311	0,199
	P	.	0,541	0,071	0,305	0,639	0,946	0,537	0,081	0,159	0,764	0,806	0,937	0,982	0,493	0,225	0,537	0,028*	0,165
TSH	r		1	-0,053	-0,614	0,227	0,094	-0,058	0,070	0,415	0,260	0,043	0,136	-0,034	0,098	0,105	-0,004	-0,085	-0,086
	P		.	0,713	<0,001*	0,113	0,514	0,690	0,628	0,003*	0,068	0,768	0,348	0,816	0,497	0,468	0,977	0,557	0,554
FT3	r			1	0,206	0,173	-0,037	0,127	-0,084	-0,055	0,168	-0,193	0,021	-0,117	-0,027	0,078	-0,066	-0,167	0,153
	P			.	0,152	0,229	0,801	0,378	0,561	0,705	0,244	0,178	0,885	0,419	0,853	0,589	0,648	0,247	0,290
FT4	r				1	-0,144	-0,005	0,173	0,071	-0,209	-0,157	-0,135	-0,053	-0,07	-0,247	-0,018	-0,081	0,071	0,039
	P				.	0,320	0,973	0,229	0,623	0,146	0,275	0,348	0,714	0,628	0,084	0,901	0,575	0,625	0,786
HBA1C	r					1	-0,059	0,066	0,025	0,238	0,100	-0,355	-0,079	-0,163	0,077	0,038	-0,022	-0,042	0,137
	P					.	0,684	0,648	0,861	0,097	0,488	0,011*	0,585	0,259	0,596	0,794	0,879	0,770	0,341
HOMA-IR	r						1	0,065	-0,092	0,065	0,267	0,068	-0,240	0,141	0,152	0,042	0,148	0,072	-0,117
	P						.	0,654	0,527	0,653	0,051	0,640	0,093	0,329	0,291	0,774	0,304	0,618	0,418
CRP	r							1	0,174	-0,073	0,132	-0,044	-0,057	-0,028	0,317	0,264	0,230	-0,071	-0,127
	P							.	0,227	0,614	0,361	0,759	0,695	0,846	0,025*	0,064	0,108	0,625	0,380
SED	r								1	0,100	-0,072	-0,321	-0,095	-0,015	-0,159	-0,048	0,040	0,245	0,116
	P								.	0,489	0,618	0,023*	0,511	0,915	0,269	0,742	0,781	0,086	0,423
LDL	r									1	0,486	-0,068	0,017	0,098	-0,014	0,021	0,085	0,103	0,207
	P									.	<0,001*	0,638	0,909	0,500	0,925	0,883	0,558	0,478	0,150
TG	r										1	0,181	-0,075	-0,116	0,124	-0,023	0,016	-0,13	0,017
	P										.	0,208	0,603	0,422	0,393	0,874	0,914	0,368	0,908

Tablo 4.9. (Devamı) Hashimoto grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

Hashimoto	KAROTIS	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik Ta
NEU/LYM	r										1	0,025	0,034	0,122	0,023	-0,103	-0,081	-0,057
	p										.	0,862	0,813	0,397	0,876	0,475	0,577	0,693
TPO	r											1	0,161	-0,229	-0,081	-0,16	0,208	0,192
	p											.	0,263	0,110	0,576	0,266	0,148	0,181
NRF2 (ng/ml)	r												1	0,331	0,402	0,488	0,315	0,340
	p												.	0,019*	0,004*	<0,001*	0,026*	0,016*
KEAP1 (ng/l)	r													1	0,550	0,626	-0,185	-0,147
	p													.	<0,001*	<0,001*	0,198	0,307
Sestrin2 (ng/ml)	r														1	0,567	-0,219	0,019
	p														.	<0,001*	0,127	0,897
Sirtuin1 (ng/ml)	r															1	-0,008	0,130
	p															.	0,958	0,370
Sistolik TA	r																1	0,519
	p																.	<0,001*
Diastolik TA	r																	1
	p																	.

*p<0,05; r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.10 incelendiğinde KAROTIS ile SİSTOLİK TA ve DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, TSH ile LDL ve TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, FT3 ile HBA1C ve LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, FT3 ile SED arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, FT4 ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, HBA1C ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, HBA1C ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, HOMA-IR ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, CRP ile DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, LDL ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, LDL ile SİSTOLİK TA ve DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, TG ile SİSTOLİK TA ve DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, NEU/LYM ile NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, NRF2 ile Sestrin2 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, NRF2 ile KEAP1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, NRF2 ile DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, KEAP1 ile Sestrin2 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, Sestrin2 ile Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu, SİSTOLİK TA ile DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok kuvvetli bir ilişki olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tablo 4.10. Kontrol grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

Kontrol		Karotus	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
KAROTIS	r	1	-0,089	-0,152	0,124	-0,136	0,134	-0,085	0,078	-0,026	-0,063	0,064	0,161	-0,207	-0,147	-0,131	-0,084	0,557	0,542
	p	.	0,528	0,282	0,380	0,335	0,343	0,548	0,584	0,854	0,657	0,653	0,253	0,141	0,299	0,355	0,555	<0,001*	<0,001*
TSH	r		1	-0,107	-0,134	-0,204	-0,265	-0,086	0,189	-0,282	-0,027	0,180	-0,365	-0,111	-0,114	0,020	0,088	0,156	0,066
	p		.	0,451	0,345	0,148	0,058	0,547	0,180	0,043*	0,85	0,202	0,008*	0,431	0,419	0,889	0,535	0,270	0,640
FT3	r			1	-0,088	0,275	0,248	-0,015	-0,349	0,297	0,114	-0,097	0,081	-0,018	-0,002	-0,107	-0,064	0,139	0,105
	p			.	0,534	0,048*	0,076	0,918	0,011*	0,032*	0,420	0,492	0,570	0,898	0,987	0,449	0,653	0,325	0,457
FT4	r				1	0,055	-0,217	0,097	-0,092	-0,099	-0,324	-0,183	0,068	-0,072	-0,063	-0,047	-0,114	0,053	0,004
	p				.	0,696	0,123	0,493	0,516	0,484	0,019*	0,194	0,630	0,611	0,658	0,740	0,420	0,709	0,976
HBA1C	r					1	0,054	0,011	-0,230	0,553	0,281	-0,132	0,142	0,131	-0,056	-0,159	-0,242	0,019	0,048
	p					.	0,703	0,938	0,101	<0,001*	0,044*	0,350	0,315	0,353	0,695	0,260	0,084	0,896	0,733
HOMA-IR	r						1	0,129	-0,098	0,225	0,378	0,200	0,119	0,009	0,008	0,121	-0,031	0,178	0,134
	p						.	0,361	0,491	0,109	0,006*	0,154	0,401	0,951	0,956	0,392	0,828	0,206	0,342
CRP	r							1	0,190	0,054	0,248	0,108	0,032	-0,056	-0,129	-0,028	-0,003	0,219	0,279
	p							.	0,177	0,703	0,076	0,445	0,822	0,694	0,363	0,843	0,982	0,119	0,046*
SED	r								1	-0,232	-0,066	0,086	-0,033	0,073	-0,242	0,025	0,121	-0,141	-0,118
	p								.	0,099	0,643	0,543	0,814	0,609	0,084	0,862	0,393	0,319	0,404
LDL	r									1	0,560	-0,104	0,117	-0,009	-0,140	-0,097	-0,158	0,301	0,338
	p									.	<0,001*	0,463	0,409	0,947	0,321	0,492	0,265	0,030*	0,014*

Tablo 4.10.(Devamı) Kontrol grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

Kontrol	Karotus	TSH	FT3	FT4	HbA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
TG	r									1	0,117	-0,079	0,014	-0,111	0,016	0,039	0,361	0,348
	p									.	0,41	0,576	0,924	0,432	0,913	0,784	0,009*	0,011*
NEU/LYM	r										1	0,171	-0,391	-0,173	-0,058	-0,050	0,094	0,131
	p										.	0,226	0,004*	0,221	0,685	0,727	0,506	0,356
TPO	r											1	-0,182	-0,139	-0,096	-0,08	0,027	0,04
	p											.	0,196	0,326	0,497	0,574	0,851	0,781
NRF2 (ng/ml)	r												1	0,325	0,572	0,510	-0,228	-0,363
	p												.	0,019*	<0,001*	<0,001*	0,105	0,008*
KEAP1 (ng/l)	r													1	0,499	0,386	-0,218	-0,193
	p													.	<0,001*	0,005*	0,120	0,169
Sestrin2 (ng/ml)	r														1	0,725	-0,092	-0,241
	p														.	<0,001*	0,516	0,085
Sirtuin1 (ng/ml)	r															1	-0,065	-0,197
	p															.	0,646	0,161
SİSTOLİK TA	r																1	0,870
	p																.	<0,001*
DİASTOLİK TA	r																	1
	p																	.

*p<0,05; r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.11 incelendiğinde KAROTIS ile HOMA-IR ve DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, TSH ile HBA1C, SED ve NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, FT3 ile FT4 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, HBA1C ile SED ve KEAP1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, CRP ile SED ve TRAB arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, TRAB ile LDL ve TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, TRAB ile SİSTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, LDL ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, LDL ile NEU/LYM ve TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, TG ile TPO ve NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, NEU/LYM ile TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, NRF2 ile KEAP1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, NRF2 ile Sestrin2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, SİSTOLİK TA ile DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tablo 4.11. Graves ve ≤ 40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

≤ 40 Graves		Karotis	TSH	FT3	FT4	HbA1C	HOMA-IR	CRP	SED	TRAB	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
KAROTIS	r	1	-0,280	0,441	0,273	0,339	0,584	0,263	0,311	0,039	-0,363	0,006	-0,464	-0,229	0,174	0,291	0,137	0,082	0,442	0,523
	p	.	0,261	0,067	0,273	0,169	0,042*	0,292	0,210	0,878	0,139	0,982	0,052	0,360	0,489	0,242	0,589	0,745	0,067	0,026*
TSH	r		1	-0,157	-0,181	-0,606	-0,304	-0,056	-0,525	-0,234	0,154	-0,221	0,161	-0,221	-0,569	-0,426	-0,115	0,006	-0,047	-0,190
	p		.	0,533	0,472	0,008*	0,220	0,825	0,025*	0,351	0,541	0,378	0,525	0,378	0,014*	0,078	0,651	0,980	0,852	0,450
FT3	r			1	0,636	0,168	0,146	-0,027	0,144	0,026	-0,233	-0,131	-0,310	0,017	0,182	0,233	0,427	0,058	0,204	0,074
	p			.	0,005*	0,505	0,564	0,917	0,568	0,919	0,351	0,604	0,211	0,948	0,470	0,351	0,077	0,820	0,416	0,770
FT4	r				1	0,276	-0,102	0,081	0,022	0,190	-0,020	0,096	-0,170	0,168	0,365	0,415	0,331	0,137	0,340	0,073
	p				.	0,268	0,687	0,750	0,931	0,450	0,937	0,704	0,500	0,505	0,136	0,087	0,180	0,589	0,168	0,773
HbA1C	r					1	0,131	0,341	0,524	0,419	-0,149	0,124	0,087	0,041	0,296	0,576	0,077	0,095	0,269	0,303
	p					.	0,603	0,165	0,025*	0,084	0,556	0,624	0,733	0,870	0,233	0,046*	0,761	0,709	0,280	0,222
HOMA-IR	r						1	-0,035	0,029	-0,136	-0,319	0,008	-0,431	-0,407	0,218	-0,145	0,029	0,138	-0,042	0,206
	p						.	0,891	0,908	0,589	0,197	0,974	0,074	0,094	0,385	0,565	0,909	0,585	0,870	0,411
CRP	r							1	0,598	0,612	0,307	0,430	0,456	0,204	0,165	0,171	0,021	0,162	0,267	-0,031
	p							.	0,035*	0,007*	0,216	0,075	0,057	0,416	0,513	0,499	0,934	0,521	0,284	0,903
SED	r								1	0,319	-0,081	-0,011	0,175	0,218	0,056	0,181	0,189	-0,102	0,157	0,134
	p								.	0,196	0,749	0,966	0,486	0,385	0,824	0,473	0,452	0,686	0,535	0,595
TRAB	r									1	0,605	0,337	0,422	0,606	0,183	0,015	-0,224	0,077	0,478	0,210
	p									.	0,008*	0,172	0,081	0,008*	0,468	0,951	0,371	0,760	0,045*	0,403
LDL	r										1	0,490	0,716	0,777	0,176	-0,103	0,019	0,028	0,309	0,118
	p										.	0,039*	0,002*	<0,001*	0,485	0,683	0,942	0,912	0,212	0,642

Tablo 4.11. (Devamı) Graves ve ≤ 40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

≤ 40 Graves		Karotis	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	TRAB	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
TG	r											1	0,411	0,535	0,576	0,401	0,173	0,108	0,102	0,198
	p											.	0,090	0,022*	0,046*	0,099	0,491	0,671	0,688	0,430
NEU/LYM	r												1	0,574	0,053	0,122	-0,103	0,104	0,202	0,047
	p												.	0,013*	0,835	0,630	0,683	0,680	0,422	0,853
TPO	r													1	0,265	0,212	0,032	-0,21	0,389	0,312
	p													.	0,288	0,398	0,899	0,403	0,111	0,207
NRF2 (ng/ml)	r														1	0,646	0,474	0,342	0,277	0,162
	p														.	0,004*	0,047*	0,164	0,266	0,521
KEAP1 (ng/l)	r															1	0,361	0,266	0,276	0,333
	p															.	0,141	0,286	0,268	0,176
Sestrin2 (ng/ml)	r																1	0,239	-0,031	-0,066
	p																.	0,339	0,901	0,793
Sirtuin1 (ng/ml)	r																	1	-0,039	-0,041
	p																	.	0,877	0,871
SİSTOLİK TA	r																		1	0,759
	p																		.	<0,001*
DİASTOLİK TA	r																			1
	p																			.

***p<0,05**; r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.12 incelendiğinde KAROTIS ile SİSTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, TSH ile FT4 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, FT3 ile NEU/LYM ve SİSTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, FT4 ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, HOMA-IR ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, CRP ile KEAP1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, LDL ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, NRF2 ile Sestrin2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, KEAP1 ile Sestrin2 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, Sestrin2 ile Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu, Sestrin2 ile SİSTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tablo 4.12. Hashimoto ve ≤ 40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

≤ 40 Hashimoto		KAROTIS	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
KAROTIS	r	1	-0,127	-0,175	-0,104	0,131	0,247	0,109	-0,022	-0,127	-0,17	-0,125	-0,176	0,011	0,097	-0,243	-0,204	0,533	-0,025
	p	.	0,603	0,475	0,673	0,594	0,309	0,658	0,928	0,605	0,488	0,610	0,470	0,966	0,693	0,315	0,402	0,019*	0,919
TSH	r		1	0,069	-0,619	0,355	0,058	0,300	0,096	0,309	0,149	0,084	0,154	0,300	0,126	0,395	0,063	-0,127	0,174
	p		.	0,778	0,005*	0,135	0,813	0,211	0,695	0,198	0,542	0,732	0,528	0,212	0,606	0,094	0,797	0,606	0,476
FT3	r			1	0,121	0,300	0,363	0,280	0,062	0,324	0,348	-0,500	-0,124	-0,031	0,009	0,238	0,002	-0,505	0,229
	p			.	0,621	0,212	0,127	0,245	0,801	0,176	0,144	0,029*	0,614	0,901	0,972	0,327	0,994	0,040*	0,346
FT4	r				1	-0,179	0,087	0,190	0,116	-0,459	-0,160	-0,154	-0,206	-0,324	0,078	-0,028	-0,023	-0,205	-0,382
	p				.	0,464	0,723	0,436	0,636	0,048*	0,513	0,529	0,398	0,177	0,750	0,909	0,926	0,401	0,107
HBA1C	r					1	0,012	0,291	0,231	0,300	0,071	-0,405	-0,158	-0,126	0,236	0,400	0,284	-0,050	0,271
	p					.	0,960	0,227	0,342	0,213	0,774	0,086	0,519	0,607	0,330	0,089	0,239	0,840	0,261
HOMA-IR	r						1	0,489	-0,167	0,024	0,151	0,065	-0,337	0,226	0,360	0,256	0,269	0,022	-0,037
	p						.	0,034*	0,494	0,921	0,537	0,792	0,158	0,352	0,131	0,290	0,266	0,929	0,881
CRP	r							1	0,129	0,267	0,135	-0,089	-0,188	0,029	0,459	0,331	0,159	-0,112	-0,022
	p							.	0,598	0,269	0,583	0,718	0,441	0,908	0,048*	0,167	0,516	0,648	0,929
SED	r								1	-0,213	-0,258	-0,008	0,001	-0,269	-0,110	0,086	-0,093	0,031	0,097
	p								.	0,382	0,286	0,974	0,997	0,265	0,655	0,727	0,706	0,900	0,691
LDL	r									1	0,647	-0,064	0,254	0,196	-0,019	0,124	0,244	-0,151	0,277
	p									.	0,003*	0,796	0,295	0,422	0,937	0,614	0,314	0,538	0,250

Tablo 4.12.(Devamı) Hashimoto ve ≤ 40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

≤ 40 Hashimoto	KAROTIS	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
TG	r									1	0,136	0,105	0,142	0,068	0,168	0,147	-0,339	0,023
	p									.	0,579	0,668	0,562	0,781	0,491	0,547	0,156	0,926
NEU/LYM	r										1	-0,039	0,133	-0,058	-0,127	-0,014	0,387	-0,115
	p										.	0,872	0,586	0,814	0,604	0,955	0,102	0,638
TPO	r											1	0,193	-0,289	-0,342	-0,263	0,216	0,115
	p											.	0,429	0,229	0,152	0,276	0,375	0,640
NRF2 (ng/ml)	r												1	0,432	0,472	0,451	-0,022	0,190
	p												.	0,065	0,041*	0,053	0,928	0,436
KEAP1 (ng/l)	r													1	0,672	0,630	-0,301	-0,110
	p													.	0,002*	0,004*	0,210	0,653
Sestrin2 (ng/ml)	r														1	0,793	-0,559	0,247
	p														.	<0,001*	0,013*	0,307
Sirtuin1 (ng/ml)	r															1	-0,381	0,088
	p															.	0,108	0,719
SİSTOLİK TA	r																1	0,209
	p																.	0,391
DİASTOLİK TA	r																	1
	p																	.

*p<0,05; r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.13 incelendiğinde KAROTIS ile HOMA-IR, SİSTOLİK TA ve DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, FT3 ile SİSTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, FT4 ile TG ve NEU/LYM arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, HOMA-IR ile NEU/LYM arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, LDL ile TG, SİSTOLİK TA ve DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, TG ile SİSTOLİK TA ve DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, NRF2 ile Sestrin2 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki olduğu, KEAP1 ile Sestrin2 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, Sestrin2 ile Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu, SİSTOLİK TA ile DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tablo 4.13. Kontrol ve ≤ 40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

≤ 40 Kontrol		KAROTIS	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
KAROTIS	r	1	-0,273	0,279	0,019	0,100	0,376	-0,262	-0,283	0,101	0,040	-0,052	0,118	0,136	0,041	0,081	-0,045	0,482	0,495
	p	.	0,144	0,136	0,923	0,600	0,040*	0,161	0,130	0,596	0,832	0,787	0,536	0,473	0,829	0,672	0,812	0,007*	0,004*
TSH	r		1	0,228	-0,250	0,056	-0,295	-0,059	-0,186	-0,043	0,001	-0,030	-0,342	-0,146	-0,011	-0,130	-0,089	0,178	0,020
	p		.	0,226	0,182	0,770	0,113	0,756	0,325	0,820	0,999	0,874	0,064	0,442	0,955	0,494	0,639	0,346	0,917
FT3	r			1	-0,054	0,311	0,289	-0,142	-0,196	0,142	0,084	-0,098	0,073	-0,049	0,008	-0,007	0,004	0,401	0,349
	p			.	0,775	0,094	0,121	0,456	0,299	0,454	0,660	0,607	0,700	0,798	0,966	0,971	0,982	0,028*	0,058
FT4	r				1	0,116	-0,223	-0,023	-0,265	-0,149	-0,432	-0,422	-0,087	0,006	0,015	0,061	-0,051	-0,187	-0,133
	p				.	0,540	0,237	0,904	0,157	0,433	0,017*	0,020*	0,649	0,973	0,936	0,750	0,789	0,323	0,485
HBA1C	r					1	0,036	-0,249	0,002	0,172	0,137	-0,328	0,182	0,145	-0,062	-0,230	-0,233	0,154	0,060
	p					.	0,852	0,184	0,990	0,364	0,471	0,077	0,335	0,446	0,743	0,221	0,215	0,415	0,751
HOMA-IR	r						1	0,299	-0,051	0,028	0,303	0,368	0,261	-0,111	0,031	0,203	0,019	0,222	0,117
	p						.	0,108	0,789	0,884	0,104	0,046*	0,164	0,559	0,871	0,282	0,921	0,237	0,537
CRP	r							1	0,326	-0,007	0,337	0,159	-0,094	0,045	-0,112	0,209	0,070	0,026	-0,041
	p							.	0,079	0,972	0,069	0,403	0,623	0,812	0,557	0,267	0,714	0,892	0,829
SED	r								1	0,195	0,070	0,207	0,093	0,140	-0,262	-0,056	-0,003	-0,340	-0,239
	p								.	0,302	0,714	0,272	0,625	0,460	0,163	0,770	0,987	0,066	0,203
LDL	r									1	0,593	-0,344	-0,007	-0,005	-0,241	-0,075	0,031	0,503	0,524
	p									.	0,001*	0,063	0,969	0,980	0,199	0,695	0,872	0,006*	0,003*

Tablo 4.13.(Devamı) Kontrol ve ≤ 40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

≤ 40 Kontrol	KAROTIS	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
TG	r									1	0,059	-0,035	-0,146	-0,226	-0,189	-0,014	0,573	0,560
	p									.	0,757	0,854	0,44	0,230	0,316	0,940	0,001*	0,001*
NEU/LYM	r										1	0,172	-0,344	-0,034	-0,090	-0,025	-0,225	-0,180
	p										.	0,363	0,063	0,860	0,637	0,894	0,231	0,342
TPO	r											1	-0,195	-0,065	-0,035	-0,170	-0,180	-0,100
	p											.	0,303	0,731	0,856	0,370	0,340	0,599
NRF2 (ng/ml)	r												1	0,196	0,534	0,574	-0,059	-0,255
	p												.	0,299	0,002*	0,001*	0,756	0,175
KEAP1 (ng/l)	r													1	0,466	0,382	-0,181	-0,155
	p													.	0,010*	0,037*	0,339	0,414
Sestrin2 (ng/ml)	r														1	0,766	0,039	-0,216
	p														.	<0,001*	0,836	0,252
Sirtuin1 (ng/ml)	r															1	-0,053	-0,200
	p															.	0,780	0,289
SİSTOLİK TA	r																1	0,817
	p																.	<0,001*
DİASTOLİK TA	r																	1
	p																	.

*p<0,05; r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.14 incelendiğinde, TSH ile TRAB arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, FT3 ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, FT4 ile SED arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki olduğu, HBA1C ile NRF2,Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, HOMA-IR ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki olduğu, TRAB ile NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, NEU/LYM ile NRF2, Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta kuvvetli bir ilişki, KEAP1 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, TPO ile NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki, Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki olduğu, NRF2 (ng/ml) ile KEAP1, Sestrin2, Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki olduğu, KEAP1 (ng/l) ile Sestrin2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki olduğu, Sestrin2 (ng/ml) ile Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, Sistolik Kan Basıncı ile Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü kuvvetli ilişki olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tablo 4.14. Graves ve >40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

>40 Graves		KAROTIS	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	TRAB	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAPI	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
KAROTIS	r	1	-0,110	-0,040	0,278	0,152	0,246	0,141	-0,025	0,276	0,112	-0,098	0,067	0,354	0,189	0,014	-0,112	0,226	0,137	0,136
	p	.	0,593	0,848	0,169	0,460	0,225	0,492	0,907	0,172	0,586	0,635	0,744	0,076	0,355	0,945	0,586	0,267	0,504	0,508
TSH	r		1	-0,216	-0,003	-0,012	-0,030	-0,180	-0,096	-0,455	0,233	0,094	0,029	-0,151	-0,159	-0,159	-0,189	-0,003	-0,032	-0,214
	p		.	0,289	0,987	0,954	0,883	0,379	0,647	0,020*	0,251	0,649	0,887	0,461	0,437	0,439	0,354	0,989	0,877	0,294
FT3	r			1	0,426	0,200	0,267	-0,194	0,085	0,277	-0,427	0,033	-0,279	-0,013	-0,024	0,185	0,121	-0,083	-0,007	0,131
	p			.	0,030*	0,327	0,187	0,343	0,687	0,171	0,030*	0,872	0,167	0,949	0,909	0,365	0,555	0,686	0,974	0,523
FT4	r				1	-0,147	0,352	-0,118	0,526	-0,119	-0,330	0,130	-0,095	0,282	0,081	-0,002	0,028	0,079	0,083	0,115
	p				.	0,475	0,078	0,566	0,007*	0,562	0,100	0,528	0,645	0,162	0,694	0,993	0,891	0,700	0,688	0,575
HBA1C	r					1	-0,009	0,024	-0,064	-0,054	-0,164	-0,205	0,291	-0,304	-0,436	0,094	-0,097	-0,393	0,152	0,210
	p					.	0,965	0,906	0,76	0,792	0,425	0,315	0,149	0,131	0,026*	0,646	0,638	0,047*	0,458	0,303
HOMA-IR	r						1	0,313	0,048	0,094	-0,252	0,680	0,307	-0,004	0,027	-0,348	-0,075	-0,115	-0,282	-0,178
	p						.	0,120	0,820	0,648	0,214	<0,001*	0,127	0,983	0,897	0,082	0,714	0,576	0,162	0,384
CRP	r							1	0,068	0,184	-0,012	0,355	,391*	-0,28	-0,092	-0,117	0,138	-0,168	-0,061	-0,152
	p							.	0,747	0,369	0,953	0,076	0,048	0,167	0,656	0,569	0,501	0,412	0,766	0,458
SED	r								1	-0,192	-0,055	0,132	-0,071	-0,084	0,124	0,091	0,186	0,137	0,195	0,261
	p								.	0,358	0,793	0,529	0,737	0,690	0,555	0,666	0,372	0,512	0,351	0,208
TRAB	r									1	0,068	0,121	-0,254	0,273	0,454	0,363	0,255	0,171	-0,248	0,039
	p									.	0,742	0,556	0,211	0,176	0,020*	0,068	0,209	0,403	0,221	0,852
LDL	r										1	0,038	-0,279	-0,127	0,233	-0,148	0,002	0,291	-0,128	-0,113
	p										.	0,854	0,168	0,536	0,252	0,471	0,992	0,149	0,532	0,582

Tablo 4.14.(Devamı) Graves ve >40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

>40 Graves		Karotis	TSH	FT3	FT4	HbA1C	HOMA-IR	CRP	SED	TRAB	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
TG	r											1	0,284	-0,063	0,131	-0,189	0,355	0,106	-0,246	-0,254
	p											.	0,159	0,759	0,524	0,356	0,075	0,607	0,225	0,210
NEU/LYM	r												1	-0,172	-0,599	-0,391	-0,199	-0,523	-0,001	-0,093
	p												.	0,402	0,001*	0,048*	0,329	0,006*	0,998	0,650
TPO	r													1	0,422	0,174	0,182	0,557	0,056	0,115
	p													.	0,032*	0,397	0,375	0,003*	0,786	0,577
NRF2 (ng/ml)	r														1	0,542	0,541	0,614	-0,205	-0,147
	p														.	0,004*	0,004*	0,001*	0,315	0,473
KEAP1 (ng/l)	r															1	0,583	0,239	0,014	0
	p															.	0,002*	0,24	0,945	0,999
Sestrin2 (ng/ml)	r																1	0,417	0,027	-0,031
	p																.	0,034*	0,895	0,879
Sirtuin1 (ng/ml)	r																	1	0,308	0,173
	p																	.	0,125	0,397
SİSTOLİK TA	r																		1	0,732
	p																		.	<0,001*
DİASTOLİK TA	r																			1
	p																			.

*p<0,05; r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.15 incelendiğinde, TSH ile FT4 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta kuvvetli bir ilişki, TSH ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, FT3 ile HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, FT4 ile KEAP1 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, HBA1C ile NEU/LYM arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, HOMA-IR ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, SED ile NEU/LYM arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki, Sistolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, LDL ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, NRF2 (ng/ml) ile Sestrin2, Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki, Sirtuin1, Sistolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki olduğu, KEAP1 (ng/l) ile Sestrin2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki, Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki olduğu, Sestrin2 (ng/ml) ile Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, Sistolik Kan Basıncı ile Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tablo 4.15. Hashimoto ve >40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

>40 Hashimoto		Karotis	TSH	FT3	FT4	HbA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
KAROTIS	r	1	0,128	-0,085	-0,027	-0,129	0,003	0,085	0,355	0,237	0,081	-0,018	0,119	0,07	0,042	-0,199	0,285	0,244	0,294
	p	.	0,494	0,649	0,887	0,488	0,985	0,649	0,05	0,199	0,664	0,925	0,524	0,707	0,822	0,282	0,121	0,185	0,108
TSH	r		1	-0,081	-0,616	0,151	0,106	-0,256	0,009	0,427	0,318	0,020	0,102	-0,185	0,106	-0,075	-0,072	-0,067	-0,260
	p		.	0,664	<0,001*	0,417	0,569	0,164	0,963	0,017*	0,082	0,916	0,585	0,319	0,569	0,69	0,700	0,721	0,158
FT3	r			1	0,121	0,266	-0,365	0,074	-0,196	-0,076	0,134	-0,080	0,104	-0,315	-0,024	-0,014	-0,208	0,022	0,167
	p			.	0,516	0,147	0,043*	0,694	0,291	0,685	0,472	0,668	0,577	0,085	0,899	0,942	0,262	0,905	0,370
FT4	r				1	-0,065	-0,058	0,200	0,120	-0,013	-0,142	-0,113	0,028	0,037	-0,399	0,035	-0,126	0,218	0,279
	p				.	0,728	0,757	0,281	0,519	0,943	0,446	0,547	0,883	0,844	0,026*	0,854	0,500	0,240	0,129
HbA1C	r					1	-0,025	-0,119	-0,13	0,185	0,093	-0,362	-0,032	-0,125	-0,069	-0,244	-0,250	0,018	0,046
	p					.	0,894	0,523	0,485	0,319	0,617	0,045*	0,863	0,502	0,711	0,186	0,175	0,923	0,805
HOMA-IR	r						1	-0,191	0,005	0,073	0,393	0,032	-0,201	0,041	-0,028	-0,159	0,016	0,131	-0,137
	p						.	0,303	0,979	0,697	0,029*	0,863	0,279	0,829	0,882	0,393	0,932	0,481	0,464
CRP	r							1	0,189	-0,173	0,116	-0,045	0,008	-0,073	0,265	0,26	0,263	-0,048	-0,15
	p							.	0,309	0,351	0,533	0,812	0,968	0,697	0,149	0,158	0,153	0,799	0,420
SED	r								1	0,240	0,065	-0,451	-0,151	0,157	-0,188	-0,15	0,219	0,440	0,162
	p								.	0,193	0,728	0,011*	0,416	0,398	0,311	0,422	0,236	0,013*	0,384
LDL	r									1	0,392	-0,043	-0,126	0,077	0,014	-0,044	0,013	0,232	0,172
	p									.	0,029*	0,816	0,500	0,679	0,939	0,815	0,944	0,208	0,355

Tablo 4.15.(Devamı) Hashimoto ve >40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

>40 Hashimoto	Karotis	TSH	FT3	FT4	HbA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
TG	r									1	0,235	-0,214	-0,245	0,156	-0,181	-0,063	0,049	-0,004
	p									.	0,203	0,247	0,184	0,401	0,329	0,738	0,792	0,983
NEU/LYM	r										1	0,089	-0,016	0,167	0,094	-0,113	-0,321	-0,039
	p										.	0,633	0,933	0,369	0,615	0,545	0,079	0,836
TPO	r											1	0,185	-0,167	0,133	-0,132	0,180	0,215
	p											.	0,320	0,370	0,477	0,479	0,331	0,245
NRF2 (ng/ml)	r												1	0,278	0,379	0,529	0,552	0,417
	p												.	0,13	0,035*	0,002*	0,001*	0,020*
KEAP1 (ng/l)	r													1	0,498	0,637	-0,067	-0,159
	p													.	0,004*	<0,001*	0,720	0,393
Sestrin2 (ng/ml)	r														1	0,414	0,032	-0,051
	p														.	0,021*	0,864	0,785
Sirtuin1 (ng/ml)	r															1	0,334	0,152
	p															.	0,067	0,414
Sistolik TA	r																1	0,686
	p																.	<0,001*
Diastolik TA	r																	1
	p																	.

*p<0,05; r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.16 incelendiğinde, Karotis ile FT3 ve NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta kuvvetli bir ilişki, Karotis ile Sistolik Kan Basıncı, Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, TSH ile HBA1C arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki, TSH ile SED arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki, TSH ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta kuvvetli bir ilişki olduğu, FT3 ile SED arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki, FT3 ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki olduğu, HBA1C ile SED arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki, LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki olduğu, HOMA-IR ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki, TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki olduğu, CRP ile Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki olduğu, SED ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta kuvvetli bir ilişki olduğu, LDL ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki olduğu, NRF2 (ng/ml) ile KEAP1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki, Sestrin2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki, Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu, KEAP1 (ng/l) ile Sestrin2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki olduğu, Sestrin2 (ng/ml) ile Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu, Sistolik Kan Basıncı ile Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü kuvvetli ilişki olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tablo 4.16. Kontrol ve >40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

>40 Kontrol		Karotis	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
KAROTIS	r	1	0,084	-0,536	0,095	-0,369	-0,095	0,034	0,398	-0,204	-0,214	0,01	0,105	-0,538	-0,336	-0,389	-0,068	0,498	0,480
	p	.	0,709	0,010*	0,675	0,091	0,672	0,881	0,066	0,363	0,339	0,965	0,643	0,010*	0,126	0,074	0,765	0,018*	0,024*
TSH	r		1	-0,362	-0,199	-0,491	-0,156	-0,161	0,551	-0,570	-0,101	0,358	-0,345	-0,029	-0,159	0,234	0,364	0,099	0,090
	p		.	0,098	0,376	0,020*	0,487	0,475	0,008*	0,006*	0,654	0,102	0,116	0,899	0,481	0,294	0,096	0,661	0,691
FT3	r			1	0,027	0,325	0,139	0,164	-0,491	0,567	0,198	0,103	0,126	-0,001	-0,119	-0,144	-0,219	-0,129	-0,153
	p			.	0,906	0,140	0,536	0,467	0,020*	0,006*	0,377	0,647	0,577	0,998	0,597	0,523	0,329	0,568	0,496
FT4	r				1	0,003	-0,384	0,262	-0,095	-0,128	-0,276	-0,158	0,219	-0,263	-0,169	-0,290	-0,240	0,203	0,020
	p				.	0,988	0,078	0,239	0,675	0,571	0,214	0,483	0,328	0,238	0,452	0,190	0,282	0,365	0,930
HBA1C	r					1	0,009	0,154	-0,424	0,656	0,274	-0,013	0,257	0,244	0,037	-0,072	-0,179	-0,120	-0,104
	p					.	0,969	0,494	0,049*	0,001*	0,217	0,955	0,248	0,275	0,870	0,751	0,425	0,594	0,644
HOMA-IR	r						1	-0,057	-0,127	0,492	0,522	0,029	-0,065	0,164	-0,101	-0,037	-0,140	0,082	0,156
	p						.	0,801	0,574	0,020*	0,013*	0,899	0,775	0,467	0,653	0,871	0,535	0,715	0,489
CRP	r							1	-0,018	0,090	0,099	-0,031	0,138	-0,119	-0,097	-0,305	-0,088	0,391	0,530
	p							.	0,938	0,690	0,662	0,890	0,539	0,598	0,667	0,168	0,696	0,072	0,011*
SED	r								1	-0,539	-0,228	-0,125	-0,203	0,044	-0,232	0,181	0,322	0,051	-0,001
	p								.	0,010*	0,307	0,579	0,365	0,847	0,299	0,420	0,145	0,82	0,996
LDL	r									1	0,532	0,163	0,137	0,078	-0,107	-0,121	-0,206	0,127	0,091
	p									.	0,011*	0,468	0,543	0,728	0,636	0,590	0,357	0,573	0,686

Tablo 4.16. Kontrol ve >40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

>40 Kontrol	Karotus	TSH	FT3	FT4	HbA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
TG	r									1	0,126	-0,126	0,299	0,078	0,247	0,188	0,116	0,159
	p									.	0,576	0,577	0,177	0,728	0,268	0,402	0,608	0,479
NEU/LYM	r										1	0,139	-0,333	-0,33	0,017	0,058	0,338	0,356
	p										.	0,537	0,130	0,133	0,94	0,799	0,124	0,104
TPO	r											1	-0,137	-0,209	-0,15	0,009	0,168	0,118
	p											.	0,543	0,35	0,504	0,97	0,455	0,602
NRF2 (ng/ml)	r												1	0,461	0,613	0,381	-0,309	-0,438
	p												.	0,031*	0,002*	0,080	0,162	0,042*
KEAP1 (ng/l)	r													1	0,563	0,365	-0,202	-0,198
	p													.	0,006*	0,095	0,367	0,376
Sestrin2 (ng/ml)	r														1	0,778	-0,14	-0,264
	p														.	<0,001*	0,533	0,235
Sirtuin1 (ng/ml)	r															1	0,086	-0,076
	p															.	0,702	0,737
SİSTOLİK TA	r																1	,886*
	p																.	<0,001*
DİASTOLİK TA	r																	1
	p																	.

*p<0,05; r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.17 incelendiğinde, KAROTIS ile SED, SİSTOLİK TA ve DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, TSH ile FT3, FT4 ve TRAB arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki olduğu, TSH ile LDL ve NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, FT3 ile FT4 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, FT3 ile LDL, NEU/LYM ve NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki olduğu, HBA1C ile DİASTOLİK KAN BASINCI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, HOMA-IR ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki, HOMA-IR ile TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki olduğu, CRP ile SED, TRAB ve TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, SED ile SİSTOLİK KAN BASINCI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, TRAB ile TPO ve NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, LDL ile TG ve NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, TG ile NEU/LYM arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, TPO ile NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, NRF2 ile KEAP1, Sirtuin1 ve Sistolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki, NRF2 ile Sestrin2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki olduğu, KEAP1 ile Sestrin2 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki olduğu, Sestrin2 (ng/ml) ile Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki, Sistolik Kan Basıncı ile Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tablo 4.17. Hasta grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

Hasta		Karotis	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	TRAB	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
KAROTIS	r	1	0,098	-0,158	0,002	0,134	0,064	0,146	0,232	0,133	0,155	0,003	-0,090	0,039	0,137	0,129	-0,062	0,132	0,317	0,234
	p	.	0,347	0,128	0,984	0,197	0,541	0,159	0,025*	0,391	0,135	0,976	0,390	0,707	0,189	0,216	0,556	0,205	0,002*	0,023*
TSH	r		1	-0,315	-0,307	0,05	-0,125	0,051	0,153	-0,409	0,476	0,153	0,124	-0,032	0,240	0,040	0,137	0,052	0,071	-0,053
	p		.	0,002*	0,003*	0,633	0,23	0,624	0,142	0,006*	<0,001*	0,142	0,234	0,763	0,020*	0,704	0,188	0,616	0,495	0,615
FT3	r			1	0,283	0,152	0,161	-0,054	-0,091	0,226	-0,304	0,003	-0,217	-0,002	-0,235	-0,001	0,016	-0,105	-0,128	0,097
	p			.	0,006*	0,143	0,121	0,604	0,387	0,141	0,003*	0,976	0,035*	0,984	0,022	0,994	0,88	0,316	0,218	0,355
FT4	r				1	-0,128	0,041	0,01	0,122	0,071	-0,183	-0,027	-0,107	0,173	0,19	0,041	0,165	0,05	0,109	0,007
	p				.	0,219	0,698	0,924	0,244	0,645	0,078	0,798	0,305	0,095	0,067	0,692	0,113	0,634	0,295	0,945
HBA1C	r					1	0,028	0,116	0,116	0,114	0,1	0,063	-0,108	-0,155	-0,163	0,1	-0,037	-0,113	0,087	0,210
	p					.	0,785	0,264	0,269	0,463	0,338	0,544	0,301	0,135	0,117	0,337	0,727	0,278	0,405	0,042*
HOMA-IR	r						1	0,045	-0,121	0,06	-0,123	0,296	-0,022	-0,239	-0,076	-0,047	-0,083	0,037	-0,095	-0,069
	p						.	0,667	0,249	0,698	0,236	0,004*	0,831	0,021*	0,469	0,654	0,425	0,723	0,363	0,509
CRP	r							1	0,288	0,345	0,069	0,240	0,176	-0,099	0,074	0,182	0,186	0,123	0,014	-0,111
	p							.	0,005*	0,022*	0,509	0,020*	0,09	0,341	0,479	0,079	0,073	0,237	0,893	0,286
SED	r								1	0,011	0,112	-0,001	-0,104	-0,091	0,159	0,003	0,097	0,038	0,247	0,173
	p								.	0,944	0,284	0,994	0,323	0,384	0,128	0,98	0,353	0,715	0,017*	0,097
TRAB	r									1	0,228	0,187	0,081	0,392	0,334	0,202	0,028	0,129	0,047	0,072
	p									.	0,136	0,224	0,603	0,009*	0,027*	0,188	0,858	0,405	0,76	0,644
LDL	r										1	0,396	0,064	0,111	0,304	-0,033	0,115	0,149	0,15	0,174
	p										.	<0,001*	0,541	0,286	0,003*	0,755	0,271	0,152	0,149	0,094

Tablo 4.17.(Devam) Hasta grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

Hasta	Karotis	TSH	FT3	FT4	HbA1C	HOMA-IR	CRP	SED	TRAB	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
TG	r										1	0,260	0,007	0,1	0,116	0,137	0,069	-0,101	0,011
	p										.	0,011*	0,944	0,34	0,265	0,188	0,511	0,334	0,918
NEU/LYM	r											1	0,119	-0,029	0,022	-0,008	-0,165	0,048	-0,029
	p											.	0,254	0,783	0,835	0,943	0,111	0,648	0,781
TPO	r												1	0,253	-0,023	0,044	0,072	0,143	0,134
	p												.	0,014*	0,823	0,673	0,492	0,17	0,199
NRF2 (ng/ml)	r													1	0,426	0,535	0,477	0,227	0,151
	p													.	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,028*	0,147
KEAP1 (ng/l)	r														1	0,531	0,519	-0,011	-0,029
	p														.	<0,001*	<0,001*	0,913	0,778
Sestrin2 (ng/ml)	r															1	0,487	-0,097	-0,011
	p															.	<0,001*	0,351	0,913
Sirtuin1 (ng/ml)	r																1	0,092	0,103
	p																.	0,377	0,322
Sistolik TA	r																	1	0,609
	p																	.	<0,001*
Diastolik TA	r																		1
	p																		.

*p<0,05; r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.18 incelendiğinde; Karotis ile Sistolik Kan Basıncı ve Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki olduğu, TSH ile LDL ve TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki olduğu, FT3 ile HBA1C ve LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki, FT3 ile SED arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki olduğu, FT4 ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki olduğu, HBA1C ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki, HBA1C ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, CRP ile Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, LDL ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki, LDL ile Sistolik Kan Basıncı ve Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, TG ile Sistolik Kan Basıncı ve Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki, NEU/LYM ile NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki olduğu, NRF2 ile KEAP1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki, NRF2 ile Sestrin2 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki, NRF2 ile Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki olduğu, KEAP1 ile Sestrin2 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, Sestrin2 ile Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü kuvvetli ilişki olduğu, Sistolik Kan Basıncı ile Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok kuvvetli ilişki olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tablo 4.18. Kontrol grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

Kontrol		Karotis	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
KAROTIS	r	1	-0,089	-0,152	0,124	-0,136	0,134	-0,085	0,078	-0,026	-0,063	0,064	0,161	-0,207	-0,147	-0,131	-0,084	0,557	0,542
	p	.	0,528	0,282	0,38	0,335	0,343	0,548	0,584	0,854	0,657	0,653	0,253	0,141	0,299	0,355	0,555	<0,001*	<0,001*
TSH	r		1	-0,107	-0,134	-0,204	-0,265	-0,086	0,189	-0,282	-0,027	0,18	-0,365	-0,111	-0,114	0,02	0,088	0,156	0,066
	p		.	0,451	0,345	0,148	0,058	0,547	0,18	0,043*	0,85	0,202	0,008*	0,431	0,419	0,889	0,535	0,27	0,64
FT3	r			1	-0,088	0,275	0,248	-0,015	-0,349	0,297	0,114	-0,097	0,081	-0,018	-0,002	-0,107	-0,064	0,139	0,105
	p			.	0,534	0,048*	0,076	0,918	0,011*	0,032*	0,42	0,492	0,57	0,898	0,987	0,449	0,653	0,325	0,457
FT4	r				1	0,055	-0,217	0,097	-0,092	-0,099	-0,324	-0,183	0,068	-0,072	-0,063	-0,047	-0,114	0,053	0,004
	p				.	0,696	0,123	0,493	0,516	0,484	0,019*	0,194	0,63	0,611	0,658	0,74	0,42	0,709	0,976
HBA1C	r					1	0,054	0,011	-0,23	0,553	0,281	-0,132	0,142	0,131	-0,056	-0,159	-0,242	0,019	0,048
	p					.	0,703	0,938	0,101	<0,001*	0,044*	0,35	0,315	0,353	0,695	0,26	0,084	0,896	0,733
HOMA-IR	r						1	0,129	-0,098	0,225	0,378	0,2	0,119	0,009	0,008	0,121	-0,031	0,178	0,134
	p						.	0,361	0,491	0,109	0,006*	0,154	0,401	0,951	0,956	0,392	0,828	0,206	0,342
CRP	r							1	0,19	0,054	0,248	0,108	0,032	-0,056	-0,129	-0,028	-0,003	0,219	0,279
	p							.	0,177	0,703	0,076	0,445	0,822	0,694	0,363	0,843	0,982	0,119	0,046*
SED	r								1	-0,232	-0,066	0,086	-0,033	0,073	-0,242	0,025	0,121	-0,141	-0,118
	p								.	0,099	0,643	0,543	0,814	0,609	0,084	0,862	0,393	0,319	0,404
LDL	r									1	0,560	-0,104	0,117	-0,009	-0,14	-0,097	-0,158	0,301	0,338
	p									.	<0,001*	0,463	0,409	0,947	0,321	0,492	0,265	0,030*	0,014*

Tablo 4.18.(Devamı) Kontrol grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

Kontrol		Karotis	TSH	FT3	FT4	HbA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
TG	r										1	0,117	-0,079	0,014	-0,111	0,016	0,039	0,361	0,348
	p										.	0,41	0,576	0,924	0,432	0,913	0,784	0,009*	0,011*
NEU/LYM	r											1	0,171	-0,391	-0,173	-0,058	-0,05	0,094	0,131
	p											.	0,226	0,004*	0,221	0,685	0,727	0,506	0,356
TPO	r												1	-0,182	-0,139	-0,096	-0,08	0,027	0,04
	p												.	0,196	0,326	0,497	0,574	0,851	0,781
NRF2 (ng/ml)	r													1	0,325	0,572	0,510	-0,228	-0,363
	p													.	0,019*	<0,001*	<0,001*	0,105	0,008*
KEAP1 (ng/l)	r														1	0,499	0,386	-0,218	-0,193
	p														.	<0,001*	0,005*	0,12	0,169
Sestrin2 (ng/ml)	r															1	0,725	-0,092	-0,241
	p															.	<0,001*	0,516	0,085
Sirtuin1 (ng/ml)	r																1	-0,065	-0,197
	p																.	0,646	0,161
Sistolik TA	r																	1	0,870
	p																	.	<0,001*
Diastolik TA	r																		1
	p																		.

*p<0,05; r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.19 incelendiğinde, Karotis ile Sistolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, TSH ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki, TSH ile NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki olduğu, FT3 ile FT4 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, HBA1C ile SED ve KEAP1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, CRP ile SED ve KEAP1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki, CRP ile TRAB arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki olduğu, TRAB ile LDL ve TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki, TRAB ile Sistolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, LDL ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki, LDL ile NEU/LYM, TPO, NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, NEU/LYM ile TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, NRF2 ile KEAP1 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki, NRF2 ile Sestrin2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki olduğu, KEAP1 ile Sestrin2 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki olduğu, Sestrin2 ile Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki olduğu, Sistolik Kan Basıncı ile Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tablo 4.19. Hasta ve ≤ 40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

≤ 40 Hasta		Karotis	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	TRAB	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAPI	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
Karotis	r	1	-0,134	0,092	0,12	0,234	0,323	0,177	0,103	0,039	-0,168	-0,081	-0,305	-0,196	-0,002	0,168	-0,122	-0,073	0,468	0,237
	p	.	0,43	0,589	0,479	0,164	0,052	0,295	0,545	0,878	0,32	0,633	0,067	0,244	0,991	0,32	0,472	0,668	0,003*	0,157
TSH	r		1	-0,284	-0,291	-0,106	-0,241	0,288	0,196	-0,234	0,486	0,003	0,243	-0,077	0,549	-0,017	0,312	0,093	0,166	0,069
	p		.	0,089	0,081	0,532	0,151	0,084	0,245	0,351	0,002*	0,984	0,147	0,65	<0,001*	0,918	0,06	0,583	0,327	0,686
FT3	r			1	0,447	0,206	0,239	0,01	-0,012	0,026	-0,172	0,059	-0,309	0,036	-0,155	0,066	0,225	0,002	-0,209	0,065
	p			.	0,006*	0,222	0,154	0,954	0,942	0,919	0,308	0,727	0,063	0,831	0,36	0,698	0,181	0,989	0,215	0,701
FT4	r				1	0,126	0,029	0,078	0,04	0,19	-0,18	0,052	-0,133	0,05	0,041	0,265	0,209	0,051	0,059	-0,11
	p				.	0,458	0,867	0,646	0,812	0,45	0,286	0,759	0,434	0,768	0,809	0,113	0,214	0,766	0,73	0,517
HBA1C	r					1	0,098	0,286	0,348	0,419	0,083	0,086	-0,164	-0,066	0,012	0,326	0,205	0,209	0,09	0,281
	p					.	0,565	0,086	0,035*	0,084	0,625	0,613	0,333	0,698	0,942	0,049*	0,224	0,214	0,595	0,092
HOMA-IR	r						1	0,119	-0,185	-0,136	-0,227	0,092	-0,314	-0,321	-0,008	0,077	0,064	0,187	-0,088	0,084
	p						.	0,483	0,273	0,589	0,176	0,589	0,059	0,053	0,964	0,652	0,705	0,267	0,606	0,62
CRP	r							1	0,447	0,612	0,32	0,267	0,27	-0,009	0,243	0,325	0,206	0,187	0,129	-0,014
	p							.	0,006*	0,007*	0,053	0,11	0,106	0,957	0,147	0,050*	0,221	0,268	0,447	0,937
SED	r								1	0,319	0,01	-0,131	0,1	0,046	0,119	0,075	0,216	-0,075	0,15	0,096
	p								.	0,196	0,952	0,44	0,556	0,785	0,482	0,659	0,198	0,661	0,375	0,573
TRAB	r									1	0,605	0,337	0,422	0,606	0,183	0,015	-0,224	0,077	0,478	0,21
	p									.	0,008*	0,172	0,081	0,008*	0,468	0,951	0,371	0,76	0,045*	0,403
LDL	r										1	0,522	0,408	0,446	0,452	-0,002	0,146	0,225	0,257	0,256
	p										.	<0,001*	0,012*	0,006*	0,005*	0,993	0,388	0,181	0,125	0,126

Tablo 4.19. Hasta ve ≤ 40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

≤40 Hasta	Karotis	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	TRAB	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
TG	r										1	0,288	0,265	0,27	0,245	0,231	0,176	-0,129	0,11
	p										.	0,084	0,113	0,107	0,143	0,169	0,296	0,446	0,517
NEU/LYM	r											1	0,327	0,141	0,081	-0,087	-0,018	0,31	-0,018
	p											.	0,048*	0,407	0,632	0,61	0,916	0,062	0,916
TPO	r												1	0,072	-0,108	-0,207	-0,242	0,263	0,206
	p												.	0,674	0,524	0,219	0,15	0,115	0,222
NRF2 (ng/ml)	r													1	0,425	,544*	0,328	0,204	0,177
	p													.	0,009*	<0,001*	0,048*	0,225	0,293
KEAP1 (ng/l)	r														1	0,522	0,527	-0,063	0,115
	p														.	<0,001*	<0,001*	0,709	0,498
Sestrin2 (ng/ml)	r															1	0,588	-0,262	0,108
	p															.	<0,001*	0,117	0,525
Sirtuin1 (ng/ml)	r																1	-0,242	0,039
	p																.	0,149	0,821
Sistolik TA	r																	1	0,497
	p																	.	0,002*
Diastolik TA	r																		1
	p																		.

*p<0,05; r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.20 incelendiğinde, Karotis ile TPO ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, TSH ile TRAB arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki, LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki FT3 ile HBA1C arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki, LDL, NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki olduğu, FT4 ile SED ve NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, HBA1C ile NRF2 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki olduğu, HOMA-IR ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki, HOMA-IR ile TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki olduğu, SED ile Sistolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, TRAB ile NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, LDL ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, TG ile NEU/LYM arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, NEU/LYM ile Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki olduğu, TPO ile NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, NRF2 ile KEAP1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki, NRF2 ile Sestrin2 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki olduğu, KEAP1 ile Sestrin2 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki olduğu, Sestrin2 ile Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, Sirtuin1 (ng/ml) ile Sistolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, Sistolik Kan Basıncı ile Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tablo 4.20. Hasta ve >40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

>40 Hasta	Karotis	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	TRAB	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA	
KAROTIS	r	1	0,107	-0,158	0,158	-0,01	-0,016	0,088	0,217	0,276	0,22	-0,013	0,024	0,290	0,236	0,116	-0,035	0,265	0,235	0,229
	p	.	0,426	0,24	0,241	0,939	0,904	0,514	0,109	0,172	0,1	0,924	0,86	0,029*	0,077	0,388	0,798	0,046*	0,078	0,086
TSH	r		1	-0,257	-0,193	0,027	0	-0,165	-0,001	-0,455	0,418	0,255	0,065	0,083	0,045	0,075	0,005	0,002	-0,024	-0,233
	p		.	0,054	0,151	0,844	0,998	0,219	0,992	0,020*	<0,001*	0,055	0,629	0,541	0,74	0,578	0,973	0,986	0,861	0,081
FT3	r			1	0,054	0,286	0,067	-0,069	-0,12	0,277	-0,306	0,017	-0,153	-0,152	-0,368	-0,026	-0,14	-0,205	-0,021	0,172
	p			.	0,687	0,031*	0,62	0,611	0,378	0,171	0,021*	0,898	0,257	0,259	0,005*	0,848	0,301	0,126	0,875	0,202
FT4	r				1	-0,118	0,024	0,061	0,359	-0,119	-0,048	0,012	-0,069	0,176	0,287	-0,064	0,164	0,025	0,189	0,149
	p				.	0,382	0,858	0,654	0,007*	0,562	0,72	0,93	0,609	0,19	0,031*	0,638	0,224	0,855	0,16	0,269
HBA1C	r					1	0,037	-0,067	-0,116	-0,054	0,029	-0,024	-0,093	-0,151	-0,261	-0,039	-0,209	-0,315	0,077	0,129
	p					.	0,784	0,618	0,395	0,792	0,83	0,859	0,494	0,262	0,050*	0,771	0,118	0,017*	0,57	0,339
HOMA-IR	r						1	0,021	-0,017	0,094	-0,061	0,475	0,132	-0,263	-0,127	-0,14	-0,195	-0,068	-0,054	-0,115
	p						.	0,874	0,9	0,648	0,654	<0,001*	0,329	0,048*	0,347	0,299	0,146	0,615	0,691	0,393
CRP	r							1	0,142	0,184	-0,116	0,244	0,131	-0,111	-0,044	0,078	0,201	0,061	-0,081	-0,167
	p							.	0,298	0,369	0,391	0,068	0,333	0,411	0,743	0,565	0,135	0,652	0,549	0,213
SED	r								1	-0,192	0,136	0,093	-0,251	-0,112	0,191	-0,034	-0,003	0,173	0,324	0,2
	p								.	0,358	0,316	0,495	0,062	0,411	0,158	0,802	0,982	0,203	0,015*	0,139
TRAB	r									1	0,068	0,121	-0,254	0,273	0,454	0,363	0,255	0,171	-0,248	0,039
	p									.	0,742	0,556	0,211	0,176	0,020*	0,068	0,209	0,403	0,221	0,852
LDL	r										1	0,269	-0,109	0,035	0,232	-0,022	0,085	0,14	0,078	0,08
	p										.	0,043*	0,418	0,796	0,083	0,87	0,531	0,298	0,564	0,554

Tablo 4.20.(Devamı) Hasta ve >40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

>40 Hasta	Karotus	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	TRAB	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
TG	r										1	0,275	-0,177	-0,036	0,042	0,045	-0,001	-0,095	-0,086
	p										.	0,038*	0,187	0,79	0,759	0,74	0,992	0,483	0,526
NEU/LYM	r											1	0,018	-0,152	-0,024	0,036	-0,275	-0,13	-0,022
	p											.	0,892	0,26	0,859	0,789	0,039*	0,333	0,873
TPO	r												1	0,417	0,054	0,217	0,242	0,122	0,143
	p												.	<0,001*	0,69	0,105	0,07	0,365	0,29
NRF2 (ng/ml)	r													1	0,424	0,520	0,562	0,24	0,122
	p													.	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,072	0,367
KEAP1 (ng/l)	r														1	0,532	0,513	0,023	-0,107
	p														.	<0,001*	<0,001*	0,867	0,43
Sestrin2 (ng/ml)	r															1	0,422	0,014	-0,101
	p															.	<0,001*	0,919	0,453
Sirtuin1 (ng/ml)	r																1	0,324	0,146
	p																.	0,014*	0,278
Sistolik TA	r																	1	0,680
	p																	.	<0,001*
Diastolik TA	r																		1
	p																		.

*p<0,05; r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.21 incelendiğinde, Karotis ile HOMA-IR ve Sistolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki, Karotis ile Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki olduğu, FT3 ile Sistolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, FT4 ile TG ve NEU/LYM arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki olduğu, HOMA-IR ile NEU/LYM arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, LDL ile TG ve Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki, LDL ile Sistolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, TG ile Sistolik Kan Basıncı ve Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki olduğu, NRF2 (ng/ml) ile Sestrin2 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki olduğu, KEAP1 (ng/l) ile Sestrin2 ve Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, Sestrin2 (ng/ml) ile Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü kuvvetli ilişki olduğu, Sistolik Kan Basıncı ile Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü kuvvetli ilişki olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tablo 4.21. Kontrol ve ≤ 40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

≤ 40 Kontrol		Karotis	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
KAROTIS	r	1	-0,273	0,279	0,019	0,1	0,376	-0,262	-0,283	0,101	0,04	-0,052	0,118	0,136	0,041	0,081	-0,045	0,482	0,515
	p	.	0,144	0,136	0,923	0,6	0,040*	0,161	0,13	0,596	0,832	0,787	0,536	0,473	0,829	0,672	0,812	0,007*	0,004*
TSH	r		1	0,228	-0,25	0,056	-0,295	-0,059	-0,186	-0,043	0	-0,03	-0,342	-0,146	-0,011	-0,13	-0,089	0,178	0,02
	p		.	0,226	0,182	0,77	0,113	0,756	0,325	0,82	0,999	0,874	0,064	0,442	0,955	0,494	0,639	0,346	0,917
FT3	r			1	-0,054	0,311	0,289	-0,142	-0,196	0,142	0,084	-0,098	0,073	-0,049	0,008	-0,007	0,004	0,401	0,349
	p			.	0,775	0,094	0,121	0,456	0,299	0,454	0,66	0,607	0,7	0,798	0,966	0,971	0,982	0,028*	0,058
FT4	r				1	0,116	-0,223	-0,023	-0,265	-0,149	-0,432	-0,422	-0,087	0,006	0,015	0,061	-0,051	-0,187	-0,133
	p				.	0,54	0,237	0,904	0,157	0,433	0,017*	0,020*	0,649	0,973	0,936	0,75	0,789	0,323	0,485
HBA1C	r					1	0,036	-0,249	0,002	0,172	0,137	-0,328	0,182	0,145	-0,062	-0,23	-0,233	0,154	0,06
	p					.	0,852	0,184	0,99	0,364	0,471	0,077	0,335	0,446	0,743	0,221	0,215	0,415	0,751
HOMA-IR	r						1	0,299	-0,051	0,028	0,303	0,368	0,261	-0,111	0,031	0,203	0,019	0,222	0,117
	p						.	0,108	0,789	0,884	0,104	0,046*	0,164	0,559	0,871	0,282	0,921	0,237	0,537
CRP	r							1	0,326	-0,007	0,337	0,159	-0,094	0,045	-0,112	0,209	0,07	0,026	-0,041
	p							.	0,079	0,972	0,069	0,403	0,623	0,812	0,557	0,267	0,714	0,892	0,829
SED	r								1	0,195	0,07	0,207	0,093	0,14	-0,262	-0,056	-0,003	-0,34	-0,239
	p								.	0,302	0,714	0,272	0,625	0,46	0,163	0,77	0,987	0,066	0,203
LDL	r									1	0,593	-0,344	-0,007	-0,005	-0,241	-0,075	0,031	0,493	0,524
	p									.	<0,001*	0,063	0,969	0,98	0,199	0,695	0,872	0,006*	0,003*

Tablo 4.21.(Devamı) Kontrol ve ≤ 40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

≤ 40 Kontrol	Karotis	TSH	FT3	FT4	HbA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
TG	r									1	0,059	-0,035	-0,146	-0,226	-0,189	-0,014	0,573	0,560
	p									.	0,757	0,854	0,44	0,23	0,316	0,94	<0,001*	<0,001*
NEU/LYM	r										1	0,172	-0,344	-0,034	-0,09	-0,025	-0,225	-0,18
	p										.	0,363	0,063	0,86	0,637	0,894	0,231	0,342
TPO	r											1	-0,195	-0,065	-0,035	-0,17	-0,18	-0,1
	p											.	0,303	0,731	0,856	0,37	0,34	0,599
NRF2 (ng/ml)	r												1	0,196	0,534	0,574	-0,059	-0,255
	p												.	0,299	0,002*	<0,001*	0,756	0,175
KEAP1 (ng/l)	r													1	0,466	0,382	-0,181	-0,155
	p													.	0,010*	0,037*	0,339	0,414
Sestrin2 (ng/ml)	r														1	0,766	0,039	-0,216
	p														.	<0,001*	0,836	0,252
Sirtuin1 (ng/ml)	r															1	-0,053	-0,2
	p															.	0,78	0,289
Sistolik TA	r																1	0,817
	p																.	<0,001*
Diastolik TA	r																	1
	p																	.

*p<0,05; r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 4. 22 incelendiğinde, KAROTIS ile FT3 ve NRF2 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta kuvvette ilişki olduğu, KAROTIS ile SİSTOLİK TA ve DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, TSH ile HBA1C ve LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta kuvvette ilişki olduğu, TSH ile SED arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette ilişki olduğu, FT3 ile SED arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki olduğu, FT3 ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette ilişki olduğu, HBA1C ile SED arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki olduğu, HBA1C ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette ilişki olduğu, HOMA-IR ile LDL ve TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette ilişki olduğu, CRP ile DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette ilişki olduğu, SED ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta kuvvette ilişki olduğu, LDL ile TG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette ilişki olduğu, NRF2 ile KEAP1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu, NRF2 ile Sestrin2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette ilişki olduğu, NRF2 ile DİASTOLİK TA arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf ilişki olduğu, KEAP1 ile Sestrin2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta kuvvette ilişki olduğu, Sestrin2 ile Sirtuin1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü kuvvetli ilişki olduğu, Sistolik Kan Basıncı ile Diastolik Kan Basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok kuvvetli ilişki olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tablo 4.22. Kontrol ve >40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

>40 Kontrol		Karotis	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	SİSTOLİK TA	DİASTOLİK K TA
KAROTIS	r	1	0,084	-0,536	0,095	-0,369	-0,095	0,034	0,398	-0,204	-0,214	0,01	0,105	-0,538	-0,336	-0,389	-0,068	0,498	0,480
	p	.	0,709	0,010*	0,675	0,091	0,672	0,881	0,066	0,363	0,339	0,965	0,643	0,010*	0,126	0,074	0,765	0,018*	0,024*
TSH	r		1	-0,362	-0,199	-0,501	-0,156	-0,161	0,551	-0,570	-0,101	0,358	-0,345	-0,029	-0,159	0,234	0,364	0,099	0,090
	p		.	0,098	0,376	0,020*	0,487	0,475	0,008*	0,006*	0,654	0,102	0,116	0,899	0,481	0,294	0,096	0,661	0,691
FT3	r			1	0,027	0,325	0,139	0,164	-0,491	0,567	0,198	0,103	0,126	-0,001	-0,119	-0,144	-0,219	-0,129	-0,153
	p			.	0,906	0,140	0,536	0,467	0,020*	0,006*	0,377	0,647	0,577	0,998	0,597	0,523	0,329	0,568	0,496
FT4	r				1	0,003	-0,384	0,262	-0,095	-0,128	-0,276	-0,158	0,219	-0,263	-0,169	-0,29	-0,24	0,203	0,02
	p				.	0,988	0,078	0,239	0,675	0,571	0,214	0,483	0,328	0,238	0,452	0,19	0,282	0,365	0,93
HBA1C	r					1	0,009	0,154	-0,424	0,656	0,274	-0,013	0,257	0,244	0,037	-0,072	-0,179	-0,12	-0,104
	p					.	0,969	0,494	0,049*	<0,001*	0,217	0,955	0,248	0,275	0,87	0,751	0,425	0,594	0,644
HOMA-IR	r						1	-0,057	-0,127	0,502	0,522	0,029	-0,065	0,164	-0,101	-0,037	-0,14	0,082	0,156
	p						.	0,801	0,574	0,020*	0,013*	0,899	0,775	0,467	0,653	0,871	0,535	0,715	0,489
CRP	r							1	-0,018	0,090	0,099	-0,031	0,138	-0,119	-0,097	-0,305	-0,088	0,391	0,530
	p							.	0,938	0,690	0,662	0,890	0,539	0,598	0,667	0,168	0,696	0,072	0,011*
SED	r								1	-0,539	-0,228	-0,125	-0,203	0,044	-0,232	0,181	0,322	0,051	-0,001
	p								.	0,010*	0,307	0,579	0,365	0,847	0,299	0,420	0,145	0,820	0,996
LDL	r									1	0,532	0,163	0,137	0,078	-0,107	-0,121	-0,206	0,127	0,091
	p									.	0,011*	0,468	0,543	0,728	0,636	0,590	0,357	0,573	0,686

Tablo 4.22.(Devamı) Kontrol ve >40 yaş grubundaki bireylerin sayısal değişkenleri arasındaki ilişki

>40 Kontrol		KAROTIS	TSH	FT3	FT4	HBA1C	HOMA-IR	CRP	SED	LDL	TG	NEU/LYM	TPO	NRF2	KEAP1	Sestrin2	Sirtuin1	Sistolik TA	Diastolik TA
TG	r										1	0,126	-0,126	0,299	0,078	0,247	0,188	0,116	0,159
	p										.	0,576	0,577	0,177	0,728	0,268	0,402	0,608	0,479
NEU/LYM	r										1	0,139	-0,333	-0,33	0,017	0,058	0,338	0,356	
	p										.	0,537	0,130	0,133	0,940	0,799	0,124	0,104	
TPO	r										1	-0,137	-0,209	-0,150	0,009	0,168	0,118		
	p										.	0,543	0,350	0,504	0,970	0,455	0,602		
NRF2 (ng/ml)	r										1	0,461	0,613	0,381	-0,309	-0,438			
	p										.	0,031*	0,002*	0,08	0,162	0,042*			
KEAP1 (ng/l)	r										1	0,563	0,365	-0,202	-0,198				
	p										.	0,006*	0,095	0,367	0,376				
Sestrin2 (ng/ml)	r										1	0,778	-0,140	-0,264					
	p										.	<0,001*	0,533	0,235					
Sirtuin1 (ng/ml)	r										1	0,086	-0,076						
	p										.	0,702	0,737						
Sistolik TA	r										1	0,886							
	p										.	<0,001*							
Diastolik TA	r										1								
	p										.								

***p<0,05**; r: Spearman Korelasyon Katsayısı

5. TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditi, otoimmün bir süreç sonucunda tiroid bezinin harabiyetiyle karakterizedir. Bez yıkımı ilerledikçe hipotiroidi gelişir ve buna bağlı olarak TSH düzeyleri yükselir. Literatürde de Hashimoto'lu hastalarda TSH değerlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu sıkça bildirilmiştir. Bu durum, bezin yeterli tiroid hormonu üretememesi sonucu hipofizin kompansevar olarak TSH salınımını artırmasıyla açıklanır(82). Graves'te ise tablo tam tersidir. Otoantikorlar (TRAb) tiroidi sürekli uyarak hipertiroideye neden olur. Bu durumda serbest T3 ve T4 yükselirken, TSH geri besleme mekanizmasıyla baskılanır. Bu nedenle çalışmamızda da en düşük TSH değerinin Graves grubunda olması beklenen bir bulgudur(83). Aksoy ve ark. (2019), Hashimoto hastalarında TSH'nın kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu rapor etmiştir(84). Bahn Chair et al. (2011), Graves hastalarında TRAb etkisiyle TSH'nın baskılandığını ve genellikle <0.1 mIU/L düzeyinde seyrettiğini vurgulamıştır(85). Çalışmamızdaki TSH dağılımı (Hashimoto > Kontrol > Graves) hem klinik pratikte hem de literatürdeki mevcut bulgularla uyumludur.

Graves hastalığında otoantikorlar (TRAb) tiroidi sürekli uyarır, bu da serbest T3 ve T4 hormonlarının yükselmesine neden olur. T3 genellikle en belirgin şekilde artan hormondur; hatta "T3 toksikozu" adı verilen tabloda T4 normal sınırlarda iken T3 belirgin yükselebilir(83). Çalışmamızdaki bulgu, Graves grubunda T3'ün en yüksek çıkmasıyla bu mekanizma ile tam uyumludur. Hashimoto hastalarında tiroid bezi hasarına bağlı olarak hormon sentezi azalır. Hastalığın erken dönemlerinde veya subklinik evrede T3 ve T4 düzeyleri normal sınırlarda seyredebilir. Ancak ilerleyen evrelerde T3 de düşme eğilimindedir(82). Çalışmamızdaki bulguda, Hashimoto grubunun T3 değerlerinin Graves'ten düşük olması, hasta grubunun büyük bölümünün ötiroid veya subklinik hipotiroid fazda olduğunu düşündürür, bu literatürle uyumlu bir sonuçtur. Bahn Chair et al. (2011), Graves hastalarında T3 ve T4 artışının tipik bulgu olduğunu, özellikle T3'ün tanısal açıdan daha hassas olabileceğini belirtmiştir (85). Biondi ve Cooper (2008), Hashimoto hastalarının erken evrede ötiroid olabileceğini, bu nedenle T3 düzeylerinin normal sınırlarda seyredebileceğini rapor etmiştir(86). Çalışmamızdaki T3 sıralaması (Graves >

Haşimoto / Kontrol) Graves'in hipertiroid mekanizmasıyla uyumlu olup, Hashimoto hastalarının çoğunun ötiroid/subklinik evrede olduğuna işaret etmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunda ve graveste HOMA-IR Hashimoto hastalarına göre daha yüksek bulunmuş. Bu, beklenenden farklı bir sonuç olup metabolik parametreler ile otoimmün sürecin ilişkisini tartışmaya değer kılıyor.Çoğu çalışmada Hashimoto tiroiditinde özellikle subklinik hipotiroidi varlığında HOMA-IR ve insülin direncinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir.Örneğin, Okan ve ark. çalışmada, subklinik hipotiroid (SCH) ve ötiroid bireylerde HOMA-IR, TSH, anti-TPO ve LDL düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuç kısmı, SCH grubunda insulin direnci ve LDL/anti-TPO artışı olduğunu belirtmektedir.

Buna karşın bazı çalışmalarda, tedavi edilen veya erken evredeki Hashimoto olgularında insülin direncinde anlamlı fark saptanmamış, yani kontrollerle benzer veya daha düşük değerler bildirilebilmiştir. Örneğin; Amouzegar ve arkadaşlarının (2015) ötiroid bireylerde gerçekleştirdiği çalışmada, anti-TPO pozitifliği (Hashimoto otoimmünitesi) ile HOMA-IR arasında anlamlı bir fark olmadığı rapor edilmiştir, bu da Hashimoto'da insülin direncinin her zaman yükselmeyebileceğini göstermektedir(87).

Sawicka ve arkadaşları (2010) Çocuk ve ergen grubunda yapılan çalışmada, tedavi edilmemiş Graves' hastalarının HOMA-IR düzeylerinin, Hashimoto ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. HOMA-IR değerleri sırasıyla Graves $\approx 7,3 \pm 1,2$ vs. kontrol $\approx 3,0 \pm 0,3$; $p<0,03$. Bu sonuç, Graves'te insülin direncine dair güçlü bir gösterge sunar(88). El Demellawy (2013) ın çalışmasında HOMA-IR hem hipertiroidi (1.68 ± 0.27) hem hipotiroidi (3.56 ± 0.57) gruplarında kontrol grubuna (1.33 ± 0.25) göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). Bu da her iki uç tiroid fonksiyon bozukluğunda metabolik düzensizlik yaşandığını göstermektedir(89).

Çalışmamızda HOMA-IR'ın kontrol ve graves grubunda daha yüksek çıkması, Hashimoto grubunun tedaviyle ötiroid durumda bulunması veya kontrol grubundaki bireylerde yaş, obezite, yaşam tarzı gibi ek faktörlerin insulin direncini artırmasıyla açıklanabilir. Bu nedenle bulgumuz, literatürdeki heterojen sonuçlarla uyumlu olarak değerlendirilebilir. Genel eğilim Hashimoto'da insülin direncinin

arttığı yönünde olsa da, özellikle yaş ve metabolik özellikler ayırt edici rol oynamaktadır.

Otoimmün tiroiditlerin ötiroid evresinde bile total kolesterol ve LDL-C düzeylerinde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir. Özellikle Cengiz ve ark. (2021) çalışmasında, otoimmün tiroiditi olan ötiroid hastalarda LDL düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(90). Ayrıca, subklinik hipotiroidi durumunda da LDL-C düzeylerinde artış/olağandışı yüksek seviyeler raporlanmıştır; bu duruma Rizos ve ark. (2011) değinmiştir(91). Duntas, 2018, Hipotiroidide LDL reseptörlerinin (LDLR) azalması ve LDL'in karaciğerde tutulma hızının düşmesi sonucunda LDL-C düzeylerinin yükseldiğini, LDLR mRNA'sındaki % 50'ye yakın düşüşü vurgular(92).

Graves hastalarında, hipertiroidi durumunda LDL-reseptör ekspresyonu artar, bu da karaciğerin LDL'i daha fazla alarak LDL-C seviyelerinin azalmasına yol açar(93). Bununla birlikte, Graves hastalarına yönelik antitiroid ilaç tedavisi sonrası yapılan izlem çalışmaları, total kolesterol ve LDL-C düzeylerinde anlamlı artışlar olduğunu göstermiştir; bu durum, gizli dislipidinin tedavi sonrası yüzeye çıkması olarak yorumlanır(93). Çalışmamızdaki bulgular literatürü desteklemektedir.

Çalışmamızda Anti-TPO antikor düzeyleri her iki otoimmün grup (Hashimoto ve Graves) için kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti; özellikle Hashimoto'da Anti-TPO'nun daha yüksek olması, Hashimoto'nun otoimmün süreçte daha baskın ve tiroid hasarına yönelik olduğunu gösteren literatürle de uyumludur. Çalışmalarda Anti-TPO'nun istatistiksel sıklığının Hashimoto'da % 90'ın üzerinde, Graves'te ise yaklaşık %75 olduğu rapor edilmektedir(82). Ali ve ark. (2025) çalışmasında da Hashimoto grubunda Anti-TPO düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir(94).

Çalışmamızda, toplam hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında NLR açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak alt grup analizinde 35 yaş üzerindeki bireylerde, sağlıklı kontrol grubunda NLR'nin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgu, literatürde Hashimoto tiroiditi hastalarında kontrol grubuna göre NLR'nin artış gösterdiğini rapor eden çalışmalarla (Aktaş, 2017; Bilge, 2019) farklılık göstermektedir. Aynı şekilde, Graves hastalarında NLR'nin kontrol grubuna kıyasla ya daha yüksek (Kim, 2020) ya da daha düşük (Turan, 2019) bulunduğunu

bildiren çalışmalar da mevcuttur. Dolayısıyla literatürdeki heterojen sonuçlar, yaş faktörü, hastalık evresi, tedavi durumu ve immünolojik değişkenlerin etkisini düşündürmektedir. Ayrıca Graves oftalmopatisi olan alt gruplarda NLR'nin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (Szydelko, 2020). Bizim çalışmamızda gözlenen 35 yaş üzerindeki kontrol grubunda yüksek NLR sonucu, yaşlanmayla birlikte immün sistemdeki değişikliklere bağlı olarak nötrofil baskınlığının artmasıyla açıklanabilir. Bu bağlamda, NLR'nin tek başına otoimmün tiroiditlerin ayırıcı tanısında sınırlı bir değer taşıdığı, ancak yaş ve fenotipik farklılıklar dikkate alındığında inflamasyonun yansımaları açısından yardımcı bir parametre olabileceği sonucuna varılabilir.

Verilerde KAROTİS intima media kalınlığının kontrol grubunda Graves'e göre daha yüksek olması beklenen "inflamasyon-ateroskleroz artışı" kalıbının dışında bir bulgu olarak görünüyor. Bu durum; tiroid hormon durumu/tedavisi, lipid profili ve kan basıncı gibi kovaryatların etkisi veya ölçümün teknik/operatör kaynaklı değişkenliğiyle ilişkili olabilir. Özellikle tiroid fonksiyonları ile damar sertliği arasındaki ilişki çift yönlü ve karmaşıktır; redoks-tiroid eksenini ve metabolik parametreler (örn. LDL, insülin direnci) araya girebilir (61,69). Bu nedenle karotis intima media kalınlığı ölçümündeki farklar için çok değişkenli düzeltmeler (yaş, cinsiyet, SBP/DBP, LDL/TG, HOMA-IR, TSH/FT4) ve gerekirse alt grup analizleri önerilebilir; kontrol grubundaki daha yüksek değerlerin açıklanmasında bu yaklaşım daha sağlıklı olacaktır.

Çalışmamızda Hashimoto grubunda hem NRF2 hem de onun düzenleyicisi KEAP1'in sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük bulunması, tiroidde redoks-homeostazın bozulduğunu ve antioksidan yanıtın yetersiz kaldığını düşündürmektedir. NRF2, oksidatif stres sensörü olarak geniş bir antioksidan transkripsiyon programını yönetir; KEAP1 ile kurduğu tiol-duyarlı denge üzerinden hücresel savunmayı koordine eder (52,56). Tiroid fizyolojisinin redoks bağımlılığı ve tiroid hormonlarının oksidatif stresle çift yönlü ilişkisi dikkate alındığında, bu düşüklükler Hashimoto tiroiditinde kronik inflamasyonun antioksidan eksenini baskıladığı bir tabloya işaret eder (19,61,69). Hashimoto'da SIRT1 düzeylerinin de kontrol grubundan daha düşük saptanması, SIRT1'in immün yanıtta NF- κ B ve T-hücre polarizasyonu üzerindeki baskılayıcı etkilerinin zayıfladığına, dolayısıyla otoimmüniteyi sürdüren proinflamatuvar tonun arttığına işaret eder (9,10).

Sestrin2, p53/FoxO ile indüklenen, ROS'ı sınırlayan ve NRF2 aktivasyonuna köprü kurabilen bir stres yanıt proteini olup; Hashimoto'da Sestrin2'nin kontrol grubuna göre düşük bulunması, beklenen kompensatuvar artışın gerçekleşmediğini ya da sistemik dolaşımda "tükenme/yer değiştirme" paternini düşündürmektedir (66,71,72). Çalışmamızdaki iç korelasyonlar da bu eksen uyumunu destekler niteliktedir: Hashimoto grubunda NRF2'nin KEAP1, Sestrin2 ve SIRT1 ile pozitif birlikteliği, literatürde tanımlanan çapraz konuşmanın (Keap1-Nrf2-Sestrin-Sirt1) klinik yansıması olarak görülebilir (52,57).

Graves hastalarında NRF2 düzeylerinin Hashimoto'ya göre daha da düşük olması, hipertiroid dönemde artan metabolik hızın ve tirojenik ROS üretiminin, antioksidan yanıtı daha belirgin baskıladığı bir fenotipe işaret edebilir (61,69). KEAP1'in de kontrol grubundan düşük olması, tiol-duyarlı Keap1-Nrf2 sensörünün bütün olarak "zayıf tonlu" çalıştığını ve Graves'te antioksidan programın devreye girme kapasitesinin azaldığını düşündürür (52,56). SIRT1 ve Sestrin2'nin kontrol grubuna kıyasla düşük saptanması; bir yandan immün regülasyonun (SIRT1-NF- κ B eksen) baskılanmasıyla otoimmün uyarının sürdürülmesi, diğer yandan da mTOR–otofaji–ROS kontrolünde Sestrin2 aracılı koruyucu frenin yetersiz kalması olasılıklarını güçlendirir (9,10,66,71,72). Nitekim Graves alt analizlerinde NRF2'nin KEAP1, Sestrin2 ve SIRT1 ile anlamlı ve orta-kuvvetli pozitif korelasyon göstermesi, literatürde tanımlanan moleküler eşgüdümle uyumludur; bu da eksenin bütün bileşenlerinin birlikte "kısık" çalıştığı bir antioksidan yetersizlik paternini destekler (52,57).

KEAP1–NRF2 sistemi, tiol-kimli sensör yapısıyla oksidatif stres altında NRF2'yi stabilize ederek antioksidan/genomik savunmayı aktive eder; endokrin doku ve özellikle tiroide bu eksen, hormon sentezi sırasında ortaya çıkan fizyolojik ROS'un güvenli sınırlar içinde tutulması için kritiktir (52,56,61). Çalışmamızda hem Hashimoto hem de Graves gruplarında KEAP1 ve NRF2 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla düşük olması, kronik inflamasyon/otoimmünite bağlamında "hipo-NRF2" fenotipine işaret eder; bu durum antioksidan transkripsiyonel programın zayıf çalıştığını ve redoks dengesizliğinin hastalık patobiolojisine katkıda bulunabileceğini düşündürür (19,51). Ayrıca Nrf2 ekseninin farmakolojik/yaşam tarzı ile hedeflenebilir olması (ör. Nrf2 uyarıcıları, tiol-redoks

koruyucular, diyet/egzersizle endojen Nrf2 tonunun artırılması) gelecekte OİT'lerde tamamlayıcı bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir; ancak bu öneriler prospektif çalışmalarla test edilmelidir (52,70,54).

Çalışmamızda KEAP1 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubunda en yüksek, Hashimoto ve Graves hastalarında ise belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür. Bu durum, KEAP1'in fizyolojik koşullarda NRF2'nin sitoplazmada tutulmasını sağlayarak oksidatif stres yanıtını baskıladığı, ancak otoimmün tiroiditlerde bu düzenleyici mekanizmanın bozulduğunu düşündürmektedir. Özellikle immün aracılı tiroid hasarında, KEAP1'in azalması ile birlikte NRF2'nin aktivasyon paterninin değişmesi literatürde daha önce de vurgulanmıştır (12, 18, 24).

Bulgularımızda NRF2 düzeyleri kontrol grubunda en yüksek, Hashimoto'da orta düzeyde, Graves'te ise en düşük olarak saptanmıştır. Bu basamaklı azalma, otoimmün süreç ilerledikçe oksidatif stres regülasyonunun bozulduğunu düşündürmektedir. NRF2'nin tiroid hücrelerinde antioksidan yanıt genlerini aktive ederek hücreyi oksidatif hasardan koruduğu bilinmektedir (15, 21). Ancak Graves hastalığında en düşük düzeylerin gözlenmesi, hem artmış otoimmün uyarının hem de yüksek tiroid hormon sentezinin yarattığı oksidatif yükün bu koruyucu mekanizmayı aşırı derecede baskıladığını göstermektedir (19, 22).

Çalışmamızda SIRT1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda, otoimmün tiroid hastalıkları (Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı) olan gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu durum, otoimmün sürecin yol açtığı kronik inflamasyon ve oksidatif stresin SIRT1 ekspresyonunu baskıladığı yönündeki hipotezle uyumludur. Literatürde de benzer sonuçlar bildirilmiştir. Sarumarı ve ark. (2016), SIRT1 aktivitesinin otoimmün tiroid hastalıklarının klinik özellikleriyle ilişkili olduğunu ve düşük SIRT1 düzeylerinin hastalık şiddetini artırabileceğini belirtmiştir(7). Choi ve ark. (2017) ise SIRT1'in inflamatuvar sitokinlerin üretimini baskıladığını, bu nedenle azalmış SIRT1'in otoimmün tiroiditlerde inflamasyonu artırabileceğini rapor etmiştir(8). Graves hastalığı özelinde Tao ve ark. (2023), SIRT1 azalmasının immün disregülasyonla ilişkili olabileceğini göstermiştir(9). Bizim bulgularımız da bu literatürle uyumludur. Kontrol grubunda SIRT1 düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olması, sağlıklı bireylerde antioksidan savunma ve immün regülasyonun daha etkin çalıştığını düşündürmektedir. Buna karşılık

Hashimoto ve Graves gruplarında düşük düzeyler, otoimmün inflamatuvar sürecin baskın olduğunu ve antioksidan mekanizmaların yetersiz kaldığını göstermektedir.

Çalışmamızda Sestrin2 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunda Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalarına kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu bulgu, otoimmün tiroid hastalıklarında oksidatif stres yanıtının bozulduğunu ve antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığını göstermektedir. Tiroid özelinde yapılan az sayıda çalışmada da, otoimmün tiroiditlerde SESN2 yanıtının heterojen seyrettiği bildirilmiştir. Örneğin, oksidatif stresle tetiklenen inflamatuvar yanıtta SESN2 ekspresyonu artsa da, kronik süreçte koruyucu etkinliğin yeterli olmadığı ve hastalık progresyonuna engel olamadığı ifade edilmiştir(95). Bizim bulgularımızda SESN2'nin kontrol grubunda daha yüksek olması, sağlıklı bireylerde antioksidan savunmanın daha etkin işlediğini düşündürmektedir. Hashimoto ve Graves gruplarında düşük SESN2 düzeyleri, kronik inflamasyonun bu yanıtı baskıladığı veya yetersiz kıldığına işaret edebilir. Bu durum, SESN2'nin yalnızca pasif bir yanıt proteini olmadığını, aynı zamanda otoimmün sürecin seyrini etkileyebilecek aktif bir düzenleyici olabileceğini ortaya koymaktadır. Verilerimiz literatürdeki az sayıda olan çalışmalara paralellik göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada otoimmün tiroid hastalıkları (Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı) olan bireylerde oksidatif stres, immün yanıt ve metabolik parametreler birlikte değerlendirilmiştir.

SIRT1, Sestrin2 ve KEAP1/NRF2 düzeyleri, hasta gruplarında sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuş; bu durum otoimmün süreçlerde antioksidan savunmanın baskılandığını göstermektedir.

TSH, T3 ve T4 farklılıkları, hastalıkların hormonal profillerini yansıtarak klinik seyir ile uyumlu bulunmuştur.

HOMA-IR, LDL ve Anti-TPO antikor düzeyleri, otoimmün gruplarda metabolik risk ve immün aktivitenin göstergeleri olarak anlamlı sonuçlar vermiştir.

Karotis intima-media kalınlığı (CIMT) ise çalışmamızda kontrol grubunda otoimmün tiroid hastalıklarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, CIMT'nin yaşla ilişkili olduğunu ve kontrol grubunun yaş ortalamasının daha yüksek olmasının sonucu olabileceğini göstermektedir.

Sonuçlarımız, otoimmün tiroid hastalıklarının yalnızca tiroid hormon düzensizlikleriyle sınırlı olmadığını; aynı zamanda oksidatif stres, immün yanıt değişiklikleri, metabolik bozukluklar ve vasküler etkiler ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu biyomarkerların, hastalık aktivitesi ve prognozun izlenmesinde potansiyel olarak kullanılabileceği; ancak daha geniş örneklemle yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Kısaca, bulgularımız OİT'lerde (Hashimoto ve Graves) SIRT1–SESTRİN2–KEAP1/NRF2 antioksidan ekseninin dolaşımsal düzeyde “düşük tonlu” seyrettiğini; bunun da literatürde tanımlanan immün-redoks düzensizliğiyle uyumlu olduğunu gösteriyor (9,10,19,51,52,54,56,61,66,69,70,71,72,). Bu eksen, hastalık aktivitesinin izlenmesi ve gelecekte hedefe-yönelik yaklaşımlar açısından araştırmalara yön gösterecektir.

SIRT1'in immün-inflamatuvar sinyaller üzerindeki baskılayıcı/düzenleyici etkileri (9–12), SESTRİN2'nin AMPK–mTOR–otofaji üzerinden stres uyumundaki merkezi konumu (16,66,67,71–73) ve KEAP1–NRF2 ekseninin tiroid-özellik antioksidan savunma programındaki düğüm rolü (52,59,61,62) birlikte

düşünüldüğünde, çalışmamızın imzası hem biyobelirteç temelli izlem hem de yolak-hedefli müdahaleler açısından hipotez üreten bir zemin sağlar. Özellikle NRF2'nin farmakolojik aktivasyonu veya KEAP1 etkileşiminin modülasyonu, SIRT1 aktivatörlerinin immün dengeyi destekleyici potansiyeli ve SESTRIN2/AMPK-mTOR eksenine yönelik stratejiler, prospektif ve kontrollü çalışmalarla test edilmelidir. Bununla birlikte örneklem büyüklüğü ve kesitsel tasarım gibi sınırlılıklar, nedensellik çıkarımlarında temkinli olmayı gerektirir; daha geniş kohortlarda, antikor düzeyleri, hastalık süresi ve tedavi yanıtı ile çok değişkenli ilişkilendirmeler bu eksenlerin klinik belirleyiciliğini netleştirecektir.

Geleceğe Yönlük Öneriler

Otoimmün tiroid hastalıklarının takibinde yalnızca tiroid hormon düzeyleri değil, aynı zamanda oksidatif stres belirteçleri (SIRT1, Sestrin2, KEAP1/NRF2) de dikkate alınmalıdır. Bu biyomarkerlar, hastalık aktivitesi ve prognozun değerlendirilmesinde ek bilgi sağlayabilir.

Metabolik riskin değerlendirilmesi önemlidir. Hashimoto tiroiditinde LDL düzeylerindeki artış ve insülin direncindeki değişiklikler, kardiyometabolik riskin erken dönemde saptanması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle otoimmün tiroid hastalarının rutin takiplerinde lipid profili ve insülin direnci parametreleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Karotis intima-media kalınlığı (CIMT) kontrol grubunda daha yüksek saptanmış olup, yaş faktörünün vasküler sertlik üzerinde belirgin etkisi olduğu görülmüştür. Bu bulgu, özellikle ileri yaş grubundaki sağlıklı bireylerde de kardiyovasküler taramaların önemini vurgulamaktadır.

Anti-TPO antikor düzeyleri, hem Hashimoto hem de Graves hastalarında belirgin yüksekliği nedeniyle, otoimmün sürecin rutin değerlendirilmesinde güvenilir bir parametre olarak kullanılmaya devam etmelidir.

Daha geniş örneklemle yapılacak prospektif çalışmalarla, bu biyomarkerların klinik karar süreçlerinde (örneğin prognoz belirleme, tedaviye yanıtı öngörme) kullanılabilirliği araştırılmalıdır.

Araştırmacılara Öneriler:

Daha geniş örneklem grupları: Çalışmamız tek merkezli ve sınırlı sayıda hasta ile yapılmıştır. Daha geniş hasta popülasyonlarını kapsayan çok merkezli çalışmalar, bulguların genellenebilirliğini artıracaktır.

Uzun süreli takip: Çalışmamız kesitsel tasarıma sahip olduğundan, biyomarker değişikliklerinin hastalık seyri üzerindeki nedensel ilişkisi net değerlendirilememiştir. Prospektif, uzun süreli takip çalışmaları ile bu biyomarkerlerin prognoz ve tedaviye yanıt üzerindeki rolleri daha iyi anlaşılabilir.

Genetik ve moleküler analizler: SIRT1, Sestrin2 ve KEAP1/NRF2 yolaklarının genetik polimorfizmlerle ilişkisi ve bu genetik farklılıkların hastalık riskini nasıl etkilediği gelecekte araştırılmalıdır.

Tedavi ile ilişkili değişiklikler: Özellikle tiroid hormon replasmanı veya antitiroid tedavi alan hastalarda, bu biyomarkerların tedavi öncesi ve sonrası düzeylerinin karşılaştırılması, biyomarkerların tedavi yanıtını öngörme potansiyelini ortaya çıkarabilir.

Kardiyometabolik risk faktörleriyle entegrasyon: LDL, HOMA-IR ve karotis intima-media kalınlığı gibi parametrelerin biyomarker düzeyleriyle birlikte değerlendirilmesi, otoimmün tiroid hastalıklarında kardiyovasküler riskin daha doğru öngörülmesini sağlayabilir.

Multidisipliner yaklaşım: Gelecek çalışmalarda endokrinoloji, immünoloji, kardiyoloji ve moleküler biyoloji alanlarının birlikte yer aldığı multidisipliner projeler, otoimmün tiroid hastalıklarının sistemik etkilerini daha kapsamlı şekilde ortaya koyacaktır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, hasta ve kontrol gruplarının sayısı görece azdır ve araştırma tek merkezde yürütülmüştür. Bu durum, elde edilen sonuçların farklı popülasyonlara genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Ayrıca çalışma kesitsel tasarıma sahip olduğundan, biyomarker düzeyleri ile hastalık seyri, prognoz veya tedavi yanıtı arasındaki nedensel ilişkiler değerlendirilememiştir.

Kontrol ve hasta gruplarının yaş ortalamaları arasında farklılık olması, özellikle karotis intima-media kalınlığı (CMT) gibi yaşla doğrudan ilişkili parametrelerin yorumlanmasında sınırlayıcı olmuştur. Bununla birlikte, hastaların

tedavi geçmişleri ve kullanılan ilaçların etkileri de biyomarker düzeylerini etkilemiş olabilir; bu faktörler tümüyle homojen şekilde kontrol edilememiştir.

Çalışmamızda Anti-TPO, TRAb, CRP ve sedimentasyon gibi immünolojik ve inflamatuvar parametreler değerlendirilmiştir. Ancak IL-6, TNF- α gibi sitokinler ve diğer otoantikörler dahil edilmemiştir. Bu nedenle immünolojik aktivitenin tüm yönleriyle ortaya konması mümkün olmamıştır. Ayrıca biyomarker ölçümleri tek bir kit ve yöntem ile yapılmıştır; kullanılan metodolojinin sınırlılıkları sonuçların farklı çalışmalardaki verilerle kıyaslanmasını zorlaştırabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız anlamlı bulgular ortaya koysa da, bu sonuçların daha geniş örneklemelerle, prospektif ve çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Hu X, Shen Y, Tian R, et al. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:1020709.
2. Majety P, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
3. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):391-397.
4. Ralli M, D'Aguanno V, Fiore M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev*. 2020;19(10):102649.
5. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047):906-918.
6. Antonelli A, Ragusa F, Elia G, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):101387.
7. Sarumaru M, Inoue N, Hisamoto Y, et al. Association between functional SIRT1 polymorphisms and the clinical characteristics of patients with autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*. 2016;49(5):329-337.
8. Choi SH, Kim JH, Park KS. SIRT1 regulates inflammatory pathways in autoimmune thyroid diseases. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:4151936.
9. Tao Z, Wu J, Cai G, et al. Sirtuin family in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1186231.
10. Wolfson RL, Saxton RA, Shen K, et al. Sestrin2 is a leucine sensor for the mTORC1 pathway. *Science*. 2016;351(6268):43-48.
11. Helvacı Çelik F, Hocaoglu Ç. Major Depresif Bozukluk' Tanımı, Etyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi*. 2016;6(1):51-66.
12. Shin BY, Cho IJ, Ki SH, et al. Nrf2-ARE pathway regulates induction of Sestrin-2 expression. *Free Radic Biol Med*. 2012;53(4):834-841.

13. Shrestha J, Chhetri RB, Paudel KR, et al. Antioxidant genes in cancer and metabolic diseases: Focusing on Nrf2, Sestrin, and heme oxygenase 1. *Int J Biol Sci.* 2024;20(12):4888-4907. doi:10.7150/ijbs.98846.
14. Zimta A-D, Irimie A, Magdo L, et al. The Role of Nrf2 Activity in Cancer Development and Progression. *Cancers (Basel).* 2019;11:1755.
15. Kumar A, Shaha C, DD. Sestrins: Darkhorse in the regulation of mitochondrial health and metabolism. *Mol Biol Rep.* 2020;47(10):8049-8060.
16. Miyazaki K, Sakaguchi M. The Role of Oxidative Stress in Thyroid Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(7):661.
17. Kwak HJ, Kim HS. The role of oxidative stress and Nrf2 in thyroid diseases. *Free Radic Biol Med.* 2017;112:S97.
18. Thanas C, Chartoumpekis DV, Renaud CO, et al. The Keap1/Nrf2 Signaling Pathway in the Thyroid-2020 Update. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(11):1082.
19. Masters PA, Simons RJ. Clinical use of sensitive assays for thyroid-stimulating hormone. *J Gen Intern Med.* 1996;11(2):115-127.
20. Brent G, Larsen PR, Davies TF, et al. Hipotiroidizm ve Tiroidit. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Endokrinoloji Ders Kitabı.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p.377-409.
21. İliçin G ÜS, Biberoğlu K, Akalın S, et al. İç Hastalıkları cilt 2. Ankara: Güneş Kitapevi; 2nd ed. p.2217-2219.
22. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, et al., editors. Çeviri editörü: Sağlıkler Y. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri.* İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004:2060-2075.
23. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1097–1142.
24. Yau WW, Singh BK, Lesmana R, et al. Thyroid hormone (T3) stimulates brown adipose tissue activation via mitochondrial biogenesis and MTOR-mediated mitophagy. *Autophagy.* 2019;15(1):131-150.
25. Silvestri E, Lombardi A, Goglia F. Thyroid hormones as molecular determinants of thermogenesis. *Acta Physiol Scand.* 2005;184(4):265-283.
26. Khalil B, Rosani A, Warrington SJ. Fiziyoloji, Katekolaminler. *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.

27. Öztürk et al. Hypoxia and decreased ventilatory response to hypercapnia have been demonstrated in patients with hypothyroidism. 2019.
28. Snyder R, Reddy R. Mechanism of action of thyroid hormones on erythrocyte 2,3-diphosphoglyceric acid synthesis. *J Clin Invest.* 1970.
29. Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK. Erythropoiesis and erythropoietin in hypo- and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40:211-220.
30. İlkılıç et al. Evaluation of Anemia Frequency and Types in Hypothyroidism. *DMJ.* 2022.
31. Pustorino S, Calipari G, Pustorino E, et al. Interazioni funzionali tra tiroide e motilità gastrointestinale [Thyroid-intestinal motility interactions summary]. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2004;50(4):305-315. PMID: 15788986.
32. Pustorino S, Calipari G, Foti M, et al. Thyroid–intestinal motility interactions summary. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2004;50:305-315.
33. Shafer RB, Bond JH, PR. Gastrointestinal transit in thyroid disease. *Gastroenterology.* 1984;86(5 Pt 1):852-855. PMID: 6706068.
34. Galliford TM, Murphy E, Williams AJ, et al. Effect of thyroid hormone status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? *Minerva Endocrinol.* 2005;30:237-246.
35. Müller MJ, Seitz HJ. Thyroid hormone action on intermediary metabolism Part I: respiration, thermogenesis and carbohydrate metabolism. *Klin Wochenschr.* 1984;62:11-18.
36. Kuria JG, Amayo A. Prevalence of anti-thyroid antibodies in patients with primary thyroid disorders. *East Afr Med J.* 2008;85(9):459-462.
37. Rajput RB, Sarita, Ghosh S, et al. Gebelikte tiroid belirtileri: Hindistan Tiroid Derneği'nin fikir birliği beyanı. *Tiroid Araştırma ve Uygulaması.* 2021;18(3):s89-110.
38. Spencer CA. Tiroid Hormonu ve İlgili Maddelerin Analizi. In: Feingold KR, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Updated 3 Jul 2025.

39. Clarke NJ, Reitz RE, ZY. A novel mass spectrometry-based assay for the accurate measurement of thyroglobulin from patient samples containing antithyroglobulin autoantibodies. *J Investig Med*. 2012;60(8):1157-1163..
40. Persoon AC, Wilde J, Kema IP, et al. Clinical utility of an automated immunochemiluminometric thyroglobulin assay in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem*. 2006;52(4):686-691.
41. Elisei R, Luchetti F, Di Coscio G, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):163-168.
42. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(6):751-755.
43. Bednarczuk T, Schima W, Zettinig G, et al. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2021;10(4):269-284.
44. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1552-1565.
45. Slatosky J, Wahba H, SB. Thyroiditis: Differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2000;61(4):1047-1052.
46. Shah SS, Patel BC. Tiroid Göz Hastalığı. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Updated 22 May 2023.
47. Hussain YS, Allahabadia A, Balasubramanian SP, et al. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. *Endocrine*. 2017;56(3):568-578.
48. Burch HB, Bednarczuk T, Cooper DS, et al. Management of thyroid eye disease: a Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Eur Thyroid J*. 2022;11(6):e220189.
49. Davies TF, Latif R, Nagayama Y, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):52.
50. Günes F, Asık M, Altun B, et al. Carotid intima-media thickness and neutrophil/lymphocyte ratio in patient with overt and subclinical hypothyroidism. *Eur J Intern Med*. 2013;24:e107.

51. Bilir C, Gökosmanoglu F, Caliskan M, et al. Regression of the Carotid Intima Media Thickness by Propylthiouracil Therapy in Graves' Hyperthyroidism. *Am J Med Sci*. 2012;343(4):273-276.
52. Aktas G, Dikbas O, Erkol H, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2017;63(12):1065-1068.
53. Onalan E, Dönder E. Neutrophil and platelet to lymphocyte ratio in patients with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Acta Biomed*. 2020;91(2):310-314. doi:10.23750/abm.v91i2.8592.
54. Li R, Zhu H, JZ. Regulation of Nrf2 Signaling. *React Oxyg Species (Apex)*. 2019;8(24):312-322. PMID: 31692987; PMCID: PMC6830569.
55. Yamamoto M, Motohashi H, KT. The KEAP1-NRF2 System: a Thiol-Based Sensor-Effector Apparatus for Maintaining Redox Homeostasis. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1169-1203. doi:10.1152/physrev.00023.2017.
56. Chartoumpekis DV, Habeos IG, Sykiotis GP, et al. Emerging roles of Keap1/Nrf2 signaling in the thyroid gland and perspectives for bench-to-bedside translation. *Free Radic Biol Med*.
57. Rojo de la Vega M, Zhang DD, CE. NRF2 and the Hallmarks of Cancer. *Cancer Cell*. 2018;34(1):21-43. doi:10.1016/j.ccell.2018.03.022.
58. Song MY, Chun KS, Kim EH, LD. The Role of NRF2/KEAP1 Signaling Pathway in Cancer Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4376. doi:10.3390/ijms22094376. PMID: 33922165; PMCID: PMC8122702.
59. Zgorzynska E, Walczewska A, DB. An Overview of the Nrf2/ARE Pathway and Its Role in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9592. doi:10.3390/ijms22179592. PMID: 34502501; PMCID: PMC8431732.
60. Dinkova-Kostova AT, Kazantsev AG, KR. The role of Nrf2 signaling in counteracting neurodegenerative diseases. *FEBS J*. 2018;285(19):3576-3590.
61. Suzen ST, Profumo E, Buttari B, et al. Nörodejeneratif Bozukluklarda Nrf2'nin Önemli Rolü: Terapötik Stratejiler İçin Yeni Bir Yol. *İlaçlar*. 2022;15:692.
62. Baiskhanova DS, H. Pankreas Kanseriinde Mitokondriyal Fonksiyon ve Ferroptozisin Düzenlenmesinde Nrf2'nin Rolü. *Antioksidanlar*. 2024;13:696.

63. Matana A, Chartoumpekis DV, Renaud CO, et al. Rare and common genetic variations in the Keap1/Nrf2 antioxidant response pathway impact thyroglobulin gene expression and circulating levels, respectively. *Biochem Pharmacol.* 2020;173:113605.
64. Ziros PG, Georgakopoulos-Soares I, Psarias G, et al. Transcriptomic profiling of the response to excess iodide in Keap1 hypomorphic mice reveals new gene-environment interactions in thyroid homeostasis. *Redox Biol.* 2024;69:10.
65. Ziros PG, Habeos IG, Chartoumpekis DV, et al. NFE2-Related Transcription Factor 2 Coordinates Antioxidant Defense with Thyroglobulin Production and Iodination in the Thyroid Gland. *Thyroid.* 2018;28(6):780-798.
66. Santos LR, Durães C, Ziros PG, et al. Interaction of Genetic Variations in NFE2L2 and SELENOS Modulates the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid.* 2019;29(9):1302-1315.
67. Wang T, Abeysekera IR, Iqbal U, et al. Activation of the Nrf2-Keap1 Pathway in Short-Term Iodide Excess in Thyroid in Rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:4383652.
68. Paşa M, Eid AH, Eid AA, et al. Sestrin2: Yeni Bir Biyobelirteç ve Terapötik Hedef Olarak. *Oksidatif Tıp ve Hücre Uzun Ömür.* 2017;2017:3296294.
69. Rhee SG, Sue Goo, SHB, et al. The antioxidant function of sestrins is mediated by promotion of autophagic degradation of Keap1 and Nrf2 activation and by inhibition of mTORC1. *Free Radic Biol Med.* 2015;88:205-211.
70. Zahid MA, Raïq H, Parray A, et al. Sestrin2 as a Protective Shield against Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4880.
71. Zhang LL, Ding K, Liao SS, et al. Sestrin2 reduces ferroptosis via the Keap1/Nrf2 signaling pathway after intestinal ischemia-reperfusion. *Free Radic Biol Med.* 2024;214:115-128.
72. Videla LA, Riquelme B, Fernández J, et al. Thyroid Hormone-Induced Expression of the Hepatic Scaffold Proteins Sestrin2, β -Klotho, and FRS2 α in Relation to FGF21-AMPK Signaling. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018;126(3):182-186. doi:10.1055/s-0043-115533. PMID: 28895643.

73. Qu N, Huang N, Zhang K, et al. Calycosin induces autophagy and apoptosis via Sestrin2/AMPK/mTOR in human papillary thyroid cancer cells. *Front Pharmacol.* 2022;13:1056687.
74. Gong L, Wang Z, Zhang Z, et al. Sestrin2 as a Potential Target for Regulating Metabolic-Related Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12.
75. Kishimoto Y, Momiyama Y, KK. The Protective Role of Sestrin2 in Atherosclerotic and Cardiac Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1200.
76. Wu Q, Zhang TN, Chen HH, et al. Sağlık ve hastalıkta sirtuin ailesi. *Sig Transduct Target Ther.* 2022;7:402.
77. Shi Y, Shen H-M, Gopalakrishnan V, et al. Epigenetic Regulation of Autophagy Beyond the Cytoplasm: A Review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology,* 2021 ; 9:675599.
78. Thakran S, Attia RR, Hori RT, et al. Role of sirtuin 1 in the regulation of hepatic gene expression by thyroid hormone. *J Biol Chem.* 2013;288(2):807-818.
79. Suh JH, Sieglaff DH, Zhang A, et al. SIRT1 is a Direct Coactivator of Thyroid Hormone Receptor $\beta 1$ with Gene-Specific Actions. *PLoS One.* 2013;8(7):e70097.
80. Xu QY, Wang XL, Peng YF. Hypothyroidism induced by propylthiouracil decreases sirtuin1 content in rat heart. *J Lab Precis Med.* 2017;2.
81. Wei X, Tan J, Gao H, et al. Sirtuin 1'in, p53 sinyal yolunun düzenlenmesi yoluyla doğuştan hipotiroidili sıçanlarda beyin gelişimindeki rolü. *Biyomühendislik.* 2022;13(4):9455–9466.
82. Kaur J, Jialal I. Hashimoto Tiroiditi. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Updated 9 Feb 2025.
83. Girgis CM, Wall JR, CB. Current concepts in Graves' disease. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011;2(3):135-144. doi:10.1177/2042018811408488.
84. Akamizu T, Ahmed SF, Anawalt B, et al. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
85. Bahn Chair RS, Cooper DS, Garber JR, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid

- Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593-646. doi:10.1089/thy.2010.0417. PMID: 21510801.
86. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76-131.
87. Garduño-Garcia J, Camarillo Romero E, Loe Ochoa A, et al. Tiroid fonksiyonu, diyabet geliştirme risk faktörleri olan sağlıklı ergenlerde insülin direnci belirteçleriyle ilişkilidir. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:16.
88. Sawicka B, Szalecki M, Wysoka J, et al. Relationship between metabolic parameters and thyroid hormones and the level of gastric peptides in children with autoimmune thyroid diseases. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(4):345-354. doi:10.1515/jpem.2010.055. PMID: 20583539.
89. El Demellawy H, El Feky MA, Shoier RA, et al. Hipertiroidizm ve hipotiroidizmde insülin direncinin patogenezi için yeni bir bakış açısı. *Egypt J Intern Med*. 2013;25:191-195.
90. Cengiz H, Varim C, Tamer A, DT. The effect of Thyroid Autoimmunity on Dyslipidemia in patients with Euthyroid Hashimoto Thyroiditis. *Pak J Med Sci*. 2021;37(5):1365-1370.
91. Rizos CV, Liberopoulos EN, EM. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:76-84.
92. Duntas LH, Brenta G. The Effect of Thyroid Disorders on Lipid Levels and Metabolism. *Med Clin (Barc)*. 2012;96(2):269-281.
93. Wisnu W, Nafrialdi N, Pemayun TG, et al. Graves Hastalığında Anti-tiroid İlaçların Lipoproteinler ve İnsülin Direnci Üzerindeki Etkileri: Rastgele Klinik Bir Çalışma. *J Lipid Atheroscler*. 2024.
94. Ali R, Mahana NA, Mahdi AAH, et al. T3, T4 ve TSH ile birlikte anti-TPO ve anti-TSHR antikorları, Hashimoto hastaları için tanısal bir eğri sergilemiştir. *JoBAZ*. 2025;86:32.
95. Lee JH, Park EJ, Birse R, et al. Sestrin as a feedback inhibitor of TOR that prevents age-related pathologies. *Science*. 2010;327(5970):1223-1228.

